

Neuropathische Schmerzen

Neues zu Diagnostik und medikamentöser Therapie

Aufgrund der speziellen Pathophysiologie, der Schmerzmechanismen und daraus abzuleitender Therapieoptionen kommt dem Hausarzt in der Diagnostik neuropathischer Schmerzen eine entscheidende Rolle zu. Wesentliche Kenntnisse der Pathophysiologie, der klinischen und apparativen Diagnosealgorithmen sowie der Therapieoptionen sollten jedem Arzt vertraut sein. Eine unklare beziehungsweise unsichere Diagnose erfordert die Zuweisung an Kollegen aus speziellen Fachgebieten, wie Neurologie oder Neurochirurgie, oder an eine interdisziplinäre, multimodal arbeitende Schmerzklinik.

GUNTHER LANDMANN

Die Tatsache, dass weltweit nur wenige Daten zur Prävalenz neuropathischer Schmerzen vorliegen, unterstreicht die Wichtigkeit, den Blick des Hausarztes bezüglich neuropathischer Schmerzen bei Schmerzpatienten zu schärfen. Beispielsweise beträgt die Prävalenz neuropathischer Schmerzen in der Allgemeinarztpraxis 8 Prozent (1), diejenige der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie bei Typ-2-Diabetikern 26 Prozent (2). Eine postherpetische Neuralgie findet sich bei 8 Prozent der Patienten mit Herpes zoster, und die Prävalenz des zentralen Schmerzes nach Schlaganfall wird ebenfalls mit 8 Prozent angegeben (3).

Wie werden neuropathische Schmerzen definiert?

Die Aktualität des Themas neuropathischer Schmerz spiegelt sich in der Änderung der Definition neuropathischer Schmerzen durch die Internationale Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (IASP) im Jahre 2008 wider, welche die alte Definition von 1994 ersetzte. Nunmehr werden neuropathische

Schmerzen als «verursacht durch eine Läsion oder Krankheit des somatosensorischen Systems» angesehen (4). Das somatosensorische System verarbeitet Informationen aus Haut-, Gelenk- und Muskelrezeptoren und dient damit primär der Wahrnehmung sensorischer Qualitäten wie Druck, Berührung, Schmerz und Temperatur. Es bezieht die peripheren afferenten Nerven, deren zentrale Bahnen der Fortleitung sowie die verarbeitenden Zentren, wie zum Beispiel den Thalamus und den somatosensorischen Kortex, ein. Je nach Ort der Nervenläsion ergeben sich daraus die bekannten neuropathischen Schmerzsyndrome (Tabelle 1). Die Ursache kann je nach Erkrankung unterschiedlich sein.

Vom Pathomechanismus zum neuropathischen Schmerz

Eine Läsion (z.B. Druckläsion der Nervenwurzel durch Bandscheibenvorfall) oder eine Krankheit (z.B. Schädigung von Nervenfasern durch Hyperglykämie bei Diabetes) die das somatosensorische System betrifft, geht mit der Freisetzung von

Merksätze

- Neuropathische Schmerzen sind gekennzeichnet durch eine typische Anamnese und durch sensorische Positiv- und/oder Negativzeichen.
- Die Verdachtsdiagnose neuropathischer Schmerzen sollte bereits in der Hausarztpraxis gestellt werden.
- Zur Diagnosesicherung ist oft eine neurologische Abklärung, bei unklaren oder therapieresistenten Fällen eine Überweisung an ein interdisziplinäres Schmerzzentrum angezeigt.
- Für die Therapie der ersten Wahl peripher generierter neuropathischer Schmerzen stehen Trizyklika, SSNRI und Kalziumkanalantagonisten zur Verfügung.
- Für die Therapie der zentral generierten neuropathischen Schmerzen sind die Therapeutika der ersten Wahl begrenzt (Trizyklika bei Schmerzen nach Schlaganfall und Kalziumkanalantagonisten nach Rückenmarksläsion).

Tabelle 1: Einteilung neuropathischer Schmerzsyndrome nach ihrem Schädigungsort

periphere Genese	peripherer Nerv	<ul style="list-style-type: none"> ■ Mononeuropathie/Engpasssyndrom ■ Polyneuropathie/Small-fibre-Neuropathie ■ Plexusläsion ■ komplexes regionales Schmerzsyndrom (CRPS) ■ Phantomschmerz
	Hirnnerv	<ul style="list-style-type: none"> ■ Neuralgie (z.B. Trigeminusneuralgie) ■ Neuropathie (z.B. Trigeminusneuropathie)
	Nervenwurzel	<ul style="list-style-type: none"> ■ Wurzelkompressionssyndrome ■ Radikulitis, Ganglionitis ■ postherpetische Neuralgie
zentrale Genese	Rückenmark	<ul style="list-style-type: none"> ■ Trauma/Querschnittslähmung ■ Syringomyelie ■ Rückenmarkschämie ■ Rückenmarktumore ■ multiple Sklerose
	Hirn	<ul style="list-style-type: none"> ■ Schlaganfall (z.B. Thalamusinfarkt) ■ multiple Sklerose ■ Tumor

pro-inflammatorischen Zytokinen wie TNF-alpha und neurotrophen Faktoren wie NGF einher. Diese Freisetzung führt zur Ausbildung von Kanälen (z.B. Na⁺-Kanäle) oder auch von Rezeptoren wie TRPV1- oder NA-(Noradrenalin-)Rezeptoren sowohl auf geschädigten als auch auf benachbarten gesunden Nervenzellen. Dadurch kommt es zu den Phänomenen, welche neuropathischen Schmerzen entsprechen. Beispielsweise führt die Akkumulation von Na⁺-Kanälen zur Ausbildung der sogenannten spontanen ektopen nervalen Erregungsbildung, was sich klinisch bei Betroffensein der schmerzleitenden C-Fasern in elektrisierenden und einschliessenden Schmerzen äussern kann. Bei Affektion von A-beta-Fasern, die mechanische Reize vermitteln, kann sich das lediglich in Kribbelgefühlen äussern. Die Ausbildung des TRPV1-Rezeptors ist am Mechanismus der peripheren Sensibilisierung beteiligt. Klinisch kann sich diese Sensibilisierung in brennenden Dauerschmerzen oder einer Hitzehyperalgesie äussern.

Die sogenannte zentrale Sensibilisierung führt an der Umschaltstelle der peripheren Schmerzfasern im Hinterhorn des Rückenmarks auf die zentralen Schmerzbahnen (Vorderseitenstrang) infolge der ständigen ektopen Signalbildung der geschädigten C-Fasern zu Adaptationsmechanismen. Hier führt eine vermehrte Akkumulation von Ca⁺⁺-Kanälen sowie NMDA-Rezeptoren zu einer Signalverstärkung, was somit zu einer schmerzhaft vermehrten Spitzempfindung, der sogenannten Prickhyperalgesie (Hyperalgesie: ein leicht schmerzhafter Reiz wird als stark schmerzhaft empfunden) oder zu einer schmerzhaften Berührungsempfindung, der sogenannten Allo-

dynie (Allodynie: ein normalerweise nicht schmerzhafter Reiz wird als schmerzhaft empfunden) führen kann (5, 6).

Die genannten Mechanismen werden pharmakotherapeutisch genutzt, indem Na⁺-Antagonisten (z.B. Carbamazepin, Oxcarbazepin), Kalziumkanalantagonisten (Gabapentin, Pregabalin) oder auch TRPV1-Antagonisten (Capsaicin) gezielt gegen neuropathische Schmerzen eingesetzt werden.

Klinische Diagnose in der Praxis

Bei jedem Schmerzpatienten in der klinischen Praxis sollte jedes Schmerzbild nach Hinweisen auf neuropathische Schmerzmechanismen hinterfragt werden. Entsprechend den europäischen Leitlinien zur Diagnostik neuropathischer Schmerzen (7) sollte auf folgende Punkte geachtet werden (Tabelle 2):

Anamnese: Es sollte der Schmerzcharakter nach Hinweisen auf neuropathische Zeichen (brennend, elektrisierend, kribbelnd, einschnürend) hinterfragt sowie geprüft werden, ob die Lokalisation einer neurologisch plausiblen Verteilung entspricht (z.B. dermatomale Verteilung, Halbseitensyndrom, distal-symmetrische Verteilung). Ebenfalls sollte nach einer

Läsion (z.B. Hinweise auf Bandscheibenvorfall) oder nach einer Krankheit (z.B. Diabetes) gefahndet werden, welche ein neuropathisches Schmerzsyndrom verursachen können.

Klinische Untersuchung: Die klinische Untersuchung umfasst die Suche nach sensorischen Positiv- oder Negativzeichen für die verschiedenen somatosensorischen Qualitäten. Das schliesst ein, dass das suspekthe Schmerzareal untersucht werden muss bezüglich einer vermehrten oder verminderten Berührungsempfindung (z.B. mit Watteträger, Pinsel), einer vermehrten oder verminderten Schmerzempfindung (z.B. mit Nadelstichreiz) oder einer vermehrten oder verminderten Temperaturempfindung (z.B. durch Kältereiz mit einem metallischen Gegenstand wie Reflexhammer oder kalter Roller bzw. Alkohol- oder Desinfektionsspray). Bei anamnestischen Hinweisen auf eine Polyneuropathie muss die Untersuchung im Vergleich von proximal (Oberschenkel) gegenüber distal (Fussrücken) erfolgen. Zusätzlich kann beispielsweise eine sogenannte Small-fibre-Neuropathie nur in einem distal verminderten Temperaturempfinden nachweisbar sein.

Apparative Diagnostik: Weitere diagnostische Tests können durchgeführt werden, um die zugrunde liegende neurologische Funktionsstörung zu verifizieren. Dazu gehören die Bildgebung bei Verdacht auf Schmerz nach Schlaganfall oder Bandscheibenvorfall sowie neurophysiologische Untersuchungen zur Bestätigung einer Nervenläsion, zum Beispiel bei Verdacht auf Karpaltunnelsyndrom oder Polyneuropathie.

Je mehr Hinweise bestehen, umso sicherer kann die Verdachtsdiagnose eines neuropathischen Schmerzes abgeschätzt

Tabelle 2: Klinischer Algorithmus: 3 Schritte zur Diagnose neuropathischer Schmerzen

A: Anamnese

- Hinweise auf einen neuropathischen Schmerzcharakter, wie brennend, elektrisierend, einschiessend, kribbelnd, einschnürend
- Hinweise auf eine neurologische Schmerzverteilung, wie einem Dermatom, einem Halbseitensyndrom oder einem distal symmetrischen Betroffensein entsprechend
- Hinweise auf eine Läsion oder Krankheit, welche ursächlich für einen neuropathischen Schmerz sein kann, wie z.B. Diabetes, akute Nervenverletzung, Bandscheibenvorfall

B: Klinische Untersuchung im Schmerzgebiet

- Vorliegen sensorischer Positivzeichen wie:
 - Hyperästhesie oder Allodynie (Pinsel, Watteträger)
 - Hyperalgesie (Nadelstichreiz)
 - Wärme- oder Kälteüberempfindlichkeit bzw. -allodynie (verstärkte Empfindung oder Schmerzauslösen z.B. durch Kältereiz mit metallischem Gegenstand wie Reflexhammer oder kalter Roller bzw. durch Alkohol- oder Desinfektionsspray).
- Vorliegen sensorischer Negativzeichen wie:
 - verminderte Empfindung auf Berührungsreiz (Pinsel, Watteträger)
 - verminderte Empfindung auf Schmerzreiz (Nadelstichreiz)
 - verminderte Empfindung auf Temperaturreiz (z.B. Kältereiz).

C: Apparative Diagnostik

- Nachweis einer Läsion im Nervensystem durch Bildgebung (Thalamusläsion nach Schlaganfall, Syrinx, MS-Herde, Bandscheibenvorfall, u.a.)
- Nachweis einer Nervenläsion durch Neurophysiologie, wie z.B. Karpaltunnelsyndrom, Polyneuropathie, Nervenwurzelläsion
- Bei unklaren Bildern Nachweis einer Läsion der schmerzleitenden A-delta-Fasern und C-Fasern durch quantitative sensorische Testung, Laser-evozierte Potenziale oder Hautbiopsie (meist nur in Zentren verfügbar)

werden. Sollte die Diagnose unsicher oder unklar sein, sollte der Patient neurologisch oder an einem Schmerzzentrum vorgestellt werden. Schmerzzentren verfügen beispielsweise über spezielle Diagnoseinstrumente wie die quantitative sensorische Testung, die Laser-evozierten Potenziale oder die Hautbiopsie, womit beispielsweise die Funktion der sogenannten kleinen, schmerzleitenden Nervenfasern wie A-delta-Fasern und C-Fasern untersucht und die Diagnose eines neuropathischen Schmerzes erhärtet oder entkräftet werden können (8).

Therapie

Je nach zugrunde liegendem Schmerzmechanismus sollten zunächst kausale Therapien in Betracht gezogen werden, wie

beispielsweise die optimale Blutzuckereinstellung beim Diabetiker oder operative Therapien, falls indiziert.

Als Ziele der medikamentösen Therapie sind eine Schmerzreduktion um mehr als 50 Prozent, die Verbesserung der Schlafqualität, die Erhaltung der sozialen Aktivität und des sozialen Beziehungsgefüges sowie die Erhaltung der Arbeitsfähigkeit als realistisch anzusehen. Dazu ist eine Titration der antineuropathisch wirksamen Medikamente unter Berücksichtigung von Wirkung und Nebenwirkung mit ausreichender Therapiedauer und mit ausreichend hoher Dosis erforderlich. Häufig sind auch Kombinationstherapien verschiedener Wirkstoffgruppen notwendig.

Nach den aktuellen internationalen Richtlinien zur Therapie neuropathischer Schmerzen (9,10) stehen für die Therapie peripher generierter neuropathischer Schmerzen als Therapeutika der ersten Wahl Trizyklika (z.B. Amitriptylin), Kalziumkanalantagonisten (z.B. Gabapentin, Pregabalin) und selektive Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahme-Hemmer (SSNRI, z.B. Duloxetin, Venlafaxin) zur Verfügung. Während der Wirkmechanismus der Kalziumkanalantagonisten bereits oben erläutert wurde, wirken die Trizyklika und SSNRI über eine Verstärkung der endogenen Hemmung der spinalen Signaltransduktion durch absteigende Bahnen mit Ursprung im Hirnstamm.

Als Medikamente der zweiten Wahl können Opiate eingesetzt werden. In ihrer Wirksamkeit unterscheiden sich die Opiate nicht von den eingangs genannten Medikamenten der ersten Wahl, werden jedoch aufgrund einer höheren Nebenwirkungsrate im Vergleich mit Trizyklika und Gabapentin, der Gefahr einer möglichen Opioidhyperalgesie oder Entwicklung einer Opiatabhängigkeit als Medikamente der zweiten Wahl eingestuft.

Tabelle 3: Medikamentöse Therapie peripher generierter neuropathischer Schmerzen

1. Wahl	Trizyklika	z.B. Amitriptylin 10–150 mg
	Kalziumkanalantagonisten	z.B. Gabapentin 300–2400 mg oder Pregabalin 25–600 mg
	SSNRI	z.B. Duloxetin 30–60 mg (bis 90 mg) oder Venlafaxin 37,5–225 mg
2. Wahl	Opiate	10–15 mg Morphinäquivalent 4× tgl., nach 1–2 Wochen Umstellen auf retardiertes Präparat Cave: ab 120–180 mg
3. Wahl	Natriumkanalantagonisten	z.B. Carbamazepin 100–1200 mg/Tag oder Oxcarbazepin 300–1200 mg/Tag oder Lamotrigin 25–400 mg
	TRPV1-Antagonisten	z.B. Capsaicin 0,025–0,075% 3–4×/Tag

Sollte mit diesen Medikamenten kein ausreichender Therapieerfolg eintreten, können auch die Therapeutika der dritten Wahl hinzugezogen werden. Diese umfasst Medikamente, für welche lediglich eine positive Studie vorliegt oder die Datenlage inkonsistent ist. Vertreter dieser Klasse sind die Gruppe der Natriumkanalantagonisten wie etwa Carbamazepin, Oxcarbazepin, Lamotrigin, die selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI), NMDA-Antagonisten, Lidocain-Analoga oder auch Capsaicin (Tabelle 3).

Für die Behandlung zentral generierter neuropathischer Schmerzen sind die Optionen begrenzter (9). Als Therapeutika der ersten Wahl stehen für Schmerzen nach Schlaganfall Trizyklika, für Schmerzen nach Rückenmarkläsion Kalziumkanalantagonisten zur Verfügung. Falls diese Medikamente nicht wirksam sind oder Gegenanzeigen bestehen, kann auf die Medikamente der ersten und zweiten Wahl für peripher generierte neuropathische Schmerzen (siehe oben) zurückgegriffen werden. ■

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Gunther Landmann
Oberarzt Fachbereich Neurologie
Zentrum für Schmerzmedizin
Schweizer Paraplegiker-Zentrum
Postfach
6207 Nottwil
Tel. 041-939 49 00, Fax 041-939 49 30
E-Mail: gunther.landmann@paranet.ch

Literatur:

1. Torrance N et al.: Medication and treatment use in primary care patients with chronic pain of predominantly neuropathic origin, *Fam Pract* 2007; 24: 481-485.
2. Davies M et al.: The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes care* 2006; 29: 1518-1522.
3. Haanpää M.L. et al.: Assessment of Neuropathic Pain in Primary Care. *Am J Med* 2009; 122: 13-21.
4. Loeser JD, Treede RD: The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain* 2008; 137: 473-477.
5. Baron R: Neuropathische Schmerzen. *Anästhesist* 2000; 49: 373-386.
6. Baron R, Freynhagen R: Kompendium neuropathischer Schmerz. 2. Aufl., Äsopus-Verlag, 2006
7. Cruccu G et al.: EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1010-1018.
8. Gosrau G et al.: Elektrophysiologische Messverfahren in der Schmerztherapie. *Schmerz* 2008; 22: 471-481.
9. Dworkin R et al.: Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence based recommendations. *Pain* 2007; 132: 237-251.
10. O'Connor AB, Dworkin RH: Treatment of Neuropathic Pain: An Overview of Recent Guidelines. *Am J Med* 2009; 122: 523-532.

Interessenkonflikte: keine deklariert