

Neuropathische Schmerzen



Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar

Tumorschmerzen sind oft gemischte Schmerzen, sie bestehen aus einer nozizeptiven und einer neuropathischen Schmerzkomponente. Die Schmerzen sind oft an mehreren Lokalisationen auftretend, z. B. Mammakarzinom, welches den Plexus brachialis infiltriert, Metastasen welche das Rückenmark komprimieren bzw. auf die Nervenwurzeln drücken. Bei Tumorpatienten können neuropathische Schmerzen auch durch eine Zosterneuralgie bzw. postherpetische Neuralgie und durch Chemotherapie auftreten,^{1,2}

Neuropathische Schmerzen können in periphere Neuropathien, fokale und diffuse Polyneuropathien und zentral bedingte neuropathische Schmerzen eingeteilt werden. Nervenschmerzen können aber auch nach Operationen auftreten sowie nach Amputationen in 30–81% der Fälle. Auch Thoraktomien ziehen zu 47%, je nach Ausmaß des akuten postoperativen Schmerzes und der Interkostalnervendysfunktion, neuropathische Schmerzen nach sich. Bei Brusteingriffen kann es aufgrund der interkostobrachialen Nervenverletzungen in 11–57% zu Nervenschmerzen kommen, weitere Ursachen sind Gallenblasenoperationen und Leistenhernien – in 11% aufgrund einer postoperativen Nervendysfunktion³.

thische Schmerzen nach sich. Bei Brusteingriffen kann es aufgrund der interkostobrachialen Nervenverletzungen in 11–57% zu Nervenschmerzen kommen, weitere Ursachen sind Gallenblasenoperationen und Leistenhernien – in 11% aufgrund einer postoperativen Nervendysfunktion³.

Einteilung neuropathischer Schmerzen

- ZNS-Erkrankungen
 - Verletzungen des RM, Syringomyelie
 - ZNS-Erkrankungen (MS 60% bekommen Schmerzen)
 - Vaskulär bedingte Schmerzen (Insult), Thalamussyndrom
- Radikulopathien, Plexusläsion
- Chronische Wurzelreizsyndrome
- Plexusverletzungen, -erkrankungen
- Komplexe regionale Schmerzsyndrome (RSD) CRPS-I-Kausalgie (CRPS II) (Complex Regional Pain Syndrome), SMP (Sympathetic Maintained Pain)
- Periphere Neuropathien: endokrin, to-

xisch, ischämisch bedingte Mono- und Polyneuropathie

- Postinfektiöse (postzoster, idiopathisch, posttraumatisch) Neuralgie mit/ ohne Nervenläsion
- Inoperable oder voroperierte Engpasssyndrome
- Idiopathischer Gesichtsschmerz
- Stumpf-/Phantomschmerz
- Neuropathische Schmerzen durch Tumore/Metastasen

Symptome und Lokalisation

Die Symptome der neuropathischen Schmerzen können brennende und anfallsartig einschießende Schmerzen sein, die von neurologischen Symptomen wie Hypo/Hyperästhesie, Parästhesie, Hyperalgesie, Allodynie und eventuell wie bei einer sympathischen Reflexdystrophie von autonomen Symptomen begleitet sein können. Lokalisiert ist der Schmerz im Versorgungsgebiet der betroffenen nervalen Struktur. Zudem kann es zur Störung der motorischen Funktion kommen. Bei leichten Formen von Polyneuropathien sind nur die Muskeln der distalen unteren Extremität betroffen. Der Beginn der Schwäche ist distal nach proximal fortschreitend. Ist die motorische Funktion zunehmend gestört, können betroffene Muskeln über mehrere Monate atrophieren. Das Ausmaß der Atrophie ist abhängig von der Zahl der geschädigten motorischen Fasern. Das Maximum der Denervationsatrophie ist nach 90 bis 120 Tagen erreicht. Volumenverluste der Muskeln bis 80% sind möglich. Nur eine Reinnervation innerhalb des ersten Jahres macht eine Wiederherstellung möglich. Sensibilitätsstörungen können asymmetrische Verteilungsmuster haben (mehr

Abbildung 1

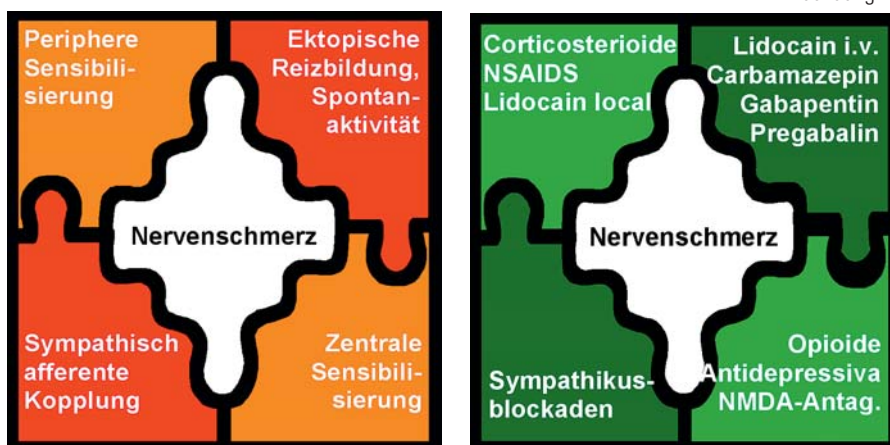


Tabelle 1

Numbers needed to treat (NNT) für folgende Medikamente bei neuropathischen Schmerzen									
Drug	Number of Trials and Type	Central Pain	Peripheral Pain	Painful Polyneuropathy	Postherpetic Neuralgia	Peripheral Nerve Injury	Trigeminal Neuralgia	HIV Neuropathy	Mixed neuropath. Pain
Tricyclic antidepressants	16 crossover/ 4 parallel	4.0 (2.6–8.5)	2.3 (2.1–2.7)	2.1 (1.9–2.6)	2.8 (2.2–3.8)	2.5 (1.4–11)	ND	Ns	NA
Serotonin noradrenaline reuptake inhibitors	2 crossover/ 3 parallel	ND	5.1 (3.9–7.4)	5.1 (3.9–7.4)	ND	NA	ND	ND	ND
Gabapentin/ Pregabalin	4 crossover/ 13 parallel	NA	4.0 (3.6–5.4)	3.9 (3.3–4.7)	4.6 (4.3–5.4)	NA	ND	ND	8.0 (5.9–32)
Opioids	6 crossover/ 2 parallel	ND	2.7 (2.1–3.6)	2.6 (1.7–6.0)	2.6 (2.0–3.8)	3.0 (1.5–74)	ND	ND	2.1 (1.5–3.3)
Tramadol	1 crossover/ 2 parallel	ND	3.9 (2.7–6.7)	3.5 (2.4–6.4)	4.8 (2.6–27)	ND	ND	ND	ND
NMDA antagonists	5 crossover/ 2 parallel	ND	5.5 (3.4–14)	2.9 (1.8–6.6)	ns	ns	ND	ND	ns
Topical lidocaine	4 crossover	ND	4.4 (2.5–17)	ND	NA	ND	ND	NA	4.4 (2.5–17)
Cannabinoids	2 crossover/ 2 parallel	6.0 (3.0–718)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ns
Capsaicin	11 parallel	ND	6.7 (4.6–12)	11 (5.5–317)	3.2 (2.2–5.9)	6.5 (3.4–69)	ND	NA	NA

Bein als Arm, distal mehr als proximal) und alle sensiblen Qualitäten betreffen, wobei eine Qualität mehr als die andere beeinträchtigt sein kann (Vibration mehr als Berührung; Progredienz nach proximal). Abdomen und Gesicht bleiben meist ausgespart. Bei den meisten Polyneuropathien sind motorische und sensible Funktionen beeinträchtigt. Sie können jedoch unterschiedliche Ausmaße haben. Bei den toxischen, metabolischen Polyneuropathien überwiegen sensible Ausfälle.

Anamnese

Es ist wichtig, eine genaue Anamnese durchzuführen, die eine exakte Schmerzanamnese sowie die Erfassung und Analyse der individuellen Pathomechanismen einschließt. Es müssen das Verteilungsmuster erfasst und festgestellt werden, ob es sich um eine Polyneuropathie, Mononeuropathie, Polyradikulopathie oder Plexopathie handelt. Weiters ist die Dominanz zu ermitteln und abzuklären, ob es sich um eine sensible oder/und motorische, autonome Polyneuropathie handelt. Ebenso müssen der zeitliche Verlauf (akut, früh chronisch, spät chronisch) sowie primäre Markschäden bzw. primärer Axonbefall durch die Durchführung von NLG und EMG abgeklärt werden. Wenn notwendig, sind molekulargenetische sowie biologische Analysen (metabolische, toxische, nutritive Effekte) und eine Liquoruntersuchung durchzuführen, daneben eine Eiweiß-, Zellzahl-, antineurale Antikörper- und Immunglobulinbestimmung bzw. Muskel- und Nervenbiopsien (N. suralis).

Therapie

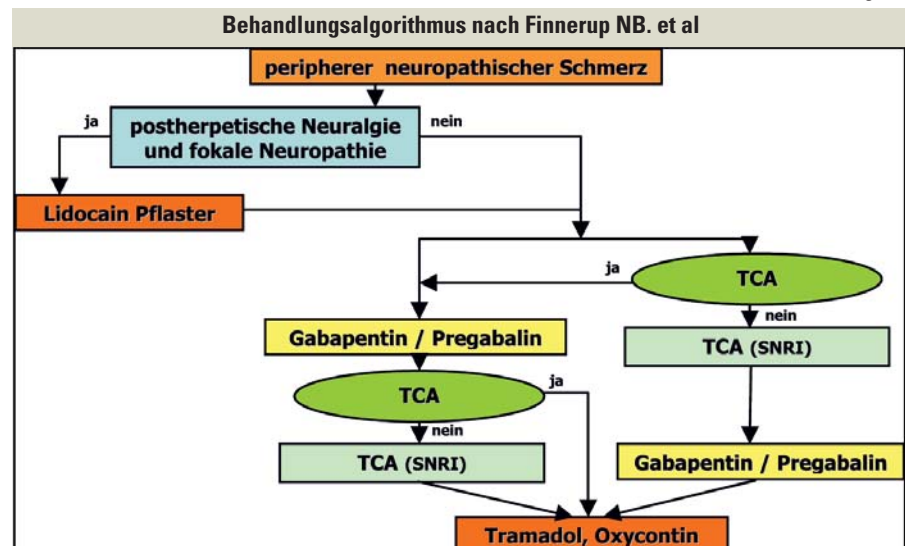
Nach Zuordnung zu einer bestimmten Kategorie muss versucht werden, den vorliegenden Fall mit einer bestimmten Diagnose in Einklang zu bringen. Hier ist es erforderlich, interdisziplinär mit Neurologen, Neurochirurgen und anderen Fachdisziplinen zusammenzuarbeiten. Therapiekonzepte sollen auf Basis der individuellen Pathomechanismen erstellt und wenn möglich eine kausale Therapie durchgeführt werden. Ist eine kausale Therapie nicht möglich, bleibt eine symptomatische Schmerztherapie. Aufgrund der vorliegenden pathophysiologischen Mechanismen wie die periphere Sensibilisierung, ektopische Reizbildung, Spontanaktivität, zentrale Sensibilisierung, sympathisch-afferente

Kopplung kann medikamentös dementsprechend eingegriffen werden (Abbildung 1).

Bei peripherer Sensibilisierung wird mit Kortikosteroiden, Lokalanästhetika, Lidocain lokal und nichtsteroidalen Antirheumatika, bei ektopischer Reizbildung und Spontanaktivität wird mit Lidocain i.v., Carbamazepin, Gabapentin und Pregabalin, bei zentraler Sensibilisierung wird mit Opiaten, Antidepressiva und NMDA-Antagonisten sowie bei sympathisch afferenter Kopplung wird mit Sympathikusblockaden behandelt ⁴.

Es empfiehlt sich folgender Algorithmus: Kausale, lokale Therapie, Einsatz von Antidepressiva, Antikonvulsiva bzw. Opiaten und bei unzureichender Wir-

Abbildung 2



kung z.B. die Anwendung neuromodulierender Verfahren und Sympathikusblockaden (Abbildung 2).

Die symptomatische Therapie sieht auf der ersten Stufe den Einsatz eines Antidepressivums/Antikonvulsivums vor. Bei den Antidepressiva sind trizyklische Antidepressiva mit der niedrigsten NNT (number needed to treat) zu verwenden. In Tabelle 1 sind die NNT aus der Publikation Finnerup NB. et al entnommen⁵.

Trizyklische Antidepressiva haben Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Müdigkeit, Miktionsstörungen, Herzrhythmusstörungen und sollen hinsichtlich dieser Nebenwirkungen genauestens monitiert werden. Venlafloxin kann bei Schmerzen durch diabetische Polyneuropathie verwendet werden. Venlafloxin wurde in einer Dosierung von 250 mg versus 150 mg Imipramin untersucht. Venlafloxin ist ein Serotonin und schwacher Noradrenalin – Wiederaufnahmehemmer. NNT war für Venlafloxin 5,2, für Imipramin 2,7. An Nebenwirkungen traten Übelkeit, Schwindel und Mundtrockenheit auf⁶.

Mirtazapin ist zentral und präsynaptisch wirksam und ist ein angreifender Alpha-2-Antagonist, der die zentrale noradrenerge und serotonerge Übertragung verstärkt⁷. Nebenwirkungen sind verstärkter Appetit, Gewichtszunahme, Schläfrigkeit, Schwindel und Kopfschmerz. Auch Mirtazapin wird verwendet, ist aber den trizyklischen Antidepressiva unterlegen. Weitere Untersuchungen zeigen die Wirksamkeit von Duloxetin, welches serodronerg und noradrenerg wirksam ist. Duloxetin ist zu-

gelassen für die Schmerztherapie bei diabetischer Polyneuropathie und zeigt in einer Dosierung zwischen 60 und 120 mg pro Tag eine Wirksamkeit bei diabetischer Polyneuropathie. Von den Antikonvulsiva werden Carbamazepin und Gabapentin, bzw. in neueren Studien Pregabalin verwendet^{7,8}.

Pregabalin ist wie Gabapentin ein potenter $\alpha 2\delta$ Ligand des spannungsabhängigen Kalziumkanals und reduziert den Kalziumeinstrom an den Nervenenden.

Gabapentin soll langsam eingeschleust werden, Dosierungen von bis zu 2.700–3.600 mg pro Tag werden angeordnet. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Dosis zu adaptieren.

Pregabalin ist wirksam bei neuropathischen Schmerzen, wirkt analgetisch, zusätzlich anxiolytisch und antikonvulsiv^{9,10}.

Pregabalin ist ein Fortschritt gegenüber Gabapentin, hat ein lineares, vorhersehbares, pharmakokinetisches Profil. Die effektive Dosis zwischen 150 mg und 600 mg hat einen schnellen Wirkeintritt. Die 2 x tägliche Verabreichung ist ein einfaches Dosisregime.

In Abbildung 3 ist nach dem Österreichischen Konsensusmeeting der mögliche Algorithmus zur Therapie des chronischen neuropathischen Schmerzes differenziert hinsichtlich Pregabalin dargestellt. Pregabalin hat im Unterschied zu den trizyklischen Antidepressiva weniger Nebenwirkungen bei alten Menschen und stellt daher bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen, die älter

als 65 Jahre sind, nach dem Konsensusmeeting die erste Wahl dar¹¹.

Weiters kann man Lidocain i.v. als Testsubstanz verwenden, um eine Abschätzung für die Wirksamkeit einer oralen Mexiletin-Gabe zu erreichen. Opioide (Tramadol, Oxycodon, Buprenorphin) sind als zweite Stufe im Therapiekonzept anzusehen. Hier sollte getestet werden, ob der Patient mit neuropathischen Schmerzen ein Responder auf die Opioidtherapie ist. Von den topisch zu applizierenden Pharmaka wird Capsaicin und Lidocain 5% Pflaster verwendet (12).

Polyneuropathie

Eine Polyneuropathie kann in einem metabolischen, toxischen (Alkohol, Medikamente), entzündlichen, immunologischen, paraneoplastischen und hereditären Ursprung liegen. Hinzu treten Ursachen wie Mangelernährung und an vorderster Front Diabetes mellitus. Die Diabetische Polyneuropathie ist mit einer Prävalenz von 13–54% die häufigste Neuropathie und verlangt die Optimierung der Stoffwechseleinstellung. Am zweithäufigsten tritt bei chronischen Alkoholikern mit einer Prävalenz von 10–38% die alkoholische Neuropathie auf. Häufig ist diese vom symmetrisch-sensiblen Manifestationstyp mit einem im akuten Stadium öfter auftretenden Waden-Druckschmerz kombiniert. Die kausale Therapie besteht in einer Alkoholkarenz und Vitaminsubstitution.

Leitsymptome

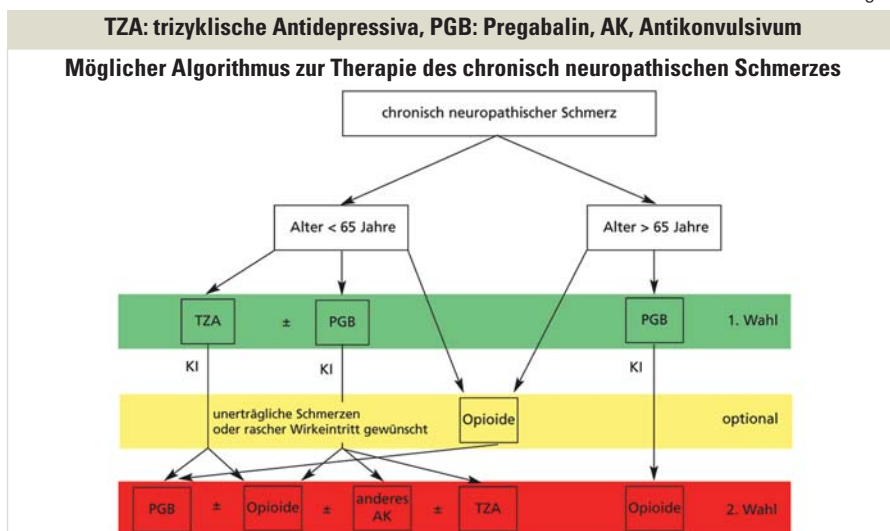
Die Leitsymptome der Polyneuropathie umfassen sensible, motorische und vegetative Störungen. Die Reizsymptome sind unterschiedlich ausgeprägt, auch die Defizite in ihrer Lokalisation und Ausprägung. Häufig treten strumpfförmige, brennende Spontanschmerzen auf; Dysästhesien sind von reißendem, ziehendem Charakter (Small fibre-Neuropathie).

Therapiemaßnahmen

Kausale Therapiemaßnahmen

Die Therapie erfolgt mit Antikonvulsiva und Antidepressiva, wenn erforderlich mit Opioiden. Bei diabetischer Polyneuropathie konnte auch mit Topiramaten eine Wirksamkeit nachgewiesen werden. Der Effekt von Thioctsäure bei der diabetischen Polyneuropathie ist wider-

Abbildung 3



sprüchlich. Die autonome diabetische Polyneuropathie kann gleichzeitig mit oder ohne somatische Neuropathie auftreten. Ein wichtiges Therapieziel ist die weitgehende Normalisierung der Blutglukosespiegel, Reduktion von Übergewicht und erhöhten Blutfettwerten. Aldosereduktasehemmer können die Sorbitol- und Fruktoseproduktion mindern und Myoinositolspiegel wieder erhöhen. Derzeit stehen jedoch keine Aldosereduktasehemmer in Europa zur Verfügung. Die Substitution von Nerve-Growth-Faktor scheint in Studien viel versprechend zu sein. In einer großen Multicenterstudie gab es jedoch keinen Wirksamkeitsnachweis (13).

Symptomatische Schmerzbehandlung

Zur symptomatischen Schmerzbehandlung können trizyklische Antidepressiva, selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer, Antikonvulsiva (Carbamazepin, Gabapentin, Pregabalin, Lamotrigin) und Antiarrhythmika (z.B. Mexiletin) eingesetzt werden. Topisches Capsaicin kann neuropathische Schmerzen lindern, verursacht aber zunächst eine lokale Reizerscheinung und Hyperalgesie. Vasoaktive Substanzen konnten bislang keinen sicheren Nutzen für die Behandlung von schmerzhafter diabetischer Neuropathie aufzeigen. Krankengymnastik und sorgfältige Fußpflege sind von großer Bedeutung und helfen Sekundärkomplikationen wie Fußulzerationen oder schließlich Amputationen zu vermeiden. Bringt die medikamentöse Therapie keinen Erfolg, ist hier noch an neuromodulierende Verfahren zu denken. Es besteht auch die Möglichkeit eines psychologischen und physikalischen Therapieverfahrens.

Anzeige Plus +
26

Literatur auf Anfrage beim Verfasser

*Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar
Abteilung für Anästhesiologie und
Allgemeine Intensivmedizin
A.ö. LKH Klagenfurt
St. Veiter Straße 47, A-9020 Klagenfurt
Tel.: +43/463/538-24 403
Fax-Dw: - 23 070
rudolf.likar@lkh-klu.at*