

Die Behandlung neuropathischer Schmerzen

Vom WHO-Stufenschema zur mechanismenbasierten Therapie

JÜRGEN KOHLER

Nach einer US-amerikanischen Untersuchung sollen nur etwa 30 Prozent der Neurologen in der Lage sein, neuropathische Schmerzen sicher zu diagnostizieren, und nur 20 Prozent eine adäquate Therapie kennen (zitiert nach Baron und Tölle 2002). In Europa dürfte die Situation nicht wesentlich anders sein.

Neuropathische Schmerzen sind von grosser epidemiologischer und gesundheitsökonomischer Bedeutung. Nach vorläufigen Schätzungen sollen weltweit zirka 38 Millionen Menschen an neuropathischen Schmerzen leiden. Erhebliche Versorgungsdefizite bestehen dabei vor dem Hintergrund von Problemen in der Definition, Klassifikation, Diagnose und Therapie. Klinisch am bedeutendsten sind die schmerzhafteste diabetische Polyneuropathie, periphere Nervenengpass-Syndrome, Radikulopathien, die postzosterische Neuralgie, die Trigeminalneuralgie und komplexe regionale Schmerzsyndrome (CRPS). Zen-

trale neuropathische Schmerzen, beispielsweise nach Rückenmarksverletzungen, bei multipler Sklerose, bei Schlaganfällen und beim Morbus Parkinson, sind ebenfalls von grosser praktischer Bedeutung, jedoch pathophysiologisch und neurobiochemisch noch weniger verstanden und zudem therapeutisch unzureichend evaluiert.

Neuropathischer versus nozizeptiven Schmerz

Neuropathische Schmerzen unterscheiden sich fundamental von so genannten nozizeptiven Schmerzen durch positive spontane sensorische Phänomene (wie Parästhesien und Dysästhesien) sowie brennende Dauerschmerzen beziehungsweise paroxysmal einschliessende Schmerz-

Definition neuropathischer Schmerz

Nach bisher gültiger Definition der IASP (International Association for the Study of Pain) ist der neuropathische Schmerz die Folge einer Läsion oder Dysfunktion des peripheren oder zentralen Nervensystems.

attacken. Häufig besteht auch eine Hyper sensitivität, etwa in Form der verschiedenen Allodynie- und Hyperalgesie-Typen (Tabelle 1). Allerdings dürften in nicht wenigen Fällen Mischformen aus nozizeptiven und neuropathischen Schmerzen vorliegen (mixed pain), zum Beispiel bei Tumorschmerzen.

Tabelle 1: **Phänomenologische Unterschiede zwischen nozizeptiven und neuropathischen Schmerzen**

nozizeptive Schmerzen (nozizeptives System intakt)

Dauerschmerzen (meist dumpfer, drückender, stechender oder krampfartiger Charakter):

- bei Gewebeverletzungen (Band-, Bewegungsapparat, Muskulatur, Wirbelsäule)
- bei Entzündungen (rheumatische Erkrankungen, Myositis)
- viszerale Schmerzen: Herz (Angina pectoris), Gastrointestinaltrakt, Niere (Kolik)
- Spannungskopfschmerzen
- Tumorschmerzen

neuropathische Schmerzen (nozizeptives System gestört)

Missempfindungen (Parästhesien, Dysästhesien)

brennende Dauerschmerzen (z.B. bei der diabetischen Polyneuropathie)

einschliessende Schmerzattacken (z. B. bei der Trigeminalneuralgie)

evozierte Schmerzen

Hyperalgesie (schmerzhafter Reiz wird verstärkt wahrgenommen)

Allodynie (nichtscherzhafter Reiz wird als Schmerz empfunden)

Die Behandlung neuropathischer Schmerzen

Ein wichtiges und bisher oft unterschätztes Problem ist die spezielle Komorbidität bei neuropathischen Schmerzen, insbesondere die hohe Inzidenz von Schlafstörungen und depressiven Erkrankungen. Hier gilt es, in Kenntnis des exakten neuropsychiatrischen Befundes ergänzende therapeutische Strategien zu entwickeln, um eine individualisierte und auf den Patienten zugeschnittene Schmerztherapie zu etablieren. Wer könnte hierfür besser geeignet sein als Neurologen und Psychiater.

Diagnostische Möglichkeiten

Die Diagnostik neuropathischer Schmerzen umfasst spezifisch neurologische Leistungen, so die umfassende neurologische Anamnese und die exakte neurologische Untersuchung einschliesslich der Erfassung und Bewertung der spezifischen Phänomene des neuropathischen Schmerzes (vgl. Tabelle 1) sowie die klassischen neurophysiologischen Untersuchungen. Dabei ist es vor allem bei gutachterlichen Fragestellungen nicht immer einfach, diese schmerzhaften Störungen individuell angemessenen in Bezug auf ihre Alltagsrelevanz sachgerecht einzuschätzen. Spezielle Massnahmen wie die quantitative sensorische Testung (QST), laserevozierte Potenziale (LEP) und die funktionelle Bildgebung (Positronen-Emissionstomografie oder funktionelle Magnetresonanztomografie) bleiben dabei wegen des ungewöhnlichen grossen zeitlichen und apparativen Aufwands speziellen Fragestellungen in ausgewählten Zentren und Forschungseinrichtungen vorbehalten.

Therapeutische Vorgehensweisen

Das auf Empirie basierende WHO-Stufenschema, entwickelt zur Behandlung von Tumorschmerzen, ist in den letzten Jahren zur Therapie-Leitlinie bei chronischen Schmerzen geworden nach dem Motto: leichte Schmerzen – niederpotente Analgetika, starke Schmerzen – hochpotente Analgetika, also vom Aspirin zum Morphin (Abbildung 1).

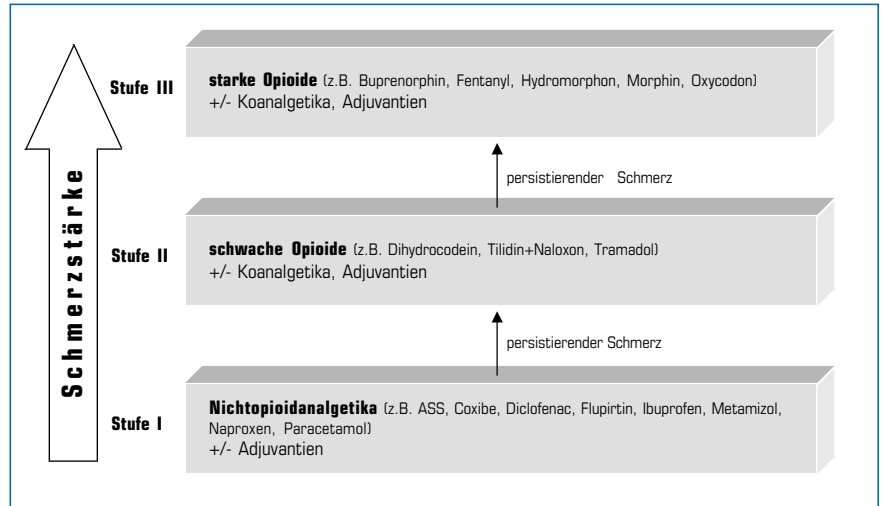


Abbildung 1: WHO-Stufenschema der medikamentösen (Tumor-)Schmerz-Therapie

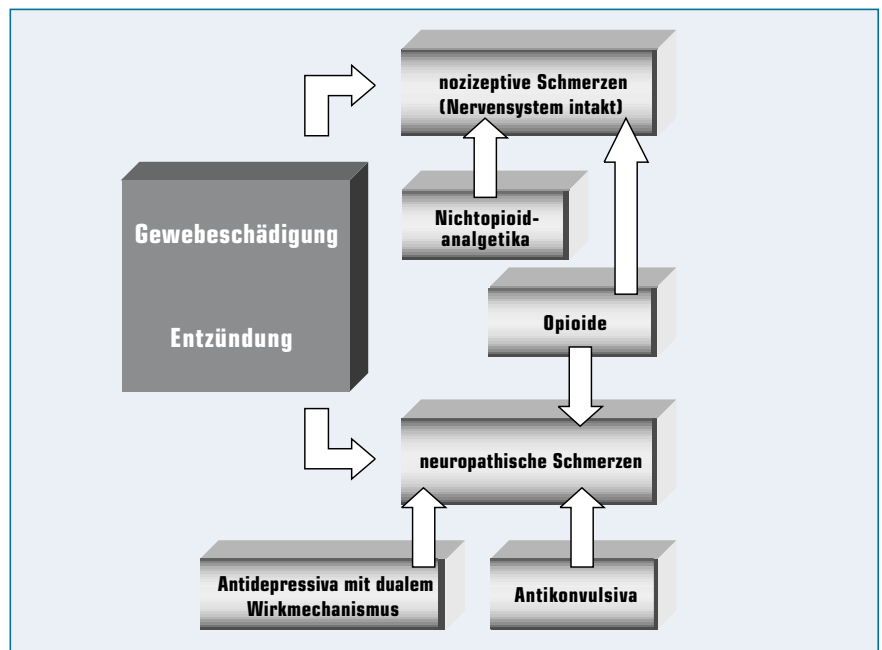


Abbildung 2: Schmerzarten/Schmerzmechanismen

Frühere klinische Klassifikationen nach der Ätiologie und der Symptomatologie der Erkrankungen sowie erfahrungsbasierte Therapien dürften zukünftig jedoch zunehmend durch differenzierte mechanismenbasierte Strategien ersetzt werden und möglicherweise das klassische Stufenschema ablösen (Abbildung 2).

Die neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse einer vermehrten Expression von Natrium- und Kalziumkanälen in der

Membran von geschädigten Nervenfasern und die damit verbundene Hyperexzitabilität hat mittlerweile zum differenzierten Einsatz von verschiedenen Ionenkanalblockern geführt.

Neben den seit langem etablierten Natriumkanalblockern Carbamazepin und Oxcarbazepin haben sich in jüngster Zeit vor allem die Kalzium-Kanalblocker Gabapentin und Pregabalin in der Behandlung neuropathischer Schmerzen durchgesetzt.

Die Behandlung neuropathischer Schmerzen

Diese binden an die Alpha-2-Deltauntereinheit spannungsabhängiger Kalziumkanäle, vermindern so den Kalziumeinstrom und damit die Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter. Die ersten praktischen Erfahrungen mit Pregabalin (Lyrica®) zeigen, dass wir es hier – möglicherweise auch wegen dessen zusätzlichen schlafantagonisierenden, emotional stabilisierenden und anxiolytischen Effekts – mit einem Meilenstein in der Behandlung neuropathischer Schmerzen zu tun haben könnten.

Die Bedeutung anderer Antikonvulsiva wie Lamotrigin und Topiramaten in der Behandlung neuropathischer Schmerzen ist noch nicht abschliessend geklärt. Topiramaten hat aber in zwei grossen randomisierten klinischen Studien seine Wirksamkeit in der Migräneprophylaxe nachgewiesen, steht hier vor der Zulassung und wird, zehn Jahre nach Einführung der Triptane, womöglich die Behandlung der Migräne nachhaltig weiter verbessern.

Die verminderte Aktivität des über Noradrenalin und Serotonin regulierten körpereigenen antinozizeptiven Systems ist für die Entstehung neuropathischer Schmerzen ebenfalls von grosser Wichtigkeit, ohne dass bisher alle Details aufgeklärt wären. Hier sind trizyklische Antidepressiva, vor allem Amitriptylin, Mittel der Wahl. Problem ist die oftmals eingeschränkte allgemeine Verträglichkeit dieser Substanzgruppe.

Alternativ kann auch das dual serotonerg-noradrenerg wirksame Venlafaxin eingesetzt werden. Hier wurde kürzlich in einer amerikanischen doppelblinden plazebo-kontrollierten Studie eine signifikante analgetische Wirkung bei der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie nachgewiesen. Auch Mirtazapin hat sich in der klinischen Praxis als primär sedierendes Antidepressivum mit dualem Wirkungsmechanismus bewährt. Allerdings liegen keine randomisierten klinischen Studien vor. Das neue, ebenfalls dual wirksame Antidepressivum Duloxetine (Cymbalta®) scheint nach der derzeit verfügbaren Studienlage zukünftig ebenfalls eine weitere hoffnungsvolle Option beim neuropathischen Schmerz zu sein. Selektive

Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) sind als Koanalgetika deutlich weniger effektiv als dual wirksame Substanzen und deshalb keine Alternative.

Neben Antikonvulsiva und Antidepressiva sind Opiode in der Therapie neuropathischer Schmerzen mittlerweile eindeutig als wirksam erkannt, wenn auch erhebliche interindividuelle Wirkungsunterschiede bestehen.

Weitere Optionen sind topisch applizierbare Pharmaka (Capsaicin, Lidocain). Glutamat-Rezeptor-Antagonisten (NMDA) blieben bisher, bis auf Ketamin, ihre Wirksamkeit schuldig.

Vielfältige und komplexe immunologische Mechanismen sind bei neuropathischen Schmerzen bekannt, aber wenig verstanden. Proinflammatorische Cytokine, wie beispielsweise Tumor-Nekrose-Faktor (TNF), gelten als Mediatoren des neuropathischen Schmerzes. Hieraus ableitbare therapeutische Massnahmen mit TNF-Antagonisten wie Etanercept sind beim neuropathischen Schmerz noch nicht ausreichend geprüft.

Es gibt noch viel zu tun

Frühere Erfahrungen, die zeigen, dass oftmals viele Jahre vergehen, bis Ergebnisse der Grundlagenforschung in die klinische Praxis umgesetzt werden, sollten uns Ansporn und Motivation sein, zukünftig bei der Therapie neuropathischer Schmerzen den Wissenstransfer schneller zu realisieren.

Bei neuropathischen Schmerzen handelt es sich zweifelsfrei um neurologische Krankheiten, die selbstverständlich durch kompetente Neurologen zu diagnostizieren und zu therapieren sind. Dabei darf die Behandlung nicht nur spezialisierten Zentren überlassen werden, sondern sollte, auch wegen der grossen epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Bedeutung, zum Aufgabenbereich jedes interessierten, ambulant tätigen Neurologen gehören.

Dass es noch viel zu tun gibt, zeigt wiederum eine Studie bei amerikanischen Neurologen aus dem letzten Jahr zum

Wer ist «zuständig» für Patienten mit chronischen Schmerzen?

Obwohl die Auseinandersetzung mit chronischem Schmerz für niedergelassene Neurologen an der Tagesordnung ist (vielfältige neuroorthopädische Probleme, Patienten mit Radikulopathien, periphere Nervenkompressionssyndrome etc.), wird die Kompetenz für den chronischen Schmerz heute meistens den Anästhesisten zugesprochen. Unsere Kompetenz wird aussen dagegen eher als gering eingeschätzt. Da wir durch die Fortschritte in der Grundlagenforschung lernen, neuropathische Schmerzen zunehmend besser zu verstehen und zu behandeln, ist die Zeit für Neurologen günstig, vom allein problembeschreibenden auch zum tatkräftig problemlösenden Spezialisten für neuropathischen Schmerz zu werden.

praktischen Umgang mit Migräne. Nur zwei Drittel der befragten Kollegen hielten die Migräne für eine Hirnerkrankung mit einer etablierten neurobiologischen Basis. Was mag das restliche Drittel gedacht haben, und was mögen wohl unsere europäischen Kollegen denken? ●

Literatur beim Verfasser

*Dr. med. Jürgen Kobler
Facharzt für Neurologie
Scheffelstrasse 7
D-79102 Freiburg*

Interessenkonflikte: keine