

Diplomarbeit

**Der neuropathische Schmerz
und seine Behandlungsmöglichkeiten**

eingereicht von

Johannes Harrasser

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr.phil. Eckhard Beubler

und

Ao. Univ. Prof. Dr.phil Dr. h.c. Irmgard Lippe

Graz, am 12.08.2019

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 12.08.2019

Johannes Harrasser eh

Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Diplomarbeitsbetreuer Univ.-Prof. i.R. Mag. pharm. Dr. phil. Eckhard Beubler und natürlich auch der Zweitbetreuerin Ao. Univ. Prof. Dr. phil. Dr. h.c. Irmgard Lippe für ihre Mühe und ihre Geduld danken.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei meinen lieben Eltern Josef und Brigitte bedanken, die es mir überhaupt ermöglicht haben Medizin zu studieren und trotz so manchem Hindernis immer an mich geglaubt haben.

Ein besonderer Dank gilt meiner Schwester Margareth, die sich, so lange ich denken kann, stets um mich sehr bemüht hat und mir von Anfang an immer mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat.

Ich danke natürlich auch meiner Freundin Katia, die mich in den schönen, aber auch dunklen Momenten der vergangenen Jahre begleitet und mich aufgemuntert hat, wann immer ich es nötig hatte.

Ich danke euch allen vielmals, ohne euch hätte ich es nicht geschafft.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	IV
Glossar und Abkürzungen	VI
Tabellenverzeichnis	VII
Abbildungsverzeichnis	X
Zusammenfassung	X
Abstract	XI
1 Einleitung	1
1.1 Der Schmerz	2
1.2 Der nozizeptive Schmerz	3
1.2.1 Physiologie der Nozizeption	4
1.2.1.1 Die Rezeptoren	4
1.2.1.2 Die Nervenfasern	6
1.2.1.3 Das Rückenmark	7
1.2.1.4 Der Thalamus und kortikale Verarbeitung	8
1.2.1.5 Endogene Schmerzhemmung	10
1.2.1.5.1 Gate-Control-Theorie	10
1.2.1.5.2 Efferente schmerzhemmende Bahnen	11
1.3 Der neuropathische Schmerz	14
1.3.1 Definition	14
1.3.2 Allgemein	14
1.3.3 Klassifizierung und Graduierung	17
1.3.4 Pathophysiologie	19
1.3.4.1 Ursachen des neuropathischen Schmerzes	20
1.3.4.2 Zugrunde liegende Mechanismen	21
2 Therapieansätze	24
	IV

2.1	Schienen der Behandlung	24
2.1.1	Medikamentöse Behandlung	24
2.1.1.1	First-Line Therapie	25
2.1.1.2	Second-Line Therapie	28
2.1.1.3	Third-Line Therapie	30
2.1.1.4	Kombinationstherapie	34
2.1.2	Invasive Behandlungsmöglichkeiten	34
2.1.3	Komplementärmedizinische Methoden	36
2.1.4	Ergotherapeutische Methoden	37
2.1.5	Psychotherapeutische Behandlung	38
3	Material und Methoden	39
4	Diskussion	40
5	Literaturverzeichnis	41

Glossar und Abkürzungen

μ-Rezeptoren	Opioidrezeptor
affektiv	gefühlbetont
Afferenz	von lat. affere = hintragen (zum Gehirn hinlaufend)
ASI-Kanäle	Acid-Sensing-Ion-Channel
Aβ-Fasern	myelinisierte Nervenfasern (sensibel)
Aδ-Faser	myelinisierter Nervenfasertyp mit hoher Leitgeschwindigkeit
Bradykinin	Gewebshormon der Kinin-Gruppe
bzw.	beziehungsweise
Capsaicin	Hitze- u. Schärferreiz auslösendes Alkaloid (Paprika)
C-Faser	nicht-myelinisierter Nervenfasertyp mit langsamer Leitgeschwindigkeit
Commissura alba	Nervenfaserkreuzung im Rückenmark
Dendriten	kurze Ausläufer der Nervenzelle
diskriminativ	trennend, unterscheidend
Efferenz	von lat. effere = hinausbringen (vom Gehirn weglaufend)
exzitatorisch	erregend
GABA	γ-Aminobuttersäure (Neurotransmitter)
Glutamat	Neurotransmitter
Glycin	Aminosäure und Neurotransmitter
G-Protein	Guanidin-Nukleotid-bindendes Protein
Gyrus posterior	Hirnwindung hinter dem Sulcus centralis
H ⁺ -Ion	Wasserstoff-Ion
IASP	International Association of the Study of Pain
inhibitorisch	hemmend
Ion	elektrisch geladenes Atom oder Molekül
Kationen	negativ geladene Ionen
kognitiv	denken, verstehen, Wahrnehmung entsprechend
kortikal	dem Großhirn entsprechend
lateral	zur Seite hin gelegen
medial	zur Mitte hin gelegen
N. zept.	Nozizeptor
n.	nach
N.	Nervus, lat. für Nerv

Ncl. spinalis n. trigemini	Kern des Trigemiusnervs im Rückenmark
Ncl.	Nucleus lat. für Kern
Neuron	Nervenzelle
Neurotransmitter	Botenstoffe der Nervenzellen
Noradrenalin	Neurotransmitter
Noxe	schädliche Substanz oder schädlicher Reiz
Noxen	schädliche Substanzen
Prostaglandin-E2	Gewebshormon aus der Eicosanoid-Gruppe
Serotonin	Neurotransmitter
sog.	sogenannte
subkortikal	unterhalb des Großhirns gelegen
Sulcus	Rinne, Furche
Thalamus	Kerngebiet im Zwischenhirn (Tor zum Bewusstsein)
Tractus	Fasergruppe, Nervenfasernzug
Trigeminus	5. Hirnnerv
TRP-Kanäle	Transient-Receptor-Potential-Channels
TRPV-Rezeptor	Vanilloid-Rezeptor Unterfamilie
δ	Delta, vierter Buchstabe des griechischen Alphabets

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 ätiologisch/anatomische Klassifikation nach [40, 41]	15
Tabelle 2 evozierte Schmerzen Allodynie und Hyperalgesie nach [40]	17
Tabelle 3 LoGa-Klassifikation nach [43]	19
Tabelle 4 Opioid-Äquivalenztabelle [94]	32

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aktivierung und Sensibilisierung von N.zept. schem. n. [17–20]	5
Abbildung 2: schneller und langsamer Schmerz [10]	6
Abbildung 3: Medulla spinalis - Substantia grisea [118]	7
Abbildung 4: Schmerzverarbeitung angelehnt an [13]	9
Abbildung 5: Gate-Control-Theory [19;118]	11
Abbildung 6: Schmerzbahn im Rückenmark schematisch nach [28]	13
Abbildung 7: Graduierung von neuropathischen Schmerzen [41, 42]	18
Abbildung 8: Neuroanatomische Symptomverteilung schematisch nach [120]	20
Abbildung 9: Ephaptische Erregungsübertragung nach [52]	23
Abbildung 10: Deep Brain Stimulation [117]	35
Abbildung 11: Spiegeltherapie [119]	37

Zusammenfassung

Titel

Der neuropathische Schmerz und seine Behandlungsmöglichkeiten

Hintergrund

Dem neuropathischen Schmerz liegen verschiedene pathophysiologische Mechanismen zu Grunde. Dadurch erweist sich seine Behandlung als komplex und schwierig. Nicht nur die Inzidenz des neuropathischen Schmerzes, sondern auch die dadurch entstehenden Kosten steigen jährlich an. Die medikamentösen Leitlinien spielen bei der Behandlung eine wichtige Rolle, doch haben auch nicht-medikamentöse Strategien einen großen Einfluss, denn dem neuropathischen Schmerz muss multimodal begegnet werden.

Methoden

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine Literaturrecherche, bei der hauptsächlich auf die Internetdatenbank des National center for biotechnology Information (NCBI) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>, aber auch auf Fachliteratur aus Lehrbüchern, Fachzeitschriften und auf Leitlinien von online verfügbaren Fachgesellschaften (IASP) zurückgegriffen wurde.

Schlussfolgerung

Die Behandlung der neuropathischen Schmerzen stellt eine große Herausforderung dar und die pathophysiologischen Hintergründe sind noch nicht ganz verstanden. Die leitliniengerechten medikamentösen Therapien zeigen relativ gute Erfolge, doch ist eine fächerübergreifende Behandlung sinnvoller als eine rein medikamentöse Therapie.

Abstract

Title

Neuropathic pain and its treatment options

Background

Neuropathic pain is based on various pathophysiological mechanisms, which makes its treatment complex and difficult. Not only the incidence of neuropathic pain, but also the resulting costs increase annually. Drug guidelines play an important role in treatment, but non-drug strategies also have a major influence, as neuropathic pain must be treated multimodally.

Methods

This work is a literature search, mainly based on the Internet database of the National center for biotechnology Information (NCBI) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>, but also on specialist literature from textbooks, journals and guidelines of online professional associations (IASP).

Conclusion

The treatment of neuropathic pain is a major challenge and the pathophysiological background is not yet fully understood. The guideline-oriented drug therapies are relatively successful, but interdisciplinary treatment makes more sense than purely drug therapy.

1 Einleitung

Der neuropathische Schmerz betrifft, laut der International Association for the Studies of Pain (IASP) [1] aus dem Jahr 2014-15, um die 7-8% [2] der Normalbevölkerung und seine Inzidenz steigt weiter an, aufgrund der zusehends älter werdenden globalen Bevölkerung, der Häufung von Krankheiten wie Diabetes mellitus und der zunehmenden Überlebensrate von Tumorerkrankungen durch Chemotherapien [3]. Des Weiteren schreiben die IASP, dass laut einer niederländischen Studie die Inzidenz bei rund 8 Fällen pro 1000 Einwohner und Einwohnerinnen pro Jahr liegt. Eine deutsche Studie zeigt, dass es sich bei 37% der Patienten und Patientinnen, welche in allgemeinmedizinischen Ambulanzen wegen chronischer lumbosakraler Rückenschmerzen vorstellig wurden, vorwiegend um neuropathische Schmerzen handelte.

Laut einer Studie aus Großbritannien leiden 26% der Diabetiker und Diabetikerinnen an peripheren neuropathischen Schmerzen, dabei wird die Zahl, weltweit betrachtet, auf 47 Millionen Individuen geschätzt, Tendenz steigend aufgrund der steigenden Diabetesrate [4]. Von 33 Millionen HIV-Infizierten leiden rund 35% an neuropathischen Schmerzen, wobei jene außerdem nicht gut auf die Standardtherapien ansprechen.

Eine norwegische Studie besagt, dass 40% der operierten Patienten und Patientinnen an postoperativen Schmerzen leiden, wobei ein Viertel davon neuropathischen Charakter haben und dass dieser neuropathische Schmerz eher heftiger und persistenter ist als nicht-neuropathischer postchirurgischer Schmerz [5]. Annähernd 20% der Krebspatienten und Krebspatientinnen haben krankheits- oder therapieabhängigen neuropathischen Schmerz [2].

Auch die Lebenszeitinzidenz von Herpes Zoster liegt bei rund 25%, wobei niederländische und US-amerikanische Studien von 10% und 2,6% sprechen, welche eine post-zoster Neuralgie entwickeln [6]. Die Zahlen zur Prävalenz für neuropathischen Schmerz liegen aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns laut Haanpää et al. vom Jahr 2011 bei 3,3-8,2% [7].

Und auch der Umstand, dass Schätzungen zufolge die Behandlung von neuropathischen Schmerzen mit 200 Milliarden Euro in Europa und mit 635 Milliarden US-Dollar in den USA zu Buche schlägt, ist eine beachtliche finanzielle Tatsache, die dem neuropathischen Schmerz immer mehr Aufmerksamkeit widmet. [8].

Neben den Zahlen um die Inzidenz und Prävalenz und neben den finanziellen Gesichtspunkten stellt sich die Behandlung von neuropathischen Schmerzen mit ihren unterschiedlichen symptomatischen Auswirkungen als Herausforderung dar, welcher nicht selten nur schwer beizukommen ist.

In einer britischen Studie, in welcher Patienten und Patientinnen mit neuropathischen Schmerzen über ihre Lebensqualität befragt wurden, bewerteten 17% der Betroffenen ihre Lebensqualität mit „schlimmer als der Tod“ [9].

Schlaflosigkeit, Depressionen und Ängste und vor allem die Hilflosigkeit aufgrund der zum Teil schwer zu betitelnden pathophysiologischen Mechanismen sind die Bürden die Patienten und Patientinnen mit neuropathischen Schmerzen auf sich nehmen müssen.

Da der neuropathische Schmerz ein komplexes Thema darstellt und bis heute noch nicht zur Gänze erklärbar ist, stellt das Verständnis der Grundlagen des ihm zugrundeliegenden nozizeptiven Systems, vor allem aus der Sicht der Anatomie und Physiologie einen wichtigen Punkt dar, um die später folgenden Behandlungsstrategien zu verstehen.

1.1 Der Schmerz

Die *deutsche Schmerzliga e.V.* beschreibt in Anlehnung an die Definition der IASP den Schmerz als *„ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird“* [10, 11].

Wie aus dieser Definition bereits hervorgeht, dient uns der Schmerz als Warnsignal und zwar darüber, dass der Körper gefahrläuft die Integrität eines

Gewebes zu verletzen. Der Körper hat im Laufe der Evolution sogar komplexe polysynaptische Reflexe entwickelt um etwaigen Gefahren so schnell und effizient als möglich zu begegnen [12]. Somit kann man eigentlich behaupten, dass uns der Schmerz, in den meisten Fällen, als strenger, doch zugleich weiser Lehrmeister dient und somit ein schützender Begleiter ist. Sobald aber der Punkt erreicht ist, an welchem der Schmerz sich als dauerhafter Weggenosse darstellt, müssen wir seine Sinnhaftigkeit in Frage stellen. Natürlich hat auch der chronische Schmerz noch eine gewisse Berechtigung, da er, egal ob als Symptom eines degenerativen Prozesses oder als Auswirkung eines psycho-sozialen Problems, trotzdem einen Motivator darstellt, den oder die dahinterstehenden Auslöser auszuforschen und sie nach Möglichkeit zu behandeln [13].

Dies alles setzt jedoch eine feinabgestimmte und vor allem sinnvolle Zusammenarbeit der am Schmerz beteiligten Systeme voraus und zwar von der Erregungsbildung über die Weiterleitung bis hin zur Schmerzverarbeitung. Kommt es entlang dieser komplexen Struktureinheit zu Störungen, wird aus dem eigentlichen Überbringer der Nachricht des Schmerzes, die Ursache von Schmerz. An dieser Stelle ist des Schmerzes Sinn und Nutzen zum Schutz des Organismus nicht mehr gegeben und auch nicht tolerierbar.

1.2 Der nozizeptive Schmerz

Die Nozizeption ermöglicht dem Körper verschiedene Noxen zu erkennen und zu unterscheiden. Der empfundene Schmerz hängt dabei aber nicht mit dem jeweiligen Ausmaß der Verletzung zusammen, sondern mit der zentralnervösen Verarbeitung dieses Reizes. Somit sind die einzelnen Bestandteile der Schmerzbahn ausschlaggebend für die eigentliche Empfindung, denn diese modulieren den entstandenen Reiz und entscheiden somit direkt über die Intensität des Reizes an seinem eigentlichen Ziel im Gehirn, wo der Schmerz schließlich ins Bewusstsein tritt [14].

1.2.1 Physiologie der Nozizeption

Den Schmerzapparat kann man grob in drei Ebenen unterteilen, welche den drei Neuronen der sensiblen afferenten Bahnen und deren Umschaltungspunkten und den schlussendlich reizverarbeitenden Hirnarealen entsprechen.

1.2.1.1 Die Rezeptoren

Den Anfang nimmt ein Schmerzreiz durch Erregung von Nozisenoren oder auch Nozizeptoren genannt, welche perlschnurartige aufgetriebene Nervenendigungen peripherer Nervenzellen der sog. Neuronen sind, deren Zellkörper in den Spinalganglien und den Kernen des N. trigeminus sitzen [15].

Um eine Signalserie zu induzieren besitzen jene Nozizeptoren Rezeptoren, welche auf noxische Reize chemischer, mechanischer oder thermischer Natur reagieren.

Man kann diese Nozizeptoren, aufgrund ihrer Sensibilität gegenüber einer spezifischen Noxe (z.B. nur thermisch) oder aufgrund ihrer Sensibilität gegenüber mehreren verschiedenen Noxen (z.B. chemisch, mechanisch und thermisch) in unimodale bzw. polymodale Nozizeptoren unterteilen, wobei unimodale Nozizeptoren weitaus seltener anzutreffen sind [16].

Es gibt zwei Rezeptortypen, die ein Schmerzsignal aufbauen können. Das sind zum einen Typ-II-Rezeptoren, die sog. Ionenkanäle, und Typ-III-Rezeptoren, die sog. G-Protein gekoppelte Rezeptoren sind.

Zu den, im Schmerzsystem zuständigen Ionenkanälen gehören unter anderem die TRP-Kanäle (engl. Transient-Rezeptor-Protein) und ASI-Channels (engl. Acid-Sensing-Ion-Channels), welche je nach Art, auf verschiedene schädliche Einflüsse, wie extreme Kälte oder Hitze, starke mechanische Belastung, chemische Substanzen (z.B. Capsaicin, Menthol) oder Wasserstoffprotonen reagieren [17–20].

TRP-Kanäle sind im engeren Sinne nichtselektive Kationenkanäle und erhöhen bei Aktivierung ihre Leitfähigkeit für Kationen, wie Kalium, Kalzium oder Natrium, was eine Depolarisation und somit eine Signalbildung zur Folge hat.

Der ASI-Kanal öffnet sich durch Bindung von H⁺-Ionen, welche aus dem Zytoplasma von zerstörten Zellen der Umgebung stammen und ist selektiv für Natrium, das durch seinen Einstrom in die Zelle wiederum eine Depolarisation der Nervenzelle anregt. Bei einer Zerstörung von benachbarten Zellen wird lokal auch viel Kalium freigesetzt, welches, konzentrationsbedingt, in den Nozizeptor eindringt und so dessen Depolarisation bedingt.

G-Protein gekoppelte Rezeptoren reagieren auf Entzündungsmediatoren, wie z.B. Bradykinin, Neurokinin, Substanz-P oder Prostaglandin E2 u.a., welche intrazelluläre Signalkaskaden in Gang setzen und wiederum eine Depolarisierung der Zelle induzieren oder zu einer Herabsetzung der Reizschwelle von Natriumkanälen führen [14, 15, 21].

Diese Herabsetzung der Reizschwelle kommt einer Sensibilisierung der Nervenzelle gleich, was bedeutet, dass bereits niederschwellige Reize ein Schmerzsignal auslösen [Abb.1]. Dies wird heute als der, der Allodynie und Hyperalgesie zugrundeliegende Mechanismus verstanden [22].

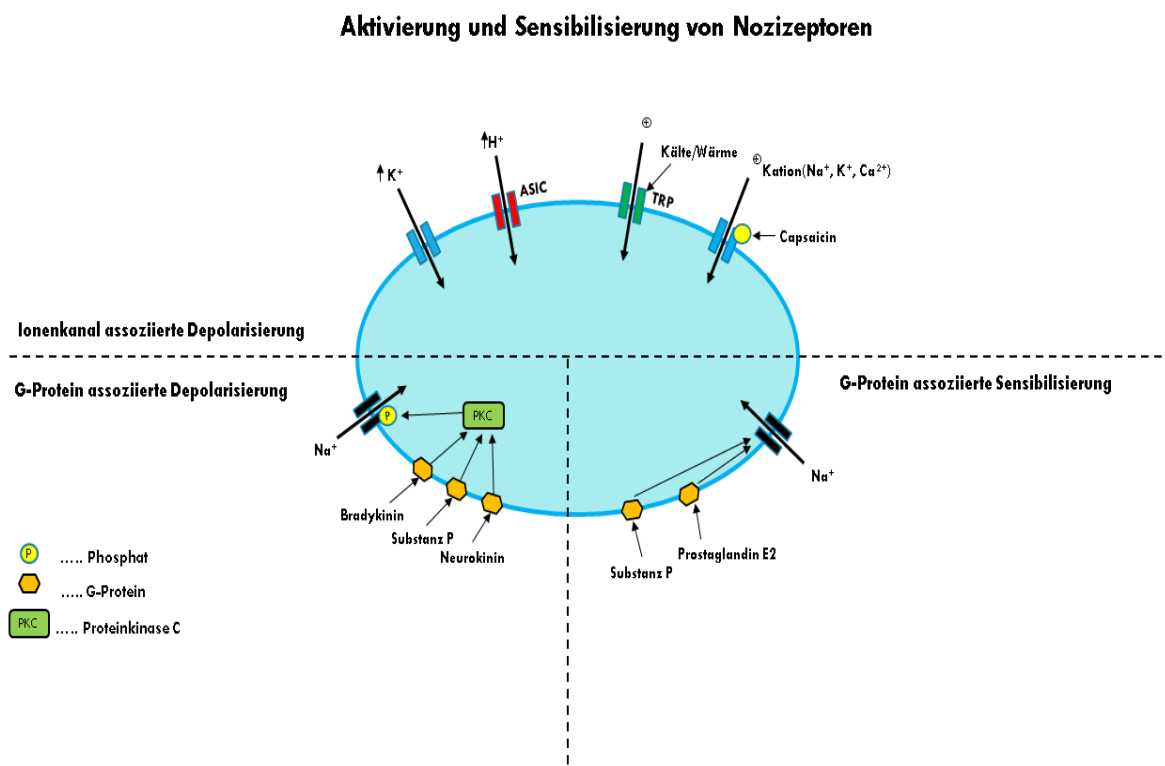


Abbildung 1: Aktivierung und Sensibilisierung von N.zept. schem. n. [17–20]

1.2.1.2 Die Nervenfasern

Im peripheren Nervensystem gibt es zwei verschiedene Fasertypen, die C-Fasern und die A δ -Fasern, welche für die Weiterleitung der Schmerzsignale verantwortlich sind.

Diese Fasern unterscheiden sich in ihrem Durchmesser, der hauptsächlich von der jeweiligen Myelinisierung der Faser abhängt, ein Umstand, der wiederum Auswirkungen auf ihre Leitungsgeschwindigkeit hat.

C-Fasern enthalten Reize aus polymodalen Nozizeptoren, welche für mehrere Noxen, wie zum Beispiel chemische- und thermische Reize, sowie gegenüber Entzündungsmediatoren sensibel sind und dabei eine Signalfortleitungsgeschwindigkeit von weniger als 1m/s haben.

A δ -Fasern haben eine Nervenleitgeschwindigkeit von 5-30m/s, und beziehen ihre Reize aus unimodalen Nozizeptoren, die entweder für starke mechanische- oder extreme thermische Reize sensibel sind. Deshalb gibt es auch eine Unterteilung in frühen und späten Schmerz [Abb.2].

Der frühe Schmerz ist gut lokalisierbar, wird als brennend, schneidend oder stechend bewertet und dient unter anderem den Schutzreflexen.

Der späte Schmerz ist nicht mehr gut abgrenzbar, wird eher als dumpf, ziehend oder drückend empfunden und dient mehr der Schonung des verletzten Bereiches [15, 21].

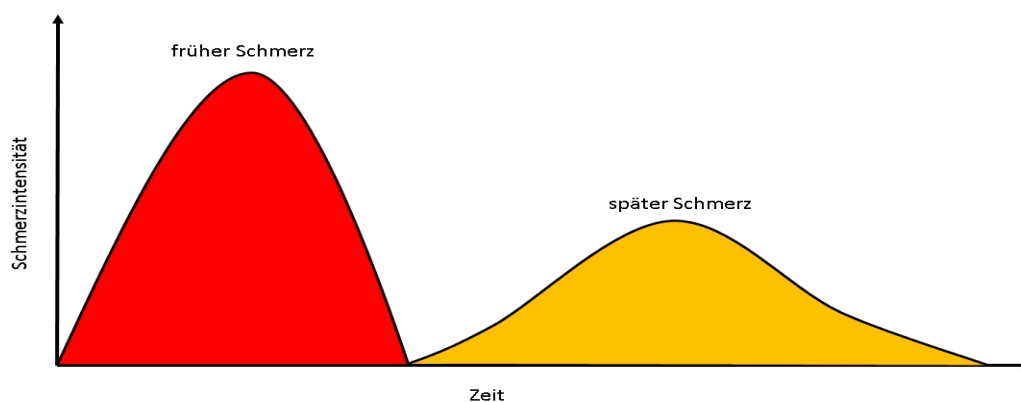


Abbildung 2: schneller und langsamer Schmerz [10]

1.2.1.3 Das Rückenmark

Die Signale der A δ -, und C-Fasern gelangen in das Hinterhorn des Rückenmarks, genauer in die oberflächlich gelegene Substantia gelatinosa und Lamina IV [Abb.3] [23], wo sie durch Freisetzung des exzitatorischen Transmitters Glutamat, das nachgeschaltete zweite Neuron aktivieren und somit ihr Signal weitergeben.

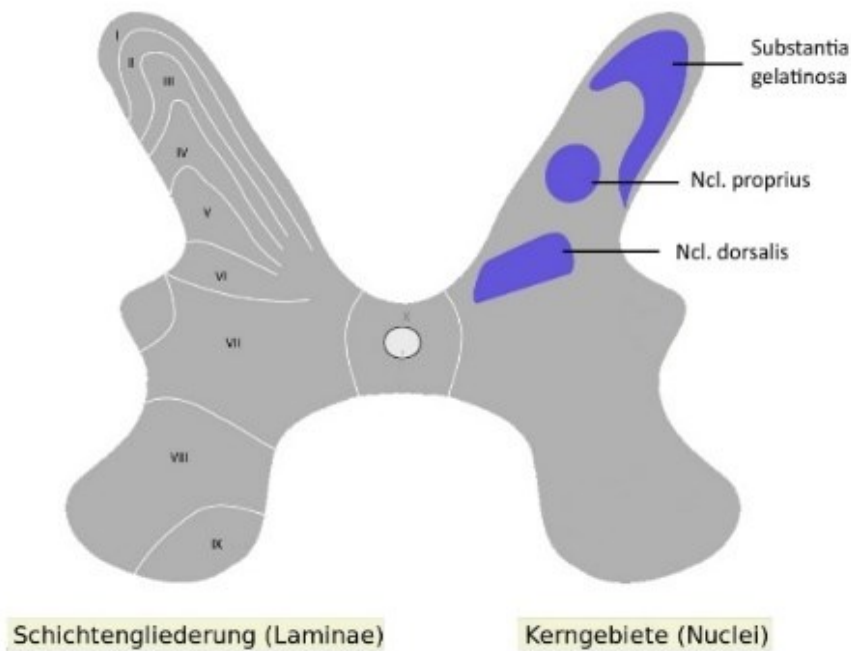


Abbildung 3: Medulla spinalis - Substantia grisea [118]

Die Erregbarkeit des zweiten Neurons hängt jedoch nicht nur von der Signaltransduktion des ersten Neurons ab. Denn hier am Hinterhorn des Rückenmarks kommen modulierende, efferente Fasern hinzu, welche von nachgeschalteten, höheren Hirnarealen aus die Signalweiterleitung und dadurch die Reizintensität beeinflussen können. Somit kann an dieser Stelle das Signal, welches das zweite Neuron an das Gehirn weitergibt, gehemmt werden.

Diese, von efferenten Schmerzbahnen ausgehende negative Rückkoppelung hat zwei Möglichkeiten die Signalweiterleitung zu hemmen:

einmal mittels Noradrenalin oder Serotonin direkt am zweiten Neuron und ein anderes Mal durch Aktivierung eines sog. Interneurons, welches wiederum das

zweite Neuron durch Freisetzung der inhibitorischen Transmitter Glycin oder γ -Aminobuttersäure (GABA), die prä- und postsynaptisch agieren, hemmend beeinflusst. Dieser Mechanismus stellt einen wichtigen Teil der körpereigenen Schmerzdämpfung dar.

Das zweite Neuron, das somit bereits ein moduliertes Signal fortleitet, kreuzt in der Commissura alba anterior zur Gegenseite des Rückenmarks und läuft als Tractus spinothalamicus, dem sog. Vorderseitenstrang, zum Thalamus.

Die Schmerzimpulse aus der Gesichtsregion werden über Fasern des N. trigeminus zum Ncl. spinalis n. trigemini geleitet und dort auf ihre zweiten Neurone umgeschaltet, welche dann auch zur Gegenseite kreuzen und dort gemeinsam, mit dem Tractus spinothalamicus, zum Thalamus ziehen [15, 21].

1.2.1.4 Der Thalamus und kortikale Verarbeitung

In den Kerngebieten des Thalamus werden die Schmerzafferenzen der trigemino- und spinothalamischen Bahnen, wobei letzterer Teil der Vorderseitenstrangbahn ist, schließlich auf das dritte und somit letzte Neuron verschaltet.

Die eigentliche Schmerzverarbeitung findet nicht an einer bestimmten Stelle im Gehirn statt, sondern an verschiedenen anatomischen Arealen im Gehirn, die als Netzwerk zusammenarbeiten und daher nach ihrer zugrundeliegenden Aufgabe in drei Komponenten aufgeteilt werden [24].

- Sensorisch-diskriminative Areale
- Kognitive Areale
- Affektive Areale

Zu den sensorisch-diskriminativen Arealen werden die Afferenzen über die lateralen Kerngebiete des Thalamus geleitet, weshalb wir hier auch vom lateralen Schmerzsystem sprechen. Diese Areale entsprechen den somato-sensorischen Hirnarealen (S1 und S2 nach Brodmann) im Bereich des Gyrus postcentralis und dessen ganz basale, dem Sulcus temporalis zugewandten Bereiche. Diese Areale dienen zur Reizerkennung, zur Bestimmung der Reizqualität, der Reizstärke, sowie der Lokalisation des Reizes.

Die zu den affektiven und kognitiven Arealen laufenden Afferenzen werden in den medialen Kerngebieten des Thalamus verschalten, weswegen man sie auch als mediales Schmerzsystem bezeichnet.

Zu den affektiven Arealen gehören der vordere Anteil des Gyrus cinguli und Bereiche der Insula, sowie die Amygdala, welche die Aufgabe inne haben die emotionale Komponente, wie Angst oder Abneigung und das emotionale Lernen zu vermitteln [25–27].

Der kognitive Anteil der Schmerzverarbeitung im mittleren präfrontalen Kortex ist in der Lage die Aktivität der affektiven Areale zu beeinflussen [Abb.4]. Der mittlere präfrontale Kortex hat neuronale Verbindungen ins Mittelhirn, genauer zum zentralen Höhlengrau, welches Teil der endogenen, efferenten Schmerzhemmung ist [28, 29].

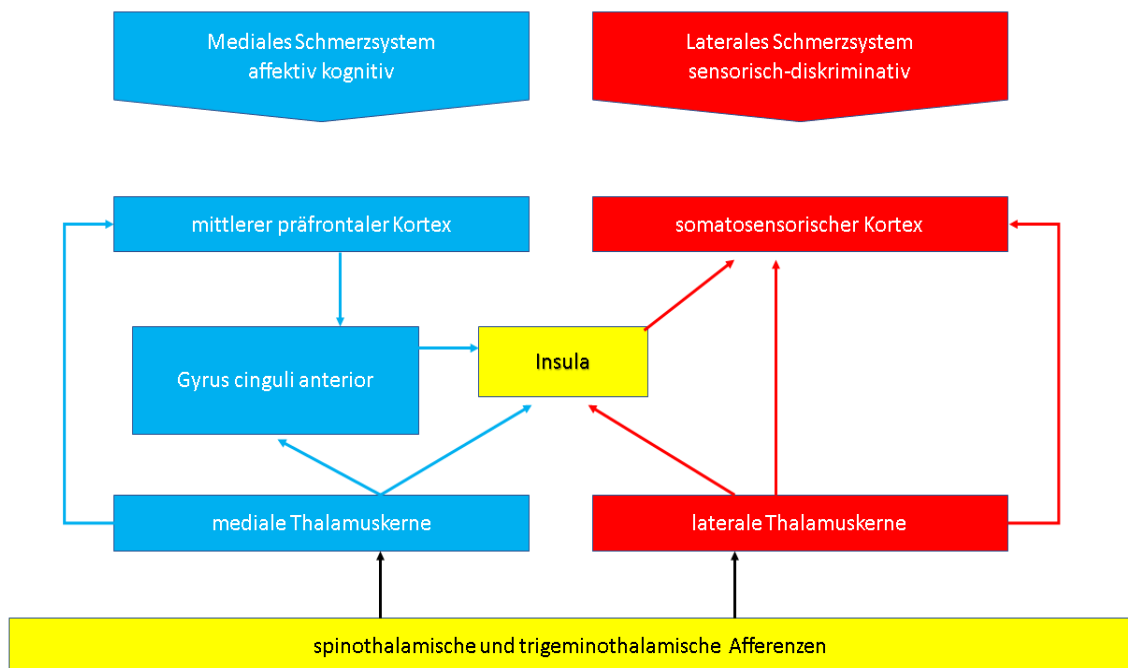


Abbildung 4: Schmerzverarbeitung angelehnt an [13]

1.2.1.5 Endogene Schmerzhemmung

1.2.1.5.1 Gate-Control-Theorie

Melzack und Wall haben 1965 die Theorie der Gate-Control entwickelt. Sie gehen dabei davon aus, dass Schmerzfasern (A δ -Fasern u. C-Fasern) in der Substantia gelatinosa im Hinterhorn des Rückenmarks durch Interneurone, welche ihrerseits von nicht nozizeptiven A β -Fasern aktiviert werden, gehemmt werden. Sie stellen sozusagen ein „Tor“ dar, welches geöffnet oder geschlossen werden kann.

Melzack und Wall unterstellen auch kortikalen und subkortikalen Strukturen modulierende Tätigkeit, welche sich auf frühere Erfahrungen stützt und wiederum auf spinale Strukturen Einfluss nimmt.

Man muss dazu sagen, dass von Zimmermann und Geissner einige Komponenten dieser Theorie bezweifelt und sogar widerlegt wurden [30].

Doch dass einige wesentliche Aspekte dieser Theorie als korrekt angesehen werden können, ist nicht zu leugnen.

Wie in der folgenden Abbildung [Abb.5] ersichtlich ist, können Schmerzafferenzen (rot), welche entlang der C- und A δ -Fasern ins Rückenmark gelangen, prä- und postsynaptisch von einem Interneuron (blau) gehemmt werden. Dies erfolgt durch die Stimulierung von A β -Fasern (grün), welche druck- und berührungssensible Mechanoafferenzen sind. Deshalb kann bei Schmerzen das Berühren oder Reiben des betreffenden Areals Linderung verschaffen, da der Stimulus der A β -Fasern, das Interneuron dazu veranlasst, mit Hilfe von γ -Aminobuttersäure (GABA) und Glycin sowohl die präsynaptische Ausschüttung von Transmittern, als auch die postsynaptische Bildung eines Aktionspotentials zu drosseln und somit das „Schließen des Tores“ zu veranlassen.

Gate-Control- Theory

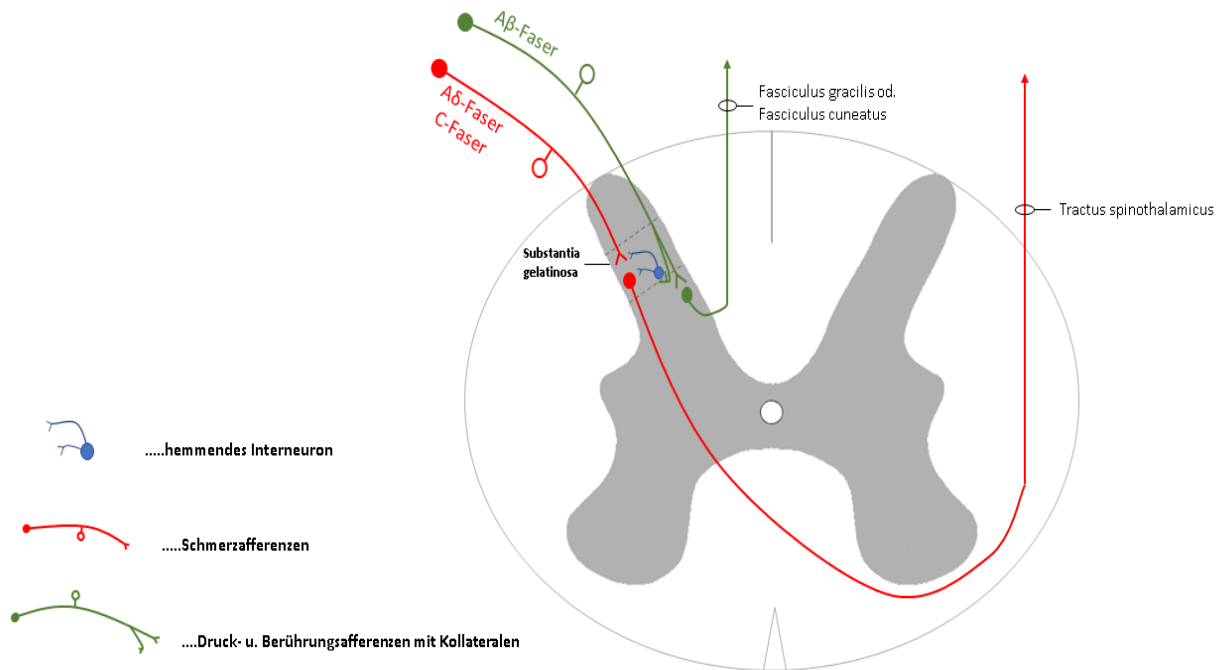


Abbildung 5: Gate-Control-Theory [19;118]

1.2.1.5.2 Efferente schmerzhemmende Bahnen

Die kortikalen und subkortikalen Strukturen des Zentralnervensystems haben neben der Verarbeitung von Schmerzreizen zusätzlich eine schmerzhemmende Funktion. Wie bereits vorher beschrieben, werden die Schmerzafferenzen über den Tractus spinothalamicus zum Thalamus, dem Tor zum Bewusstsein, geleitet, von dem aus die Signale in die verarbeitenden Strukturen gelangen.

Am Weg zum Thalamus entlässt die Vorderseitenstrangbahn, auch Anterolaterales System (ALS) genannt, viele sog. Kollaterale, also Faserzüge, die im Hirnstamm ihre Umschaltungsgebiete erreichen. Bei diesen Umschaltungsgebieten handelt es sich um die Formatio reticularis, den Ncl. parabrachiales, die Colliculi superiores und das wichtigste Gebiet, das zentrale Höhlengrau oder auch periaquäduktales Grau (PAG) [29] genannt, aber auch das

periventriculäre Grau (PVG).

Die Colliculi superiores und der Ncl. parabrachiales sind nicht für die Schmerzhemmung zuständig, vielmehr dienen sie einmal zur Kopf- und Blickführung in Richtung des Schmerzes und der Ncl. parabrachiales gibt zudem Fasern ab, die in die Amygdala führen und ist somit Teil der emotionalen Komponente des Schmerzes.

Für die eigentliche Schmerzhemmung ist neben der Formatio reticularis, dem PVG und dem PAG, noch zusätzlich der Locus coeruleus im Mittelhirn zuständig [31]. Die Formatio reticularis und das PAG, sowie das PVG erhalten ihre afferenten Signale aus dem sog. Tr. spino-reticularis und dem Tr. spino-mesencephalicus, und somit direkt aus dem Rückenmark. Der Locus coeruleus hingegen bezieht seine Afferenzen aus dem PAG und dem PVG, sowie dem Ncl. reticularis paragigantocellularis, welcher in der Formatio reticularis liegt [32]. Die eigentliche Hemmung im Hinterhorn des Rückenmarks läuft über Faserbündel aus diesen Gebieten, wobei PAG und PVG die Kerngebiete sind, welche schlussendlich durch Faserverbindungen das Hinterhorn erreichen und dadurch modulieren können[28].

Die im Hinterhorn sitzenden Interneurone werden einmal vom Locus coeruleus über Noradrenalin (NA) aktiviert und ein anderes Mal mit Hilfe von Serotonin, auch 5-Hydroxytryptamin (5-HT) genannt, durch die in der Formatio reticularis liegenden Kerne des Ncl. reticularis paragigantocellularis und den Ncl. raphe magnus, [33–35]. Auf diese Weise stimulierte Interneurone schütten ihrerseits Neuropeptide, wie etwa Endorphine, Enkephaline und Dynorphine aus [36]. Jene subcorticalen Fasern, welche über NA oder 5-HT ihre Signale vermitteln, können auch direkt das zweite Neuron hemmen.

Zudem existieren auch noch GABAinerge und glycinerge zentrifugale Bahnen, welche direkt das zweite Neuron im Hinterhorn hemmen [37, 38].

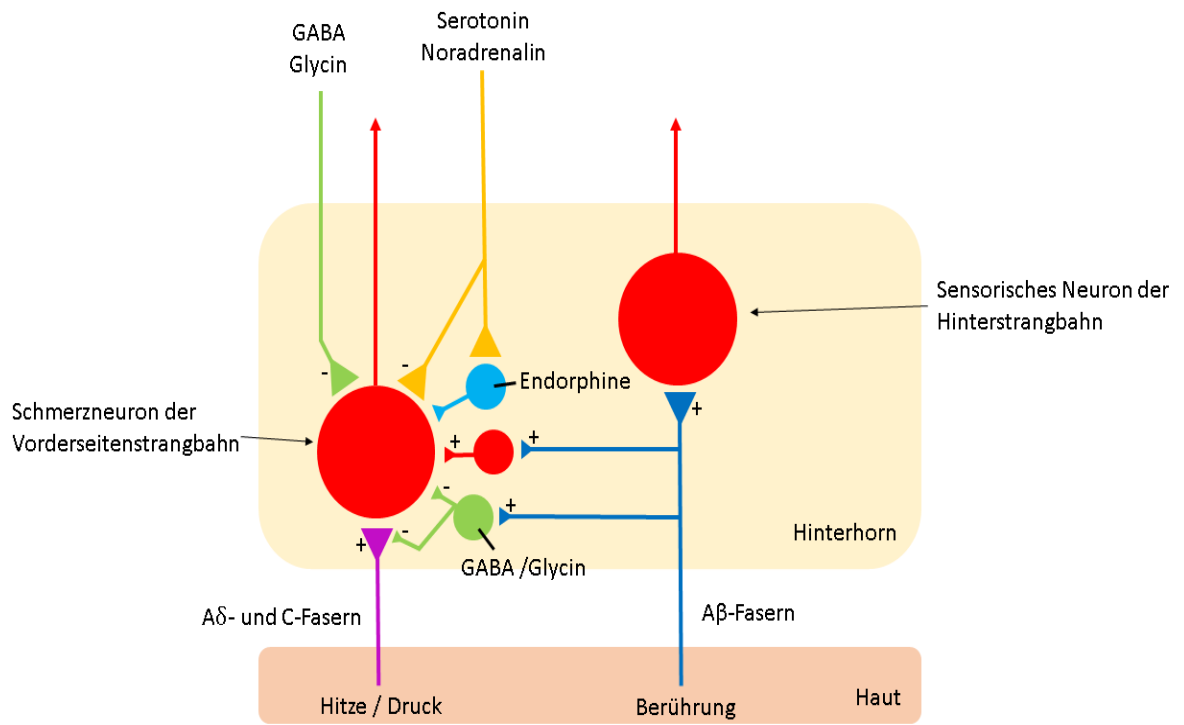


Abbildung 6: Schmerzbahn im Rückenmark schematisch nach [28]

1.3 Der neuropathische Schmerz

1.3.1 Definition

Der neuropathische Schmerz wurde 2008 von Haanpää und Treede neu definiert als: „*pain arising as a direct consequence of a lesion or disease affecting the somatosensory system*“ [7, 39]. Diese Definition kann übersetzt werden mit: „Neuropathische Schmerzen sind Schmerzen, die als direkte Folge einer Schädigung oder Läsion im somatosensorischen System auftreten [40].“

1.3.2 Allgemein

Um einen besseren Überblick über neuropathische Schmerzen zu erhalten wird der neuropathische Schmerz, ätiologisch und anatomisch basiert, in Unterscheidungsklassen eingeteilt. Man unterscheidet einmal grob zwischen peripheren und zentralen neuropathischen Schmerzen, wobei man die peripheren noch einmal in fokale, bzw. multifokale schmerzhaftes Neuropathien und in generalisierte, schmerzhaftes Neuropathien (sog. Polyneuropathien) unterteilt [Tab.1]. Des Weiteren gibt es eine Mischform, die als „Mixed Pain“-Syndrom bezeichnet wird, das sowohl nozizeptive als auch neuropathische Komponenten hat. Eine Unterteilung wird aus diesem Grund unternommen, da sich auch die klinischen Bilder, die Pathophysiologie und sich somit auch die entsprechenden Therapieansätze unterscheiden können.

Die Bandbreite neuropathischer Symptomatiken kann man in zwei Schienen, und zwar in Positiv- und Negativsymptome einteilen.

Bei Negativsymptomen fehlen sensorische Empfindungen, welche bei einem gesunden Individuum vorhanden wären. Ihre Entstehung ist, wie bei Positivsymptomatiken, auf eine Läsion oder Erkrankung des Reizleitungssystems zurückzuführen.

Tabelle 1 ätiologisch/anatomische Klassifikation nach [40, 41]

Einteilung neuropathischer Schmerzen nach Ätiologie und Anatomie	
<p>Periphere, fokale und multifokale neuropathische Schmerzen</p> <ul style="list-style-type: none"> • akuter Herpes Zoster, post-zoster Neuralgie • Narbenschmerz, Post-Thorakotomie S., Post-Mastektomie S. • Phantomschmerz, stumpfschmerz, Schmerzen nach kompletter od. inkompletter Nervendurchtrennung • Neuralgien des N. trigeminus, N. glossopharyngeus od. N. occipitalis • chronische Radikulopathien u. Postdissektomiesyndrom • posttraumatische Neuropathie • Engpasssyndrome • diabetische Mononeuropathie • Morton-Neuralgie • ischämische Neuropathie • Bannwarth-Syndrom (Borrelien-Infektion) • neuralgische Schulteramyotrophie, Plexus Läsion nach Bestrahlung, Plexus Infiltration durch Tumore • Radikulopathien, Ischialgien (Bandscheibenvorfall, degenerative Wirbelsäulenveränderungen) • CRPS komplexes regionales Schmerzsyndrom 	<p>Periphere, generalisierte, schmerzhafte Neuropathien (Polyneuropathien)</p> <ul style="list-style-type: none"> • metabolisch Diabetes mellitus „Burning Feet Syndrom“, Hypothyreose, Vitaminmangel • Medikamente antiretrovirale Substanzen, Cis- u. Oxiplatin, Disulfiram, Ethambutol, Isoniazid, Nitrofurantoin, Metronidazol, Vincristin, Chloramphenicol, etc. • Toxine Alkohol, Acrylamid, Arsen, Cloquino, Dinitrophenol, Ethylenoxid, Pentachlorophenol, Thallium • hereditär Amyloidose, Mb. Fabry, Mb. Charcot-Marie-Tooth, primäre Erythromelalgie, • Malignome paraneoplastisch (insbesondere Bronchialkarzinom), multiples Myelom • immunologisch, infektiös u. postinfektiös akute inflammatorische Polyradikuloneuropathie, Borrelien-Infektion, HIV-Neuropathie, chronische Polyneuritis, vaskulitische Neuropathie • Polyneuropathien anderer Ätiologie sekundäre Erythromelalgie
<p>zentrale Ursachen neuropathischer Schmerzen</p> <ul style="list-style-type: none"> • vaskuläre Läsionen Hirnfarkt (insbesondere Thalamus, Hirnstamm) Blutungen, vaskuläre Malformationen • entzündliche Erkrankungen Encephalomyelitis disseminata, Abszesse, Myelitis (viral/Syphilis) u.a. • traumatisch Rückenmarkverletzungen, Schädel-Hirntraumen • Tumore • Syringomyelie/Syringobulbie 	<p>„Mixed-Pain“-Syndrome</p> <ul style="list-style-type: none"> • chronische Rückenschmerzen • Tumorschmerzen (durch Infiltration von neuronalen Strukturen)

Unter diese Kategorie fallen die Hypalgesie und die Hypästhesie. Die Hypalgesie ist definiert als eine Anhebung der Schmerzschwelle, sodass eigentlich schmerzhafte Reize nur reduziert wahrgenommen werden. Bei der Hypästhesie sind es nicht-schmerzhafte Reize, welche schlechter wahrgenommen werden, wie z.B. das leichte Berühren des Areal. Es wird zusätzlich noch zwischen Pallhypästhesie und Thermohypästhesie, also der herabgesetzten Wahrnehmung von Vibrationen oder thermischen Reizen unterschieden.

Diese Symptome sind für die betroffenen Patienten und Patientinnen zwar unangenehm und können zu Behinderungen führen, sind aber nicht schmerzhaft.

Im Gegensatz dazu, sind Positivsymptome Empfindungen, welche bei einem gesunden Individuum nicht vorhanden wären. In diese Kategorie fallen typische Sensationen, wie Brennen, Kribbeln und natürlich der Schmerz. Hier gibt es noch die Unterscheidung zwischen spontan auftretenden und auslösbaren Empfindungen.

Zu den spontan auftretenden Symptomen gehören die Parästhesien, das sind nicht schmerzhafte, anhaltende Empfindungen wie Kribbeln oder das bekannte Ameisenlaufen. Dysästhesien dagegen sind unangenehme bis schmerzhafte Missempfindungen. Zu den spontanen Positivsymptomen gehören noch der einschließende, elektrisierende Schmerz, sowie der oberflächliche Schmerz, der oft als brennend beschrieben wird.

Zu den auslösbaren, evozierten Schmerzen zählen die Allodynie und die Hyperalgesie. Von Hyperalgesie sprechen wir, wenn beim Setzen von leichten Schmerzreizen der Patient oder die Patientin stärkste Schmerzen angibt. Werden sogar nicht schmerzhafte Reize als schmerzhaft empfunden, sprechen wir von Allodynie.

Bei der Allodynie wird zusätzlich unterschieden, durch welche Qualität der Schmerzreiz ausgelöst wird. Auch die Hyperalgesie ist noch weiter unterteilbar und zwar wie die Allodynie, welche zusätzlich in mechanisch-dynamisch und mechanisch-statisch unterteilt wird, in mechanische Pin-prick-Allodynie (Hyperalgesie) und thermische, also Kälte-Allodynie (Hyperalgesie) und Wärme-Allodynie (Hyperalgesie) [42, 43].

Tabelle 2 evozierte Schmerzen Allodynie und Hyperalgesie nach [40]

	Allodynie	Hyperalgesie
mechanisch-dynamische	ein leichter, normalerweise nicht schmerzhafter Reiz löst Schmerzen aus	-
mechanisch-statisch	ein leichter, normalerweise nicht schmerzhafter statischer Druck löst Schmerzen aus	-
mechanische-Pin-Prick	ein leichter, normalerweise leicht stechender, nicht schmerzhafter Reiz löst Schmerzen aus	ein leichter, normalerweise leicht schmerzhafter, stechender Reiz löst stärkere Schmerzen aus
Kälte	ein leichter, normalerweise nicht schmerzhafter Kältereiz löst Schmerzen aus	ein leichter, normalerweise leicht schmerzhafter Kältereiz löst stärkere Schmerzen aus
Wärme	ein leichter, normalerweise nicht schmerzhafter Wärmereiz löst Schmerzen aus	ein leichter, normalerweise leicht schmerzhaft Wärmereiz löst stärkere Schmerzen aus

1.3.3 Klassifizierung und Graduierung

Um überhaupt von neuropathischen Schmerzen sprechen zu können und aufgrund dem ursprünglichen nicht Vorhandensein eines spezifischen Diagnosewerkzeugs, hat Treede et al. ein Graduierungssystem [Abb.7] entwickelt, mit dessen Hilfe man die Diagnose von „*sicher*“ neuropathischer Schmerz über „*möglicherweise*“ und „*wahrscheinlich*“ bis hin zu „*unwahrscheinlich*“ neuropathischer Schmerz unterteilen kann [39].

Die vier dafür herangezogenen Kriterien sind dabei die Übereinstimmung des schmerzhaften Areals mit einem neuroanatomischen Areal, die Vereinbarkeit der Anamnese mit relevanten Läsionen oder Erkrankungen des somatosensorischen Systems, die Existenz mindestens eines pathologischen Befundes innerhalb eines

neuroanatomisch plausiblen und schmerzhaften Arealen und als viertes die Nachweisbarkeit einer relevanten Läsion oder Erkrankung des somatosensorischen Systems mittels eines Untersuchungsverfahrens.

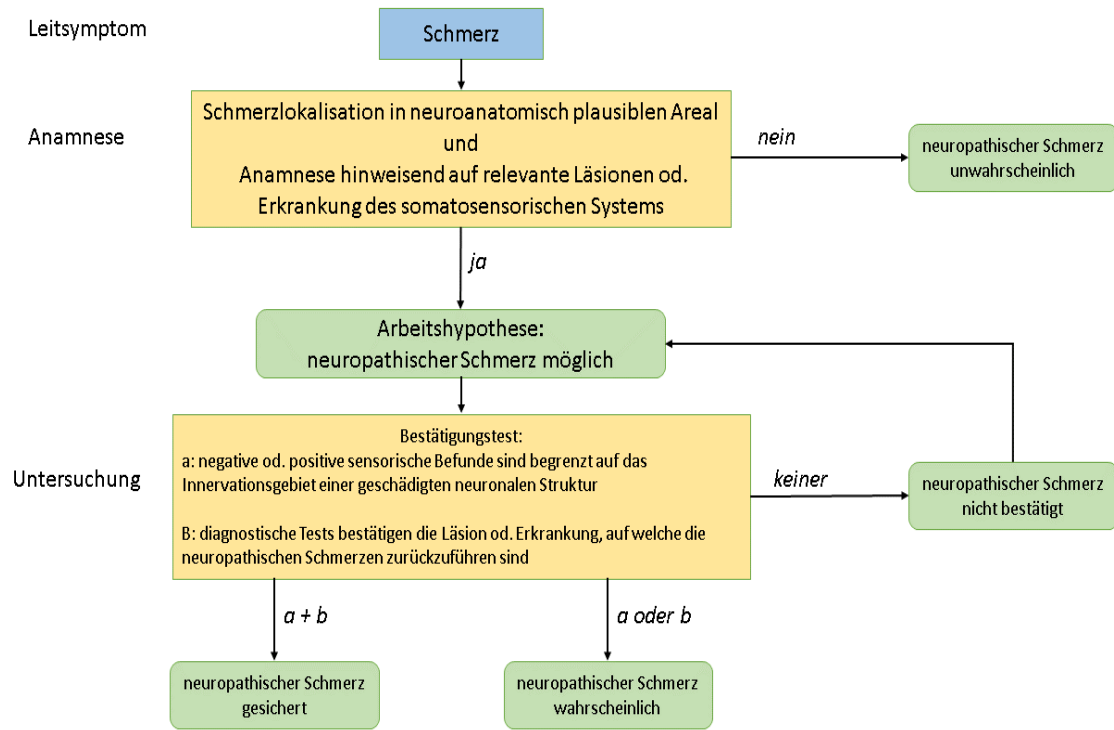


Abbildung 7: Graduierung von neuropathischen Schmerzen [41, 42]

Das bedeutet, dass die Diagnose „neuropathischer Schmerz“ nicht von der auslösenden Krankheit abhängig ist, sondern von der Erfüllung der vier Kriterien.

Um jene Graduierung des neuropathischen Schmerzes durchzuführen, wird der Patient oder die Patientin neben der klinisch-neurologischen Untersuchung mit sog. „Bedside“-Tests untersucht. Das beinhaltet neben der Angabe der Symptomintensität nach der numerischen Rating-Skala (*NRS von 0 „kein Symptom“ bis 10 „maximale vorstellbares Symptomerlebnis“*) auch das Setzen von mechanischen und thermischen Reizen. Somit kann man ein somatosensorisches Profil erstellen mit dessen Hilfe man eine Abgrenzung zu nozizeptiven Schmerzen erhält.

Ein weiteres Instrument ist die quantitativ sensorische Testung, wobei es sich um eine standardisierte Methode handelt. Bei dieser Methode wird der Patient oder die Patientin mit mechanischen und thermischen Reizen getestet, welche in ihrer

Intensität variieren, wobei der Patient oder die Patientin über seine Wahrnehmung berichtet.

Für eine systematische Erfassung der Daten wurde von Maier et al., ähnlich wie die TNM-Klassifikation, eine Klassifikation nach der klinischen Symptomatik erarbeitet.

Die sog. „LoGa-Klassifikation“ teilt die Symptome in Negativsymptomatiken (Loss, „Lo“) und Positivsymptomatiken (Gain, „Ga“) ein [43].

Tabelle 3 LoGa-Klassifikation nach [43]

Negativsymptomatik (Loss)	Positivsymptomatik (Gain)
L0 = keine	G0 = keine
L1 = thermische Hypästhesie	G1 = thermische Hyperalgesie/Allodynie
L2 = mechanische Hypästhesie	G2 = mechanische Hyperalgesie/Allodynie
L3 = Kombination aus L1 und L2	G3 = Kombination aus G1 und G2

Minimalinvasive Hautbiopsien zum Nachweis einer Rarefizierung der epidermalen Faserdichte der C-Fasern [44] und die Messung von verschiedenen evozierten Potentialen, sei es durch Laser, Hitze oder Schmerz induziert, stellen eine weitere Diagnosemöglichkeit zum Nachweis pathologischer Zustände dar [7, 45–47].

1.3.4 Pathophysiologie

Pathophysiologisch betrachtet bietet der neuropathische Schmerz eine Fülle an Ursachen, welche die unterschiedlichsten Ausprägungen haben können [Abb. 8].

Der zentrale neuropathische Schmerz entsteht dann, wenn Krankheiten oder Verletzungen das ZNS, sprich Gehirn, subkortikale Strukturen oder das Rückenmark soweit beeinflussen, dass jene zentralnervösen Strukturen die „Quelle“ des Schmerzes werden.

Jene Verletzungen und Erkrankungen, welche das periphere Nervensystem betreffen, werden als Ursache des peripheren neuropathischen Schmerzes bezeichnet, wenngleich die Ursachen auch systemischen Ursprungs sind, wie etwa metabolische oder infektiöse Erkrankungen.

1.3.4.1 Ursachen des neuropathischen Schmerzes

Zu den Ursachen des zentralen neuropathischen Schmerzes zählen vaskuläre Ursachen wie „Post-Stroke Pain“, neurodegenerative Erkrankungen wie Parkinson, Rückenmarksverletzungen oder demyelinisierende Erkrankungen wie Multiple Sklerose oder Rückenmarksveränderungen wie Syringomyelie und Myelitiden.

Erkrankungen und Verletzungen, die peripheren Schmerz auslösen, beeinflussen vorwiegend die A δ - und C-Fasern, aber auch A β -Fasern und können in generalisiert (häufig symmetrisch) oder fokal unterteilt werden [Tab.1] [3].

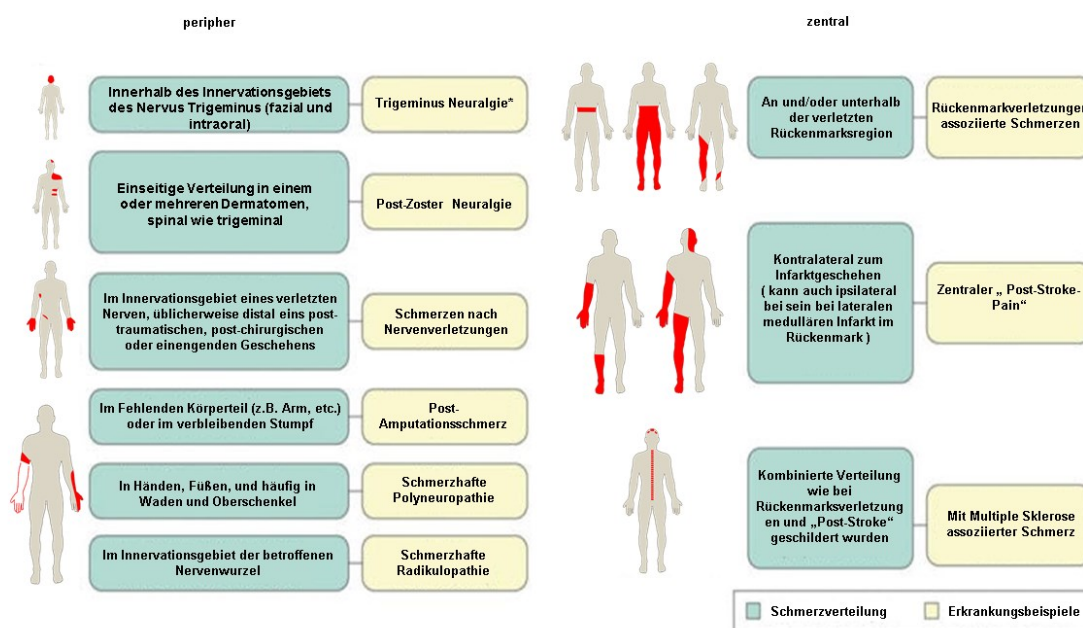


Abbildung 8. Neuroanatomische Symptomverteilung schematisch nach [120]

1.3.4.2 Zugrunde liegende Mechanismen

Veränderungen der Ionenkanäle an von Krankheiten oder Verletzungen betroffenen sensorischen Fasern spielen eine Hauptrolle bei der Entstehung von neuropathischen Schmerzen.

Vor allem Ionenkanalveränderungen am spinalen Ende der Nervenfasern, wo es zur Signalübertragung auf das zweite Neuron kommt, sind hauptsächlich verantwortlich für eine erhöhte Signaltransduktion und Transmitterausschüttung. Die dabei betroffenen Ionenkanäle, in erster Linie Na^+ -, K^+ - und Ca^{2+} -Kanäle, durchlaufen dabei unterschiedliche Veränderungen.

Bei den Na^+ -Kanälen, kommt es zu einer vermehrten Bildung und gesteigerten Funktionalität, gleichzeitig kommt es zu einer stärkeren Ausbildung der $\alpha 2\delta$ -Untereinheit von Ca^{2+} -Kanälen und dadurch zu einer vermehrten Ausschüttung der Neurotransmitter Vesikel in den subsynaptischen Spalt.

Der vermehrten Bildung und leichteren Erregbarkeit von Na^+ -Kanälen, welche schlussendlich die Depolarisation der Nervenfaser bedingen, stehen die K^+ -Kanäle gegenüber, welche für den Wiederaufbau des negativen Ruhemembranpotenzials zuständig sind.

Es hat sich gezeigt, dass es bei betroffenen Nervenfasern zu einer unzureichenden Aktivierung von K^+ -Kanälen kommt und somit zu einer Spannungsänderung des Ruhemembranpotenzials, was zu einer leichteren Erreichung des Schwellenpotentials führt und dadurch wiederum zu einer leichteren Erreichung des „Alles oder Nichts Punktes“ [3, 15, 48].

Diese Sensibilisierung führt zur Allodynie und Hyperalgesie und kann unter anderem von Entzündungsmediatoren oder Nervenwachstumsfaktoren induziert werden. Die Sensibilisierung der afferenten Neurone wird über Aktivierung von membrangebundenen Rezeptoren vermittelt, welche ihrerseits Proteinkinase A (PKA) und Proteinkinase C (PKC) aktivieren. Jene Proteinkinasen vermitteln die oben genannte Sensibilisierung afferenter Neurone durch eine Phosphorylierung von spannungsabhängigen Na^+ -Kanälen.

Zur peripheren Sensibilisierung trägt auch der sog. „Nerve-Growth-Factor“ (NGF) bei. Seine Produktion wird anfangs nach einer Nervenverletzung zwar gedrosselt,

steigt aber aufgrund der vermehrten Bildung in Schwann-Zellen an und kann zu einer Steigerung der Expression von Ionenkanälen und Rezeptoren führen [3, 48].

Auch die Degeneration von Nerven und die dadurch ausgelösten Mechanismen tragen zur Entstehung von neuropathischen Schmerzen bei; hier ist die Waller-Degeneration von zentraler Bedeutung, die zu ziellos wuchernden Axonaussprossungen, zu sog. Hyperregeneraten führt [49].

Eine wichtige Rolle bei der zentralen Sensibilisierung am zweiten Neuron spielt der exzitatorische Transmitter Glutamat, der seine Wirkung über verschiedene Rezeptoren vermittelt. Hierbei führt die dauerhafte Depolarisation und Neurotransmitterausschüttung des ersten Neurons zu einem Umbau von zwei dieser postsynaptischen Rezeptoren, dem N-Methyl-D-Aspartat Rezeptor (NMDA) und dem α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure Rezeptor (AMPA).

Die Veränderung der AMPA und NMDA Rezeptoren beruht auf ihrer Phosphorylierung. Das führt zu einer verstärkten Signalrate im Thalamus.

Ein weiterer Mechanismus dieser „Übererregbarkeit“ des zweiten Neurons ist auch der Verlust an GABA-ausschüttenden Interneuronen, welche normalerweise einen hemmenden Einfluss auf die Signalübertragung vom ersten auf das zweite Neuron haben.

Auch die Aktivierung von spinalen Mikroglia haben einen großen Einfluss auf den neuropathischen Schmerz. Durch die spinale Mikroglia können verschiedene Stoffe freigesetzt werden wie z.B. das Neurotrophin „Brain-derived-neurotrophic-factor“ (BDNF), das die inhibitorische Wirkung von GABA im Hinterhorn in eine exzitatorische umwandeln kann, die aber auch Entzündungsmediatoren produzieren, welche die Schmerzkaskade potenzieren.

Die Aktivierung der spinalen Mikroglia wird durch die Chemokine Fraktalin und CCL2, aber auch über die Toll-like-Rezeptoren (TLR) vermittelt [50–52].

Ein weiterer Mechanismus, der neuropathische Schmerzen auslösen kann, ist die sog. ephaptische Erregungsübertragung oder auch „Cross-Talk“ genannt. Dabei handelt es sich um eine Signalübertragung von meist nicht-myelinisierten Nervenfasern, welche Signale an parallel verlaufende Fasern übertragen, die

dadurch eine abnormale Empfindung bis hin zu Schmerzen induzieren können [Abb.9].

Ephaptische Erregungsübertragung (Cross-talk)

▪ Spannungsabhängige Natriumkanäle

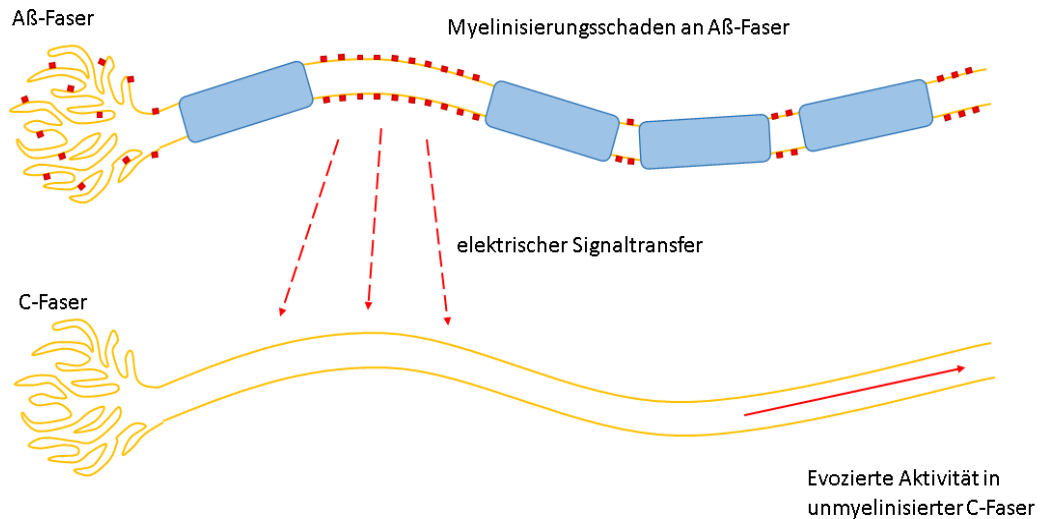


Abbildung 9: Ephaptische Erregungsübertragung nach [52]

So können unter Umständen mechanosensorische Fasern in parallel verlaufenden nozizeptiven Fasern eine Depolarisation auslösen.

Dies geschieht zum einen durch die mangelhafte Isolation oder aber auch durch eine Übererregbarkeit der Axone selbst [53].

Eine sympathisch-afferente Koppelung wurde an Tiermodellen bewiesen. Das bedeutet, dass es zu einer chemischen Koppelung von sympathischen Nervenfasern und sensorischen Fasern kommen kann. Diese Koppelung kann zum einen direkt an dem Ort der Läsion entstehen, aber auch weit entfernt von der Läsion im Spinalganglion und sogar zwischen unverletzten sympathischen und afferenten Neuronen durch Ausbildung von kollateralen Sprossungen. Dabei bilden die afferenten Fasern funktionelle Adrenozeptoren, die durch Noradrenalin der sympathischen Fasern aktiviert werden.

Diese neuronalen Veränderungen werden vermutlich durch neurotrophe Substanzen hervorgerufen, die vor allem durch Schwann-Zellen, aufgrund der Nervenläsionen gebildet werden[54].

2 Therapieansätze

2.1 Schienen der Behandlung

Aufgrund der komplexen Mechanismen und vielfältigen Faktoren die zur Entwicklung und Erhaltung von neuropathischen Symptomen führen, sind auch die Behandlungsmöglichkeiten breit gefächert. Die besten Ergebnisse erhalten wir durch die Kombination von Behandlungsmethoden und individuelle Therapiekonzepte. Im Folgenden werden die grundlegenden medikamentösen Behandlungen und deren Wirkweise erläutert, gefolgt von invasiven, ergo- und psychotherapeutischen Therapien, sowie von komplementärmedizinischen Methoden.

2.1.1 Medikamentöse Behandlung

Trotz unterschiedlicher Grunderkrankungen, die zum neuropathischen Schmerzsyndrom führen, gestaltet sich die pharmakologische Therapie jedoch sehr einheitlich.

Die Palette reicht dabei von Antidepressiva, Antiepileptika und Antikonvulsiva, über Analgetika der Opioid-Klasse zu topischen Therapien mit Lokalanästhetika oder Capsaicin-Pflaster. Auch Cannabinoide finden mehr und mehr Einzug in die pharmakologische Behandlung von chronischen und insbesondere auch von neuropathischen Schmerzen [55].

Obwohl sich das Sortiment der Medikamente zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen auf diese Substanzklassen beschränkt, hat sich gezeigt, dass die Wirksamkeit, je nach zugrundeliegender Erkrankung, doch variiert [56].

2.1.1.1 First-Line Therapie

Antidepressiva

Antidepressiva sind bereits seit den 1960 Jahren Teil der Therapie zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen. Ursprünglich aufgrund des Umstandes, dass einige Patienten und Patientinnen, die an neuropathischen Schmerzen litten, auch an Depressionen litten. Schnell zeigte sich aber, dass Antidepressiva, zu dieser Zeit tri- und tetrazyklische Antidepressiva (TCA), auch einen analgetischen Effekt aufwiesen [57].

Dabei sah man auch, dass der analgetische Effekt bereits bei geringerer Dosierung als für antidepressive Wirkung auftrat [58]. Der Umstand, dass langanhaltender Schmerz zu Ängstlichkeit führt, die wiederum eine depressive Wirkung auf den Patienten oder die Patientin haben kann und somit das Leiden verstärkt, erklärt, dass Antidepressiva einen positiven Effekt durch die Behandlung der Depression zeigen. Dennoch gibt es Studien, die belegen, dass Antidepressiva jene analgetische Wirkung auch bei Patienten und Patientinnen zeigen, die nicht an depressiven Zuständen leiden [59].

Es wurde auch gezeigt, dass der Wirkungseintritt des analgetischen Effekts sich deutlich früher präsentiert als der antidepressive Effekt [60].

Tri- und tetrazyklische Antidepressiva, sowie selektive Serotonin und Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer (selectiv Serotonin Noradrenalin Re-uptake Inhibitors sSNRI) hemmen die Reizweiterleitung der Schmerzfasern im Hinterhorn des Rückenmarks vor allem dadurch, dass Noradrenalin länger im synaptischen Spalt verweilt und somit besser an den α_2 -Adrenorezeptoren bindet. Dadurch kommt es zu einer Aktivierung eines inhibitorischen G-Proteins, welches präsynaptische Ca^{+} -Kanäle hemmt und somit die Ausschüttung von Neurotransmittern in den synaptischen Spalt verhindert.

Postsynaptisch werden zur gleichen Zeit auch über einen G-Protein vermittelten Effekt K^{+} -Kanäle geöffnet, wodurch es zu einem Ausgleichstrom von Kalium aus der postsynaptische Zelle kommt und somit zu einer Hyperpolarisation des zweiten Neurons [61].

Noradrenalin spielt auch eine wichtige Rolle im Locus coeruleus, der für die absteigende schmerzhemmende Bahn, die ins Hinterhorn projiziert, wichtig ist [62].

Ein weiterer Weg stellt die Aktivierung von Interneuronen dar, die durch 5-HT und Noradrenalin aktiviert werden und ihrerseits endogene Opiate oder GABA ausschütten und so wiederum die Signalweiterleitung im Hinterhorn hemmen [63].

Es wurde auch beschrieben, dass das TCA Amitriptylin eine lokalanästhetische Wirkung zeigt durch die Blockade von spannungsabhängigen Natriumkanälen [64]. TCA blockieren laut Kremer et al. auch sog. NMDA-Rezeptoren (N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren), denen seit kurzem eine wichtige Rolle in der Entstehung von neuropathischen Schmerzen zugeschrieben wird [65, 66]. NMDA-Rezeptoren sind spannungsabhängige Na^+ - und Ca^{2+} -Kanäle.

Um die Wirksamkeit von Medikamenten und Behandlungsverfahren untereinander zu vergleichen gibt es einen statistischen Index, die sog. „*number-needed-to-treat*“ (NNT).

Bei der Behandlung von neuropathischen Schmerzen wird die NNT jedoch in einer leicht modifizierten Weise angewandt. Das NNT ist im vorliegenden Kontext definiert als die Anzahl der Patienten und Patientinnen, die mit einem bestimmten Medikament behandelt werden müssen, um einen Patienten oder einer Patientin mit einem definierten Grad an Schmerzlinderung zu erhalten. Als solche wurde die Schmerzlinderung als 50%ige Schmerzlinderung definiert und als der Kehrwert der absoluten Risikodifferenz berechnet [67].

Laut Finnerup et al. liegt die NNT von tri- und tetrazyklische Antidepressiva bei 2-3, wobei balancierte Serotonin-Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer der TCA Klasse mit einer NNT von 2,1(1,8-2,6) besser abschneiden als Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer der TCA-Klasse, welche eine NNT von 3,1(2,2-5,5) haben.

Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI) zeigen mit einer NNT von 7 ein weit schlechteres Ergebnis als selektive Serotonin und Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer (SNRI), die eine NNT von 4 haben. Aufgrund der vielen Nebenwirkungen der alten TCA's sind die SNRI, trotz schlechterem Ergebnis eine Therapieoption, da sie weit weniger Nebenwirkungen haben.

Bupropion, ein Noradrenalin und Dopamin Wiederaufnahmehemmer, zeigt sich in einer zwar kleinen Studie mit nur 41 Teilnehmern und Teilnehmerinnen, auch als schmerzhemmend [67, 68].

Aus der Klasse der TCA's schneidet Amitriptylin am besten ab, gefolgt von Imipramin und Desipramin.

Aus der Klasse der SNRI zeigt Venlafaxin die beste Wirkung.

Antikonvulsiva

Gabapentin und Pregabalin sind beide Derivate von GABA, sie wirken auf spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle, die im Rückenmark und verschiedenen anderen ZNS-Strukturen vorkommen. Sie binden an die α_1/δ_2 -Untereinheit dieses, an den präsynaptisch sitzenden Ca^{2+} -Kanals. Dieser Kanal steuert den Ca^{2+} Einstrom in die Zelle und somit die Ca^{2+} -getriggerte Verschmelzung von Vesikeln mit der synaptischen Membran. Jene Vesikel enthalten Neurotransmitter, somit hemmt Gabapentin und Pregabalin die Neurotransmitterausschüttung in den synaptischen Spalt. Dies tun sie aber nicht wie etwa erwartet durch Blockade des Ionenkanals selbst, sondern durch die Bindung an jene α_1/δ_2 -Untereinheit, die ihrerseits für den Transport, die Lokalisierung und vor allem für die Stabilisation dieses Kanals zuständig ist. Daher ist es wahrscheinlich, dass Gabapentin und Pregabalin diesen Kanal destabilisieren und ihn zur Internalisierung zwingen. Somit wirken sie auf den Ca^{2+} -Einstrom durch Verminderung der Ca^{2+} -Kanäle [69].

Es gibt auch Hinweise durch eine Studie von Takeuchi et al., dass die Schmerzhemmung von Pregabalin und Gabapentin auch mit den absteigenden schmerzhemmenden Bahnen des Locus coeruleus vergesellschaftet ist [70].

Die NNT für Gabapentin liegt bei 5,1 (4,1-6,8), wobei die Studien mit sehr geringer und sehr hoher Dosierung nicht berücksichtigt wurden. Bei einer Dosierung von 2400mg kam man auf eine NNT von 3,8 (3,1-5,1)

Die NNT für Pregabalin liegt bei 4,2 (3,4-5,4) bei einem Wirkstoffgehalt von 150-600mg [67]. Für die analgetische Wirksamkeit von Carbamazepin bei neuropathischen Schmerzen generell, zeigt eine Studie von Muke et al. vom Jahr 2017 nur eine sehr geringe Evidenz [71]. Eine Ausnahme hierbei ist die idiopathische Trigeminusneuralgie, bei welcher Carbamazepin das Analgetikum

erster Wahl ist [72].

Andere Antikonvulsiva, wie Lamotrigin, Valproat, Phenytoin oder Topiramamat zeigen oft keine Schmerzbesserung oder zu starke Nebenwirkungen [67].

2.1.1.2 **Second-Line Therapie**

Tramadol

Tramadol ist ein weitverbreitetes schwaches Opioid Analgetikum. Es hat die Besonderheit, dass es Enantiomere sind. Das bedeutet, dass Tramadol zwei molekulare Strukturen aufweist, die spiegelbildlich sind, auch chiral genannt. Das Interessante daran ist, dass diese Enantiomere unterschiedliche Eigenschaften besitzen, wobei das eine als Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer und das andere als Serotonin Wiederaufnahmehemmer wirkt [73].

Tramadol hat somit den gleichen Effekt wie TCA's und SNRI's, neben dem analgetischen Effekt, im Hinterhorn und an subkortikalen und kortikalen Strukturen. Dabei wirkt es durch die Bindung an den μ -Rezeptoren und durch die Aktivierung der absteigenden schmerzhemmenden Bahnen [74].

Die NNT liegt bei 4,7(3,6-6,7) bei bis zu 400mg pro Tag [75].

Ähnlich verhält es sich mit dem starken Opioid-Analgetikum Tapentadol, welches neben dem Umstand, dass es an Opioidrezeptoren bindet, noch zusätzlich einen Noradrenalin-wiederaufnahmehemmenden Effekt aufweist [76].

Aufgrund der Opiat-typischen Nebenwirkungen und des erhöhten Suchtpotentials liegen Opioide in der Behandlung von neuropathischen Schmerzen eher auf den schlechteren Plätzen und eine Studie fand nur schwache Evidenz für einen Benefit von Tramadol bei der Behandlung von neuropathischen Schmerzen [77].

Capsaicin

Capsaicin ist ein Inhaltsstoff der in geriebenem Paprika oder Pfefferoni zu finden ist. Es wird bei Patienten und Patientinnen mit diabetischer Polyneuropathie mit zufriedenstellendem Erfolg eingesetzt. Capsaicin wird lokal aufgebracht und wirkt über die Bindung an dem TRP-Rezeptor der Vanilloid Unterkasse (TRPV1),

welcher an freien Nervenendigungen der A δ - und C-Fasern zu finden ist. Nachdem Capsaicin an den Rezeptor gebunden hat, öffnet sich dieser und es kommt zu einem Na⁺ und Ca²⁺ Einstrom in die Zelle und zu einer Freisetzung von Substanz P. Die wiederholte Anwendung von Capsaicin führt zu einer Abnahme der Ausschüttung von Substanz P und zu einer Desensibilisierung und Funktionsabnahme vom TRPV1-Rezeptor [78, 79].

Es gibt zwei Applikationsmethoden, einmal eine geringdosierte Creme mit 0,025-0,25% Capsaicin, welche mehrmals pro Tag über einige Wochen aufgetragen werden muss um einen analgetischen Effekt zu erzielen und ein Pflaster mit 8% Capsaicin, das nur einmal appliziert wird und bis zu 3 Monaten wirksam ist [80, 81].

Neben der Anwendung für schmerzhafte diabetische Polyneuropathien kommt Capsaicin auch bei Post-Zoster Neuralgie und schmerzhafter HIV-induzierter Polyneuropathie zur Anwendung. Die kombinierte NNT für das 8% Capsaicin-Pflaster liegt bei 10,6(7,4-19) [75].

Lidocain

Lidocain wirkt durch die Hemmung von spannungsabhängigen Na⁺-Kanälen der A δ - und C-Fasern. Lidocain wird auch durch seine Regulierung von T-Zellen ein hemmender Einfluss auf Endzündungsprozesse zugeschrieben [82].

Ein weiterer möglicher Mechanismus der analgetischen Wirkung ist die Aktivierung von TRP-Kanälen, welche eine Membrandepolarisation induzieren und die elektrische Aktivität des TRP enthaltenden Nervs reduzieren [83].

Lidocain wird zur lokalen Anwendung benutzt und in Form eines Pflasters direkt auf die entsprechenden, von Symptomen betroffenen Hautareale aufgeklebt. Der Wirkstoffgehalt dabei ist 5% und die Applikation darf nur 12 Stunden lang erfolgen [84].

Interessant ist auch, dass die Kombination von Lidocain mit Pregabalin ein besseres Outcome zeigt, als die jeweiligen Substanzen in Monotherapie [85].

2.1.1.3 Third-Line Therapie

Botulinum Toxin

Botulinum Toxin ist eine Proteingruppe, die von anaeroben Bakterien, wie etwa dem sog. Clostridium botulinum produziert wird und ungefähr 40 Subtypen hat. Botulinum Toxin A und B sind dabei die in der Medizin am häufigsten verwendeten Subtypen.

Dabei hemmt Botulinum Toxin die Produktion von Schmerzmediatoren, wie Substanz P, Glutamat oder Calcitonin-Gen-Related-Protein (CGRP) an den freien Nervenenden und in den Ganglien. Es reduziert auch die Entzündungen im Bereich der freien Nervenenden, blockiert die Na⁺-Kanäle und zeigt Auswirkungen auf den axonalen Transport [86–88].

Botulinum Toxin wird an den schmerzhaften Arealen subkutan verabreicht mit einer Dosierung von 50-200 Units. Die NNT liegt bei 1,9(1,5-2,4) und lässt trotz kleiner Studienlage auf gute Effekte schließen [75].

Botulinum Toxin hat den Vorteil, dass es je nach Serotyp seine Wirkung von einigen Tagen bis sechs Monate beibehält und somit für die Langzeitbehandlung einen großen Stellenwert besitzt [89].

Starke Opiate

Zu den starken Opioiden, die bei neuropathischen Schmerzen zum Einsatz kommen zählen Morphin, Buprenorphin, Dihydrocodein, Oxycodon, Hydromorphon, Fentanyl und auch Methadon. Man hat gesehen, dass diese Stoffe zwar besser sind als Placebo, aber nur eine moderate Effektbreite aufweisen.

Opioide entfalten ihre Wirkung insbesondere im Hinterhorn des Rückenmarks, wo sie um ihre analgetische Wirkung zu erzielen, an die μ -Rezeptoren binden. Diese sind zu 70% präsynaptisch positioniert und zwar an den zentralen Ausläufern des ersten Neurons. Die restlichen 30% sind postsynaptische Rezeptoren des zweiten

Neurons und Rezeptoren an den Synapsen, welche die Interneurone entlassen. Zur Unterdrückung der Signaltransmission hemmen Opioide präsynaptisch die Ca²⁺-Kanäle und postsynaptisch die K⁺-Kanäle. Dieser Mechanismus verringert die Anzahl der nozizeptiven Signale, die in Richtung Thalamus und Cortex geleitet werden und dämpft somit den Schmerz [90].

Opioide sind nicht nur wegen ihrer relativ schwachen, aber häufig verbreiteten, unerwünschten Arzneimittelreaktionen, wie Übelkeit(28%), Verstopfung(25%) Schläfrigkeit(24%), Schwindel(18%) und Erbrechen(15%) von den Second-Line Medikamenten zu den Third-Line Medikamenten gerutscht, sondern vor allem wegen der gefährlichen Komplikationen und Risiken [75, 91]. Denn das Auftreten von endokrinen Dysfunktionen, Schlafapnoe oder vor allem von Opioid-induzierter Hyperalgesie würde dem an neuropathischen Schmerzen leidenden Patienten und Patientinnen nicht zugutekommen. Auch die Gefahren von Überdosierung, Abhängigkeit, Entzugsproblematiken und Toleranzentwicklung würde dem Patienten oder der Patientin keinen Vorteil verschaffen, zumal er oder sie auch eine engmaschigere Kontrolle benötigen würde [81, 92, 93]. Es ist generell von Langzeit Opioidtherapien bei nicht-malignen Erkrankungen abzuraten [90].

Die Studienlage zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen mit starken Opioiden, hauptsächlich mit Morphin und Oxycodon, hat gezeigt, dass die maximale Wirksamkeit mit 180mg Morphin oder seinem Äquivalent zu erzielen war. Durch höhere Dosierung wurde kein zusätzlicher Nutzen beschrieben. Die NNT liegt bei 4,3(3,4-5,8) [75].

Die Darreichungsform dieser Substanzklasse reicht von oraler oder sublingualer Gabe über intramuskuläre und subkutane Injektion bis zur intravenösen Verabreichung. Es besteht auch die Möglichkeit Opioide epidural und intraspinal zu spritzen oder als transdermales Therapeutisches System z.B. in Form eines Fentanylpflasters.

Bei dem Wechsel der Präparate innerhalb dieser Substanzklasse ist eine Dosisanpassung unumgänglich und sollte mit Hilfe einer Opioid-Umrechnungstabelle erfolgen.

Tabelle 4 Opioid-Äquivalenztabelle [94]

														Faktor
Tramadol (oral/rektal)	150	300	450	600										5
Tilidini / Naloxon (oral)	150	300	450	600										5
Dihydrocodein (oral/rektal)	120	240	360											4
Morphin (oral/rektal)	30	60	90	120	150	180	210	240	300	600	900	1	3	
Oxycodon (oral)	20	40	60	80	100	120	140	160	200					0,7
L-Methadon (oral)	7,5													0,3 0,75
Hydromorphon (oral)	4	8	12	16	20	24	28	32	40	80	120			0,1
Buprenorphin (s.l.)	0,4	0,8	1,2	1,6	2	2,4	2,8	3,2	3,4	3,6	4			0
Tramadol (s.c./i.m./i.v.)	100	200	300	400	500									10
Morphin (s.c./i.m./i.v.)	10	20	30	40	50	60	70	80	100	200	300	0,3	1	
Piritramid (i.v.)	15	30	45	60										1,5
Pethidin (i.v.)	75	150	225	300										7,5
Buprenorphin (s.c./i.m./i.v.)	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	3					0,03
Morphin (epidural)	2,5	5	7,5	10	13	15	18	20	25	50	75	0,1	0,25	
Morphin (intraspinal)	0,3	0,5	0,8	1	1,3	1,5	1,8	2	2,5	5	7,5	0	0,03	
Fentanyl TTS (mg/24h)	0,3	0,6	-	1,2	-	1,8	-	2,4	3	-	9	0	0,03	
Fentanyl TTS (µg/h)	-	25	-	50	-	75	-	100	125	-	375	0,4	1,25	

Cannabinoide

Cannabinoide wurden in die Gruppe der Third-Line Medikamente aufgenommen, da sich in Studien gezeigt hatte, dass sie bei der Behandlung von neuropathischen Schmerzen besser sind als Morphin [95].

In Tiermodellen wurde sogar eine zehnfach höhere Potenz als Morphin attestiert [96]. Dies wurde aber in der Praxis nicht mehr erreicht, wahrscheinlich durch Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen vor allem psychotroper Natur. Die aktiven Substanzen in den Cannabisprodukten sind Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) und Cannabidiol (CBD) und zählen zu den Agonisten im körpereigenen Cannabinoid System. Es wurden vier Subtypen von Cannabinoid Rezeptoren entdeckt. Cannabinoid Rezeptor Typ1(CB₁) und Typ2(CB₂), sowie WIN und „abnormal-cannabidiol“ Rezeptor (abn-CBD).

CB₁ und CB₂, die bei der Behandlung von neuropathischen Schmerzen eine Rolle spielen, sind G-Protein gekoppelte Rezeptoren und in den verschiedensten Körperregionen anzutreffen. CB₂ ist hauptsächlich im Immunsystem anzutreffen, aber z.B. auch in Keratinozyten [96].

Der weit besser untersuchte CB₁-Rezeptor wurde dagegen in weiten Teilen des ZNS gefunden. So ist er in hoher Konzentration im Cortex, in den Basalganglien, im Kleinhirn, sowie in den Kernen des Hirnstamms zu finden. Er ist ebenso in den schmerzverarbeitenden Regionen wie Thalamus und Amygdala, sowie im PAG und der Substantia gelatinosa des Rückenmarks anzutreffen [97–100].

CB₁-Rezeptoren wurden auch in den peripheren Neuronen gefunden, wobei ihre Häufigkeit bei A δ -Fasern höher war als bei C-Fasern.

Es gibt verschiedene Hypothesen, die den analgetischen Effekt von Cannabinoiden zu erklären versuchen. Eine davon ist, dass in den A δ -Fasern verstärkt CB₁-Rezeptoren zu finden sind, mehr noch als μ -Rezeptoren, neuropathische Schmerzen unter anderem auch durch spontane Aktionspotenziale dieser Fasern ausgelöst werden können und CB₁-Rezeptoragonisten somit diese Spontanreize hemmen [101].

Eine weitere Theorie besagt, dass eine Aktivierung der WIN-Rezeptoren, welche vermehrt in C-Fasern zu finden sind, das sog. „wind-up“-Phänomen hemmen. Dieses Phänomen führt zur Entstehung von Allodynie und Hyperalgesie [102].

Die Darreichungsform dieser Substanzklasse erstreckt sich von Mundsprays über Tropfen und Kapseln zu Tabletten. Getrocknetes Cannabiskraut wird vorzugsweise geraucht und sollte aus diesem Grund nur bedingt verschrieben werden. Abgesehen davon ist es aufgrund seiner schlechten Dosierbarkeit generell in Frage zu stellen.

Bessere Dosiskontrolle hat die synthetische Form von Δ^9 -THC, das sog. Nabilone oder auch der Pflanzenextrakt Nabiximol, der sowohl Δ^9 -THC als auch CBD enthält und deshalb für die Behandlung noch besser geeignet sind.

Generell sollte man diese Substanzen bei Patienten und Patientinnen unter 25 Jahren, bei Schwangerschaft und kardiopulmonalen Erkrankungen, bei stattgefundenen psychotischen Episoden, sowie Suchtproblematiken nicht verschreiben [93].

2.1.1.4 **Kombinationstherapie**

Eine Kombination von verschiedenen Medikamentenklassen mit verschiedenen Angriffspunkten scheint nachvollziehbar, z.B. lokale Therapien mit systemischen. Studien belegen aber nur einen geringen zusätzlichen Effekt für eine Kombinationstherapie. Nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche widerlegen im Grunde den pauschalen Nutzen von Kombinationstherapien. Auch Arzneimittelinteraktionen relativieren den zusätzlichen Nutzen bei der Gabe von mehreren Substanzklassen. In der Praxis sollte bei therapieresistenten neuropathischen Schmerzen eine individuelle Kombinationstherapie durch Erprobung gefunden werden. Eine genaue Beachtung von Nebenwirkungen, Kontraindikationen und das genaue Beschwerdebild sind dabei unbedingt zu berücksichtigen [48, 103, 104].

2.1.2 **Invasive Behandlungsmöglichkeiten**

Invasive Methoden zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen sollten nur bei Patienten und Patientinnen mit starken und chronischen neuropathischen Schmerzen von länger als sechs Monaten Dauer angedacht werden. Dabei kommen auch nur Patienten oder Patientinnen in Frage, bei denen die medikamentöse First- und Second-Line Behandlungen nicht ansprechen. Eine weitere Indikation sind nicht tolerierbare Nebenwirkungen der bisher erprobten Therapien. Hierbei müssen Eingriffe, die zur Behandlung eines Kompressionssyndroms, wie z.B. beim Karpaltunnelsyndrom führen, ausgeklammert werden [105, 106].

Bei invasiven Verfahren sollte unbedingt ein psychologisches oder ein psychiatrisches Fachpersonal in einem multidisziplinären Setting mit einbezogen werden, mit deren Hilfe eine genaue Aufklärung erfolgt über Vor- und Nachteile dieser Interventionen erfolgt, eine Belehrung über die potentiell wieder auftretende Natur von neuropathischen Schmerzen und über eine zu hohe Erwartungshaltung von interventionellen Verfahren.

Kontraindikationen sind des Weiteren dekompensierte psychiatrische Komorbiditäten, wie schwere Depressionen, Psychosen oder Suchtverhalten, fehlende Compliance oder ein unzureichendes Verständnis über das Verfahren selbst [107].

Die Palette der Möglichkeiten reicht von peripherer Nervenstimulation über Rückenmarkstimulation bis hin zur „Deep-Brain-Stimulation“. Es handelt sich dabei um die elektromagnetische Stimulierung von Nervenzellen, welche zu einer Schmerzreduktion führt. Meist werden Elektroden direkt implantiert und über eine Stromquelle versorgt. Die Wirkweise dieser Methoden, wie etwa der „Deep-Brain-Stimulation“ [Abb.10] ist noch nicht zur Gänze aufgeklärt. Im Allgemeinen werden vier Theorien in Betracht gezogen: die Blockade von Nervenzellen durch Depolarisation, eine synaptische Inhibierung, eine Erschöpfung von Neurotransmittern durch permanente Erregung der Neuronen oder eine komplexe Veränderung der pathologischen Aktivität des neuronalen Netzwerks [108, 109].

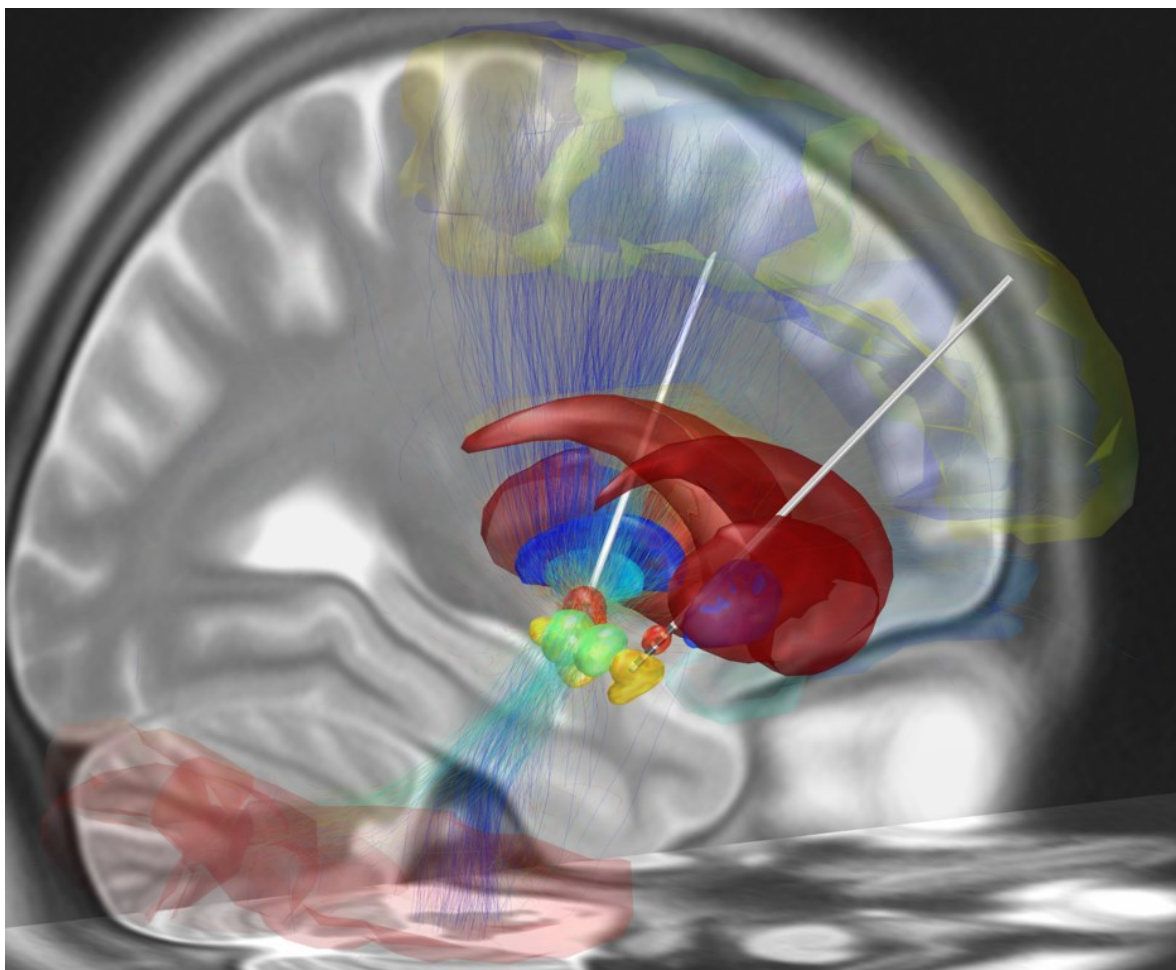


Abbildung 10: Deep Brain Stimulation [117]

Eine sehr ähnliche, aber nicht invasive Methode ist die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS). Dabei werden die Elektroden auf die Haut geklebt, welche mit einem Wechselstrom von niedriger (2-4Hz) oder hoher Frequenz (80-100Hz) z.B. Fasern des Rückenmarks stimulieren. Die Wirksamkeit dieser Methoden wird aber kontrovers diskutiert [48, 110].

2.1.3 Komplementärmedizinische Methoden

Akupunktur

Es gibt ein Review von Hsiang-Chun Lai et.al das die Auswirkung von Akupunktur bei verschiedenen neuropathischen Schmerzen, wie etwa der diabetischen Polyneuropathie oder auch der Trigemini-neuropathie, evaluiert. Dabei werden verschiedene Wirkmechanismen dieser Methode betrachtet, die von der Aktivierung der efferenten schmerzhemmenden Bahnen über die Anhebung der Reizschwelle, die vermehrte Ausschüttung von körpereigenen Opioiden oder die Hemmung von NMDA reichen. Weiters wird der Akupunktur, in diesem Review, eine lokale, antiinflammatorische Wirkung durch Unterdrückung von Substanzen wie etwa TNF- α , Interleukinen oder Substanz P zugeschrieben. Alles in allem soll es durch Akupunktur zu einer zentralen Desensibilisierung kommen [111].

Die Qualität der Evidenz für die Besserung der Symptome durch Behandlung von neuropathischen Schmerzen mittels Akupunktur wird jedoch von Zi Yong et. al durch die Evaluierung der Studienlage bis 2017 als sehr gering betrachtet. Die Gründe dafür sind vor allem die limitierte Datenlage, die geringe Anzahl an Studienteilnehmern und Studienteilnehmerinnen und die hohe Abbruchrate. Auch eine fehlende Verblindung der Studien und die fehlende Objektivierung der Symptomlinderung lässt nur schwer eine evidenzbasierte Aussage dieser Methode zu [112].

2.1.4 Ergotherapeutische Methoden

Die Spiegeltherapie ist eine additive, ergotherapeutische Therapiemöglichkeit, die vorwiegend bei Deafferenzierungsschmerzen, wie beim Mb. Sudeck (CRPS), bei Plexusläsionen, bei Hirninfarkt oder zur Behandlung von Phantomschmerzen nach Amputationen zur Anwendung kommt. Dabei bewirken fehlende oder gestörte Afferenzen eine Veränderung im somatosensorischen Kortex im Sinne einer Ausdehnung der Repräsentationsareale in Gebiete, welche die einst gesunde Extremität verkörperte. Dies führt zu sensorischen Missempfindungen bis hin zum Schmerz. Bei der Spiegeltherapie werden kortikale Reorganisationsprozesse angeregt, um die pathologisch veränderten kortikalen Veränderungen wieder in ihren Ausgangszustand zurückzuführen.

Die Durchführung einer Spiegeltherapie gestaltet sich relativ einfach, zumal man dafür keine großartige Ausstattung benötigt. Die Basis dabei stellt ein Spiegel dar, der in der Sagittalebene zum Patienten oder zur Patientin steht. Durch die Spiegelung der intakten Extremität im Spiegel realisiert der Patient oder die Patientin im Idealfall auch eine „gesunde“ kontralaterale Extremität [Abb.9]. Nach der Erzeugung dieses virtuellen Bildes einer Extremität werden unter ergotherapeutischer Anleitung, senso-motorische Trainingsprogramme durchgeführt [113].

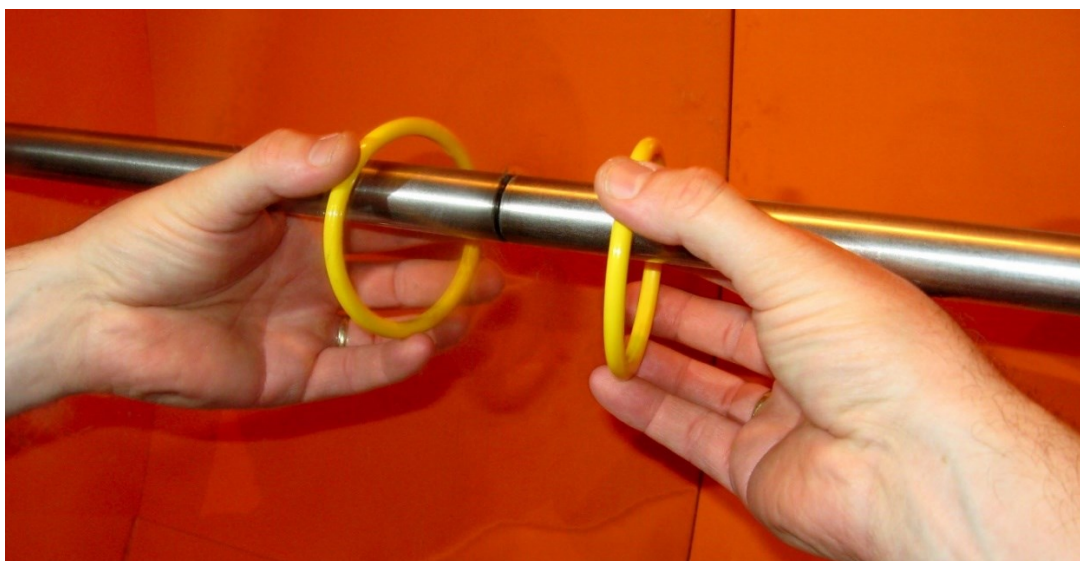


Abbildung 11: Spiegeltherapie [119]

2.1.5 Psychotherapeutische Behandlung

Da dem neuropathischen Schmerz oft nur schwer beizukommen ist und eine komplette Schmerzfreiheit meist nicht erzielt werden kann, ist die psychische Belastung für die Patienten und Patientinnen enorm. Eine Demoralisierung, Hilf- und Hoffnungslosigkeit bis hin zur Depression aufgrund des schmerzinduzierten Stresses sind eine große Herausforderung und schlagen sich sehr negativ auf die Lebensqualität nieder.

Deswegen sollten eine psychologische Betreuung und psychologische Interventionen zur medizinischen Behandlung standardmäßig erfolgen. Denn diese psychologischen Faktoren haben einen enormen Einfluss auf den Patienten oder die Patientin, die ihn oder sie beeinträchtigen oder daran hindern, mit dem Schmerzerlebnis umzugehen.

Bei der psychologischen Betreuung stehen die emotionale Belastung und die schmerzbezogenen Fehlverhalten im Mittelpunkt. Man bietet dem Patienten oder der Patientin Strategien zum Umgang mit dem Schmerz, wie etwa die operante Konditionierung oder kognitive Verhaltenstherapie [114–116].

3 Material und Methoden

Diese Diplomarbeit wurde als Übersichtsarbeit in Form einer Literaturrecherche über das Thema „*Neuropathische Schmerzen und ihre Behandlungsmöglichkeiten*“ erstellt. Zur Erstellung der Arbeit wurde Fachliteratur aus Internetdatenbanken, vorwiegend aus PubMed PMC und Google Scholar, aus Fachartikeln aus Zeitschriften und Lehrbüchern, sowie online verfügbaren Informationen (Leitlinien) von einschlägigen Fachgesellschaften und Arbeitsgemeinschaften als Quellen herangezogen. Dabei wurden themenrelevante Suchtermini, wie z.B. „neuropathic pain“, „neuropathic pain“ AND „treatment“, „neuropathic pain“ AND „ethiology OR pathophysiology“, etc. angewandt. Es wurde dabei den von Fachgesellschaften ausgewiesenen Literaturquellen eine Bevorzugung eingeräumt.

4 Diskussion

Die Behandlung von neuropathischen Schmerzen stellt sich als große Herausforderung dar und erfolgt am besten multimodal. Als Grundpfeiler stehen sicher die medikamentöse und psychotherapeutische Schiene im Mittelpunkt, obwohl bei gewissen Neuropathien nur eine invasive Methode Linderung verschaffen kann. Es ist in jedem Fall eine fächerübergreifende Mediation zur adäquaten Behandlung nötig. Der Patient oder die Patientin sollte bestenfalls von einem Team aus den verschiedenen Fachbereichen (z.B. Neurologie, Neurochirurgie, Physiotherapie, etc.) betreut werden und ein individuelles, auf die Betroffenen und deren Bedürfnisse abgestimmtes Therapieschema erhalten.

Da der neuropathische Schmerz durch verschiedene pathophysiologische Mechanismen entstehen kann, die noch immer nicht zur Gänze geklärt sind und sich auf unterschiedliche Art und Weise manifestieren, muss er so genau als möglich klassifiziert werden, um eine effiziente und gute Behandlung zu ermöglichen.

Der Umstand, dass der neuropathische Schmerz und seine Therapiemöglichkeit noch immer nicht zufriedenstellend erörtert wurde, liegt wahrscheinlich daran, dass der Stellenwert der neuropathischen Schmerzen in der Medizin nur allmählich an Bedeutung erlangt hat. Die Forschung über den neuropathischen Schmerz hat aber in den letzten zehn Jahren immer stärker zugenommen und ist zurzeit ein beliebtes Forschungsgebiet, wahrscheinlich auch aus dem Grund, dass die wirtschaftlichen Aspekte nicht zu unterschätzen sind.

Auch wenn die Behandlung von neuropathischen Schmerzen noch nicht ausgereift ist, bietet der heutige Stand des Wissens doch passable Therapieoptionen um den Schmerz einigermaßen in den Griff zu bekommen. Das gilt nicht für alle Bereiche des neuropathischen Schmerzes, doch gibt es breite medikamentöse, sowie verhaltenstherapeutische und additive Optionen um die Lebensqualität der Betroffenen zu steigern. Es ist essentiell, dass die Therapiekonzepte individuell gestaltet werden.

5 Literaturverzeichnis

- [1] Fact Sheets - IASP [cited 2019 May 9]. Available from: URL: <https://www.iasp-pain.org/Advocacy/Content.aspx?ItemNumber=3934>
- [2] Bennett MI, Rayment C, Hjermland M, Aass N, Caraceni A, Kaasa S. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. *Pain* 2012; 153(2):359–65
- [3] Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3:17002
- [4] Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(5):1047–53
- [5] Johansen A, Romundstad L, Nielsen CS, Schirmer H, Stubhaug A. Persistent postsurgical pain in a general population: prevalence and predictors in the Tromsø study. *Pain* 2012; 153(7):1390–6
- [6] Gierthmühlen J, Braig O, Rehm S, Hellriegel J, Binder A, Baron R. Dynamic of the somatosensory system in postherpetic neuralgia. *Pain Rep* 2018; 3(6)
- [7] Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 2011; 152(1):14–27
- [8] van Hecke O, Torrance N, Smith BH. Chronic pain epidemiology – where do lifestyle factors fit in? *Br J Pain* 2013; 7(4):209–17
- [9] Torrance N, Lawson K d., Afolabi E, Bennett MI, Serpell MG, Dunn KM et al. Estimating the burden of disease in chronic pain with and without neuropathic characteristics: Does the choice between the EQ-5D and SF-6D matter? *Pain* 2014; 155(10):1996–2004
- [10] IASP Terminology - IASP [cited 2019 Apr 18]. Available from: URL: <https://www.iasp-pain.org/terminology?navItemNumber=576#Pain>
- [11] Was ist Schmerz?; 2018 [cited 2019 Apr 18]. Available from: URL: https://schmerzliga.de/was_ist_schmerz.html
- [12] Skljarevski V, Ramadan NM. The nociceptive flexion reflex in humans -- review article. *Pain* 2002; 96(1-2):3–8
- [13] Lahmann C, Henningsen P, Noll-Hussong M. Somatoforme schmerzen - ein überblick. *Psychiatr Danub* 2010; 22(3):453–8
- [14] Nozizeptives System [cited 2019 Apr 24]. Available from: URL: https://www.amboss.com/de/wissen/Nozizeptives_System
- [15] Silvernagel S, Despopoulos A. *Taschneatlas der Physiologie*. 6. korrigierte Auflage. Stuttgart New York: Thieme; 2003
- [16] Yam MF, Loh YC, Tan CS, Khadijah Adam S, Abdul Manan N, Basir R. General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. *Int J Mol Sci* 2018; 19(8)

- [17] Alessandri-Haber N, Dina OA, Joseph EK, Reichling DB, Levine JD. Interaction of transient receptor potential vanilloid 4, integrin, and SRC tyrosine kinase in mechanical hyperalgesia. *J Neurosci* 2008; 28(5):1046–57
- [18] Macpherson LJ, Xiao B, Kwan KY, Petrus MJ, Dubin AE, Hwang S et al. An ion channel essential for sensing chemical damage. *J Neurosci* 2007; 27(42):11412–5
- [19] Zhang X-F, Chen J, Faltynek CR, Moreland RB, Neelands TR. Transient receptor potential A1 mediates an osmotically activated ion channel. *Eur J Neurosci* 2008; 27(3):605–11
- [20] Gründer S, Pusch M. Biophysical properties of acid-sensing ion channels (ASICs). *Neuropharmacology* 2015; 94:9–18
- [21] Trepel M. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. 4. Auflage. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag; 2008
- [22] Harrison S, Geppetti P. Substance p. *Int J Biochem Cell Biol* 2001; 33(6):555–76
- [23] Medulla spinalis - Substantia grisea - German - Rückenmark; 2019 [cited 2019 Aug 8]. Available from: URL: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?oldid=190540358>
- [24] Valet M, Sprenger T, Tölle TR. Untersuchungen zur zerebralen Verarbeitung von Schmerzen mit funktioneller Bildgebung : Somatosensorische, affektive, kognitive, vegetative und motorische Aspekte. *Schmerz* 2010; 24(2):114–21
- [25] Craig AD. Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Curr Opin Neurobiol* 2003; 13(4):500–5
- [26] McCarberg B, Peppin J. *Pain Pathways and Nervous System Plasticity: Learning and Memory in Pain*. *Pain Med* 2019
- [27] Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci* 2007; 27(9):2349–56
- [28] Behbehani MM. Functional characteristics of the midbrain periaqueductal gray. *Prog Neurobiol* 1995; 46(6):575–605
- [29] Apkarian AV, Bushnell MC, Treede R-D, Zubieta J-K. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005; 9(4):463–84
- [30] Bader R., Bruppacher K., Hartmann M., Meier-Abt A., Sabatowski R., Böhny W. et al. *Schmerzkompodium: Gate-Control-Theorie*. 2. neubearbeitete. Stuttgart New York: Thieme
- [31] Martins I, Tavares I. Reticular Formation and Pain: The Past and the Future. *Front Neuroanat* 2017; 11:51
- [32] van Bockstaele EJ, Aston-Jones G. Integration in the ventral medulla and coordination of sympathetic, pain and arousal functions. *Clin Exp Hypertens* 1995; 17(1-2):153–65

- [33] Wei F, Gu M, Chu Y-X. New tricks for an old slug: descending serotonergic system in pain. *Sheng Li Xue Bao* 2012; 64(5):520–30
- [34] Sales AC, Friston KJ, Jones MW, Pickering AE, Moran RJ. Locus Coeruleus tracking of prediction errors optimises cognitive flexibility: An Active Inference model. *PLoS Comput Biol* 2019; 15(1)
- [35] Jones SL. Descending noradrenergic influences on pain. *Prog Brain Res* 1991; 88:381–94
- [36] Lemons LL, Wiley RG. Galanin receptor-expressing dorsal horn neurons: role in nociception. *Neuropeptides* 2011; 45(6):377–83
- [37] Zeilhofer HU, Wildner H, Yévenes GE. Fast synaptic inhibition in spinal sensory processing and pain control. *Physiol Rev* 2012; 92(1):193–235
- [38] Freissmuth M., Offermans S., Böhm S. *Pharmakologie & Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie*. Heidelberg: Springer Medizin-Verl.; 2012
- [39] Treede R-D, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70(18):1630–5
- [40] Leitlinie 61 2012 Diagnostik neuropathischer Schmerzen [cited 2019 May 10]. Available from: URL: <https://www.dgn.org/leitlinien/2369-II-61-2012-diagnostik-neuropathischer-schmerzen#definition>
- [41] Diener HC, Weimar C, Berlit P, Deuschl G, Elger C, Gold R et al., editors. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Herausgegeben von der Kommission „Leitlinien“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN). 5. vollständig überarbeitete Auflage*. Stuttgart, New York, Delhi, Rio: Thieme Verlagsgruppe; 2012
- [42] LL 61 2012 Diagnostik neuropathischer Schmerzen; 2019 [cited 2019 May 11]. Available from: URL: <https://www.dgn.org/leitlinien/2369-II-61-2012-diagnostik-neuropathischer-schmerzen#definition>
- [43] Maier C, Baron R, Tölle TR, Binder A, Birbaumer N, Birklein F et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain* 2010; 150(3):439–50
- [44] Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, Kennedy WR, Leger JM, Mellgren SI et al. 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* 2010; 17(7):903-12, e44-9
- [45] Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea L et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol* 2010; 17(8):1010–8

- [46] Diener H-C, editor. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Herausgegeben von der Kommission „Leitlinien“ der DGN. 5. Aufl. s.l.: Georg Thieme Verlag KG; 2012
- [47] Hansen N, Obermann M, Uçeyler N, Zeller D, Mueller D, Yoon MS et al. Klinische Anwendung schmerzevozierter Potenziale. *Schmerz* 2012; 26(1):8–15
- [48] Sommer C. Neuropathische Schmerzen : Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Schmerz* 2013; 27(6):619-32; quiz 633-4
- [49] Dubový P. Wallerian degeneration and peripheral nerve conditions for both axonal regeneration and neuropathic pain induction. *Ann Anat* 2011; 193(4):267–75
- [50] Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat Neurosci* 2007; 10(11):1361–8
- [51] Kawasaki Y, Zhang L, Cheng J-K, Ji R-R. Cytokine mechanisms of central sensitization: distinct and overlapping role of interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in regulating synaptic and neuronal activity in the superficial spinal cord. *J Neurosci* 2008; 28(20):5189–94
- [52] Coull JAM, Beggs S, Boudreau D, Boivin D, Tsuda M, Inoue K et al. BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. *Nature* 2005; 438(7070):1017–21
- [53] Schmidt R., Lang F., Heckmann M. Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. 31. überarbeitete und aktualisierte Auflage. Heidelberg: Springer Medizin-Verl.; 2010
- [54] Michaelis M, Jänig W. Pathophysiologische Mechanismen und Erklärungsansätze aus der tierexperimentellen Forschung. *Der Schmerz* 1998; 12(4):261–71
- [55] Manzanares J, Julian MD, Carrascosa A. Role of the Cannabinoid System in Pain Control and Therapeutic Implications for the Management of Acute and Chronic Pain Episodes. *Curr Neuropharmacol* 2006; 4(3):239–57
- [56] Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17(9):1113-e88
- [57] Fornasari D. Pharmacotherapy for Neuropathic Pain: A Review. *Pain Ther* 2017; 6(Suppl 1):25–33
- [58] Hameroff SR, Weiss JL, Lerman JC, Cork RC, Watts KS, Crago BR et al. Doxepin's effects on chronic pain and depression: a controlled study. *J Clin Psychiatry* 1984; 45(3 Pt 2):47–53
- [59] Fishbain DA, Cutler RB, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Do antidepressants have an analgesic effect in psychogenic pain and somatoform pain disorder? A meta-analysis. *Psychosom Med* 1998; 60(4):503–9

- [60] Onghena P, van Houdenhove B. Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain: a meta-analysis of 39 placebo-controlled studies. *Pain* 1992; 49(2):205–19
- [61] Pan H-L, Wu Z-Z, Zhou H-Y, Chen S-R, Zhang H-M, Li D-P. Modulation of pain transmission by G-protein-coupled receptors. *Pharmacol Ther* 2008; 117(1):141–61
- [62] Tsuruoka M, Tamaki J, Maeda M, Hayashi B, Inoue T. Biological implications of coeruleospinal inhibition of nociceptive processing in the spinal cord. *Front Integr Neurosci* 2012; 6:87
- [63] Malcangio M. *Synaptic Plasticity in Pain*. Dordrecht, Heidelberg, London, New York: Springer Science; 2009
- [64] Sudoh Y, Cahoon EE, Gerner P, Wang GK. Tricyclic antidepressants as long-acting local anesthetics. *Pain* 2003; 103(1-2):49–55
- [65] Deng M, Chen S-R, Pan H-L. Presynaptic NMDA receptors control nociceptive transmission at the spinal cord level in neuropathic pain. *Cell Mol Life Sci* 2019; 76(10):1889–99
- [66] Kremer M, Salvat E, Muller A, Yalcin I, Barrot M. Antidepressants and gabapentinoids in neuropathic pain: Mechanistic insights. *Neuroscience* 2016; 338:183–206
- [67] Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005; 118(3):289–305
- [68] Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 96(6):399–409
- [69] Stahl SM, Porreca F, Taylor CP, Cheung R, Thorpe AJ, Clair A. The diverse therapeutic actions of pregabalin: is a single mechanism responsible for several pharmacological activities? *Trends Pharmacol Sci* 2013; 34(6):332–9
- [70] Takeuchi Y, Takasu K, Ono H, Tanabe M. Pregabalin, S-(+)-3-isobutylgaba, activates the descending noradrenergic system to alleviate neuropathic pain in the mouse partial sciatic nerve ligation model. *Neuropharmacology* 2007; 53(7):842–53
- [71] Zhou M, Chen N, Yang M, Zhu C, Wu F, He L. Oxcarbazepine for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2017(12)
- [72] Zakrzewska JM. Medical management of trigeminal neuropathic pains. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11(8):1239–54
- [73] Reeves RR, Burke RS. Tramadol: basic pharmacology and emerging concepts. *Drugs Today* 2008; 44(11):827–36
- [74] Nishikawa N, Nomoto M. Management of neuropathic pain. *J Gen Fam Med* 2017; 18(2):56–60
- [75] Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-

- analysis and updated NeuPSIG recommendations. *Lancet Neurol* 2015; 14(2):162–73
- [76] Vadivelu N, Kai A, Maslin B, Kodumudi G, Legler A, Berger JM. Tapentadol extended release in the management of peripheral diabetic neuropathic pain. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11:95–105
- [77] Duehmke RM, Wiffen PJ, Bell RF, Aldington D, Moore RA, Derry S. Tramadol for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2017(6)
- [78] Fattori V, Hohmann MSN, Rossaneis AC, Pinho-Ribeiro FA, Verri WA. Capsaicin: Current Understanding of Its Mechanisms and Therapy of Pain and Other Pre-Clinical and Clinical Uses. *Molecules* 2016; 21(7)
- [79] Schreiber AK, Nones CF, Reis RC, Chichorro JG, Cunha JM. Diabetic neuropathic pain: Physiopathology and treatment. *World J Diabetes* 2015; 6(3):432–44
- [80] Mou J, Paillard F, Turnbull B, Trudeau J, Stoker M, Katz NP. Qutenza (capsaicin) 8% patch onset and duration of response and effects of multiple treatments in neuropathic pain patients. *Clin J Pain* 2014; 30(4):286–94
- [81] Rosenberg CJ, Watson JC. Treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *Prosthet Orthot Int* 2015; 39(1):17–28
- [82] Tanaka A, Minoguchi K, Oda N, Yokoe T, Matsuo H, Okada S et al. Inhibitory effect of lidocaine on T cells from patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(3):485–90
- [83] Jara-Oseguera A, Simon SA, Rosenbaum T. TRPV1: on the road to pain relief. *Curr Mol Pharmacol* 2008; 1(3):255–69
- [84] Baron R, Allegri M, Correa-Illanes G, Hans G, Serpell M, Mick G et al. The 5% Lidocaine-Medicated Plaster: Its Inclusion in International Treatment Guidelines for Treating Localized Neuropathic Pain, and Clinical Evidence Supporting its Use. *Pain Ther* 2016; 5(2):149–69
- [85] Rehm S, Binder A, Baron R. Post-herpetic neuralgia: 5% lidocaine medicated plaster, pregabalin, or a combination of both? A randomized, open, clinical effectiveness study. *Curr Med Res Opin* 2010; 26(7):1607–19
- [86] Shin M-C, Wakita M, Xie D-J, Yamaga T, Iwata S, Torii Y et al. Inhibition of membrane Na⁺ channels by A type botulinum toxin at femtomolar concentrations in central and peripheral neurons. *J Pharmacol Sci* 2012; 118(1):33–42
- [87] Sycha T, Samal D, Chizh B, Lehr S, Gustorff B, Schnider P et al. A lack of antinociceptive or antiinflammatory effect of botulinum toxin A in an inflammatory human pain model. *Anesth Analg* 2006; 102(2):509–16
- [88] Park J, Park HJ. Botulinum Toxin for the Treatment of Neuropathic Pain. *Toxins (Basel)* 2017; 9(9)
- [89] Whitemarsh RCM, Tepp WH, Johnson EA, Pellett S. Persistence of Botulinum Neurotoxin A Subtypes 1-5 in Primary Rat Spinal Cord Cells. *PLoS One* 2014; 9(2)

- [90] Fornasari D. Pain pharmacology: focus on opioids. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2014; 11(3):165–8
- [91] Furlan A, Chaparro LE, Irvin E, Mailis-Gagnon A. A comparison between enriched and nonenriched enrollment randomized withdrawal trials of opioids for chronic noncancer pain. *Pain Res Manag* 2011; 16(5):337–51
- [92] Javed S, Petropoulos IN, Alam U, Malik RA. Treatment of painful diabetic neuropathy. *Ther Adv Chronic Dis* 2015; 6(1):15–28
- [93] Mu A, Weinberg E, Moulin DE, Clarke H. Pharmacologic management of chronic neuropathic pain: Review of the Canadian Pain Society consensus statement. *Can Fam Physician* 2017; 63(11):844–52
- [94] Opioid-Umrechnungstabelle [cited 2019 May 22]. Available from: URL: <http://www.ains.med.uni-goettingen.de/sites/default/files/Opioid-Umrechnungstabelle.pdf>
- [95] Mao J, Price DD, Lu J, Keniston L, Mayer DJ. Two distinctive antinociceptive systems in rats with pathological pain. *Neurosci Lett* 2000; 280(1):13–6
- [96] Fox A, Kesingland A, Gentry C, McNair K, Patel S, Urban L et al. The role of central and peripheral Cannabinoid1 receptors in the antihyperalgesic activity of cannabinoids in a model of neuropathic pain. *Pain* 2001; 92(1-2):91–100
- [97] Luo C, Kumamoto E, Furue H, Chen J, Yoshimura M. Anandamide inhibits excitatory transmission to rat substantia gelatinosa neurones in a manner different from that of capsaicin. *Neurosci Lett* 2002; 321(1-2):17–20
- [98] Lichtman AH, Cook SA, Martin BR. Investigation of brain sites mediating cannabinoid-induced antinociception in rats: evidence supporting periaqueductal gray involvement. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 276(2):585–93
- [99] Martin WJ, Hohmann AG, Walker JM. Suppression of noxious stimulus-evoked activity in the ventral posterolateral nucleus of the thalamus by a cannabinoid agonist: correlation between electrophysiological and antinociceptive effects. *J Neurosci* 1996; 16(20):6601–11
- [100] Morisset V, Urban L. Cannabinoid-induced presynaptic inhibition of glutamatergic EPSCs in substantia gelatinosa neurons of the rat spinal cord. *J Neurophysiol* 2001; 86(1):40–8
- [101] Hohmann AG, Herkenham M. Localization of central cannabinoid CB1 receptor messenger RNA in neuronal subpopulations of rat dorsal root ganglia: a double-label in situ hybridization study. *Neuroscience* 1999; 90(3):923–31
- [102] Strangman NM, Walker JM. Cannabinoid WIN 55,212-2 inhibits the activity-dependent facilitation of spinal nociceptive responses. *J Neurophysiol* 1999; 82(1):472–7
- [103] Schott G, Dünneberger C, Mühlbauer B, Niebling W, Pacht H, Ludwig W-D. Does the pharmaceutical industry influence guidelines?: two examples from Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(35-36):575–83

- [104] Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005; 352(13):1324–34
- [105] Ali M, Saitoh Y, Oshino S, Hosomi K, Kishima H, Morris S et al. Differential efficacy of electric motor cortex stimulation and lesioning of the dorsal root entry zone for continuous vs paroxysmal pain after brachial plexus avulsion. *Neurosurgery* 2011; 68(5):1252-7; discussion 1257-8
- [106] Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucheur J-P et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2007; 14(9):952–70
- [107] Wallace MS. Treatment options for refractory pain: the role of intrathecal therapy. *Neurology* 2002; 59(5 Suppl 2):S18-24
- [108] McIntyre CC, Savasta M, Kerkerian-Le Goff L, Vitek JL. Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both. *Clin Neurophysiol* 2004; 115(6):1239–48
- [109] Nizard J, Raoul S, Nguyen J-P, Lefaucheur J-P. Invasive stimulation therapies for the treatment of refractory pain. *Discov Med* 2012; 14(77):237–46
- [110] Nnoaham KE, Kumbang J. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (3):CD003222
- [111] Lai H-C, Lin Y-W, Hsieh C-L. Acupuncture-Analgesia-Mediated Alleviation of Central Sensitization. *Evid Based Complement Alternat Med* 2019; 2019
- [112] Ju ZY, Cui HS, Yao Y, Liu SM, Zhou J, Chen TY et al. Acupuncture for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2017(12)
- [113] Schwarzer A, Glaudo S, Zenz M, Maier C. Spiegeltherapie - ein neues Verfahren in der Therapie neuropathischer Schmerzen. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132(41):2159–62
- [114] Dansie EJ, Turk DC. Assessment of patients with chronic pain. *Br J Anaesth* 2013; 111(1):19–25
- [115] Turk DC, Swanson KS, Tunks ER. Psychological approaches in the treatment of chronic pain patients--when pills, scalpels, and needles are not enough. *Can J Psychiatry* 2008; 53(4):213–23
- [116] Turk DC, Audette J, Levy RM, Mackey SC, Stanos S. Assessment and Treatment of Psychosocial Comorbidities in Patients With Neuropathic Pain. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(3 Suppl):S42-50
- [117] Urheber: Andreashorn ; Filename: Deep brain stimulation electrode placement reconstruction.png; unter: CC BY-SA 4.0; Lizenz: <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/deed.de>; (unverändert genutzt) available: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/d/de/Deep_brain_stimulation_electrode_placement_reconstruction.png?uselang=de

- [118] Urheber:User:Polarlys; Filename: Medulla spinalis - Substantia grisea - German.svg
unter: CC BY-SA 3.0;
Lizenz: <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/deed.de>;
(modifiziert)
available:
[https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/c4/Medulla_spinalis -
_Substantia_grisea - German.svg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/c4/Medulla_spinalis_-_Substantia_grisea_-_German.svg)
- [119] Urheber:Lokilech; Filename: Spiegeltherapie Dein Gehirn.jpg
unter: CC BY-SA 3.0;
Lizenz: <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/deed.de>;
(unverändert genutzt)
available:
[https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/7/76/Spiegeltherapie_Dein_
Gehirn.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/7/76/Spiegeltherapie_Dein_Gehirn.jpg)
- [120] Urheber: OpenStax College ; Filename: 201 Elements of the Human Body-01.jpg
unter: CC BY-SA 3.0;
Lizenz: <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/deed.de>;
(modifiziert)
available:
[https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/fd/201_Elements_of_the_
Human_Body-01.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/fd/201_Elements_of_the_Human_Body-01.jpg)