

## Interventionsansätze bei neuropathischen Schmerzen

Paul J. Christo, MD, MBA

Assistant Professor

Leiter des Pain Treatment Center and Pain Fellowship Program

Johns Hopkins Medicine

Überarbeitete Fassung einer auf dem 2006 Rare Neuroimmunologic Symposium gehaltenen Präsentation

Ich bin Schmerztherapeut, Anästhesist und der Leiter des Schmerzbehandlungszentrums und der Schmerzstiftung am Johns Hopkins Klinikum. Mein Beitrag konzentriert sich auf die typischen Interventionen, die wir zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen vornehmen. Einleitend werde ich einige grundlegende Unterscheidungen treffen: zwischen akutem und chronischem Schmerz; zwischen nozizeptivem und neuropathischem Schmerz. Dabei werde ich die Mechanismen beschreiben, die sich hinter den verschiedenen Arten von Schmerz verbergen. Anschließend werde ich auf die Interventionsstrategien oder Injektionen eingehen, die wir zur Linderung neuropathischer Schmerzen anwenden.

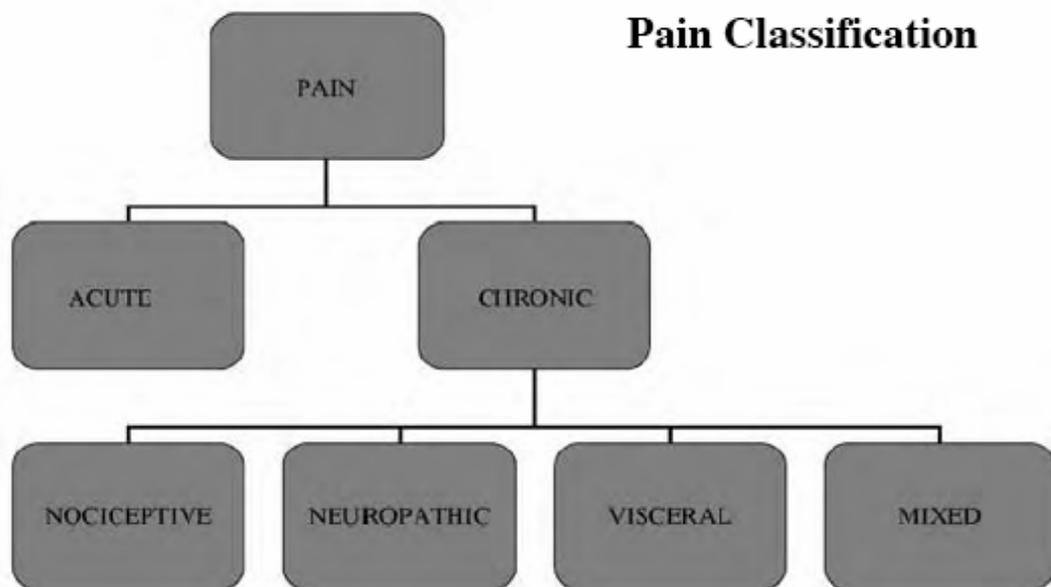


Abb. 1: Klassifizierung von Schmerzen

Schmerz warnt vor drohender oder anwesender Gewebeschädigung. Die *International Association for the Study of Pain* (IASP – Internationale Gesellschaft zum Studium des Schmerzes) definiert Schmerz als "unangenehme Sinnes- und Gefühlserfahrung in Zusammenhang mit potentiell oder tatsächlichem Gewebeverletzung". Im Allgemeinen, setzt Gewebe, das durch chirurgische Eingriffe, Traumata oder Krankheitsprozesse verletzt wird, entzündliche Stoffe wie Prostaglandine oder Histamine frei. Diese Stoffe lösen Schmerzsignale an das Gehirn aus, die vom Körper an das Rückenmark und von dort an das Gehirn übertragen werden, wo die Signale als Schmerzbotschaften interpretiert werden.

Englische Originalfassung

Paul J. Christo, *Interventional Approaches to Neuropathic Pain*, in: *Transverse Myelitis Association Journal*, Vol. 2 - April 2007, S. 41 - 49

Schmerz kann in akut und chronisch eingeteilt werden. Zu den chronischen Schmerzen gehören nozizeptiver Schmerz (*auf Schaden ansprechender Schmerz*), neuropathischer Schmerz (*durch Nervenschädigung entstehender*), viszeraler Schmerz (von einem inneren Organ ausgehender „Eingeweideschmerz“, der dumpf und schwer lokalisierbar ist) sowie eine Mischung aus allen drei Arten. Manche Patienten, die unter Schmerzen im unteren Rückenbereich leiden, erfahren sowohl nozizeptiven als auch neuropathischen Schmerz; unter Umständen kann es schwierig sein, zwischen den Mechanismen zu unterscheiden, die für bestimmte Arten von Schmerz verantwortlich sind.

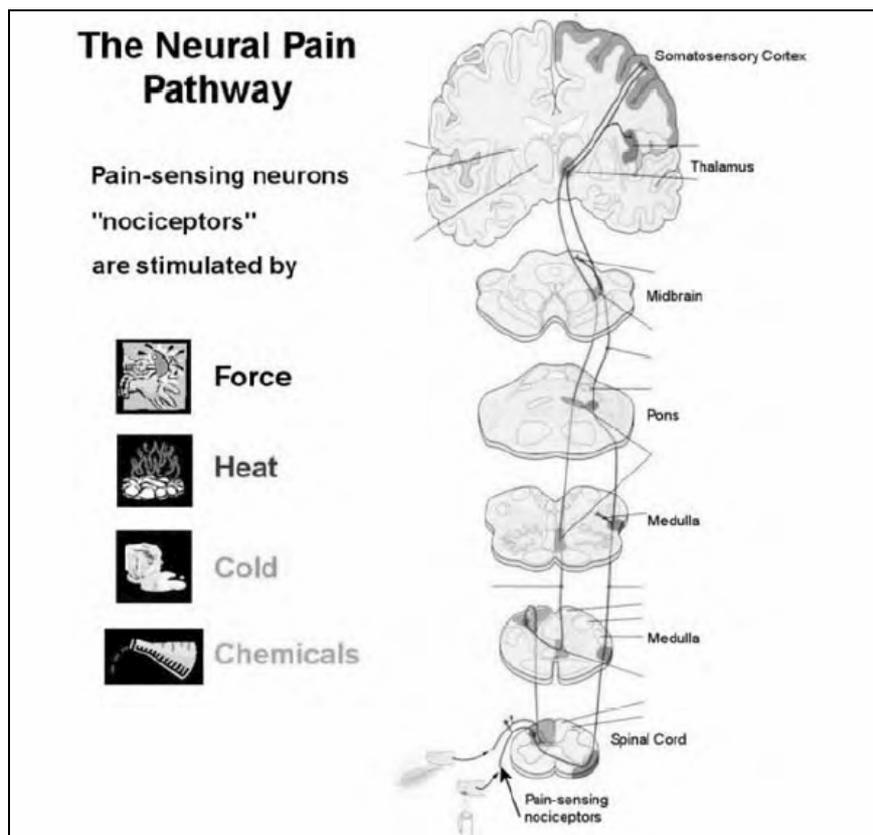


Abb. 2: Akuter Schmerz – Die neurale Schmerzleitungsbahn

Akuter Schmerz kann als unangenehme Reaktion oder Empfindung beschrieben werden, die in Folge einer Art Gewebeschaden auftritt, die durch einen chirurgischen Eingriff oder eine Verletzung verursacht werden kann, etwa einem verstauchten Knöchel. Akuter Schmerz ist physiologisch normal und erfüllt eine Schutzrolle. Die Intensität des Schmerzes hängt typischerweise vom Ausmaß der Gewebeschädigung ab. Die Erfolgsaussichten bei der Behandlung von akutem Schmerz sind gut. Die meisten Fälle von akutem Schmerz können mit Medikamenten erfolgreich behandelt werden und die Patienten leiden meist nicht unter andauerndem Schmerz. Wir verwenden zum Beispiel intra-operativ und post-operativ oft oral oder intravenös verabreichte Opiode und/oder epidurale Anästhesie und erzielen dabei eine gute Schmerzkontrolle bei minimalen Nebenwirkungen.

Chronischer Schmerz stellt eine größere Herausforderung dar, da hier die auslösende Erkrankung verstanden und die Symptome behandelt werden müssen. Die *International Association for the Study of Pain* klassifiziert oder beschreibt chronischen Schmerz als "Schmerz, der über die erwartete Heilungsdauer der Verletzung hinaus andauert." Patienten, die unter chronischen Schmerzen leiden, beschreiben oft Symptome, die in keinem Verhältnis zum objektiven Befund stehen, zu dem ein Arzt bei einer Untersuchung kommen könnte. Wir sind der Ansicht, dass chronischer Schmerz keine medizinischen Vorteile bringt. Stattdessen führt er oft zu psychosozialen Problemen, zu denen Depression, Angstzustände, Furcht und andere negativen Begleiterscheinungen gehören. Schmerzspezialisten sind sich im Allgemeinen einig, dass chronischer Schmerz irgendwo ab 3-6 Monaten dauerhaften Schmerzes beginnt und von einer Reihe mechanischer Veränderungen des Nervensystems (1, 2) verursacht wird. Die Behandlung chronischer Schmerzen erfordert eine multimodale Therapie: Injektionen, Medikamente, physischer Therapie und psychologische Behandlung sind erforderlich, um das beste Ergebnis zu erzielen. In unserer Schmerzklinik behandeln wir Patienten, die unter chronischem Schmerz durch nicht-bösartige Ursache (nicht Krebs) leiden sowie Patienten, die unter krebisbedingten Schmerzen leiden. Wir konzentrieren uns darauf, eine Staffelung von Therapien anzubieten, die den Schmerz weitestgehend lindern, Mobilität verbessern, es den Patienten ermöglichen, ein Sozialleben zu führen und, allgemein, eine verbesserte Lebensqualität zu genießen.

Nozizeptiver Schmerz kann durch mechanische, thermische oder chemische Reizung der Nozizeptoren (Schmerzrezeptoren) verursacht sein. Nozizeptiver Schmerz wird oft als akut angesehen, obwohl etliche chronische Schmerzzustände, etwa Arthritis oder Sichelzellenkrisen, durchaus nozizeptiver Natur sein können. Die Nozizeptoren befinden sich im ganzen Körper. Sie sind überall auf der Haut, im subkutanen Gewebe, den Knochen, Muskeln, Bindegewebe, den inneren Organen und Blutgefäßen zu finden. Beschreiben Patienten nozizeptiven Schmerz, so tun sie das häufig mit Worten wie "pochend" und manchmal "stechend". Diese Art von Schmerzen reagiert typisch auf Opioide, etwa Morphin, Fentanyl oder Hydromorphon (Dilaudid).

Neuropathischer Schmerz unterscheidet sich von nozizeptivem Schmerz. Die *International Association for the Study of Pain* definiert neuropathischen Schmerz als "Schmerz, der durch eine primäre Verletzung oder Funktionsstörung des peripheren oder zentralen Nervensystem oder beider ausgelöst oder verursacht ist." Neuropathischer Schmerz dauert auch ohne fortgesetzte Gewebeschädigung und trotz Gewebeheilung an. Mit neuropathischem Schmerz werden etliche klinische Eigenschaften assoziiert. Zum Beispiel beschreiben Patienten diese Art von Schmerz als "brennend" oder "einem elektrischen Schlag ähnlich" (3). Der Schmerz setzt oft verzögert nach der Verletzung ein. Patienten beschreiben neuropathischen Schmerz auch als plötzlicher, stechender oder schockartiger Schmerz, manchmal auch als dauernde schmerzhaft empfindung. Bei Untersuchungen stoßen Ärzte oft auf ein Allodynie genanntes Phänomen, mit dem eine Schmerzempfindung durch einen Reiz (z.B. ein Wattebausch) gemeint ist, der normalerweise keinen Schmerz auslöst. Darüberhinaus entdecken die untersuchenden Ärzte gelegentlich eine weitere Eigenschaft des neuropathischen Schmerzes, die Hyperalgesie genannt wird, eine übertrieben schmerzhaft Reaktion auf einen Reiz (etwa ein Nadelstich), der normalerweise geringe Schmerzen verursacht (4).

### **Ursprünge neuropathischer Schmerzen**

#### **Peripheres Nervenstrauma**

- Engpass-Syndrome
- Durchtrennung von Nerven
- Schmerzen durch Amputation, Stumpfschmerz
- Neurom

### **Andere Mononeuropathien**

- Diabetische Neuropathien
- Bösartige Nerven-/Plexusinvasion
- Bösartige Bindegewebeerkrankungen

### **Zentrale Sensibilitätsstörungen**

- infektiös
- chemisch
- Ischämischer Insult
- Erkrankungen (Multiple Sklerose, infantile Zerebralparese)

### **Polyneuropathien**

- diabetisch
- alkoholisch
- ernährungsbedingt
- infektiös (HIV)
- chemisch (Chemotherapie)
- idiopathisch/genetisch

### **Wurzel-/Hinterwurzelganglion**

- post-herpetische Neuralgie
- Trigeminusneuralgie
- Bandscheibenvorfall/Kompression
- Arachnitis
- Tumorkompression
- Wurzelabriss
- chirurgisch bedingt (Rhizotomie)

*Tabelle: Ursprünge neuropathischer Schmerzen*

Die Ursprünge neuropathischer Schmerzen können vielfältiger Natur sein, von peripherem Nerven trauma, etwa durch Amputation oder Nervenschädigung, bis hin zu diabetischen Neuropathien oder infektiösen oder chemischen Ursachen. Durch Chemotherapie bedingte Neuropathien klingen oft ab, selbst wenn die Neuropathie selbst chronisch andauert, doch gelegentlich sind spezifische schmerzlindernde Medikamente erforderlich. Verletzungen des Rückenmarks oder der Nervenwurzeln können durch ein Trauma, durch Krankheitsprozesse (Krebs oder Multiple Sklerose, zum Beispiel) und gelegentlich durch chirurgische Eingriffe bedingt sein. Die post-herpetische Neuralgie (fortdauernder Gürtelrosenschmerz) stellt einen weiteren klassischen neuropathischen Schmerzzustand dar, wie auch die Trigeminusneuralgie.

Arachnitis kann sich nach mehrfachen chirurgischen Eingriffen an der Wirbelsäule entwickeln, etwa bei Wirbelsäulenversteifung und kann chronischen Schmerz in unteren Rückenbereich und in den Beinen verursachen.

### Häufigkeit von Schmerzarten in den USA

Krankheit:	Anzahl der Fälle in den USA
Diabetische Neuropathie	600.000
Post-herpetische Neuralgie	500.000
durch Krebs bedingte Schmerzen	200.000
Rückenmarksverletzung	120.000
CRPS (Algodystrophie)	100.000
Multiple Sklerose	50.000
Phantomschmerz	50.000
nach Schlaganfall	30.000
mit HIV zusammenhängend	15.000
Trigeminusneuralgie	15.000
Schmerzen im unteren Rückenbereich	2.100.00

*Tabelle: Häufigkeit von Schmerzarten in den USA (5)*

Die Häufigkeit von Schmerzen im unteren Rückenbereich ist in den USA sehr hoch, deutlich höher als das Vorkommen von Schmerzen in Zusammenhang mit anderen Erkrankungen. Die Ursache der Schmerzen im unteren Rückenbereich ist extrem schwer festzustellen, ebenso schwer ist es, festzulegen, ob dieser Schmerz nozizeptiver oder neuropathischer Art ist. Das Aufkommen von neuropathischem Schmerz ist bei diabetischer Neuropathie am höchsten, gefolgt von post-herpetischer Neuralgie (anhaltender Gürtelrosenschmerz), krebbedingten Schmerz, Rückenmarksverletzungen und Algodystrophie-Syndrom (auch als *CRPS – Complex Regional Pain Syndrome* oder *RSD – Reflex Sympathetic Dystrophy* bekannt). Die Anzahl neu diagnostizierter Fälle von neuropathischem Schmerz liegt bei 50% oder mehr bei Patienten mit AIDS, Krebs und Diabetes, während sie bei Patienten mit Multipler Sklerose bei lediglich 28% liegt.

**Tabelle: Klinische Ausprägungen neuropathischer Schmerzen**

<b>Allodynie:</b>	Schmerz durch einen Reiz, der normalerweise keinen Schmerz verursacht.
<b>Analgesie:</b>	Abwesenheit von Schmerz in Antwort auf einen Reiz, der normalerweise Schmerz verursacht
<b>Hyperalgesie:</b>	verstärkte Reaktion auf einen Reiz, der normalerweise Schmerz verursacht
<b>Hyperästhesie:</b>	Steigerung der Empfindlichkeit auf Stimulation
<b>Hyperpathie:</b>	übermäßig schmerzhaft Reaktion sowohl auf einen Reiz als auch auf eine Steigerungsschwelle
<b>Hypoalgesie:</b>	verringerte Reaktion auf einen Reiz, der normalerweise Schmerz verursacht
<b>Hypoästhesie:</b>	Verringerung der Empfindlichkeit auf Stimulation
<b>Paresthesie:</b>	nicht normale Empfindung, spontan oder evoziert
<b>Dyästhesie:</b>	unangenehme, nicht normale Empfindung, spontan oder evoziert

Diese Tabelle identifiziert und definiert die unterschiedlichen klinischen Erscheinungsformen neuropathischer Schmerzen. Die Behandlung neuropathischer Schmerzen ist schwierig, aber selten unmöglich. Die Forschung kämpft noch darum, Verbindungen zwischen den Symptomen, die die Patienten aufweisen, zu spezifischen Mechanismen im Nervensystem herzustellen, um die Symptome zu erklären. Ein einzelner Mechanismus kann für mehrere Symptome in einem Patienten verantwortlich sein, das gleiche Symptom (z.B. „Brennen“) kann bei verschiedenen Patienten durch verschiedene Mechanismen bedingt sein. In der Tat, können multiple Mechanismen gleichzeitig bei einem einzelnen Patienten vorhanden sein und sich über die Zeit verändern (6). Je mehr es uns gelingt, das Ursachenknäuel zu entwirren, desto besser sollte es möglich sein, die angestrebten medizinischen Therapien oder Verfahrenstherapien zur Behandlung einzelner Elemente des funktionsgestörten Nervensystems zu entwickeln.

Neuropathischer Schmerz steht in Zusammenhang mit spezifischen Zell- und Molekülmechanismen, zu denen Ionenkanäle, Zytokine und Neuropeptide gehören. Der Schmerz wird durch abnormale Kommunikation zwischen dem peripheren und dem zentralen Nervensystem verursacht. Im Einzelnen kann der Schmerz durch den gestörten Austausch zwischen großen und kleinen Fasern, sowie zum Sympathikusystem gehörenden Fasern verursacht werden.

### **Tabelle: Mechanismen neuropathischer Schmerzen**

#### **Gehirn:**

- verändertes „Gating“
- Veränderungen auf Molekularebene
- Veränderungen des genetischen Ausdrucks
- Veränderungen des Rezeptionsfeldes

#### **Rückenmark:**

- verändertes „Gating“
- Trennung („Denervierung“) der Nerven des Hinterhorns
- Übersensibilität
- Veränderungen des genetischen Ausdrucks
- Veränderungen des Rezeptionsfeldes

#### **Periphere Nervenfasern:**

- nicht an typischer Stelle liegende („ektopische“) Entladungen
- mechanische Empfindlichkeit
- Ephaptische Interferenzen

#### **Fasern des Sympathikus:**

- Interferenzen („cross talk“)
- Aussprossen („sprouting“)

Die Mechanismen reichen von Fehlfunktionen des Sympathikus-Systems zu Fehlfunktionen peripherer Nervenfasern. Die veränderte Funktion kann auf Ebene des Rückenmarks (Hinterhorn), der dorsalen Wurzelganglien oder im Gehirn auftreten, speziell im Thalamus und in der sensiblen Rinde („Körperfühlsphäre“), wo die Schmerzverarbeitung höherer Ebene erfolgt.

### **Tabelle: Nervenentzündung: „Sensibilisierende Suppe“**

- Wasserstoffionen
- Histamine
- Noradrenalin
- Bradykinin
- Prostaglandine
- Leukotriene
- K-Ionen
- 5-HT
- Zytokin (Interleukin, TNF)
- Purine
- Nervenwachstumsfaktoren
- Neuropeptide

Diese Gruppe neurochemischer Substanzen wird durch Gewebeschädigung, Erkrankung oder andere Faktoren freigesetzt und kann als eine Art „schmerz-sensibilisierende Suppe“ angesehen werden, die zur Entzündung von Nerven führt. Diese Tabelle benennt eine

Englische Originalfassung

Paul J. Christo, *Interventional Approaches to Neuropathic Pain*, in: *Transverse Myelitis Association Journal*, Vol. 2 - April 2007, S. 41 - 49

Reihe von Reizen, von denen wir glauben, dass sie zu dieser „Suppe“ gehören, die Schmerzrezeptoren sensibilisiert, das Nervensystem bombardiert und zu chronischen oder neuropathischen Schmerzzuständen führt.

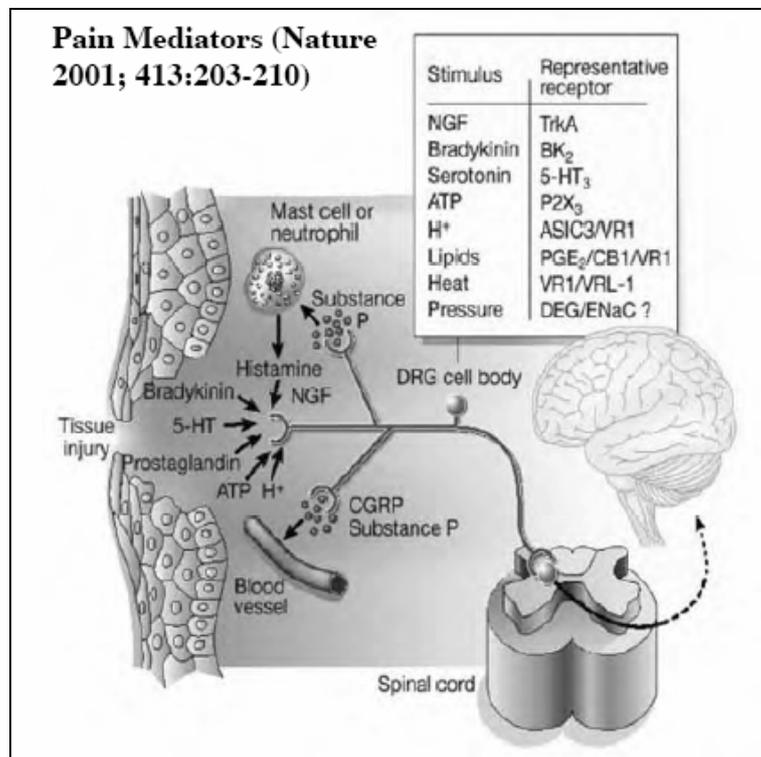


Abb. 3: Schmerzmediatoren (Nature 2001; 413:203-210)

Diese Abbildung stellt die soeben beschriebene „sensibilisierende Suppe“ dar. Auf der linken Seite des Bildes ist ein Gewebeschaden dargestellt, wie er durch einen chirurgischen Eingriff, ein Trauma oder einen anderen zerstörenden Prozess ausgelöst werden kann. Das führt zu einer aufeinanderfolgenden Auslösung von Reizen: Histamine, Prostaglandine, ATP und Wasserstoffionen.

Diese Reize sensibilisieren den Nozizeptor (Schmerz-Rezeptor) und lösen die Übertragung von Impulsen vom Nerv zum Rückenmark und von dort zum Gehirn aus, wo die Signale schließlich als Schmerz empfunden werden.

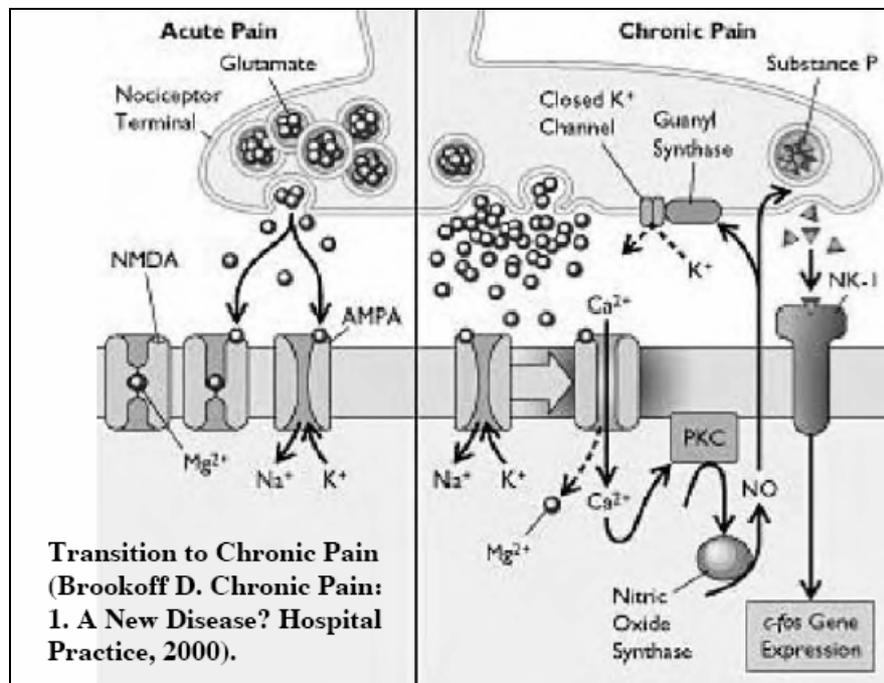


Abb. 4: Der Übergang zum chronischen Schmerz (Brookoff D., *Chronic Pain: 1. A New Disease? Hospital Practice, 2000*).

Diese Abbildung hilft, den Übergang vom akuten zum chronischen Schmerz zu verstehen. Auf der linken Seite ist akuter Schmerz dargestellt, rechts chronischer Schmerz. Die im oberen Bereich des Bildes dargestellte Struktur ist ein Schmerzrezeptor (A-delta oder C-Faser) während der untere Hälfte des Bildes einen spezifischen Teil des Rückenmarks darstellt, der Hinterhorn genannt wird. Bei akuten Schmerzen wird Glutamat ausgestoßen, das sich mit einem AMPA-Rezeptor verbindet. Bei chronischen Schmerzzuständen, zu denen auch der neuropathische Schmerz gehört, wird eine große Menge Glutamat ausgestoßen, die den NMDA-Rezeptor bombardiert, der sich auf dem Hinterhorn des Rückenmarks befindet. Es findet eine Reihe von chemischen Prozessen statt, die schließlich zu einer neuen Genexpression führen, der Ausbildung der in diesem Gen festgelegten Eigenschaft, die aus dem genetischen Code herausgelesen, umgeschrieben und übersetzt wird. Die Expression des *c-fos*-Gens sensibilisiert die Zellen des Hinterhorns und führt zu einem „zentrale Sensibilisierung“ genanntem Phänomen.

Wir glauben, dass die Entwicklung einer zentralen Sensibilisierung einen chronischen Schmerzzustand widerspiegelt und bei der Erklärung der Symptome neuropathischer Schmerzen behilflich sein kann.

Die Behandlung von neuropathischem Schmerz besteht oft aus der Injektion von Lokalanästhetika und gelegentlich von Steroiden. Wenn viele Patienten zunächst besorgt über die Injektionen sind, so sind sie anschließend doch oft überrascht, welche Zustandsverbesserung durch diese Behandlungen erreicht werden kann.

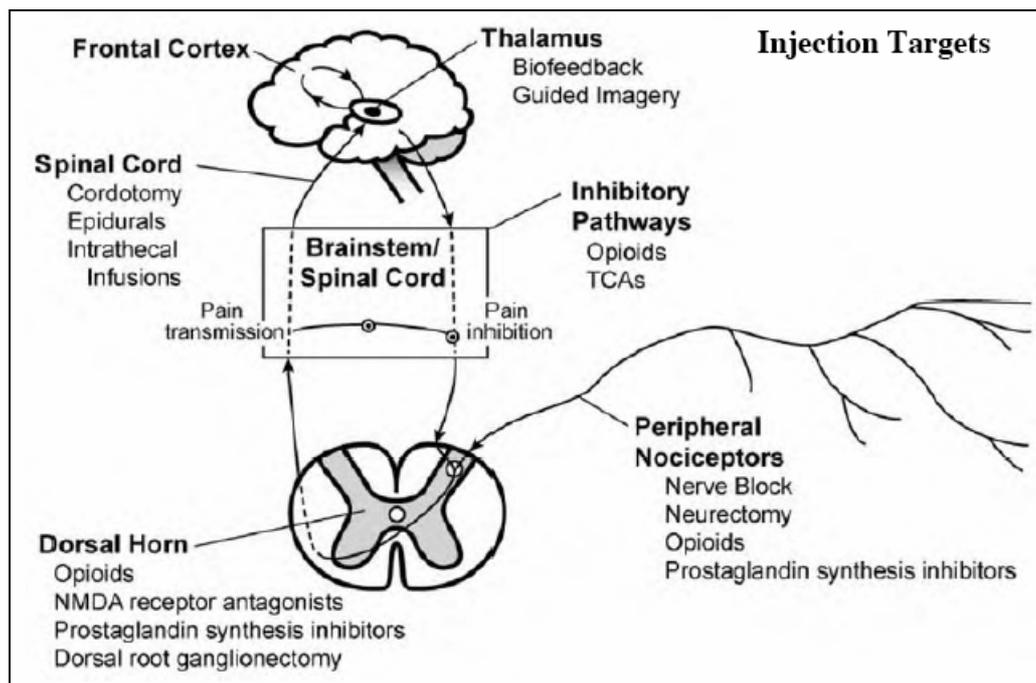


Abb. 5: *Injektionsziele*

In dieser Abbildung sind die Ziele einiger dieser Injektionen dargestellt. Dazu gehören periphere Nerven, etwa der Ischiassnerv für Schmerzen in den Beinen oder der mittlere Ast des Spinalnervs zur Reduzierung von Schmerzen im unteren Rücken. Die Nerven in der Wirbelsäule werden durch epidurale Steroid-Injektionen erreicht, die gegen Schmerzen helfen, die durch Bandscheibenvorfall oder Kompression durch arthritischen Knochen verursacht werden. Das Hinterhorn des Rückenmarks kann durch intrathekale Agenten (intrathekale Pumpe), etwa Morphin oder Bupivacain, erreicht werden, oder durch Stimulierung des Rückenmarks zur Linderung von Schmerzen in Rücken und unteren Gliedern, die durch einen vorangegangenen chirurgischen Eingriff an der Wirbelsäule entstanden ist, oder von neuropathischen Schmerzen durch Herpes/Gürtelrose oder durch ein komplexes regionales Schmerzsyndrom (RSD).

### **Tabelle: Neuropathische Schmerzsyndrome**

- **post-herpetische Neuralgie (PHN)**
- **komplexes regionales Schmerzsyndrom (CRPS)**
- periphere (Kleinfaser-) Neuropathien: diabetisch
- Gliederschmerzen durch Mangel durchblutung
- Angina Pectoris
- in Zusammenhang mit Krebs auftretend (Chemo/RTX)
- Trigeminusneuralgie
- Phantomschmerzen (in amputierten Gliedern)
- in Folge eines Schlaganfalls
- HIV-bedingte Neuropathie
- Rückenmarksverletzung
- Neuroradiculopathie

Das sind multiple neuropathische Schmerzsyndrome. Ich werde mich auf zwei dieser Syndrome konzentrieren, für die wir über Nachweise der Wirksamkeit von Behandlungen verfügen: post-herpetische Neuralgie und das komplexe regionale Schmerzsyndrom.

Post-herpetische Neuralgie (PHN) ist ein andauernder, chronischer Gürtelrosenschmerz, der vom Herpes Zoster Virus verursacht wird. Typischerweise tritt bei den Patienten ein Hautausschlag auf, gefolgt von der Bildung von Bläschenbildung, dann Blutschorf und schließlich andauernden Schmerz. Die Patienten beschreiben den Schmerz oft als brennend oder elektrisch. Der Schmerz breitet sich auf einem bestimmten Hautbereich aus und dauert typischerweise mehr als einen Monat nach Heilung des Hautausschlags an. Oft sich auch Brust und Gesicht betroffen. Tritt häufiger bei weiblichen Patienten auf und das Risiko einer post-herpetischen Neuralgie steigt, leider, mit dem Alter. Das Risiko eines über 12 Monate hinaus andauernden Schmerzes ist bei über 80jährigen Patienten fünf Mal so groß wie bei Patienten unter 80 Jahren. Fast 50% der über 70jährigen Patienten berichten über Schmerzen, die über ein Jahr nach dem Auftreten des Hautausschlags dauern (7).

Welche Nachweise gibt es für die Wirksamkeit von Injektionstherapien bei der Behandlung von post-herpetischer Neuralgie? Wir verwenden normalerweise vier Blöcke: intrathekale Steroidinjektionen, epidurale Steroidinjektionen, Sympathikus-Blockierung und Rückenmarkstimulierung.

Die Verabreichung von intrathekalen Steroiden wurde 2000 von Kotani et al untersucht. Er untersuchte 3 Jahre lang eine Gruppe von 277 Patienten, die unter unbehandelbarer post-herpetischer Neuralgie litten. Die Untersuchung war von guter Qualität und bestand aus einer randomisierten und kontrollierten Double-Blind-Studie. Es wurden 3 Gruppen untersucht, der ersten wurde Lidocain (3 ml 3%iges Lidocain) intrathekal verabreicht, der zweiten Lidocain plus Steroide (3 ml 3%iges Lidocain mit Methylprednisolon und die dritte erhielt keine Behandlung (Kontrollgruppe). Neunzig Prozent der Patienten in der mit Lidocain plus Steroide behandelten Gruppe (Injektion in Liquor) berichteten über eine Besserung. Die Besserung lag im Bereich zwischen gut und hervorragend, bei gleichzeitiger Verringerung von entzündungshemmenden Mitteln (NSAID). Diese Patienten berichteten auch zwei Jahre später über das gleiche positive Ergebnis der Behandlung und berichteten über keine Nebenwirkungen. Trotz dieses günstigen Ergebnisses dieser Behandlung verwenden viele Schmerztherapeuten keine intrathekale Therapie (intrathekale Verabreichung von Lokalanästhetika und Steroid) zur Behandlung dieses Zustands, wegen der Berichte über chemische Meningitis, chronischer Anthoniditis und transverser Myelitis, die durch die wiederholte intrathekale Injektion von Steroiden (Methylprednisolon) verursacht werden können.

Einige der Untersuchungen von PHN-Behandlungen leiden unter methodologischen Problemen oder der geringen Anzahl von untersuchten Patienten. Trotzdem bin ich der Ansicht, dass diese Untersuchungen als Sprungbrett für zukünftige Studien höherer Qualität dienen können. Die meisten von ihnen beschreiben zumindest einige positive Wirkungen auf Patienten, die unter chronischen Schmerzzuständen leiden und können daher bei der Ausrichtung unserer Therapie behilflich sein.

Kikuchi et al (1999) haben die Wirksamkeit von epiduralen Steroiden im Vergleich zu intrathekalen Steroiden auf Patienten untersucht, die seit mehr als einem Jahr an post-herpetischer Neuralgie leiden. An der Untersuchung haben lediglich 25 Patienten teilgenommen. Es handelte sich um eine randomisierte und kontrollierte Single-Blind-Studie für vier wöchentliche epidurale oder intrathekale Injektionen. Bei der Untersuchung wurden dauerhafter Schmerz, stechender Schmerz und Allodynie bewertet, vor der Behandlung, am Ende der Behandlung, eine Woche später und 24 Wochen später. Es stellte sich heraus, dass bei den Patienten, denen Steroide intrathekal verabreicht worden waren, eine deutliche Besserung des Schmerzzustands eintrat, ähnlich wie bei Kotanis Untersuchung. Die Besserung bei den Patienten, denen die Steroide epidural verabreicht worden waren, waren minimal.

Die Ergebnisse dieser Studien demonstrieren, dass Patienten mit akutem Herpes Zoster (Gürtelrose) durch die intrathekale oder epidurale Verabreichung von Steroiden in der Regel eine Verbesserung des Schmerzzustands während der akuten Phase erfahren. Die Steroide können die Nervenentzündung reduzieren, die in der akuten Phase von Herpes Zoster auftreten, und können eine Stabilisierung der Membranen bewirken, die an der schmerzhaften Nervenübertragung beteiligt sind.

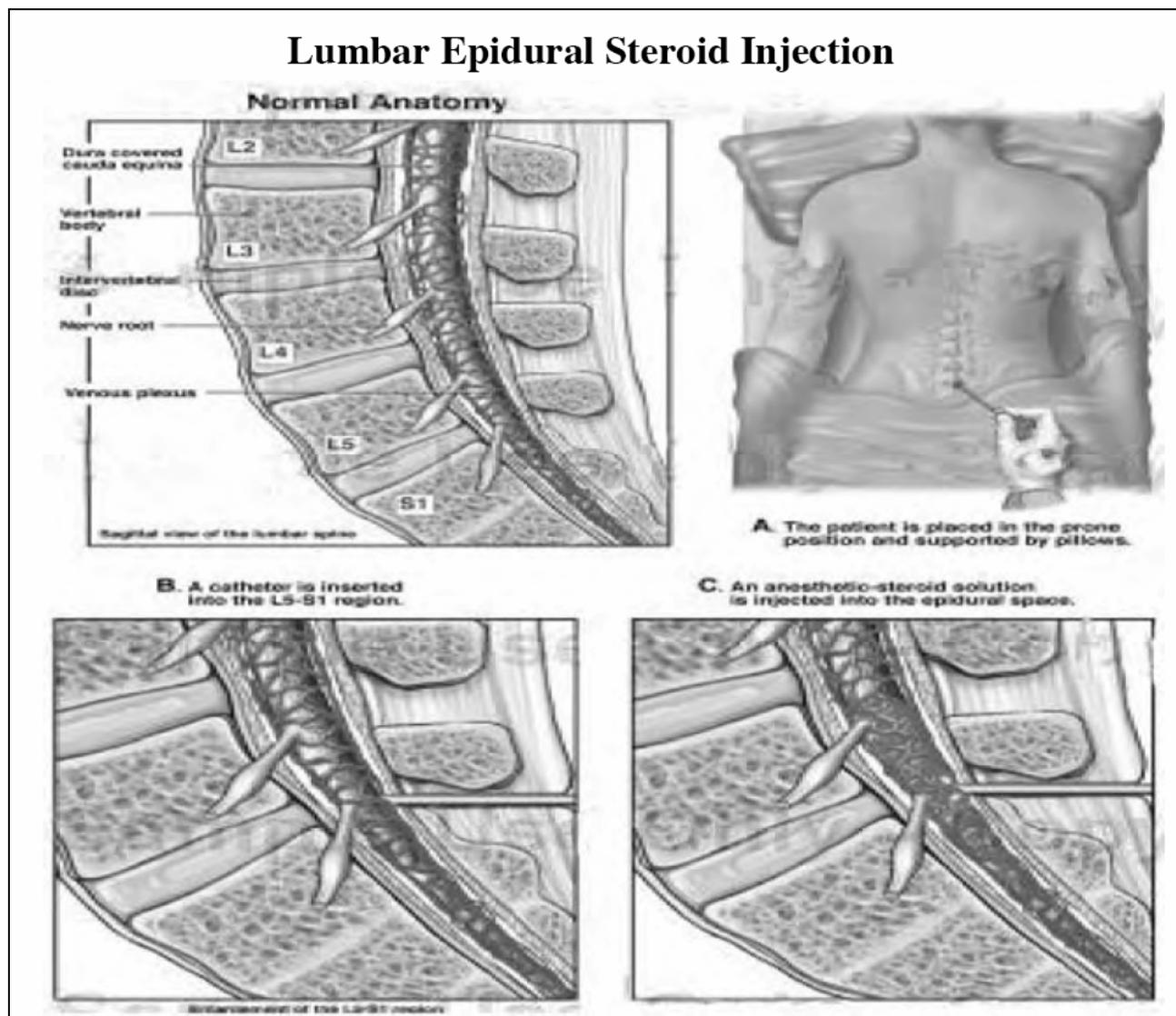


Abb. 6: Lumbale Epiduralinjektion von Steroiden

Diese Abbildungen zeigen eine epidurale Injektion von Steroiden. Der Patient liegt auf dem Bauch. Das Verfahren kann mit Hilfe einer Fluoroskopie (Röntgen) oder einfach neben dem Bett durchgeführt werden.

Das Bild links stellt das Rückenmark mit den ausgehenden Nerven dar. Während der Fluoroskopie liegt der Patient mit dem Gesicht nach unten und eine kleine Nadel wird in den Epiduralraum eingeführt, in der Regel auf Höhe 4-5 oder 5-1 lumbal. Ein Lokalanästhetikum wird verwendet um den Bereich zu betäuben, in den die Nadel eingeführt wird. Zur Kenntlichmachung des Epiduralraums wird ein Kontrastmittel eingespritzt, dann wird eine kleine Menge von Lokalanästhetikum und das Steroid in den Epiduralraum injiziert. Wird der Eingriff von einem erfahrenen Schmerztherapeuten durchgeführt, so sind Komplikationen selten.

Patienten, die unter post-herpetischer Neuralgie auf Ebene der Brust leiden, werden mit interkostalen Blockierungen (Blockierung der Nerven unter den Rippen) oder mit epiduralen Steroidinjektionen in den Brustbereich behandelt. Der Zustand von Patienten mit post-herpetischer Neuralgie im Gesicht verbessert sich oft durch eine Stellatumblockade, durch den bestimmte Nerven blockiert werden, die Gesicht, Kopfhaut, Ohren und Nacken versorgen.

Gibt es Belege dafür, dass eine Sympathikusblockade durch Lokalanästhetika bei Patienten mit post-herpetischer Neuralgie oder akutem Herpes Zoster (Gürtelrose) hilfreich sein kann? Wu et al (2000) und Opstelten et al (2004) haben die betreffende Fachliteratur durchgesehen und festgestellt, dass die Sympathikusblockade in der Prävention und Behandlung von post-herpetischer Neuralgie und der Behandlung von akutem Herpes Zoster weit verbreitet sind. Die Untersuchung dieser Behandlungsformen sind jedoch von niedriger Qualität (Fehlen von randomisierten, kontrollierten Studien). Einzelne Fallstudien legen nahe, dass eine Sympathikusblockade eine beträchtliche Schmerzlinderung bei akutem Herpes Zoster bewirken kann, aber möglicherweise nur eine kurzzeitige Verbesserung bei PHN. Eine Sympathikusblockade kann trotzdem eine sinnvolle Strategie darstellen, wenn sich die Schmerzen durch Medikamente nicht adäquat kontrollieren lassen. Da die Intensität der Schmerzen während eines akuten Herpes-Zoster-Anfalls einen Risikofaktor für die Progression zu PHN darstellt, kann eine Sympathikusblockade die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von PHN durch eine Verminderung der Schmerzintensität verringern.

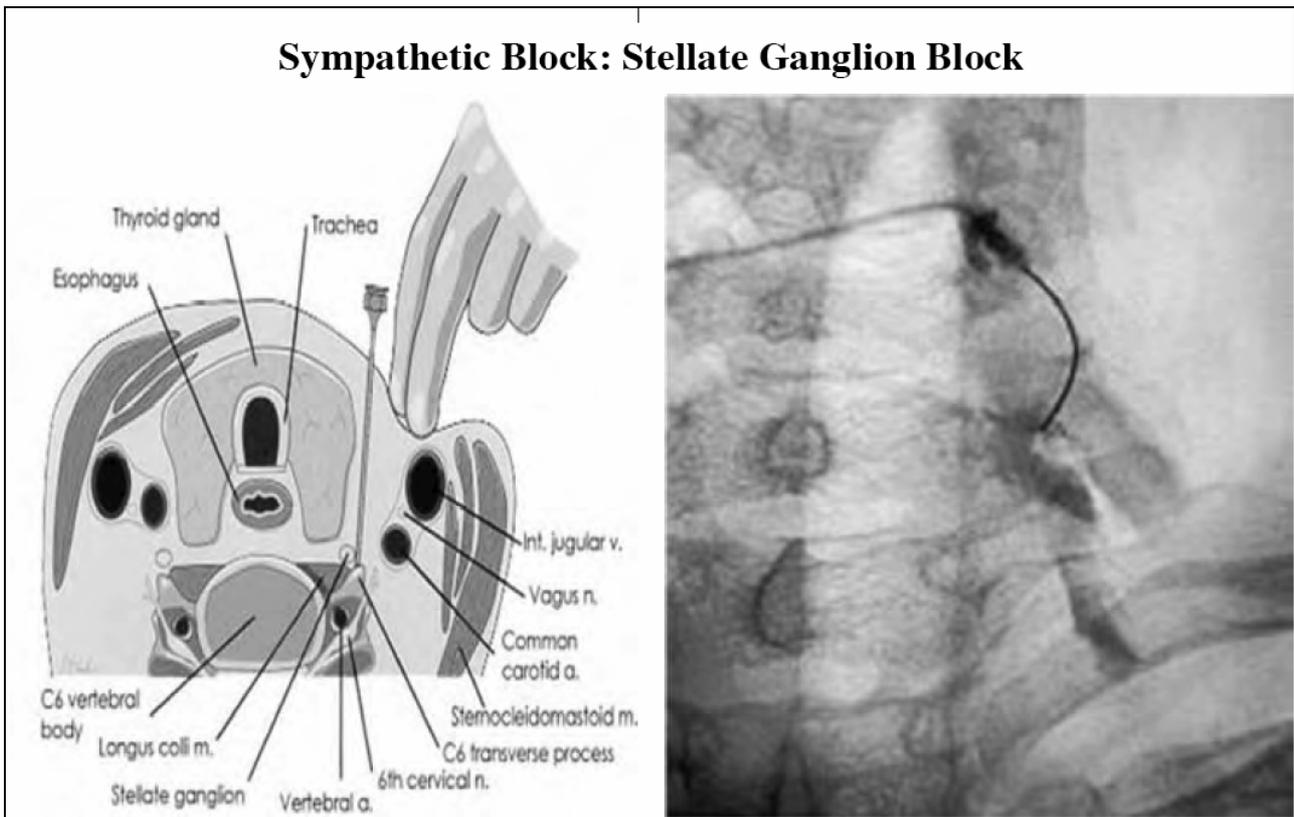
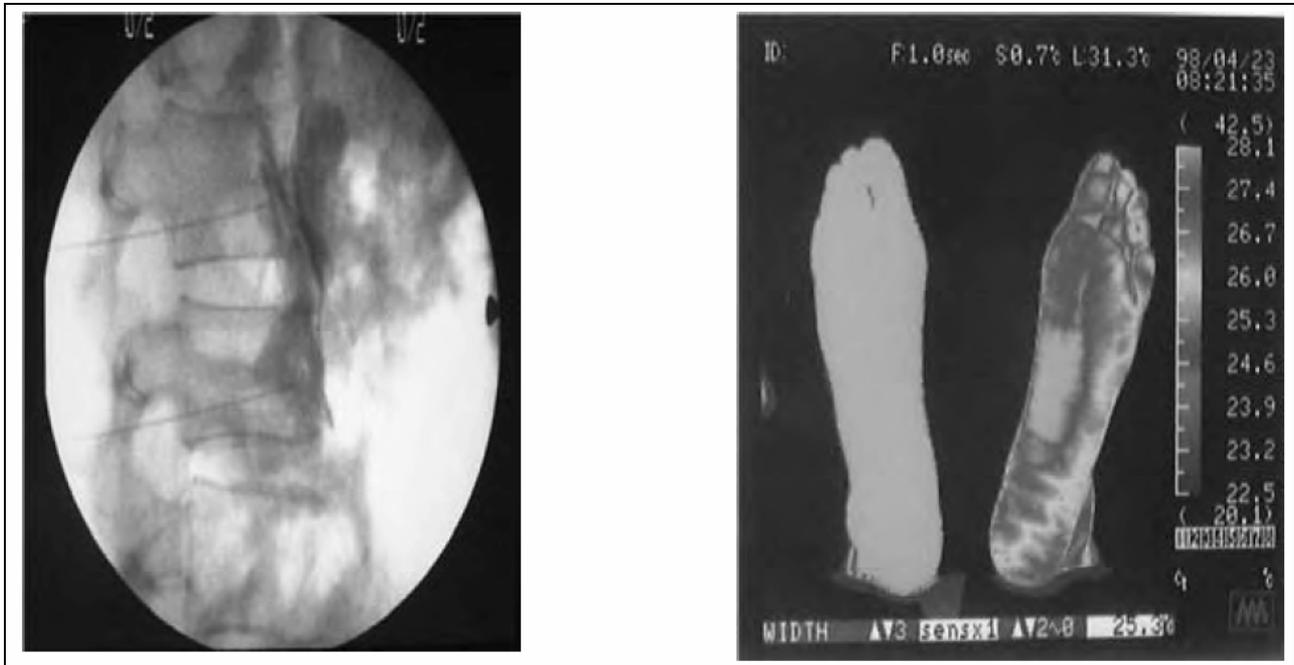


Abb. 7: Sympathikusblockade: Stellatumblockade

In dieser Abbildung ist dargestellt, wie diese Injektion durchgeführt wird. Das *ganglion stellatum* ist Teil des vegetativen Nervensystems. Das Lokalanästhetikum blockiert die vegetativen Leitungsbahnen zum Gesicht, Kopf, Oberarm, Ohren und Nacken. Durch die Unterbrechung der Signale der vegetativen Nerven werden auch die von ihnen übertragenen Schmerzsignale unterbunden. Patienten, die neuropathische Schmerzen in den genannten Bereichen haben, können durch dieses Verfahren eine Linderung erfahren. Es kann am Bett oder mit Röntgenführung durchgeführt werden. Wird es am Bett durchgeführt, so liegt der Patient auf dem Rücken und der Arzt tastet nach dem Ringknorpel des Kehlkopfs und bewegt ihn seitlich weg von der Luftröhre und den großen Blutgefäßen des Nackens. Eine kleine, dünne Nadel wird in den Querverlauf von C6 eingeführt, gefolgt von einer Injektion von Lokalanästhetikum. Das gleiche Verfahren kann auch unter Röntgenführung durchgeführt werden, wobei die Nadel bei C6 oder C7 positioniert werden kann und Kontrastmittel gespritzt wird um sicherzustellen, dass die Nadel sich nicht in einem Blutgefäß befindet und die Lösung sich ordnungsgemäß ausbreitet.

Das Röntgenbild zur Rechten zeigt die Nadel im Querverlauf von C6, das (dunkle) Kontrastmittel, das sich in Richtung oberen Brustbereich ausdehnt, und dann die Injektion von Lokalanästhetikum zur Blockierung des Stellatum.



*Abb. 8: Lumbale Sympathikusblockade*

In der obigen Abbildung ist eine Röntgendarstellung einer lumbalen Sympathikusblockade abgebildet. Diese Injektion wird bei Patienten durchgeführt, die unter neuropathischen Schmerzen in den unteren Gliedmaßen leiden. Es wird in der Regel unter Röntgenführung auf Ebene des unteren Rückens durchgeführt. Die Nadel im Bild links werden bei L2 und L3 positioniert. Der Patient liegt während des Eingriffs mit dem Gesicht nach unten und es wird eine dünne, lange Nadel (15 cm) eingeführt, um einen Kontakt zur vorderen/seitlichen Oberfläche des Wirbelkörpers herzustellen. In der Abbildung links sieht man die Injektion von Kontrastmittel zur Überprüfung der korrekten Nadelposition bevor das Lokalanästhetikum injiziert wird.

Während diese Sympathikusblockaden durchgeführt werden, wird die Hauttemperatur gemessen. Wir erwarten ein Ansteigen der Temperatur als Ergebnis der Unterbrechung der vegetativen Leitungsbahnen zur Haut. Anders ausgedrückt, Blutgefäße dehnen sich aus und geben Wärme ab wenn Teile des vegetativen Nervensystems durch Lokalanästhetika blockiert werden. Ein Ansteigen der Hauttemperatur bestätigt uns daher, dass die Blockade korrekt durchgeführt wurde.

Die Abbildung rechts zeigt, dass ein Fuß in Anschluss an eine Sympathikusblockade deutlich wärmer als der andere ist.

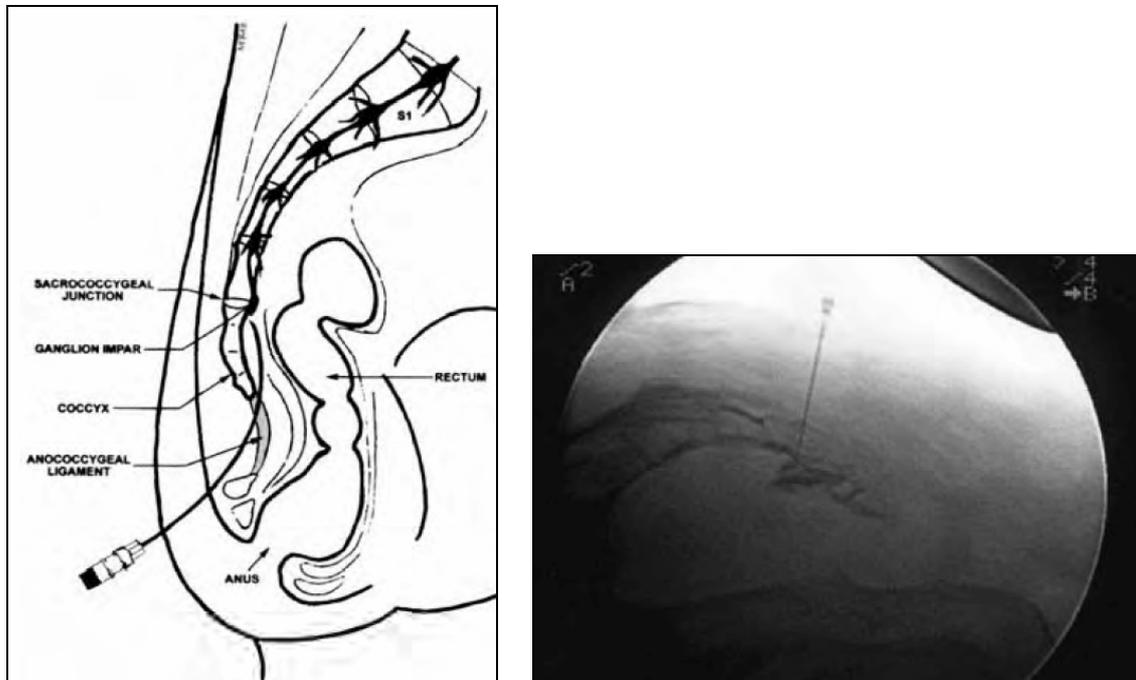


Abb. 9 und 10: Sympathikusblockade: Blockade des Ganglion impar

Der *ganglion impar* stellt das unterste, unpaare Grenzstrangganglion dar und somit das Ende der vegetativen Kette (des vegetativen Nervensystems). Es befindet sich im Sakralbereich in der Nähe des Steißbeins, wie in der linken oberen Abbildung ersichtlich. Bei Patienten, die unter neuropathischen Schmerzen im rektalen, analen, perinealen und Teilen des vaginalen und urethralen Bereichs kann diese Struktur blockiert werden. Dazu wird eine 8 cm lange Nadel mit Gauge 22 oder 25 durch das Anococcygealband oder das Gelenk zwischen Kreuz- und Steißbein graduell bis zum retrozäkalen (hinter dem Blinddarm liegenden) Raum eingeführt. Die Röntgenaufnahme rechts stellt eine Nadel dar, die durch das Gelenk zwischen Kreuz- und Steißbein positioniert wurde und die Ausdehnung von Kontrastmittel im retrozäkalen Raum. Wir wollen vermeiden, die Nadel in Kolon oder Rektum einzuführen. Dann werden rund 6-7 ml Lokalanästhetikum und Steroide injiziert, um den *ganglion impar* zu blockieren.

Die Neuromodulation durch elektrische Reize und Medikamentenpumpe kann ebenfalls zur Linderung von neuropathischen Schmerzen sinnvoll eingesetzt werden. Ein Rückenmarksstimulator überträgt kleine elektrische Reize an einen bestimmten Bereich des Rückenmarks um die Übertragung von schmerzhaften Empfindungen zu blockieren.

Medikamentenpumpen verfolgen einen ähnlichen Zweck, dabei werden statt der Elektrizität spezifische Medikamente eingesetzt.



Abb. 11 und 12: Implantierbare Apparate

In der Abbildung links ist eine Medikamentenpumpe (intrathekale Pumpe) dargestellt. Eine solche Pumpe kann Morphin, Hydromorphon oder Bupivacain enthalten. Sie wird unter der Haut eingesetzt und eine Röhre wird in den Liquorraum um das Rückenmark eingesetzt. Die Medikamente werden daher von der Pumpe direkt zum Rückenmark abgegeben. Im Bild rechts hingegen ist ein Rückenmarkstimulator dargestellt. Dieser Apparat enthält einen Empfänger und Elektroden. Der Empfänger wird unter der Haut implantiert und die Elektroden in den Epiduralraum direkt auf das Rückenmark positioniert. Die Patienten spüren ein angenehmes Summen oder Brummen wenn der Stimulator aktiv ist.

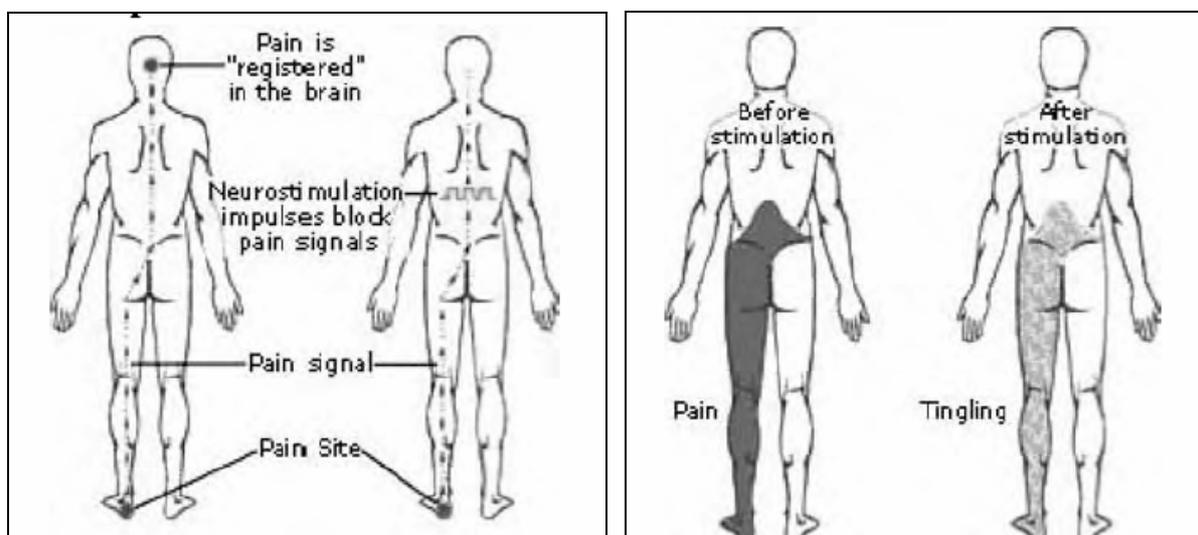


Abb. 13 und 14: Rückenmarkstimulation

Die Untersuchungen über die Verwendung von Rückenmarkstimulation (SCS) bei der Behandlung von post-herpetischen Neuralgien haben unterschiedliche Ergebnisse gezeitigt. So kamen Meglio et al (1989) und Harke et al (2002) beide zum Ergebnis, dass Patienten mit PHN eine Verbesserung durch die Stimulation erfahren; andererseits fand Kumar et al (1996), dass bei nur zwei von acht Patienten eine Schmerzlinderung nach 7 Jahren Dauerbehandlung mit Rückenmarkstimulation eintrat. Insgesamt belegen die Untersuchungen eine befriedigende Verbesserung über einen Zeitraum von 2-4 Jahren, wenn auch die Aussagekraft der Belege weniger eindeutig ist. SCS kann jedoch einen alternativen Ansatz zur Schmerzkontrolle bei Patienten mit nicht nachlassenden und nicht tolerierbaren Schmerzen durch PHN darstellen.

Das Algodystrophie-Syndrom (*reflex sympathetic dystrophy – RSD*) ist eine Art von neuropathischem Schmerz. Überschneidende, z.T. synonym verwendete Bezeichnungen sind neurodystrophisches Syndrom, auf Englisch wurde dieser Zustand umbenannt und heißt heute *complex regional pain syndrome – CRPS*. Er kommt vorherrschend bei Frauen vor (60 - 81 %) und tritt oft in den frühen Erwachsenenjahren auf (36 - 42 Jahre). Das Syndrom wird in der Regel von einer Verletzung wie einem Bruch, einer Zerrung oder einer Verstauchung verursacht. Bei manchen Patienten tritt dieses Syndrom nach einem chirurgischen Eingriff oder auch spontan auf. Die Patienten berichten über einen intensiven Schmerz, der pochend, brennend oder stechend sein kann. Das Syndrom tritt oft in den Gliedern auf: Beinen und Armen. Zum klinischen Erscheinungsbild gehören Allodynie und Hyperalgesie, Schwellung, veränderte Farbe und Temperatur, Schweißveränderung, eingeschränkter Bewegungsspielraum, Schwäche, Zittern, Veränderungen an Nägeln und Haaren (8).

Zur Behandlung des Algodystrophie-Syndroms (CRPS) stehen drei Behandlungsstrategien zur Verfügung: Sympathikusblockade, Rückenmarksstimulation und (intrathekale) Medikamentenpumpen. Häufig verwendet wird die Sympathikusblockade. Die Qualität der Literatur über lumbale Sympathikusblockaden und Stellatumblockaden bei diesem Syndrom ist leider beschränkt. Doch kann eine Sympathikusblockade, etwa eine Stellatumblockade gegen Schmerzen in den Armen oder eine lumbale Sympathikusblockade gegen Schmerzen in den Beinen eine beträchtliche Linderung erreichen und die Möglichkeit der Teilnahme an physikalischer Therapie und Beschäftigungstherapie deutlich verbessern. Vielen Patienten mit Algodystrophie-Syndrom ist es ansonsten nicht möglich, wegen der starken Schmerzen ihr Bein oder Arm zu bewegen.

Die durch eine Sympathikusblockade erreichte Schmerzlinderung macht es Patienten daher oft erst möglich, an physikalischen Therapiemaßnahmen teilzunehmen und gegen ihre Behinderung anzugehen.

Die Rückenmarkstimulation kommt ebenfalls als Behandlung für das Algodystrophie-Syndrom (CRPS) in Frage. Ich habe selbst damit durchaus annehmbare Erfolge bei der Schmerzbehandlung von Patienten mit unkontrolliertem Algodystrophie-Syndrom erzielen können. Es wird in der Regel bei Patienten in Betracht gezogen, bei denen alle anderen Behandlungsmethoden, wie Nervenblockaden, Physiotherapie oder Medikation, nicht anschlagen.

Insgesamt liefert die Literatur moderate Belege dafür, dass Rückenmarkstimulation Schmerzen bei CRPS-Patienten wirksam reduzieren und eine funktionale Besserung erzielen. Kemler et al (2000) haben z.B. in einer Studie hoher Qualität die Anwendung von Rückenmarkstimulation bei CRPS-Patienten untersucht (9). Eine Gruppe von Patienten wurde mit Rückenmarkstimulation und Physiotherapie behandelt, die andere nur mit Physiotherapie. Bei den Kontrollen nach sechs Monaten und einem Jahr wies die Gruppe mit Rückenmarkstimulation deutliche weniger Schmerzen auf; nach weiteren Kontrollen nach drei und fünf Jahren war die Besserung der Gruppe mit Rückenmarkstimulation vergleichsweise geringer.

In einer neueren Studie stellten Harke et al (2005) eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität und des funktionalen Status bei einem Follow-Up nach drei Jahren bei Patienten mit Algodystrophie-Syndrom (CRPS) fest, bei denen die Rückenmarkstimulation als Behandlung eingesetzt worden war (10). Die Patienten berichteten insbesondere über weniger Schmerzen und Einschränkungen, einen besseren funktionalen Status und einen verringerten Medikamentenbedarf.

Die Auswirkungen von Rückenmarkstimulation können sich über Zeit verändern. Einige Studien berichten darüber, dass die erzielten Verbesserungen bei CRPS- und PHN-Patienten nach einer Weile nachlassen (11, 12). Im Allgemeinen bin ich der Ansicht, dass die Anwendung von Rückenmarkstimulation bei vielen Patienten, die unter neuropathischen Schmerzen leiden, eine Therapieform darstellt, die die Lebensqualität der Patienten verbessert und die Einschränkungen, die sie in Kauf nehmen müssen, verringert hat, solange die Therapie angewendet wurde.

Intrathekale Schmerzpumpen mit einem Opioid (Morphin z.B.) kann bei der Kontrolle von unbehandelbaren Schmerzen in Zusammenhang mit CRPS hilfreich sein, wenn auch keine Literatur vorliegt, die dies mit qualitativ hochstehenden Studienergebnissen belegen könnte. Doch van Hilten et al (2000) haben gezeigt, dass Patienten, die in Zusammenhang mit CRPS unter Kontraktionen (Arm oder Bein in fester oder steifer Position) litten, eine vollständige oder teilweise Besserung dieser Symptome erzielten, nachdem ihnen der Wirkstoff Baclofen durch einen Katheter und einer implantierten Pumpe verabreicht wurde (13). Einige Patienten berichteten darüber hinaus über geringere Schmerzen und weniger Empfindungsstörungen.

Im Allgemeinen ziehen Schmerztherapeuten die Anwendung von implantierbaren Pumpen nur bei ausgewählten Patienten und bei Personen in Betracht, bei denen alle anderen Therapieformen versagen.

Neuropathische und chronische Schmerzen lassen sich am besten mit einer multimodalen Therapie behandeln. Pharmakologische Behandlungen sind hilfreich und einige Eingriffe und Verfahren können signifikante Verbesserungen erzielen. Komplementäre Ansätze, etwa Akupunktur und Schmerzpsychologie können ebenfalls hilfreich sein. Depression und Angstzustände sind häufige Begleiter von chronischem und neuropathischem Schmerz. Verhaltenstherapien können dabei behilflich sein, die Auswirkungen des Schmerzes auf das tägliche Leben des Patienten zu verringern und sollten in Zusammenhang mit jeder Behandlungsstrategie in Betracht gezogen werden.

#### **Literaturangaben:**

1. Portenoy RK, Kanner RM. *Pain Management: Theory and Practice*. FA Davis Company, 1996
2. Rowbotham MC. *Neurology*, 1995; 45 (suppl 9): S5-S10.
3. Galer BS. Neuropathic pain of peripheral origin: advances in pharmacologic treatment. *Neurology* 1995, Dec: 45 (12 Suppl 9): S17-2.
4. Backonja MM, Galer BS. Pain assessment and evaluation of patients who have neuropathic pain. *Neurol Clin.* 1998 Nov; 16 (4): 775-90
5. Bennett GL. *Hospital Practice*, Oct 15, 1998
6. Woolf CJ, Mannion RJ: *Lancet* vol 353, 1999

7. Christo PJ, Hobelmann G et al. Post-Herpetic Neuralgia in Older Adults. Evidence-Based Approaches to Clinical Management. *Drugs Aging* 2007; 24 (1): 1-19
8. Christo PJ, Raja SN: Complex regional pain syndrome. In: Wallace M, Staats PS, eds. *Pain Medicine and Management: Just the Facts*. New York, NY: McGraw-Hill, 2004.
9. Kemler et al. *NEJM* 2000; 343: 618-624
10. Harke et al, *European Journal of Pain*, 9 (2005)
11. Alo et al, *Neuromodulation* 2002;5:79-88
12. Kumar et al, *Surg Neurol* 1996;46:363-9.
13. van Hilten et al. *NEJM* 2000