

Diplomarbeit

**Detektion des neuropathischen Schmerzens am
Tiermodell**

eingereicht von

Manuel Alber

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

unter der Anleitung von

Dr. med. univ. Michael Schörghuber
Priv. Doz. Dr. med. univ. Geza Gemes

Graz, am 17.02.2017

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 17.02.2017

Manuel Alber eh

Danksagungen

Mein Dank gilt an dieser Stelle an Primarius Doz. Dr. med. univ. Geza Gemes, Dr. med. univ. Michael Schörghuber, Univ. Ass. Mag. Dr. Alexander Avian für den Zeitaufwand und die gute Betreuung. Herzlichen Dank für die Hilfe bei der Diplomarbeit an Lina Larsson, Dr. Antonia Bainschab und BA Theresa Meusburger.

Besonderer Dank gilt meiner Familie, die mich während des gesamten Studiums bedingungslos unterstützt und gefördert, sowie dieses Studium ermöglicht haben.

Hier sei mein Bruder Fabian namentlich erwähnt, der mir neben Rat und Tat auch zu später Stunde stets beiseite steht.

Meiner Freundin Nina möchte ich einen Dank aussprechen, die mir die letzte Zeit des Studiums versüßte.

Meine Freunde Mathias, Fabian, Antonia, Sabrina, Christoph und Stefan, die nicht nur in schwierigen Phasen während des Studiums mir beiseite standen. Durch euch werden die Jahre des Studiums unvergessen bleiben.

Meinen größten Respekt an Hartmann Stragenegg sowie Dr. Roland de Bosio.

Herzlichen Dank an das Anatomische Institut Graz für die einzigartige Möglichkeit durch das Demonstrieren meine Kenntnisse zu vertiefen.

Nicht zuletzt ein Dank der Medizinischen Universität Graz.

Zusammenfassung

Hintergrund:

Der neuropathische Schmerz ist eine häufige posttraumatische und postoperative Komplikation über dessen Pathogenese bis jetzt wenig bekannt ist. Als Teil eines größeren Projektes untersucht diese Arbeit die Möglichkeiten der Detektion von neuropathischen Schmerzverhalten am Rattenmodell. Ziel dieser Arbeit ist die Unterscheidung von hyperalgetischer Schmerzreizantwort zu physiologischer Schmerzreaktion am Rattenmodell.

Methoden:

In der Interventionsgruppe wurden männliche Sprague-Dawley Ratten einer spinalen Nervenligatur (SNL) unterzogen, bei der der fünfte und sechste Spinalnerv ligiert und durchtrennt wurden. Ratten in der Kontrollgruppe erhielten nur Narkose und einen Hautschnitt. Zwischen dem 10. und 21. Postoperativen Tag wurden die Ratten zwei mal einem Test unterzogen, im Zuge dessen die Tiere mit einer 20G Spinalanästhesienadel in der Mitte der Hinterpfoten stimuliert wurden. Es wurde so viel Kraft aufgewandt, dass die Haut eingedellt, jedoch nicht durchstoßen wurde. Ein simples Zurückziehen der Pfote wurde als normal gewertet. Eine komplexe Antwort auf den Schmerzstimulus, wie das Lecken der Pfote und Schütteln wurde als neuropathische Schmerzantwort gewertet (Hogan et al., 2004, Rigaud et al., 2011).

Ergebnisse:

Von den 106, einer SNL-Operation unterzogenen Ratten, entwickelten 38,2% ein hyperalgetisches Verhaltensmuster. Die durchschnittliche Rate von hyperalgetischen Reaktionen bei SNL-operierten Tieren im ersten postoperativen Test war 11%, beim zweiten postoperativen Test 12%.

Diskussion:

Hierorts wurden 38,2% der SNL-unterzogenen Ratten als hyperalgetisch eingestuft. Dies ist mit den Ergebnissen von vorherigen Studien in den USA (Gemes et al., 2009, Hogan et al., 2004, McCallum et al., 2006, Rigaud et al., 2011) vergleichbar. Dies deutet darauf hin, dass die Generierung des neuropathischen Schmerzens und Detektion dieses Schmerzmodells stabil und reproduzierbar sind.

Abstract

Background:

Neuropathic pain is a global clinical burden and its genesis is not completely understood yet. In order to understand the genesis of neuropathic pain, a further investigation of the neuronal cells as transmitter and conductor of this sort of pain is needed. The aim of this thesis is the distinction between hyperalgesic pain response behavior from physiological pain response in rats.

Methods:

The rats were randomly divided into two groups, whereof one was subjected to a spinal nerve ligation (SNL)-surgery, where the fourth and the fifth spinal nerve are ligated and cut. The control group underwent anesthesia and skin incision only. Within the 10. to 21. postsurgical-day the rats underwent a test procedure on two separate days where pressure with a 20G spinal needle was applied to the center of the paw in order to indent the skin without penetrating it. This provokes a noxious mechanical stimulation and evokes a simple withdrawal of the paw or a complex motor response in which case the rat licks and shakes the paw after the noxious stimulus (Hogan et al., 2004, Rigaud et al., 2011), which has been determined to indicate hyperalgesic neuropathy.

Results:

Out of 106 SNL rats, 38.2% showed a hyperalgesic response. The average hyperalgesic response rate was 11% on the first post-surgical examination and 12% on the second.

Discussion:

The results of 38.2% of hyperalgesic responses in SNL-rats in relation to 0% reaction of the SS-rats showed a significant difference between the two groups. The results are comparable with preceding studies (60%) (Gemes et al., 2009, Hogan et al., 2004, McCallum et al., 2006, Rigaud et al., 2011). This demonstrates that it is possible to detect hyperalgesic responses in SNL-rats. Further, it shows that with this procedure a stable and reliable pain model for neuropathic pain in rats can be created.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	ii
Zusammenfassung.....	iii
Abstract	iv
Inhaltsverzeichnis.....	v
Glossar und Abkürzungen	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Tabellenverzeichnis	viii
1 Einleitung	9
2 Grundlagen	12
2.1 Schmerz als Begriff	12
2.2 Nozizeptiver Schmerz	12
2.3 Psychogener Schmerz	13
2.4 Neuropathischer Schmerz	14
2.4.1 Unterscheidung nozizeptiver und neuropathischer Schmerz	15
2.4.2 Schmerzbegriffe im Rahmen der neuropathischen Schmerzen.....	19
2.4.3 Symptomatik bei neuropathischem Schmerz	21
2.4.4 Diagnostik.....	23
2.4.4.1 Die Quantitativ sensorische Testung (QST).....	23
2.4.4.2 Hautbiopsie	23
2.4.4.3 Laser evozierte Potenziale (LEP)	24
2.4.5 Therapie.....	25
2.5 Somatosensible Schmerzbahnen	27
2.5.1 Die Bahn des sensiblen anterolateralen Systems.....	27
2.5.2 Die Bahn des medialen lemniskalen Systems.....	29
2.5.3 Intrazelluläre Signalübertragung in der Nervenzelle.....	31
2.6 Schmerz am Tiermodell	32
2.6.1 Generierung des neuropathischen Schmerzes am Tiermodell	32
2.6.2 Detektion des neuropathischen Schmerzens am Tiermodell.....	34
3 Forschungsfrage.....	36
4 Material und Methoden.....	37
4.1 Studiendesign.....	37
4.2 Die Tiere.....	37
4.1 Der Eingriff	38
4.2 Die Testdurchführung	39
4.2.1 Vorbereitungsphase	39
4.2.2 Testungsvorrichtung.....	39
4.2.3 Testprocedere	40
5 Ergebnisse	41
6 Diskussion.....	43
7 Literaturverzeichnis	47
8 Anhang	51

Glossar und Abkürzungen

ALS – Anterolaterales System

CCI – Chronic Compression Injury

DGN – Deutsche Gesellschaft für Neurologie

HS - Hinterstrang

MLS – Mediales Lemniskales System

MZ – Messzeitpunkt

NS – Neuropathischer Schmerz

PSL - Partial Sciatic Nerve Injury

SAS – Sensibles anterolaterale System

SNL – Spinal Nerve Ligation

SS – Skin Sham

SSNRI – Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

TCA – Trizyklische Antidepressiva

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1- aus Renatus Cartesius, De Homine Figuris 1662.....	12
Abbildung 2 - Pathologische Reaktionsmuster bei Neuropathien, bearbeitet aus (Böcker, 2008).....	15
Abbildung 3 – Flussdiagramm, Diagnose neuropathischer Schmerz (DGN, 2017) Quelle: http://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2012/Abb.-61.1_big.gif	18
Abbildung 4 – Verlauf der Bahn des sensiblen anterolateralen Systems, aus (Trepel and Dalkowski, 2015)	28
Abbildung 5 – Verlauf der Bahn des Hinterstrang- oder medialen lemniskalen Systems, aus (Trepel and Dalkowski, 2015).....	30
Abbildung 6 - Aufrechterhaltung und Funktion des Ca ²⁺ Gradienten der Zelle aus (Clapham, 2007).....	31
Abbildung 7 - Modell der Spinalnervenligation von L5 und L6 aus (Kim and Chung, 1992).....	33
Abbildung 8 - Ratte auf Versuchsvorrichtung, Gemes G.....	40
Abbildung 9 - Hyperalgetische Ratten im prä- und postoperativen Test, SS und SNL Gruppen.	41
Abbildung 10 - Positive Testung auf Hyperalgesie im chronologischen Verlauf.....	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 – Unterschiede zwischen nozizeptiven und neuropathischen Schmerz, übersetzt und modifiziert aus (Schestatsky and Nascimento, 2009).....	17
Tabelle 2 - Abstufungen nach (Treede et al., 2008) übersetzt von (DGN-Diagnostik, 2017)	18
Tabelle 3 – Pathologische Reizantworten aus (Henss, 2015).....	21

1 Einleitung

Der neuropathische Schmerz ist ein Erkrankungsbild dessen Pathogenese und pathologischen Grundlagen noch nicht restlos geklärt ist, was angesichts der Häufigkeit und der schwierigen Behandlung als problematisch anzusehen ist. Über die Häufigkeit dieses Leidens ist hier eine Studie aus Frankreich zu erwähnen, die zeigt, dass knapp 7% der Bevölkerung mittleren Alters (50-64 Jahre) einem über 3 Monate andauernden chronischen neuropathischen Schmerz ausgesetzt sind (Bouhassira, 2008).

Diese Erkrankung stellt nicht nur eine erhebliche Verminderung der Lebensqualität der betroffenen PatientInnen dar, sondern beeinflusst auch deren Arbeitsfähigkeit. Die sozioökonomische Komponente ist nicht unerheblich, da laut einer internationalen Studie (McDermott et al., 2006) 43% der untersuchten neuropathischen SchmerzpatientInnen im Schnitt rund 5,5 Arbeitstage im Monat bedingt durch den Schmerz der Arbeit fern bleiben mussten. Ein weiterer Faktor ist die erhöhte Frequenz an Arztbesuchen, so besuchten 83% der PatientInnen mit der höchsten EQ-5D (Standardisiertes Messinstrument für die Lebensqualität auf die Gesundheit bezogen (EuroQol, 2017)) Schmerzeinstufung, im Zeitraum der Studie, öfter als einmal pro Monat einen Facharzt oder eine Fachärztin bezüglich ihrer Schmerzen. Im Vergleich hierzu besuchten 66% des PatientInnenguts mit der niedrigsten EQ-5D Schmerzeinstufung öfter als einmal pro Monat einen Facharzt.

Dieser Schmerzzustand ist meistens sehr lange persistent, 42.8% der PatientInnen beklagen eine Schmerzdauer von über 36 Monaten (McDermott et al., 2006).

Patientinnen und Patienten mit neuropathischem Schmerz sind also regelmäßig beim Arzt oder bei der Ärztin und beklagen trotz ärztlicher Betreuung Schmerzen, die in Summe eine große Lebensqualitätsminderung und eine Beschränkung im Alltag bedeuten (McDermott et al., 2006).

Allein in Deutschland leiden 6% der Bevölkerung unter neuropathischen Schmerzen, das sind in Summe in etwa 5 Millionen Menschen. Laut Deutschem Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (DFNS) werden rund 20% von diesem PatientInnenkollektiv nicht ausreichend oder unzureichend therapiert. Dies erklärt auch, dass im Laufe von 10 Jahren neuropathische SchmerzpatientInnen im Schnitt 8 Mal den Arzt oder die Ärztin wechseln und durchschnittlich in dieser Zeit 72 Tage stationär im Krankenhaus verbringen (DFNS).

In der Studie „The burden of neuropathic pain: results from a cross-sectional survey“ (McDermott et al., 2006) wird erstmals eine Beschreibung über die demographische Verteilung und Prävalenz des neuropathischen Schmerzens in Europa veröffentlicht.

Beobachtete Größen sind Altersverteilung, Geschlecht, Arbeitsstatus, Gesellschaftsschicht und die jeweilige Therapie. Da das beobachtete Patientengut von 602 Patienten aus Frankreich (103), Deutschland (202), Italien (41), Niederlande (58), Spanien (95) und aus Großbritannien (103) besteht, kann es als repräsentativ für Europa gesehen werden.

Von den beobachteten, unter neuropathischem Schmerz leidenden, PatientInnen sind 49,8% über 65 Jahre und 50,2% zwischen 18-64 Jahre. Interessant ist, dass scheinbar keine genderspezifischen Unterschiede vorliegen (Frauen 50,4%, Männer 49,6%). Am häufigsten betroffen sind pensionierte PatientInnen (50,5%), vollzeitbeschäftigte PatientInnen (13,8%) und Hausfrauen/Hausmänner mit (13,8%). StudentInnen bilden hier mit 0,5% eher die Ausnahme.

Weiteres lässt sich beobachten, dass die häufigsten Ursachen der Neuropathie die diabetische Neuropathie (23,3%), postherpetische Neuropathie (14,0%), und die Trigeminalneuralgie (13,6%) sind. Die posttraumatische Neuropathie wird mit einer Häufigkeit von (12,1%) angeführt.

Weiteres sei erwähnt, dass der neuropathische Schmerz eine klinische Beschreibung und keine Diagnose ist, wenngleich auch von „diagnostiziertem“ neuropathischen Schmerz gesprochen wird (IASP, 2016).

Die therapeutische Strategie hängt stark von der zugrundeliegenden Ursache des neuropathischen Schmerzens ab. Die deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN, 2017) beschreibt in ihren Leitlinien für pharmakologisch nicht interventionelle Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen diverse Therapiestrategien sowie Therapieziele. Die Ausschöpfung der kausalen und kurativen Therapie, der zugrundeliegenden Ursache, sollte dabei laut Leitlinie im Vordergrund stehen, wie zum Beispiel die Neurolyse bei Engpasssyndromen sowie optimale Diabeteseinstellung und Risikointervention bei diabetischer Neuropathie. Als realistisches Therapieziel sind hier „die Schmerzreduktion von 30-50%, sowie Verbesserung der Schlafqualität, Verbesserung der Lebensqualität, Erhaltung der sozialen Aktivität und sozialen Beziehungsgefüges sowie die Erhaltung der Arbeitsfähigkeit.“ angeführt (DGN, 2017). Allein die geringe realistische Schmerzreduktion von maximal 50% zeigt, dass die therapeutischen Interventionsmöglichkeiten bislang nur

geringe Erfolge erzielen können. Um jedoch neue Strategien gegen den neuropathischen Schmerz entwickeln zu können, bedarf es eines besseren pathophysiologischen Verständnisses der Entstehung und Entwicklung dieses Phänomens.

Dieses Projekt untersucht die Grundlagen und Pathogenese des neuropathischen Schmerzes. Da diese Studie die Nervenzellen aus den Spinalganglien untersucht und dies bei menschlichen Patientinnen und Patienten nur begrenzt möglich ist, wurde am Rattenmodell geforscht. Die Evaluierung, ob ein Tier einen neuropathischen Schmerz entwickelt hat oder nicht, ist Zielsetzung dieser Arbeit.

2 Grundlagen

2.1 Schmerz als Begriff

Der Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebsschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird (IASP, 2016).

Dieser kann pathogenetisch in den somatogenen, den neuropathischen und den psychogenen Schmerz unterteilt werden (Waldvogel, 2013).

2.2 Nozizeptiver Schmerz

Ist der Schmerz körperlich bedingt, wird er als somatogen oder physiogener Schmerz bezeichnet. Er kann noch weiter unterteilt werden in somatischen und viszeralen Schmerz. Diese weitere Unterscheidung wird heute teilweise ersetzt durch nozizeptive Schmerzen, da sowohl somatische als auch viszerale Schmerzen durch Nozizeptoren aktiviert werden (Waldvogel, 2013).



Abbildung 1- aus Renatus Cartesius, *De Homine Figuris* 1662

Der nozizeptive Schmerz ist eine essenzielle Funktion des Nervensystems. Er entsteht durch Schaden von nicht neuronalem Gewebe und wird über die Nozizeptoren aktiviert (IASP,

2016). Die Hauptaufgabe des nozizeptiven Schmerzens ist die Erhaltung der körperlichen Unversehrtheit und Vermeidung vor weiterem Schaden des Organismus. Er entsteht durch Stimulation der chemischen, elektrischen, mechanischen oder thermischen Nozizeptoren. Die Reizweiterleitung erfolgt über die afferenten sensiblen Anteile der peripheren Nervenfasern. Es gibt die schnellen myelinisierten A- δ - und die relativ langsameren unmyelinisierten C-Fasern (Standring, 2015).

Die Notwendigkeit des Schmerzens zeigt ein Ausfall desselben, wie zum Beispiel beim Congenital Insensitivity to Pain (kongenitale Schmerzunempfindlichkeit). Menschen mit solch einer Erkrankung verletzen und verstümmeln sich unwillentlich, da der physiologische Schutzmechanismus Schmerzen – Gefahr – Vermeidung fehlt beziehungsweise stark reduziert ist. Eine 2013 neu entdeckte funktionserhöhende Mutation im SCN11A-Gen, welches für die spannungsabhängigen Kaliumkanäle kodiert, liegt in vielen Fällen von Congenital Insensitivity to Pain zu Grunde (Phatarakijirund et al., 2016).

2.3 Psychogener Schmerz

Der psychogene Schmerz hat den Ursprung der körperlichen Schmerzen in der Psyche der PatientInnen. Die Schmerzen werden physisch empfunden, wenngleich auch keine physische Ursache zugrunde liegt. Verursacht durch Stress, Trauer, Ärger, Wut, Kränkungen, Beleidigungen und Konflikten kann es zu körperlich empfundenen Schmerzzustände kommen (Studt and Petzold, 1999). Da das Hauptaugenmerk der Arbeit jedoch am neuropathischen Schmerz liegt, möchte ich hier auf weiterführende Literatur verweisen (Studt and Petzold, 1999).

2.4 Neuropathischer Schmerz

Als neuropathisch werden Schmerzen bezeichnet, die auf eine Dysfunktion oder Läsion des peripheren oder zentralen Nervensystems zurückzuführen sind. Es wird je nach Lokalisation der Genese zwischen periphere und zentrale Neuropathien unterschieden. Zentrale Neuropathien haben als Kausalität eine Läsion im zentralen Nervensystem, häufigste Ursachen sind zerebrale Infarkte oder Multiple Sklerose. Periphere Neuropathien haben im Gegenzug ihren Ursprung im peripheren Nervensystem. Diese können wiederum in fokale, multifokale oder generalisierten Neuropathien unterteilt werden. Als Beispiel hierfür sind postoperative und diabetische Polyneuropathien zu nennen (IASP, 2016).

Des Weiteren kann der neuropathische Schmerz anhand der Genese unterschieden werden:

Traumatisch: Posttraumatisch, postoperativ;

Nicht Traumatisch: Vaskuläre Neuropathien, interstitielle Neuropathien, hereditäre Neuropathien, entzündliche Neuropathien, immunpathologisch bedingte Neuropathien, metabolische Neuropathien und toxische Neuropathien;

(Böcker, 2008)

Sind Entzündungsreaktionen für die Nervenveränderungen verantwortlich spricht man von einer Neuritis. Der Unterschied zwischen einer degenerativen Neuropathie und einer Neuritis ist nicht immer möglich (Böcker, 2008).

Häufig wird im Zusammenhang mit dem neuropathischen Schmerz ein Untergang von Nervenfasern beobachtet. Die Läsion, welche dem neuropathischen Schmerz zugrunde liegt, wird primär durch ein Trauma, eine Vaskulitis oder einen viralen Infekt ausgelöst, kann aber auch sekundär durch diverse neurotoxische Noxen zum Nervenfasernuntergang (Waller'sche-Degeneration) führen. Diese Veränderung findet sich bei dem peripheren neuropathischen Schmerz meistens. Segmentale Schädigungen des Nervensystems (Demyelinisierung) können auch zu axonalen Schädigungen führen und umgekehrt. Diese pathologischen Veränderungen können ineinander übergehen und in Kombination zum totalen Untergang der Fasern führen (Waller'sche-Degeneration) (Böcker, 2008).

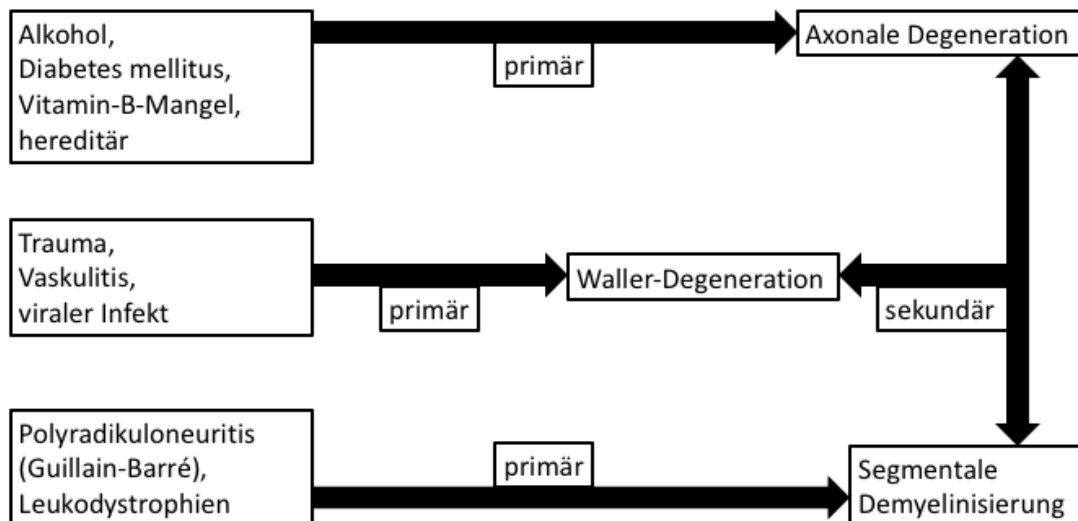


Abbildung 2 - Pathologische Reaktionsmuster bei Neuropathien, bearbeitet aus (Böcker, 2008).

Neuropathien können nach Manifestation weiteres in Mononeuropathie (einzelne Nerven), Polyneuropathie (mehrere Nerven) oder autonome Neuropathie (vegetative Nerven) unterteilt werden. Bei der Mononeuritis multiplex hingegen beobachtet man einen sprunghaften und wechselhaften Befall der Nerven. Betrifft die Erkrankung vorwiegend die Nervenwurzeln, so spricht man von Radikulopathien und Radikuloneuropathien (in Addition eine distale Läsion) (Böcker, 2008).

Dieses häufige Leiden stellt ein häufiges klinisches Problem dar, da die Patienten nicht nur einen großen Einschnitt in ihrer Lebensqualität erleben, sondern der Schmerz seine eigentliche Schutzfunktion verliert (Nickel et al., 2012).

Der neuropathische oder neurogene Schmerz entsteht durch eine Schädigung, Entzündung oder Fehlfunktion eines Teiles der Neuraxis. Die weitere Unterteilung erfolgt nach Lokalisation der Läsion und wird in periphere, zentrale und gemischte Neuropathien unterteilt (Waldvogel, 2013).

2.4.1 Unterscheidung nozizeptiver und neuropathischer Schmerz

Der nozizeptive Schmerz unterscheidet sich im Wesentlichen vom neuropathischen Schmerz durch seine Entstehung. Während dem nozizeptiven Schmerz eine Verletzung von Gewebsstrukturen zugrunde liegt, die nicht Nervengewebe sind (also

Haut-, Muskel-, Bindegewebe...) und sich in aller Regel nach der Heilungsphase zurückbilden, haben neuropathische Schmerzen ihre Ursache in der Schädigung des peripheren Nerven selbst. Nozizeptive Schmerzen sind meist akut und in ihrem zeitlichen Verlauf durch die Heilung „selbst limitierend“, wo hingegen periphere Läsionen der Nerven eine tendenzielle komplexe Langzeitentwicklung durchlaufen (Schmidt et al., 2011, IASP, 2016).

Es sind jedoch auch neuropathische Schmerzen ohne axonale Schädigung möglich, hier seien die Neuritiden erwähnt. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass durch die lokale Applikation von Entzündungszellen auf intakte Nerven eine temporäre Neuritis induziert wird. Diese entspricht klinisch dem Bild des neuropathischen Schmerzens (Eliav et al., 1999).

Klinisch unterscheidet sich der neuropathische Schmerz durch Schmerzqualität, Schmerzlokalisation und Schmerzdauer vom nozizeptiven Schmerz. Beim neuropathischen Schmerz finden sich meist Beschreibungen wie „brennend, stechend, elektrisierend und zerreißend“ (Waldvogel, 2013).

Der nozizeptive Schmerz wird normalerweise als „gewöhnlicher Schmerz“ empfunden und kann meist gut verbal (im Gegensatz zum neuropathischen Schmerz) beschrieben werden (Schestatsky and Nascimento, 2009).

Tabelle 1 – Unterschiede zwischen nozizeptiven und neuropathischen Schmerz, übersetzt und modifiziert aus (Schestatsky and Nascimento, 2009).

Schmerztypen	Nozizeptiver Schmerz	Neuropathischer Schmerz
Definition	Schmerz wird durch physiologische Aktivierung der Schmerzrezeptoren ausgelöst	Schmerz wird durch eine Läsion oder Dysfunktion des somatosensiblen Systems ausgelöst
Mechanismus	Physiologische Schmerzweiterleitung	Ektopischer Impuls
Lokalisation	Lokaler und ausstrahlender Schmerz	Begrenzt durch das Innervationareal der beschädigten Nervenstruktur
Schmerzsymptomatik	Gewöhnliche Schmerzempfindung (gute verbale Beschreibung der Schmerzen)	Unübliche Schmerzempfindung (schlechte Schmerzbeschreibung)
Therapie	Gute Therapierbarkeit mit konventionellen Analgetika	Schlechte Therapieergebnisse (mit Antidepressiva, Antikonvulsiva)

Da Schmerzen nicht objektiv messbar sind und es keinen einheitlichen Konsens über die Diagnose vom neuropathischen Schmerz gibt, lässt sich der neuropathische Schmerz in der Klinik jedoch nicht immer leicht vom nozizeptiven Schmerz abgrenzen (Schestatsky and Nascimento, 2009).

Aus diesem Grund wurde ein System entwickelt um die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines neuropathischen Schmerzens zu quantifizieren (Treede et al., 2008).

Die genaue Schmerzanamnese des Patienten bildet den Grundpfeiler in der Differenzierung und Diagnosefindung. Eine graduelle Einteilung und Evaluierung ist nach (Treede et al., 2008) in vier Kriterien eingeteilt.

Tabelle 2 - Abstufungen nach (Treede et al., 2008) übersetzt von (DGN-Diagnostik, 2017)

1	Die Schmerzlokalisierung befindet sich in einem neuroanatomisch plausiblen Areal.
2	Die Anamnese ist vereinbar mit einer relevanten Läsion oder Erkrankung des peripheren oder zentralen somatosensorischen Systems.
3	Es findet sich mindestens ein pathologischer Befund innerhalb des neuroanatomisch plausiblen Areals der Schmerzausbreitung.
4	Eine relevante Läsion oder Erkrankung des peripheren oder zentralen somatosensorischen Systems lässt sich mittels mindestens eines Untersuchungsverfahrens nachweisen.

Die Wahrscheinlichkeit eines neuropathischen Schmerzens steigt mit der Anzahl der positiven Kategorien. Neuropathischer Schmerz gesichert (1-4 treffen zu), wahrscheinlich neuropathischer Schmerz (1 und 2 treffen zu und entweder 3 oder 4), möglicher neuropathischer Schmerz (1 und 2 treffen zu, jedoch weder 3 noch 4 sind zutreffend) (Treede et al., 2008).

Die DGN empfiehlt zur besseren Übersicht folgenden Algorithmus:

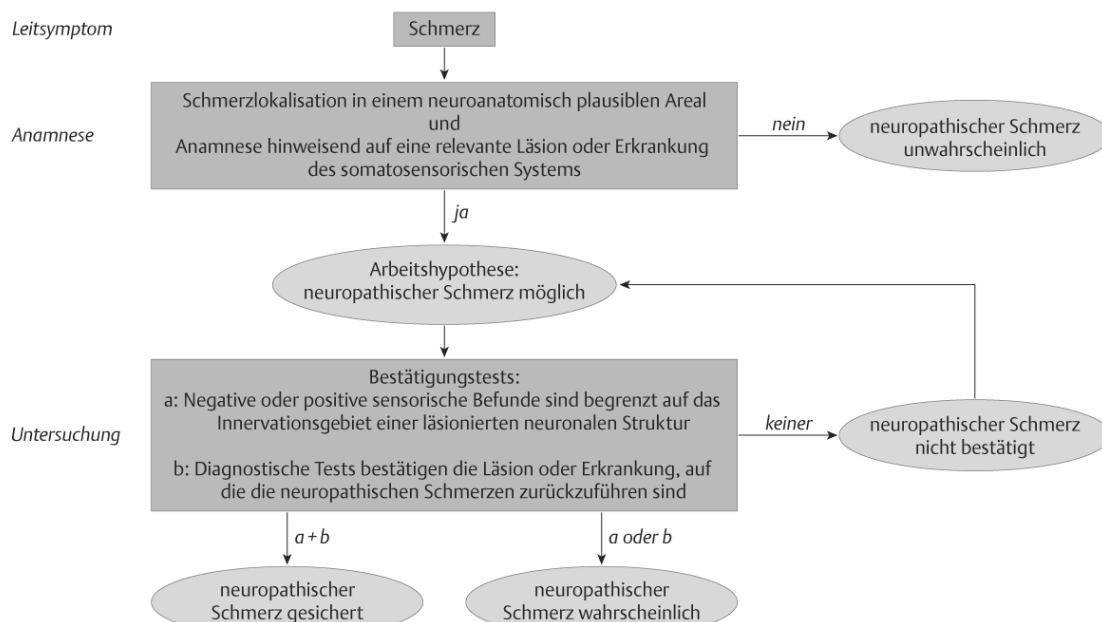


Abbildung 3 – Flussdiagramm, Diagnose neuropathischer Schmerz (DGN, 2017) Quelle: http://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2012/Abb.-61.1_big.gif

Neben den klinischen Untersuchungen und Tests, stehen zur besseren Objektivierbarkeit eine Reihe von apparativen Methoden zum Nachweis einer vorliegenden Pathologie in der afferenten Schmerzleitung zur Verfügung (DGN-Diagnostik, 2017).

2.4.2 Schmerzbegriffe im Rahmen der neuropathischen Schmerzen

Für die bessere Vergleichbarkeit der Schmerz begrifflichkeiten haben sich international die Beschreibungen der International Association for the study of Pain durchgesetzt, diese definiert:

Allodynie:

Unangenehme bis schmerzhaftes Sinneswahrnehmung auf mechanische und thermische Stimuli, die physiologischerweise nicht als schmerzhaft wahrgenommen werden (Waldvogel, 2013). So löst etwa eine leichte Berührung eine vergleichbar nicht physiologische Schmerzreaktion im Organismus hervor (IASP, 2016).

Dysästhesie:

Dysästhesie wird eine abnorme und als unangenehm empfundene Sensation definiert. (Waldvogel, 2013).

Hypalgesie:

Bei der Hypalgesie handelt es sich um eine verminderte Schmerzempfindung (Waldvogel, 2013).

Hyperalgesie:

Die Hyperalgesie ist definiert als erhöhte Schmerzempfindung beim Setzen eines schmerzhaften mechanischen, thermischen oder chemischen Reizes (Waldvogel, 2013). Abzugrenzen hiervon ist die Allodynie, welche als Schmerzreaktion auf einen nicht schmerzvollen Reiz definiert wird (IASP, 2016).

Hypästhesie:

Die Hypästhesie wird als eine verminderte Berührungs- und Schmerzwahrnehmung beschrieben. Im Unterschied zur Hypalgesie ist hier die epikritische Sensibilität betroffen (Waldvogel, 2013).

Hyperästhesie:

Wird eine Überempfindlichkeit auf Berührungsreize, die auch schmerzhaft ist, festgestellt so spricht man von Hyperästhesie. Sie wird den Störungen der epikritischen Sensibilität zugeordnet (Waldvogel, 2013). Die epikritische Sensibilität zählt zu der exterozeptiven Sensibilität, welche über den Hinterstrang (HS) in den primären sensorischen Cortex führt. Hierzu zählen die Druck-, Berührungs- und Tastwahrnehmung. Hierzu gehört die duale Diskrimination (erkennen zweier räumlich verschiedener Reize), Stereogonosie (Gegenstandserkennung durch „ertasten“) sowie die Vibrationswahrnehmung (Trepel and Dalkowski, 2015, Pschyrembel, 2016).

2.4.3 Symptomatik bei neuropathischem Schmerz

Im Zuge der neurologischen Untersuchungen und den Bedside-Tests, werden die vom Schmerz betroffenen Areale untersucht und je nach Erhöhung der Reizantwort (Positivsymptomatik) oder Verminderung der Reizantwort (Negativsymptomatik) den jeweiligen pathologischen Mustern zugeordnet.

Tabelle 3 – Pathologische Reizantworten aus (Henss, 2015).

Symptom	Definition	Untersuchung	Pathologische Antwort
Negativsymptome			
Hypästhesie	Reduzierte Empfindung nicht schmerzhafter Reize	Bestreichen der Haut mit einem Pinsel oder Watteträger	Reduzierte Wahrnehmung
Pallypästhesie	Reduzierte Empfindung eines Vibrationsreizes	Applikation der Stimmgabel über Knochen oder Gelenk	Reduzierte Wahrnehmungsschwelle
Hypalgesie	Reduzierte Empfindung schmerzhafter Reize	Berührung der Haut mit Pin-Prick	Reduzierte Wahrnehmung
Thermhypästhesie	Reduzierte Empfindung eines Warm- oder Kaltreizes	Berührung der Haut mit kalten bzw. warmen Gegenständen (z.B.: Metallrolle 10°C bzw. 45°C)	Reduzierte Wahrnehmung
Spontane Empfindung			
Parästhesie	Nicht schmerzhaft, anhaltende kribbelnde Empfindung	Intensität (1-10), Fläche in cm ²	-
Einschießende Schmerzattacke	Elektrisierende Schocks von Sekunden Dauer	Anzahl pro Zeit, Intensität (0-10), Schwelle	-
Oberflächlicher Schmerz	Schmerzhafte, anhaltende Empfindung, oft brennend	Intensität (1-10), Fläche in cm ²	-

Evozierter Schmerz			
Mechanisch: dynamische Allodynie	Normalerweise nicht schmerzhafter, leichter Reiz auf der Haut löst Schmerz aus	Bestreichen der Haut mit einem Pinsel oder Watteträger	Scharfer, brennender oberflächlicher Schmerz in der primär betroffenen Zone mit Ausdehnung in die umliegenden, gesunden Areale
Mechanisch: statische Allodynie	Normalerweise nicht schmerzhafter leichter statischer Druck auf der Haut löst Schmerz aus	Leichter Fingerdruck auf der Haut	Dumpfer Schmerz in der primär betroffenen Zone
Mechanische punktförmige Allodynie	Normalerweise leicht stechender, nicht schmerzhafter Reiz auf der Haut löst Schmerz aus	Berühren der Haut mit Pin-Prick	Scharfer, stechender oberflächlicher Schmerz in der primär betroffenen Zone mit Ausdehnung in die gesunde Zone
Kälte-Allodynie	Normalerweise nicht schmerzhafter Kaltreiz auf der Haut löst Schmerz aus	Berühren der Haut mit kalten Gegenständen (z.B.: Metallrolle 10°C)	Schmerzhafte oft paradox brennende Temperaturempfindung in der betroffenen Zone
Hitze-Allodynie	Normalerweise nicht schmerzhafter Warmreiz auf der Haut löst Schmerz aus	Berühren der Haut mit warmen Gegenständen (z.B.: Metallrolle 45°C)	Berühren der Haut mit brennender Temperaturempfindung in der primär betroffenen Zone

Um die Testprozeduren zu vereinheitlichen und zu standardisieren, wurde die Quantitative sensorische Testung entwickelt (QST) (DFNS).

2.4.4 Diagnostik

2.4.4.1 Die Quantitativ sensorische Testung (QST)

Die quantitativ sensorische Testung ist ein diagnostisches Verfahren um apparativ und standardisiert das Vorliegen eines neuropathischen Schmerzens zu untersuchen. Sie wurde vom deutschen Forschungsverbund für Neuropathischen Schmerz (DFNS) entwickelt. Eine Testfolge besteht aus 13 Testfolgen, die aus thermischen und mechanischen Stimuli bestehen, dadurch sollen sie die somatosensiblen und nozizeptiven Schmerzbahnen abdecken. Das gesamte Testprozedere ist dennoch subjektiv, da der Test von der Mitarbeit der PatientInnen abhängig ist (Maier et al., 2010, Rolke et al., 2006). Durch den Vergleich der gemessenen Daten mit den Normwerten und dem Körperseitenvergleich kann eine Aussage über eine pathologische Über- oder Unterfunktion auf die jeweiligen Antworten auf die Stimuli getroffen werden. Eine Minderfunktion entspricht so einer Läsion im somatosensiblen System, eine Überfunktion im Gegenzug Allodynie und Hyperalgesie. Um die Befunde systematisch zu verfassen hat sich die LoGa-Klassifikation durchgesetzt. „Lo“ bedeutet Loss, was Negativsymptomatik bedeutet, sowie „Ga“ für Gain, was soviel wie Positivsymptomatik heißt. Ein zusätzlicher Zahlencode von 0-3 legt fest inwieweit eine thermische, mechanische oder Mischsymptomatik vorliegt (Maier et al., 2010).

Es besteht außerdem die Möglichkeit minimalinvasiv mittels Hautbiopsie eine periphere Neuropathie nachzuweisen (Lauria et al., 2010).

2.4.4.2 Hautbiopsie

Mit Hilfe der Fluoreszenzmikroskopie lässt sich am Hautstanzpräparat eine periphere Neuropathie nachweisen. Diese Methode eignet sich vor allem um die Small-Fiber-Neuropathie nachzuweisen. Mittels einer 3 mm im Durchmesser und etwa 3 mm tiefe, 10 cm oberhalb des Malleolus Lateralis entnommenen Haut-Stanz-Biopsie wird die intraepidermiale Nervenfaserdichte der unmyelinisierten C-Fasern bestimmt. Die Werte werden mit Normwerten verglichen (Lauria et al., 2010, DGN-Diagnostik, 2017).

2.4.4.3 Laser evozierte Potenziale (LEP)

Durch auf die Haut applizierte Laserreize, lassen sich Potenzialdifferenzen mittels Standard-EEG ableiten. Fällt ein Potenzial aus, gilt dies als sicheres pathologisches Zeichen. In diesem Fall muss eine Läsion der nozizeptiven Afferenz vorliegen (Haanpaa et al., 2011, Cruccu et al., 2010, DGN-Diagnostik, 2017).

2.4.5 Therapie

Bei der Therapie des neuropathischen Schmerzens ist es besonders wichtig vor dem Einleiten der Therapie die genauen Ziele zu definieren. Zu hoch gesteckte Erwartungen in den Therapieerfolg generieren bei der Patientin oder dem Patienten bei Nichterreichen ein Gefühl der Enttäuschung und können deshalb zur Schmerzverstärkung führen (DGN-Therapie, 2017).

Obwohl durch die medikamentöse Therapie maximal 80% Schmerzreduktion möglich ist, sollte eine Schmerzreduktion von maximal 50% aus obengenannten Gründen als realistisch betrachtet werden (Attal et al., 2010, Dworkin et al., 2010, Finnerup et al., 2010).

Die DGN empfiehlt folgenden Algorithmus für die Therapie (DGN-Therapie, 2017):

1. Diagnosestellung

- sicherer/möglicher neuropathischer Schmerz
- gemischter neuropathisch-nozizeptiver Schmerz
- gegebenenfalls Diagnostik (siehe Leitlinie „Diagnostik neuropathischer Schmerzen“)

2. Kausale Therapieoptionen ausschöpfen

- Falls unzureichend oder nicht unmittelbar verfügbar: medikamentöse Therapie planen (weiter mit 3.)

3. Therapieplanung

- Komorbiditäten berücksichtigen
- Komedikation berücksichtigen
- Unverträglichkeiten berücksichtigen

4. PatientInneninformation

- Therapieziele formulieren und mitteilen
- verwendete Medikamente bestimmen und dem Patienten, der Patientin deren Einsatz als Analgetika erklären (Compliance!, insbesondere bei Antidepressiva)
- Nebenwirkungen erklären und Interaktionen vermeiden
- Kriterien für Wirksamkeit und Unwirksamkeit (Therapiedauer, Titration) mitteilen

5. Pharmakotherapie

- Wahl: Trizyklische Antidepressiva (TCA), selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI), Antikonvulsivum (Ca-Kanal) oder Capsaicin-Pflaster, Lidocain-Pflaster

- bei starken Schmerzen beziehungsweise Notwendigkeit eines schnellen Wirkeintritts: Indikationsprüfung für zusätzliche Opioidgabe
- bei gemischtem neuropathischen-nozizeptiven Schmerz: Erwägen einer Kombinationstherapie aus Nichtopioidanalgetikum/Opioid mit TCA, SSNRI, Antikonvulsivum oder topischem Therapeutikum

6. Therapieverlauf

- Schmerzreduktion auf < 3 NRS (numerische Rating-Skala; 0 = keine Schmerzen, 10 = maximal vorstellbarer Schmerz): Monotherapie fortführen, ggf. Indikation für Kombinationstherapie prüfen
- Schmerzreduktion um > 30 %, aber Schmerzintensität > 4 NRS: Kombination mit einem Medikament unter 4.
- Schmerzreduktion < 30 % und Schmerzintensität > 4 NRS: Medikament am ehesten unwirksam → Medikamentenwechsel
- Kontrolle der Nebenwirkungen (z. B. Laborkontrolle, EKG, Hautinspektion)
- falls Therapie unzureichend, Überweisung in ein Schmerzzentrum prüfen

7. Therapieende

- Studiendaten zur Bestimmung des Zeitpunkts für eine Dosisreduktion liegen nicht vor. Im Verlauf einer suffizienten Therapie kann eine langsame und schrittweise Dosisreduktion versucht werden.

(DGN-Therapie, 2017)

2.5 Somatosensible Schmerzbahnen

Das somatosensible Bahnsystem wird durch Schmerzqualität und Verlauf in ein sensibles anterolaterales System (SAS) und ein Hinterstrang (HS) beziehungsweise mediales lemniskales System (MLS) unterteilt. Während das SAS Schmerz- Temperatur-, grober Druck- und Tastempfindung weiterleitet, sind die Bahnen des HS für die Fortleitung für feine Berührungen, Vibrations- und Lagewahrnehmungen verantwortlich (Trepel and Dalkowski, 2015).

2.5.1 Die Bahn des sensiblen anterolateralen Systems

Diese Bahn ist für die Schmerz-, Temperatur- sowie die grobe Druck- und Tastempfindung verantwortlich. Diese beginnt bei den Sinnessensoren in der Cutis. Der Impuls wird von dem 1. sensiblen Neuron ins Hinterhorn des Rückenmarks weitergeleitet, dort wird es auf das 2. sensible Neuron umgeschaltet. Unmittelbar nach der Umschaltung wechselt das Neuron auf die kontralaterale Seite, wo es in Form des Tractus spinothalamicus bis ins Gehirn führt. Diese Fasern enden im Nucleus ventralis posterior Thalami. In diesem Kern erfolgt die Umschaltung auf das 3. sensible Neuron. Dieses verläuft nun durch die Capsula interna zum Gyrus postcentralis des Parietallappens, wo die Fasern in somatotoper Anordnung in der primären somatosensiblen Rinde enden.

Im Bereich des Kopfes wird die somatosensible Übertragung im Nucleus spinalis nervi trigemini verschaltet. Umgehend nach der Verschaltung auf das 2. Neuron wechselt die Bahn auf die Gegenseite und steigt im kontralateralen Vorderseitenstrang der Medulla als Tractus spinothalamicus weiter auf (Trepel and Dalkowski, 2015).

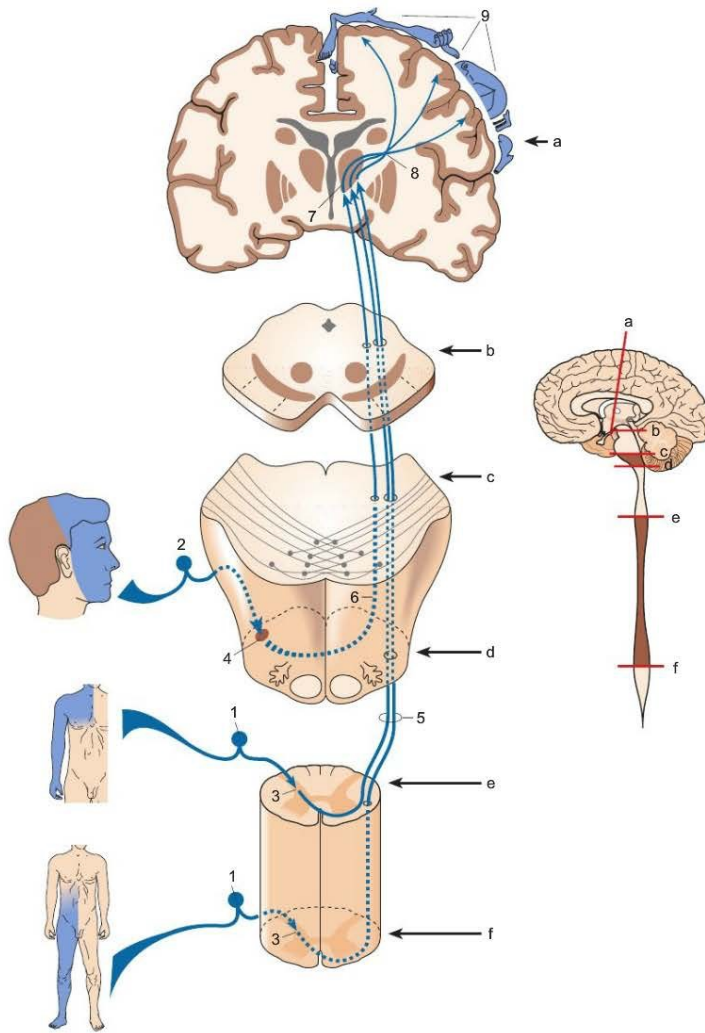


Abbildung 4 – Verlauf der Bahn des sensiblen anterolateralen Systems, aus (Trepel and Dalkowski, 2015)

1. Spinalganglien, 2. Ganglion trigeminale, 3. Hinterhorn des Rückenmarks, 4. Nucleus spinalis nervi trigemini, 5. Tractus spinothalamicus lateralis, 6. Somatosensible Fasern aus Nucleus spinalis nervi trigemini, 7. Nucleus ventralis posterior thalami, 8. Thalamokortikale Fasern, 9. Gyrus postcentralis

2.5.2 Die Bahn des medialen lemniskalen Systems

Die Bahnen des HS leiten im Unterschied zum sensiblen anterolateralem System (ALS) eine fein differenzierte Tastempfindung, die sogenannte „epikritische Sensibilität“ und daneben auch die propriozeptive Wahrnehmung. Diese dient der bewussten Wahrnehmung des Bewegungsapparates.

Wiederum gelangen die Stimuli über das 1. Neuron vom Sinnesrezeptor in das Rückenmark. Im Unterschied zur ALS bleiben die Fasern auf der ipsilateralen Seite und wechseln erst auf die kontralaterale Seite im dorsokaudalen Bereich der Medulla oblongata, nachdem sie im Nucleus Cuneatus und Nucleus Gracilis auf das 2. Neuron umgeschaltet werden. Schließlich ziehen sie im Lemniscus medialis bis zum Nucleus ventralis posterior thalami. Dort erfolgt eine Umschaltung auf das 3. Neuron, welches die Impulse auf den primären somatosensiblen Kortex im Gyrus postcentralis überträgt. Auch hier kommen die Fasern in somatotopischer Anordnung zum Liegen (Trepel and Dalkowski, 2015).

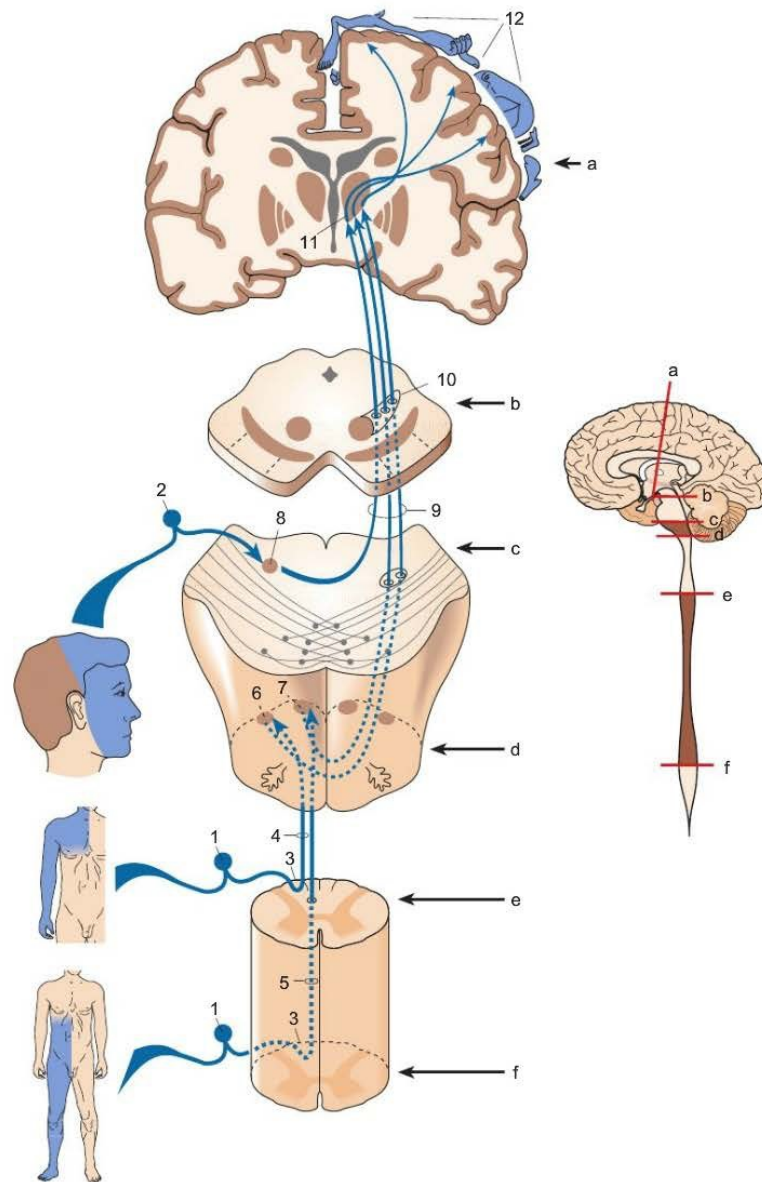


Abbildung 5 – Verlauf der Bahn des Hinterstrang- oder medialen lemniskalen Systems, aus (Trepel and Dalkowski, 2015)

1. Spinalganglien, 2. Ganglion trigeminale, 3. Hinterstrang des Rückenmarks, 4. Fasciculus cuneatus, 5. Fasciculus gracilis, 6. Nucleus cuneatus, 7. Nucleus gracilis, 8. Nucleus principalis nervi trigemini, 9. und 10. Lemniscus medialis, 11. Nucleus ventralis posterior thalami, 12. Gyrus postcentralis mit somatotopischer Gliederung

2.5.3 Intrazelluläre Signalübertragung in der Nervenzelle

Calcium Ionen spielen eine essenzielle Rolle in den zellulären Signalkaskaden, wie Erregbarkeit, Membranströme, synaptische Übertragungen, Apoptose und Genexpression. Die intrazelluläre Calciumkonzentration in physiologischen Nervenzellen ist mit ca. 100 nM im Vergleich zum Extrazellulärraum 20.000-fach erniedrigt. Dieser Gradient wird durch Ca^{2+} ATP-asen in der Zellmembran (PMCA) kontinuierlich aufrechterhalten. Wird die Zelle erregt, strömt Ca^{2+} über spannungsabhängigen Ca^{2+} Kanälen (CaVs) Ca^{2+} in das Zytoplasma, wo es im Bereich von Millisekunden von Ca^{2+} -bindenden Proteinen gebunden wird und ein Teil von Sarcoendoplasmatischen- Ca^{2+} -ATP-ase (SERCA) ins Endoplasmatische Retikulum weitertransferiert wird. Dabei entstehen elektrochemische Spannungsgradienten (Clapham, 2007).

Bisherige Studien zeigen, dass bei Ratten mit hyperalgetischem Verhaltensmuster eine Verminderung der Ca^{2+} Ionen im endoplasmatischen Retikulum und Zytoplasma, sowie eine strukturelle Reduktion der sarcoendoplasmatischen Retikula an den beschädigten Nerven, beobachtbar ist. Weiteres ist ein verminderter transmembranaler- Ca^{2+} Strom beobachtbar (Gemes et al., 2009).

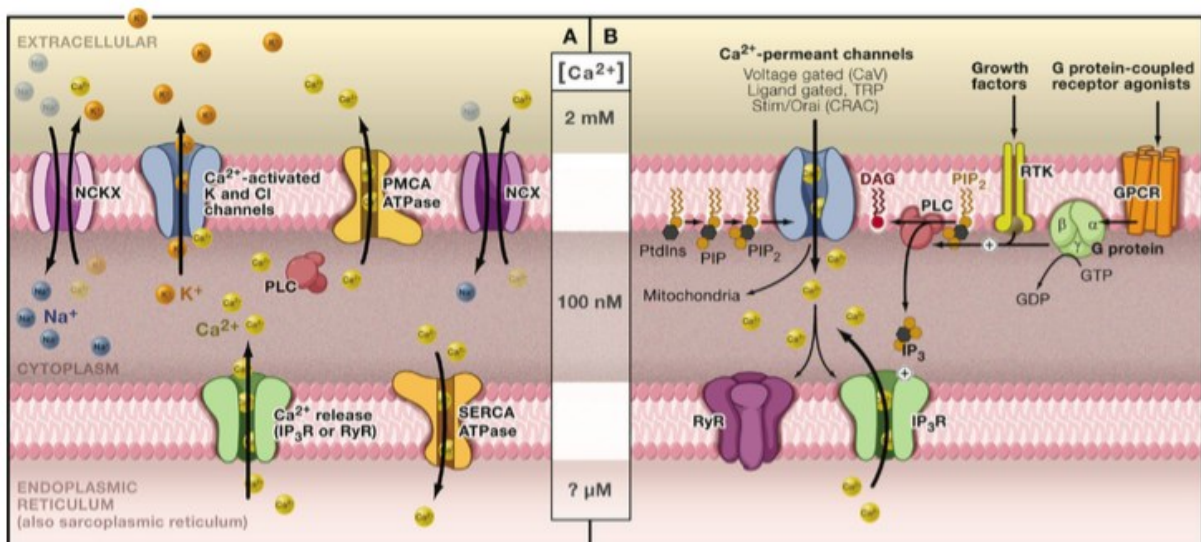


Abbildung 6 - Aufrechterhaltung und Funktion des Ca^{2+} Gradienten der Zelle aus (Clapham, 2007)

2.6 Schmerz am Tiermodell

2.6.1 Generierung des neuropathischen Schmerzes am Tiermodell

Es gibt verschiedene Methoden zur Generierung des neuropathischen Schmerzes am Tiermodell. Die häufigsten Prozeduren sind die SNL, das Chronic Constriction Injury Model (CCI) und die Partial Sciatic Nerve Injury (PSL).

Bei der CCI-Prozedur wird am Nervus Ischiadicus der Ratte proximal der Trifurcation viermal eine 4-0 Catgut-Chrom-Nahtmaterial Ligatur angebracht. Diese Ligaturen werden im 1 mm Abstand voneinander angebracht, sodass das betroffene Areal des Nervs ungefähr 4-5 mm Ausdehnung hat. Der Druck der Ligatur muss hierbei so fest sein, dass der Nerv bei 40x Vergrößerung leicht eingedellt, jedoch nicht wesentlich seinen Durchmesser verringert. Ziel ist es die Durchblutung im Epineurium zu verlangsamen, jedoch nicht zu unterbinden. Diese Prozedur ist aufgrund ihrer Komplexität aufwändig durchzuführen (Campbell and Meyer, 2006, Bennett and Xie, 1988).

Die PSL ist eine Methode in der der Nervus Ischiadicus in etwa der Hälfte des Nervs ligiert wird. Für die Ligatur wird eine 8-0 Silicon-Treated-Silk Nahtmaterial verwendet. Die Naht muss sehr eng anliegen und das abgebundene Areal sollte 1/3 bis 1/2 des gesamten Nervs beinhalten (Seltzer et al., 1990).

Die SNL-Operation wird laut dem beschriebenen Schema nach Kim und Chung 1992 durchgeführt: In Allgemeinanästhesie mittels Isofluran werden nach stumpfer Durchtrennung der Muskulatur und Resektion des L5 Querfortsatzes die L5 und L6 Nerven der Ratte ligiert und durchtrennt, der L4-Anteil des Nervus Ischiadicus wird jedoch intakt belassen. Um eine Wechselwirkung und Verzerrung der Schmerzentwicklung zu vermeiden muss weitgehend auf eine postoperative Analgesie verzichtet werden. Postoperativ entwickeln etwa 20% der Tiere ein hyperalgetisches Verhaltensmuster (Kim and Chung, 1992).

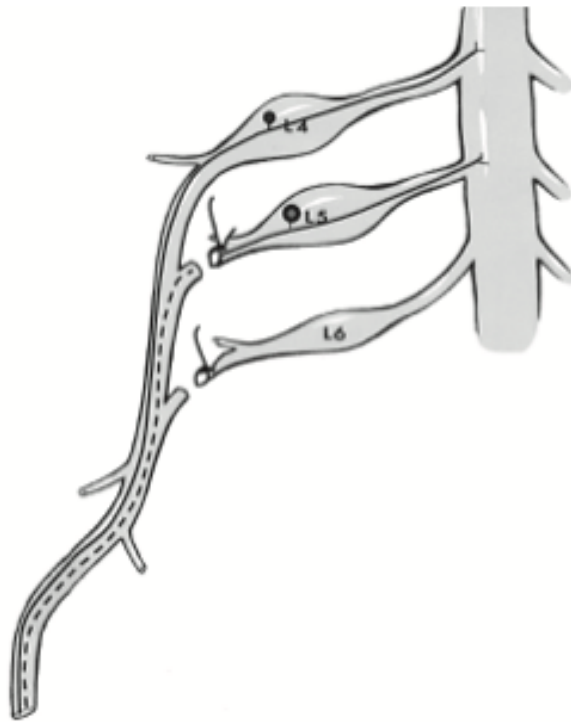


Abbildung 7 - Modell der Spinalnervenligation von L5 und L6 aus (Kim and Chung, 1992).

2.6.2 Detektion des neuropathischen Schmerzens am Tiermodell

Ein direkter Schluss auf einen neuropathischen Schmerz am Tiermodell ist nicht möglich. Es wird jedoch angenommen, dass ein hyperalgetisches Verhaltensmuster bei Tieren einen neuropathischen Schmerz voraussetzt, beziehungsweise impliziert (Hogan et al., 2004, Rigaud et al., 2011).

Da die Schmerzsensation von Tieren nur schwer nachvollzieh- und objektivierbar ist, braucht es ein Modell, um hyperalgetische Tiere von nichthyperalgetischen Tieren zu unterscheiden.

Folgende Methoden wurden in vorhergehenden Studien verwendet:

Hitze: Die Ratten werden auf eine temperaturregulierte Glasplatte gesetzt, auf den Hitzestimulus reagiert die Ratte mit dem Rückzug der Pfote. Diese Testung wird drei Mal im Abstand von einer Minute wiederholt. Die Zeitdifferenz vom Berühren der heißen Platte bis zum Rückzug wird gemessen. Je kürzer die Latenzzeit, desto wahrscheinlicher liegt ein hyperalgetischer Schmerz vor (Hargreaves et al., 1988).

Leichte Berührung: Eine 8 mm breite Kamelhaarbürste wird mittig entlang der Pfote des zu testenden Tieres gezogen. Die Antwort wird als positiv gewertet, wenn das Tier die Pfote zurückzieht. Der Test wird 3-mal auf jeder Pfote angewandt in Abständen von mindestens 1 Minute (Rigaud et al., 2011).

Kälte: Durch ein Schlauchsystem wird Aceton in Form eines Meniscus auf die Haut aufgetragen. Der Hautkontakt mit dem Schlauch wird gemieden. Die Antwort wird als positiv gewertet, wenn die Pfote vom Tier zurückgezogen wird. Eine Reaktion sollte in unter 10 Sekunden zu erwarten sein. Insgesamt werden 3 Wiederholungen in Abständen von 2 Minuten gemacht (Choi et al., 1994).

Von Frey Fasern: Punktuelle mechanische Stimulation durch von Frey Fasern (Smith and Nephew Inc., Germantown, WI). Um den Vorgang zu standardisieren wird die Faser langsam an die Haut angenähert und so viel Kraft angewandt bis sich die Faser verbiegt. Diese Position wird für 1 Sekunde gehalten. 10 verschiedene Stellen werden auf der plantaren Pfortenseite getestet. Die Pfotenballen und die behaarte Haut werden gemieden. Verschiedene Faserstärken werden hierbei getestet, wobei bei der schwächsten Faser

begonnen wird und jeweils beide Pfoten mit einer Faserstärke durchgetestet werden. Ein rasches Zurückziehen der Pfote wird als positives Zeichen gewertet (Chaplan et al., 1994).

Nadel: Mit der Spitze einer 20G Spinalanästhesienadel wird die Mitte der Pfote berührt. Der Kraftaufwand soll so groß sein, dass die Haut eingedrückt, jedoch nicht durchstoßen wird. Ein Rückzug der Pfote, sowie Hyperalgesie-typisches Heben und Lecken der Pfote wird als positiv gewertet (Hogan et al., 2004, Rigaud et al., 2011).

3 Forschungsfrage

Gegenstand dieser Arbeit ist festzustellen, ob die Fallzahlen an hyperalgetischen Verhaltensmuster nach SNL Operation in Sprague-Dawley Ratten bei uns vergleichbare Häufigkeiten aufweisen, wie in vorherigen Studien (Hogan et al., 2004, Kim and Chung, 1992).

Vorherige Studien zeigen, dass in etwa 60% der Ratten (Hogan et al., 2004), welche eine SNL-Operation hatten ein hyperalgetisches Schmerzmuster entwickeln. Da die subjektive Interpretation vom empfundenen Schmerz bei Tieren nicht nachvollziehbar ist, wurden eine Reihe von Tests entwickelt, welche die Reaktion auf diverse externe Stimuli als hyperalgetisch wertet, oder nicht.

4 Material und Methoden

4.1 Studiendesign

Die Grundlagenforschung des neuropathischen Schmerzes am Mensch ist, da in aller Regel Nervengewebe benötigt wird, nur bedingt möglich. Aus diesem Grund wird versucht, diesen Schmerz am Tiermodell zu reproduzieren und zu erforschen.

Es gibt bereits stabile Testungsstandards und Eingriffsprozedere am Modell der Ratte, deshalb fiel die Wahl auf dasselbe Tier (Kim and Chung, 1992, Hogan et al., 2004). Mittels eines operativen Eingriffes wurden dem Versuchstier der 5. und 6. Spinalnerv ligiert und durchtrennt. Verglichen wurde gegen eine Kontrollgruppe, welche lediglich einem Hautschnitt in Anästhesie unterzogen wird. Die mechanische „Inaktivierung“ durch die Ligatur verursacht bei rund 60% der Versuchstiere ein hyperalgetisches Verhaltensmuster (Kim and Chung, 1992, Hogan et al., 2004, Huang et al., 2016). Dieses hyperalgetische Verhaltensmuster gilt als vergleichbarer Hinweis auf eine Hyperalgesie des Tieres (Hogan et al., 2004).

Diese Testungen wurden im Rahmen eines größeren Projekts durchgeführt, welches sich zum Ziel gesetzt hat die Physiologie des Ca^{2+} Haushaltes in den peripheren Nervenzellen zu untersuchen.

4.2 Die Tiere

Aufgrund der Größe, existierender standardisierter Eingriffsprozeduren sowie ausgeprägter Verhaltensmuster, welche gut beurteilbar sind, wurde als Versuchstier die Sprague-Dawley Ratte verwendet.

Für die Versuche wurden ausschließlich 6 Wochen alte, männliche Tiere von der Zuchteinrichtung Himberg der Universität Wien bezogen. Die Ratten wurden im Alter von 4 Wochen angekauft. Nach einer einwöchigen Akklimatisierungszeit und einem Gewicht von (150-175 g) wurden sie der SNL oder SS Operation unterzogen. Die Tiere wurden im Versuchstierzentrum Hahnhof am LKH Graz in Gruppenkäfigen gehalten mit bis zu maximal 5 Tieren pro Käfig. Die Raumtemperatur war konstant bei $22 \pm 0,5$ °C und einer konstanten Raumfeuchtigkeit von $60 \pm 15\%$ mit einem regelmäßigem 12 Stunden Licht-, Dunkelheits Zyklus. Nahrungsmittel und Wasser wurden den Tieren ad libitum während der gesamten Zeit zur Verfügung gestellt. Dies entspricht einem standardisierten Prozedere nach

Kim und Chung (Hogan et al., 2004, Kim and Chung, 1992). Da dieses Schmerzmodell bislang nur mit männlichen Ratten durchgeführt wurde und um die Homogenität der Gruppe zu gewährleisten wurden ausschließlich männliche Ratten verwendet.

Es lag eine Tierversuchsgenehmigung des Bundesministeriums für Wissenschaft, Forschung und Wirtschaft (BMFWF) vor.

4.1 Der Eingriff

Die Tiere einer Kohorte wurden per Zufallsprinzip entweder einer Nervenligatur oder einem Hautschnitt unterzogen. Für die spinale Nervenligation wurden die Ratten mit 2% Isofluran in Sauerstoff betäubt. Der Rücken wurde rasiert und ein medianer Hautschnitt auf Höhe der Lumbalregion durchgeführt. Nach dem Vordringen in die linke lumbale Region wurde im Gegensatz zum Prozedere nach Kim and Chung (Kim and Chung, 1992) die paraspinale Muskulatur nicht durchtrennt. Da Studien zeigen, dass es keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die neuropathische Schmerzentwicklung bei Erhaltung der Muskulatur gibt, diese jedoch weitaus weniger traumatisch und invasiv für die Ratte ist, wurden alle Ratten unter Erhaltung dieser Muskulatur operiert (Huang et al., 2016).

Die Spinalnerven wurden dargestellt und an der Wurzel des L5 und L6 Spinalganglions mit 6-0 Silk-Nahtmaterial ligiert und durchtrennt. Anschließend wurde die Haut mit Klammern verschlossen. Nach der Operation erhielten die Ratten als postoperative Analgesie eine einmal Gabe Buprenorphin.

4.2 Die Testdurchführung

Für unsere Versuche wurde der Needle-Test als Testungsmethode gewählt. Der Needle-Test hat im Vergleich zu anderen mechanischen Testungen, die auf thermischen und taktilen Stimuli basieren, eine größere Sensitivität. Durch diese Testung wird die Schmerzbahn stimuliert, ohne die Ratte jedoch zu verletzen (Rigaud et al., 2011).

Die Ratten wurden nach diesem beschriebenen Standard getestet (Hogan et al., 2004).

4.2.1 Vorbereitungsphase

Die Tiere wurden vom Aufenthaltsraum schonend in das Testlabor transportiert. Um eine mögliche Stressentstehung der Tiere zu vermeiden wurde ein rollender Transport angewandt. Nach einer 30-minütigen Ruhephase der Tiere in der neuen Umgebung wurden die Ratten einzeln in die Testungsvorrichtung gegeben (Hogan et al., 2004).

4.2.2 Testungsvorrichtung

Die Tiere wurden auf einen Tisch deponiert, welcher eine Drahtnetzplatte als Boden hatte. Durch die Drahtmaschen konnte somit eine Spinalnadel ohne großem Aufwand die Pfote der Ratten erreichen. Die Plexiglasvorrichtung dient einerseits dazu das Tier auf dem Tisch zu zentrieren und zum anderen die Flucht zu verhindern (Gemes et al., 2009).



Abbildung 8 - Ratte auf Versuchsvorrichtung, Gemes G.

4.2.3 Testprocedere

Getestet wurde blind, die testdurchführende Person hatte keine Kenntnis, ob es sich um eine SNL oder SS Ratte handelt. Nach der Eingewöhnungsphase der Tiere wurden sie einzeln in den Testungsapparat gegeben und 10-mal auf der linken und 10-mal auf der rechten Hinterpfote getestet. Getestet wurde mit einer 20 G Spinalnadel, welche in der Mitte der Pfote angesetzt wurde. Kraft wurde dabei so viel aufgewandt, dass die Haut eingedellt, jedoch nicht durchstoßen wurde. Ein hyperalgetisches Reaktionsmuster wurde als positiv gewertet, wenn die Ratte die Pfote zurückzog, sie ableckte oder auffällig schüttelte. Insgesamt wurden die Ratten an 2 verschiedenen Tagen zwischen dem 10. und 21. Postoperativen Tag getestet (Gemes et al., 2009).

Eine Ratte wurde als hyperalgetisch gewertet, wenn sie in Summe mehr als 15% der gesamten Testungen Reaktionen mit einem hyperalgetischen Verhaltensmuster reagierte. Ratten die zwischen 5% und 15% mit diesem Verhaltensmuster reagierten, wurden als „Borderline“ klassifiziert und nicht für weitere Studien verwendet. Tiere mit weniger als 5% wurden als nicht neuropathisch angesehen.

Die gesamten Reaktionen wurden mittels deskriptiver Statistik, arithmetischem Mittel, sowie der Standardabweichung beschrieben.

5 Ergebnisse

In vorliegender Studie wurden 149 Ratten getestet, wovon 106 einer SNL und 43 einer SS-Operation unterzogen wurden. 38,2% der einer SNL-Operation unterzogenen Ratten wies durchschnittlich zwischen der 1. und 2. Testung eine höher als 15% Hyperalgesic Response Rate auf. Im Gegensatz dazu entwickelte keine der SS unterzogenen Ratten ein solches Verhaltensmuster.

Alle SNL zeigten bei der 1. Testung im Durchschnitt 11% und bei der 2. Testung 12% hyperalgetische Reaktionen von den gesamten durchgeführten Tests auf.

Die Ratten der SS-Gruppe reagierten immer nur mit der simplen withdrawal response (Zurückziehen der Pfote). Innerhalb der SNL-Gruppe wurde eine zeitliche Veränderung in den hyperalgetischen Reaktionen gefunden (siehe Tabelle und Graph). Bei der ersten postoperativen Testung betrug die Inzidenz von hyperalgetischen Verhaltenstypen 31,3%, bei der zweiten postoperativen Testung betrug die Inzidenz 34,3%.

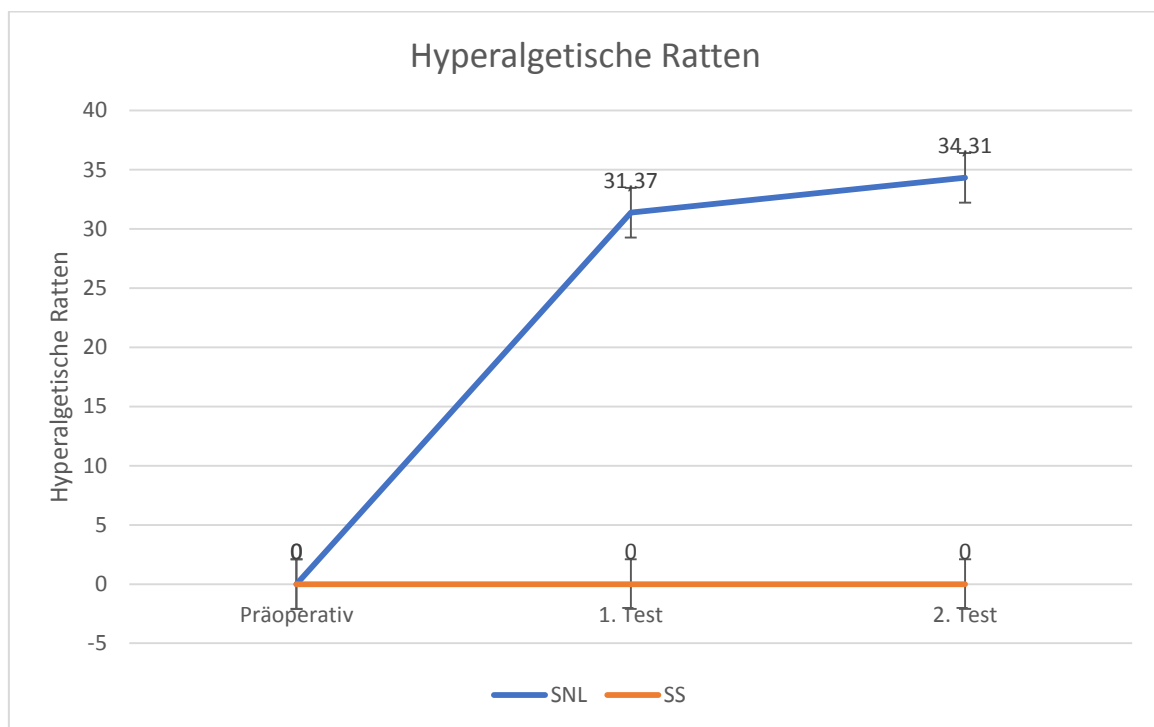


Abbildung 9 - Hyperalgetische Ratten im prä- und postoperativen Test, SS und SNL Gruppen.

Insgesamt dauerte die experimentelle Phase dieser Studie knapp 3 Jahre an (07.06.2012 – 11.03.2015). Über den Gesamtzeitverlauf der Studie wurde die Frequenz der hyperalgetischen Reaktionen bei SNL-operierten Ratten geringer. Um die Häufigkeit der Hyperalgesierate zu veranschaulichen, wurden die Ratten in vier Jahrganggruppen unterteilt und die Häufigkeit der vorkommenden Hyperalgesien ausgewertet. Dies ergab eine eindeutige Verminderung der Frequenzen im zeitlichen Verlauf.

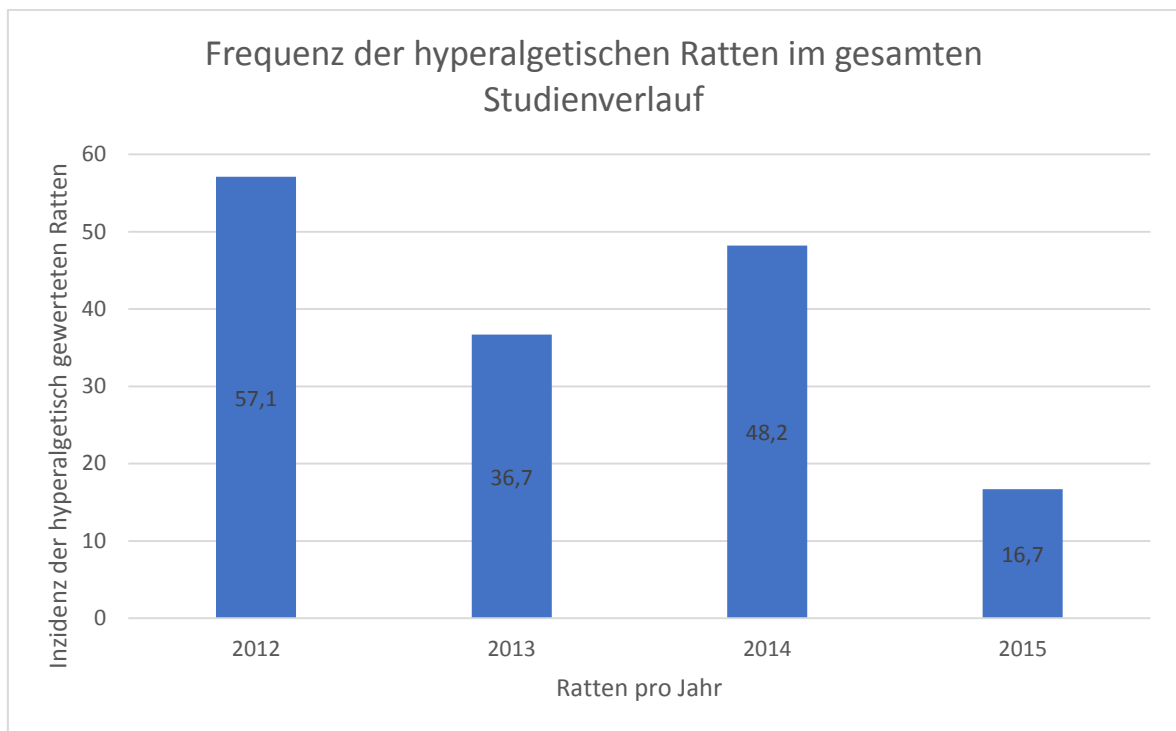


Abbildung 10 - Positive Testung auf Hyperalgesie im chronologischen Verlauf.

6 Diskussion

Die hier evaluierte Methode zur Detektion eines tatsächlichen hyperalgetischen Verhaltensmusters wurde in einem Labor in den USA entwickelt (Hogan et al., 2004). Die hierorts erzielten Ergebnisse sind vergleichbar mit den vorherigen Studien (Hogan et al., 2004) und daher als valide zu betrachten.

Neuropathischer Schmerz ist ein komplexes und schlecht therapierbares Problem (McDermott et al., 2006).

Die Grundlagenforschung ist in diesem Bereich komplex, da isolierte Nervenzellen zwar für molekularpathologische Untersuchungen gut zugänglich sind, jedoch kein phänotypisches Korrelat geschaffen werden kann.

Dementsprechend wurden seit den 1980er Jahren zahlreiche Tiermodelle entwickelt. Als Versuchstiere wurden vor allem Ratten und Mäuse verwendet (Bennett and Xie, 1988, Kim and Chung, 1992, Seltzer et al., 1990). Die komplette Durchtrennung des Nervus ischiadicus führt zur Autotomie (Selbstverstümmelung der paralysierten Pfote) und wird daher aus ethischen Gründen nicht durchgeführt (Abdulla and Smith, 2002, Wall et al., 1979, Coderre et al., 1986).

Aus diesen Gründen ist es notwendig ein alternatives Modell der zur Generierung des neuropathischen Schmerzens zu verwenden. Es gibt verschiedene Arten, die vorwiegend den Nervus Ischiadicus als Zielnerv verwenden.

Das Chronic Constriction Injury Model (CCI) (Bennett and Xie, 1988) und Partial Sciatic Nerve Injury (PSL) erzeugen Neuropathie und Hyperalgesie, einzelne Zellen sind jedoch nicht ohne weiteres als intakt oder axotomiert zuzuordnen (Seltzer et al., 1990).

Im Unterschied dazu erlaubt die SNL (Kim and Chung, 1992) das getrennte Studium von axotomierten und intakten Phasen sowie eine sichere Zuordnung der Zellkörper.

Nicht alle operierten Tiere entwickeln ein hyperalgetisches Verhaltensmuster, weshalb es notwendig ist, nicht neuropathische Tiere von denen mit hyperalgetischem Verhaltensmuster zu unterscheiden. Die Detektion von Schmerzen an Tieren ist schwierig, da er nur schwer objektivierbar ist und daher aus Verhaltensmustern rückgeschlossen werden muss.

Das ist an Mäusen komplexer als an Ratten, da Mäuse kleiner und weniger intelligent als Ratten sind. Mäuse führen mehr spontane Bewegungen aus als Ratten, was Verhaltenstests erschwert. Ratten sind intelligente und neugierige Tiere, was sie für diese Art von Verhaltensprüfungen favorisiert.

Die älteste Methode von Verhaltenstests ist die Methode mit von Frey Filamenten (Chaplan et al., 1994), welche auch in der Klinik zur Anwendung kommt. Diese testet jedoch in erster Linie ein Berührungsgefühl. Die feinen Filamente üben einen Berührungsreiz auf die Haut aus, was normalerweise als nicht schmerzhaft Berührung wahrgenommen wird. Empfindet die Testperson Schmerzen, handelt es sich um eine Allodynie.

Der Test auf thermische Hyperalgesie mit Hargreaves (Hargreaves et al., 1988) Box ist gut möglich. Dieser Test ist jedoch technisch aufwändig ist und nicht geeignet ist für eine große Anzahl an Versuchstieren, da pro Tier und Testung viel Zeit notwendig ist. (Hargreaves et al., 1988).

Umgekehrt gibt es auch die Möglichkeit durch Kälte einen neuropathischen Schmerz zu erkennen. Diese Methode ist nicht geeignet, da der Test nur schlecht standardisierbar ist (Choi et al., 1994).

Von der klinischen Perspektive aus sind Allodynie und vor allem Hyperalgesie relevant. Diese Schmerzen schränken die PatientInnen im Alltag sehr ein, da einfache Berührungen sehr starke Schmerzen auslösen, wie im Falle der Allodynie und „normale“ Schmerzreize als „höllische Schmerzen“ empfunden werden, wie bei der Hyperalgesie. Da diese postoperativen neuropathischen Schmerzen meist Hyperalgetisch sind und eine Allodynie mit sich führen, stehen diese Schmerzphänomene im Fokus der Forschungen. Auf die verschiedenen Testungen wird im Kapitel „Detektion des neuropathischen Schmerzens“ näher eingegangen.

Relevant ist ob eine schmerzhafter Stimulus „normal“ verarbeitet wird oder eine prolongierte Entladung der Nozizeptoren verursacht. Dies bedeutet, dass ein „normaler“ Schmerzreiz als um ein vielfaches erhöhten Reiz wahrgenommen wird.

Das Modell mit der stumpfen 20G Nadel erzeugt also einen tatsächlich schmerzhaften Stimulus, der als simpler Withdrawal (einfacher Rückzug der Pfote) oder der komplexen Hyperalgesia-Type Response beobachtet wird. Die Aversivität dieses Verhaltensmusters wurde durch Place-Preference-Modelle (Wu et al., 2010) untermauert. Das Place-Preference-Modell ist eine Methode, um basierend auf dem Verhalten der Ratte ein verändertes Verhaltensmuster festzustellen. Je nach Testsetting werden zumindest drei Kammern aufgebaut, wobei zwei davon größer sind und die kleineren die größeren verbindet. Je nach Konfiguration werden die Kammern mit diversen Stimuli, wie Farbe, olfaktorischen Stimuli oder verschiedenen Untergrundstimuli, ausgestattet. Durch das Messen der Zeit, in welchen Kammern sich die Ratte vor dem Eingriff am längsten aufhält, kann es dagegen verglichen werden, wo sie sich länger postoperativ aufhält.

Leicht abgeändert gibt es die modifizierte Variante, bei der die Ratte auf eine Platte platziert wird. Die Platte liegt auf einem Untergrund, der der Ratte einen Schmerzreiz zuführt. Da die Ratte ein „neugieriges“ Tier ist und die Umgebung erkunden will, steht sie in einem Interessenskonflikt. Überwiegt der gesetzte Schmerzstimulus und somit ein Vermeidungsverhalten dem Erkundungsdrang, so ist dies als ein pathologisches Verhaltensmuster zu werten (Wu et al., 2010).

Die Hyperalgesierate war insgesamt in unserem Labor etwas niedriger als in Vorstudien 38,2% (Graz) und ca. 60% in den USA (Hogan et al., 2004).

Die unterschiedlichen Prävalenzen der hierorts getesteten Ratten (38,2%) im Vergleich zu den in Milwaukee getesteten Ratten (60%) (Gemes et al., 2009, Hogan et al., 2004) könnten sich auch durch das Umfeld der Ratte erklären lassen.

Die Anästhesie- und Operationstechnik war grundsätzlich dieselbe, jedoch wurde der entscheidende Operationsschritt (platzieren der Ligaturen um den L6 Nerv unterhalb der Beckenschaukel beziehungsweise platzieren der Ligatur um den L5 Nerv knapp über der Fusion von L4 und L5) jeweils mit einem eigens von Hand gefertigten Instrument durchgeführt, da dieses kommerziell nicht erhältlich ist. Ein Einfluss auf die Hyperalgesiefrequenz ist nicht auszuschließen.

Auch Futter kann auf die Entwicklung des Schmerzverhaltens Einfluss nehmen. So konnte gezeigt werden, dass eine sojahlaltige Diät im Vergleich zu einer caseinhaltigen Diät bei Ratten eine verringerte Hyperalgesierate zur Folge hat (Borzan et al., 2010). In den vorhergehenden Studien wurde Soy Chow (Hogan et al., 2004) verwendet. Unsere Tiere wurden mit „Altromin Standarddiät für Ratten“ gefüttert. Dies könnte einen Einfluss auf die Entwicklung des neuropathischen Schmerzens haben.

Die Tiere wurden bei uns in Gruppenkäfigen gehalten. Es wurden zumindest 2 Ratten pro Käfig aufgeteilt im Unterschied zu den USA, wo die Tiere in Einzelkäfigen leben mussten (Hogan et al., 2004). Das soziale Gefüge der Ratte könnte auch Einfluss auf die Entstehung der hyperalgetischen Schmerzen haben (Bushnell et al., 2015, Gabriel et al., 2010).

Eine Ratte wird als hyperalgetisch angesehen, wenn sie eine gewisse Anzahl an hyperalgetischen Schmerzreaktionen aufweist. Um eine eindeutigere Diskriminierung zwischen hyperalgetischen Ratten und Ratten ohne hyperalgetischer Reaktion zu gewährleisten, wurde im Gegensatz zu Vorstudien nicht ein einzelner simpler Cut-Off-Wert eingesetzt. Ratten mit hyperalgetischen Reaktionen von $\leq 5\%$ wurden als nicht

hyperalgetisch bewertet, Ratten mit $\geq 15\%$ hyperalgetischer Reaktion wurden als hyperalgetisch eingestuft, dazwischenliegende Tiere wurden aufgrund der besseren Beurteilbarkeit in dieser Auswertung nicht berücksichtigt. Der in den vorherigen Studien verwendete Cut-Off-Wert war hier im Vergleich bei 20%.

Im Gesamtzeitverlauf der Studie konnte beobachtet werden, dass die Hyperalgesiefrequenzen im Zeitverlauf der Studie stetig sanken. Im 1. Jahr der Studie (2012) waren die Hyperalgesiefrequenzen bei 57%, was sich bis 2015 auf rund 16% verminderte. Da es sich bei den durchgeführten Operationen immer um denselben Operateur handelte, liegt die Vermutung nahe, dass sich mit zunehmender Prozedurroutine durch atraumatischeres Operieren das Outcome zugunsten einer geringeren Hyperalgesierate verlagert.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass das Modell der Testung des hyperalgetischen Schmerzzustandes stabil und das Verhaltensmuster reproduzierbar ist. Es lässt sich ein eindeutiger Unterschied zwischen SNL und SS Operierten Ratten feststellen.

7 Literaturverzeichnis

- ABDULLA, F. A. & SMITH, P. A. 2002. Changes in Na(+) channel currents of rat dorsal root ganglion neurons following axotomy and axotomy-induced autotomy. *J Neurophysiol*, 88, 2518-29.
- ATTAL, N., CRUCCU, G., BARON, R., HAANPAA, M., HANSSON, P., JENSEN, T. S., NURMIKKO, T. & EUROPEAN FEDERATION OF NEUROLOGICAL, S. 2010. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*, 17, 1113-e88.
- BENNETT, G. J. & XIE, Y. K. 1988. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain*, 33, 87-107.
- BÖCKER, W. 2008. *Pathologie: mit über 200 Tabellen*, Elsevier, Urban & Fischer.
- BORZAN, J., TALL, J. M., ZHAO, C., MEYER, R. A. & RAJA, S. N. 2010. Effects of soy diet on inflammation-induced primary and secondary hyperalgesia in rat. *Eur J Pain*, 14, 792-8.
- BOUHASSIRA, D. 2008. [Definition and classification of neuropathic pain]. *Presse Med*, 37, 311-4.
- BUSHNELL, M. C., CASE, L. K., CEKO, M., COTTON, V. A., GRACEY, J. L., LOW, L. A., PITCHER, M. H. & VILLEMURE, C. 2015. Effect of environment on the long-term consequences of chronic pain. *Pain*, 156 Suppl 1, S42-9.
- CAMPBELL, J. N. & MEYER, R. A. 2006. Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron*, 52, 77-92.
- CHAPLAN, S. R., BACH, F. W., POGREL, J. W., CHUNG, J. M. & YAKSH, T. L. 1994. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *J Neurosci Methods*, 53, 55-63.
- CHOI, Y., YOON, Y. W., NA, H. S., KIM, S. H. & CHUNG, J. M. 1994. Behavioral signs of ongoing pain and cold allodynia in a rat model of neuropathic pain. *Pain*, 59, 369-76.
- CLAPHAM, D. E. 2007. Calcium signaling. *Cell*, 131, 1047-58.
- CODERRE, T. J., GRIMES, R. W. & MELZACK, R. 1986. Deafferentation and chronic pain in animals: an evaluation of evidence suggesting autotomy is related to pain. *Pain*, 26, 61-84.
- CRUCCU, G., SOMMER, C., ANAND, P., ATTAL, N., BARON, R., GARCIA-LARREA, L., HAANPAA, M., JENSEN, T. S., SERRA, J. & TREEDE, R. D. 2010. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol*, 17, 1010-8.
- DFNS. <http://www.neuro.med.tu-muenchen.de/> [Online]. Available: http://www.neuro.med.tu-muenchen.de/dfns/patienten/Def_NeP.html [Accessed 10.08.2016].
- DGN, D. G. F. N. 2017. <http://www.dgn.org/> [Online]. Available: <http://www.dgn.org/leitlinien/2373-1162-2012-pharmakologisch-nicht-interventionelle-therapie-chronisch-neuropathischer-schmerzen> [Accessed 02.02.2017].
- DGN-DIAGNOSTIK, D. G. F. N. 2017. <http://www.dgn.org/> [Online]. Available: <http://www.dgn.org/leitlinien/2369-11-61-2012-diagnostik-neuropathischer-schmerzen> [Accessed 26.12.2016].
- DGN-THERAPIE, D. G. F. N. 2017. <http://www.dgn.org/> [Online]. Available: <http://www.dgn.org/leitlinien/2373-1162-2012-pharmakologisch-nicht->

[interventionelle-therapie-chronisch-neuropathischer-schmerzen](#) [Accessed 05.01.2017].

- DWORKIN, R. H., O'CONNOR, A. B., AUDETTE, J., BARON, R., GOURLAY, G. K., HAANPAA, M. L., KENT, J. L., KRANE, E. J., LABEL, A. A., LEVY, R. M., MACKAY, S. C., MAYER, J., MIASKOWSKI, C., RAJA, S. N., RICE, A. S., SCHMADER, K. E., STACEY, B., STANOS, S., TREEDE, R. D., TURK, D. C., WALCO, G. A. & WELLS, C. D. 2010. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc*, 85, S3-14.
- ELIAV, E., HERZBERG, U., RUDA, M. A. & BENNETT, G. J. 1999. Neuropathic pain from an experimental neuritis of the rat sciatic nerve. *Pain*, 83, 169-82.
- EUROQOL. 2017. <http://www.euroqol.org/> [Online]. Available: <http://www.euroqol.org/euroqol/vision-and-mission.html> [Accessed 15.01.2017].
- FINNERUP, N. B., SINDRUP, S. H. & JENSEN, T. S. 2010. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain*, 150, 573-81.
- GABRIEL, A. F., PAOLETTI, G., DELLA SETA, D., PANELLI, R., MARCUS, M. A., FARABOLLINI, F., CARLI, G. & JOOSTEN, E. A. 2010. Enriched environment and the recovery from inflammatory pain: Social versus physical aspects and their interaction. *Behav Brain Res*, 208, 90-5.
- GEMES, G., RIGAUD, M., WEYKER, P. D., ABRAM, S. E., WEIHRAUCH, D., POROLI, M., ZOGA, V. & HOGAN, Q. H. 2009. Depletion of calcium stores in injured sensory neurons: anatomic and functional correlates. *Anesthesiology*, 111, 393-405.
- HAANPAA, M., ATTAL, N., BACKONJA, M., BARON, R., BENNETT, M., BOUHASSIRA, D., CRUCCU, G., HANSSON, P., HAYTHORNTHWAITE, J. A., IANNETTI, G. D., JENSEN, T. S., KAUPPILA, T., NURMIKKO, T. J., RICE, A. S., ROWBOTHAM, M., SERRA, J., SOMMER, C., SMITH, B. H. & TREEDE, R. D. 2011. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*, 152, 14-27.
- HARGREAVES, K., DUBNER, R., BROWN, F., FLORES, C. & JORIS, J. 1988. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. *Pain*, 32, 77-88.
- HENSS, P. U. 2015. *Schmerz als interdisziplinärer Forschungsgegenstand: Der Schmerzegriff in Viktor von Weizsäckers medizinischer Anthropologie und seine Bedeutung in der ärztlichen Praxis*, Karlsruher Institut für Technologie.
- HOGAN, Q., SAPUNAR, D., MODRIC-JEDNACAK, K. & MCCALLUM, J. B. 2004. Detection of neuropathic pain in a rat model of peripheral nerve injury. *Anesthesiology*, 101, 476-87.
- HUANG, Y. G., ZHANG, Q., WU, H. & ZHANG, C. Q. 2016. A Comparison of Surgical Invasions for Spinal Nerve Ligation with or without Paraspinal Muscle Removal in a Rat Neuropathic Pain Model. *Biomed Res Int*, 2016, 6741295.
- IASP. 2016. <http://www.iasp-pain.org/> [Online]. Available: <http://www.iasp-pain.org/Taxonomy> [Accessed 08.08. 2016].
- KIM, S. H. & CHUNG, J. M. 1992. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain*, 50, 355-63.
- LAURIA, G., HSIEH, S. T., JOHANSSON, O., KENNEDY, W. R., LEGER, J. M., MELLGREN, S. I., NOLANO, M., MERKIES, I. S., POLYDEFKIS, M., SMITH, A. G., SOMMER, C., VALLS-SOLE, J., EUROPEAN FEDERATION

- OF NEUROLOGICAL, S. & PERIPHERAL NERVE, S. 2010. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol*, 17, 903-12, e44-9.
- MAIER, C., BARON, R., TOLLE, T. R., BINDER, A., BIRBAUMER, N., BIRKLEIN, F., GIERTHMHULEN, J., FLOR, H., GEBER, C., HUGE, V., KRUMOVA, E. K., LANDWEHRMEYER, G. B., MAGERL, W., MAIHOFNER, C., RICHTER, H., ROLKE, R., SCHERENS, A., SCHWARZ, A., SOMMER, C., TRONNIER, V., UCEYLER, N., VALET, M., WASNER, G. & TREEDE, R. D. 2010. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain*, 150, 439-50.
- MCCALLUM, J. B., KWOK, W. M., SAPUNAR, D., FUCHS, A. & HOGAN, Q. H. 2006. Painful peripheral nerve injury decreases calcium current in axotomized sensory neurons. *Anesthesiology*, 105, 160-8.
- MCDERMOTT, A. M., TOELLE, T. R., ROWBOTHAM, D. J., SCHAEFER, C. P. & DUKES, E. M. 2006. The burden of neuropathic pain: results from a cross-sectional survey. *Eur J Pain*, 10, 127-35.
- NICKEL, F. T., SEIFERT, F., LANZ, S. & MAIHOFNER, C. 2012. Mechanisms of neuropathic pain. *Eur Neuropsychopharmacol*, 22, 81-91.
- PHATARAKIJNIRUND, V., MUMM, S., MCALISTER, W. H., NOVACK, D. V., WENKERT, D., CLEMENTS, K. L. & WHYTE, M. P. 2016. Congenital insensitivity to pain: Fracturing without apparent skeletal pathobiology caused by an autosomal dominant, second mutation in SCN11A encoding voltage-gated sodium channel 1.9. *Bone*, 84, 289-98.
- PSCHYREMBEL, O. 2016. <https://http://www.pschyrembel.de/> [Online]. Available: <https://www.pschyrembel.de/schmerz/K0KGGH/doc/> [Accessed 12.08. 2016].
- RIGAUD, M., GEMES, G., ABRAM, S. E., DEAN, C., HOPP, F. A., STUCKY, C. L., EASTWOOD, D., TARIMA, S., SEAGARD, J. & HOGAN, Q. H. 2011. Pain tests provoke modality-specific cardiovascular responses in awake, unrestrained rats. *Pain*, 152, 274-84.
- ROLKE, R., BARON, R., MAIER, C., TOLLE, T. R., TREEDE, R. D., BEYER, A., BINDER, A., BIRBAUMER, N., BIRKLEIN, F., BOTEFUR, I. C., BRAUNE, S., FLOR, H., HUGE, V., KLUG, R., LANDWEHRMEYER, G. B., MAGERL, W., MAIHOFNER, C., ROLKO, C., SCHAUB, C., SCHERENS, A., SPRENGER, T., VALET, M. & WASSERKA, B. 2006. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*, 123, 231-43.
- SCHESTATSKY, P. & NASCIMENTO, O. J. 2009. What do general neurologists need to know about neuropathic pain? *Arq Neuropsiquiatr*, 67, 741-9.
- SCHMIDT, R. F., LANG, F. & HECKMANN, M. 2011. *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*, Springer Berlin Heidelberg.
- SELTZER, Z., DUBNER, R. & SHIR, Y. 1990. A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain*, 43, 205-18.
- STANDRING, S. 2015. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*, Elsevier Health Sciences UK.
- STUDT, H. H. & PETZOLD, E. R. 1999. *Psychotherapeutische Medizin: Psychoanalyse - Psychosomatik - Psychotherapie ; ein Leitfaden für Klinik und Praxis*, de Gruyter.

- TREEDE, R. D., JENSEN, T. S., CAMPBELL, J. N., CRUCCU, G.,
DOSTROVSKY, J. O., GRIFFIN, J. W., HANSSON, P., HUGHES, R.,
NURMIKKO, T. & SERRA, J. 2008. Neuropathic pain: redefinition and a
grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, 70, 1630-5.
- TREPEL, M. & DALKOWSKI, K. 2015. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*,
Elsevier Health Sciences Germany.
- WALDVOGEL, H. H. 2013. *Analgetika Antinozizeptiva Adjuvanzien: Handbuch für
die Schmerzpraxis*, Springer-Verlag.
- WALL, P. D., DEVOR, M., INBAL, R., SCADDING, J. W., SCHONFELD, D.,
SELTZER, Z. & TOMKIEWICZ, M. M. 1979. Autotomy following peripheral
nerve lesions: experimental anaesthesia dolorosa. *Pain*, 7, 103-11.
- WU, H. E., GEMES, G., ZOGA, V., KAWANO, T. & HOGAN, Q. H. 2010. Learned
avoidance from noxious mechanical stimulation but not threshold semmes
weinstein filament stimulation after nerve injury in rats. *J Pain*, 11, 280-6.

8 Anhang

RAT SCORE DATASHEET

Rat Number _____

Skin Sham SNL Non-OP

Surgery: Date _____ Wt. _____

Study: Date _____ Wt. _____

Staples Removed Y/N Date: _____

BASELINE TEST

Date: _____

Weight: _____

22G Spinal Needle

Rt # Responses/Pokes

0	0	0
---	---	---

Deformity Y/N

Lt # Responses/Pokes

0	0	0
---	---	---

Guarding Y/N

Day 3 check:

Day 4 check:

Day 5 check:

Day 6 check:

Day 7 check:

1st POST-OPERATIVE TEST

Date: _____

POD: _____

Rt # Responses/Pokes

Deformity Y/N

Lt # Responses/Pokes

Guarding Y/N

Paw Function:

Wound Condition:

Comments:

2nd POST-OPERATIVE TEST

Date: _____

POD: _____

Rt # Responses/Pokes

Deformity Y/N

Lt # Responses/Pokes

Guarding Y/N

Paw Function:

Wound Condition:

Comments:

3rd POST-OPERATIVE TEST

Date: _____

POD: _____

Rt # Responses/Pokes

Deformity Y/N

Lt # Responses/Pokes

Guarding Y/N

Paw Function:

Wound Condition:

Comments: