

Neuropathische Schmerzen: Mechanismen und klinische Implikationen

An der Pathophysiologie ist ein komplexes System aus Neurotransmittern und anderen Substanzen beteiligt

Nach Nervenschädigungen oder -erkrankungen können sich neuropathische Schmerzen entwickeln, die nicht selten chronifizieren. Zahlreiche Neurotransmitter und weitere Substanzen spielen bei der Entstehung und der Aufrechterhaltung neuropathischer Schmerzen eine Rolle. Eine aktuelle Übersichtsarbeit fasst die derzeit bekannten pathophysiologischen Mechanismen zusammen, die bei neuropathischen Schmerzen von Bedeutung sind.

BRITISH MEDICAL JOURNAL

In Europa liegt die Prävalenz chronischer Schmerzen bei 25 bis 30 Prozent. Bei etwa jedem fünften Patienten mit chronischen Schmerzen liegen überwiegend neuropathische Schmerzen vor. Ein Grund für die hohe Prävalenz chronischer Schmerzen – insbesondere neuropathischer Schmerzen – ist das Fehlen effektiver Behandlungsoptionen. Anders als Opioide und nicht steroidale antiinflammatorische Substanzen (NSAID), welche die wichtigsten Säulen in der Therapie nozizeptiver Schmerzen darstellen, entfalten die Mittel, die zur Behandlung neuropathischer Schmerzen eingesetzt werden, nur eine mässige Wirksamkeit, und sie wirken nur bei einem kleineren Teil der Patienten. Das liegt hauptsächlich daran, dass es bis jetzt nicht möglich ist, zugrunde liegende Mechanismen gezielt anzugehen.

Im Allgemeinen lassen sich schmerzhafte Krankheitsbilder, wie beispielsweise eine entzündliche Arthritis, bei denen die zugrunde liegenden Mechanismen eindeutig identifiziert wurden, effektiver behandeln. In der klinischen Praxis kann es jedoch schwierig sein, die Schmerzmechanismen, die für neuropathische Symptome verantwortlich sind, ausfindig zu machen.

In den letzten zehn Jahren wurden verschiedene Übersichtsarbeiten zu den Pathomechanismen neuropathischer Schmerzen veröffentlicht, wobei sich die meisten an Neurowissenschaftler richten. Ein aktueller Review wertet tierexperimentelle, experimentelle sowie klinische Studien aus und berücksichtigt hierbei auch klinische Implikationen.

Nozizeptive versus neuropathische Schmerzen

Nozizeptive Schmerzen können unterteilt werden in somatische Schmerzen (z.B. an Muskeln oder Gelenken) und in viszerale Schmerzen (an inneren Organen). Wegen der hohen Konzentration an Nozizeptoren in somatischen Geweben ist chronischer somatischer Schmerz typischerweise genau lokalisiert. Häufig wird er durch degenerative Veränderungen (wie Arthrosen) hervorgerufen. Innere Organe sprechen meist nicht auf klassische Schmerzstimuli wie Schnittverletzungen oder Verbrennungen an, doch reagieren sie auf Ischämie (z.B. Angina pectoris), Entzündung (Appendizitis) oder Okklusion, die zu einer Kapselspannung führt (z.B. Darmobstruktion).

Neuropathischer Schmerz ist definiert als Schmerz, der auf einer Läsion oder einer Dysfunktion des somatosensorischen Systems beruht. Beim neuropathischen Schmerz betrifft der Gewebeschaden direkt das Nervensystem. Chronische neuropathische Schmerzen haben im Gegensatz zu nozizeptiven Schmerzen keine «Warnfunktion», sie sind immer maladaptiv.

Emotionale Aspekte

Schmerz ist nicht nur ein physiologisches Phänomen; neben neurophysiologischen Prozessen spielen auch kontextuelle, psychologische sowie soziokulturelle Faktoren eine Rolle. Das erklärt teilweise die Diskrepanzen zwischen präklinischen Studien (die bei Versuchstieren eine erhöhte Toleranz gegenüber schmerzhaften Stimuli messen), klinischen Studien (welche die Wirksamkeit bewerten) und der klinischen Praxis (welche die Effektivität misst). Aufgrund dieser und anderer Faktoren sowie aufgrund der interindividuellen neurophysiologischen Unterschiede korreliert das Ausmass pathologischer Veränderungen beispielsweise bei Rückenschmerzen nur schlecht mit der Schmerzintensität. Als

Merksätze

- ❖ An der Entwicklung neuropathischer Schmerzen sind zahlreiche Mechanismen beteiligt, die sich von der Peripherie bis ins zentrale Nervensystem erstrecken.
- ❖ Es stellt eine gewisse Herausforderung dar, eine pathogenetisch orientierte Schmerztherapie in die Praxis umzusetzen.
- ❖ Präklinische Schmerzmodelle untersuchen die Nozizeption, können aber die emotionalen Aspekte menschlicher Schmerzen nicht berücksichtigen.

Tabelle:

Evidenz für die Pharmakotherapie, basierend auf Mechanismen neuropathischer Schmerzen

Mechanismus	Symptome	Target	Behandlung	Evidenz
Phosphorylierung von TRPV-1 durch Proteinkinase C	Hyperalgesie, Brennen und andere spontane Schmerzen	TRPV-1	Capsaicin	Starke Evidenz für periphere neuropathische Schmerzen
Freisetzung proinflammatorischer Zytokine aus Immunzellen	Spontaner Schmerz, Hyperalgesie, Inflammation	Zytokine wie TNF- α , IL-1 β , IL-6 und andere Interleukine	Zytokininhibitoren (wie Etanercept oder Infliximab)	Starke Evidenz für entzündliche Arthritis; widersprüchliche Ergebnisse in klin. Studien zum neuropathischen Schmerz
Freisetzung von Nervenwachstumsfaktor und anderen Neurotrophinen aus Mastzellen	Hyperalgesie, Brennen und anderer spontaner Schmerz, Inflammation	Nervenwachstumsfaktor und seine Rezeptoren (trkA/p75)	Nervenwachstumsfaktor-Inhibitoren (wie Tanezumab)	Mässige klinische Evidenz für inflammatorische Schmerzen (wie Arthritis), Evidenz für neuropathische Schmerzen in präklinischen Studien
Freisetzung von Substanz P im Hinterhorn	Hyperalgesie	NK1-Rezeptor	NK-1-Rezeptor-Antagonisten (wie Aprepitant)	Evidenz in präklinischen, nicht jedoch in klinischen Studien
Proliferation und Redistribution von Natriumkanälen	Spontanschmerz, Tinel-Zeichen	Tetrodotoxinsensitive und -resistente Natriumkanäle	Membranstabilisatoren (wie Carbamazepin, Lamotrigin) und Antiarrhythmika (wie systemisch verabreichtes Lidocain oder Mexiletin)	Mässige bis starke Evidenz für periphere neuropathische Schmerzen
Vermehrte Expression von Cannabinoidrezeptoren im peripheren und zentralen Nervensystem sowie in Gliazellen	Hyperalgesie	CB1 und CB2	Natürliche und synthetische Cannabinoide (wie Cannabis und Dronabinol)	Starke präklinische und klinische Evidenz für einen moderaten Effekt bei zentralen und peripheren neuropathischen Schmerzen sowie bei inflammatorischem Schmerz
Aktivierung spinaler NMDA-Rezeptoren	Hyperalgesie, Opioidtoleranz	NMDA-Rezeptoren	NMDA-Rezeptor-Antagonisten (wie Ketamin, Dextromethorphan, Memantine)	Starke Evidenz in präklinischen und klinischen Studien für periphere und zentrale neuropathische Schmerzen, widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich einer Reduktion der Opioidtoleranz
Vermehrte Expression von spannungsabhängigen Kalziumkanälen an Ganglien des Hinterhorns und präsynaptischen Nervenenden	Spontaner Schmerz, Hyperalgesie	Kalziumkanäle (N-Typ, L-Typ und T-Typ)	Kalziumkanalantagonisten (wie Gabapentin, Pregabalin, Ziconotid)	Starke Evidenz für periphere und zentrale neuropathische Schmerzen
Vermehrte Freisetzung von CGRP aus primären Afferenzen	Hyperalgesie, spontane Schmerzen, Inflammation	CGRP-Inhibitoren	CGRP-Rezeptor-Antagonisten (wie Olcegepant und Telcagepant)	Evidenz in präklinischen Studien, in klinischen Studien starke Evidenz nur für Migräne
Vermehrte Expression und Sensitivität von α -Adrenozeptoren, Sympathikusaussprossung	Spontane Schmerzen; Schmerzen, die durch Kälte und Stress schlimmer werden	Sympathikusganglien, sympathisches Nervensystem	Phentolamin, Clonidin, Sympathikusblockaden	Schwache Evidenz für kurzfristigen Effekt bei peripheren neuropathischen Schmerzen
Reduzierte descendierende Inhibition/fazilitierte Transmission	Hyperalgesie, spontaner Schmerz, Ängstlichkeit	Opioidrezeptoren, CB2-Rezeptor, Serotonin- und Norepinephrin-Wiederaufnahme, Adenosin	μ -Opioid-Agonisten, GABA-Agonisten, Antidepressiva und Serotonin/Norepinephrin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, Adenosin-Wiederaufnahme-Inhibitoren	Starke Evidenz für Opiode und Antidepressiva; schwache, negative oder widersprüchliche Evidenz für andere Substanzklassen bei neuropathischem Schmerz
Verminderte spinale Inhibition	Hyperalgesie, spontaner Schmerz, Ängstlichkeit	GABA- und Glycinrezeptoren	GABA-A- und GABA-B-Antagonisten (wie Benzodiazepine, Bactofen)	Negative oder schwach positive (Baclofen) Evidenz in klinischen Studien
Gliazellaktivierung	Hyperalgesie, Opioidtoleranz	Phosphodiesteraseenzym	Phosphodiesteraseinhibitoren (wie Pentoxifyllin, Propentofyllin, Ibudilast)	Evidenz in präklinischen, nicht jedoch in klinischen Studien zu neuropathischen Schmerzen
Aktivierung der P-38-Mitogen-aktivierten Proteinkinase/mikrogliale Aktivierung	Hyperalgesie, Opioidtoleranz	P-38-Mitogen-aktivierte Proteinkinase	Mikrogliale Inhibitoren (wie Diltapimod, Losmapimod)	Evidenz in präklinischen Studien, aber meist negative Evidenz in klinischen Studien

CB = Cannabinoid; CGRP = calcitonin gene related peptide; GABA = Gammaaminobuttersäure; IL = Interleukin; NK = Neurokinin; NMDA = N-Methyl-D-Aspartat; TNF- α = Tumor-Nekrose-Faktor alpha; trkA = tropomyosin related kinase A; TRPV-1 = transient receptor potential cation channel subfamily V member 1 oder vanilloid receptor subtype 1

Beispiel sei die Fibromyalgie erwähnt, bei der hohe Schmerz-Scores angegeben werden, obwohl keine manifeste Erkrankung vorliegt.

Da Schmerzen eine multidimensionale Erfahrung sind, überrascht es nicht, dass psychosoziale Faktoren wie Depression, Somatisierung, soziale Stressoren oder Unzufriedenheit im Beruf Prädiktoren für die Entwicklung chronischer Schmerzen nach einer akuten Schmerzepisode darstellen. Auch spielt der Kontext, in dem ein schmerzhafter Stimulus auftritt, eine Rolle für die Schmerzwahrnehmung. So kann eine Verletzung im Rahmen eines Fußballspiels weniger schmerzhaft sein als eine Läsion, die man sich auf dem Weg zur Schule zuzieht. Auch werden akute Schmerzen (von denen man erwartet, dass sie nachlassen) besser toleriert als chronische Schmerzen.

Periphere Mechanismen

Im Folgenden sollen einige Mechanismen vorgestellt werden, die an der Entstehung neuropathischer Schmerzen beteiligt sind. In der *Tabelle* sind die verschiedenen Mechanismen, Symptome, Zielstrukturen sowie mögliche Behandlungsansätze und die derzeitige Evidenzlage kurz zusammengefasst.

Periphere Sensibilisierung

Nach einer Schädigung folgen Inflammation und Reparatursprozesse, die zu einem Hyperexzitationszustand – bekannt als periphere Sensibilisierung – führen. Bei den meisten Patienten bildet sich dieser Zustand im Verlauf des Heilungsprozesses wieder zurück. Doch wenn die Nozizeption aufgrund einer wiederholten Stimulation im Rahmen einer Verletzung oder Erkrankung (z.B. Diabetes) persistiert, können die Veränderungen in primären afferenten Neuronen bestehen bleiben.

Verschiedene Faktoren können zur peripheren Sensibilisierung beitragen. Entzündungsmediatoren wie CGRP (calcitonin gene related peptide) und Substanz P, die aus nozizeptiven Nervenendigungen stammen, erhöhen die Gefäßpermeabilität und führen zu lokalen Ödemen und zur Freisetzung von Prostaglandinen, Bradykinin, Wachstumsfaktoren und Zytokinen. Diese Substanzen können Nozizeptoren sensibilisieren und erregen, was dazu führt, dass die Schwelle für die Auslösung eines Aktionspotenzials herabgesetzt ist und dass ektope Entladungen stattfinden. Die Tatsache, dass multiple Substanzen eine Sensibilisierung von Nozizeptoren bedingen, kann zumindest teilweise erklären, warum kein Medikament umfassend effektiv ist und warum es einen Ceilingeffekt für Antagonisten gibt, die nur an einem Rezeptor wirken (wie z.B. NSAID).

Ein Grund für die spontanen Entladungen von Nervenfasern nach einer Läsion ist die erhöhte Expression von Natriumkanälen. Verschiedene Adjuvantien wie beispielsweise Carbamazepin wirken über eine Blockade der Natriumkanäle (*Tabelle*). Da jedoch keine dieser Substanzen für die beim Schmerzgeschehen involvierten Natriumkanalsubtypen selektiv ist, weisen alle relativ niedrige therapeutische Indizes auf und sind mit Nebenwirkungen assoziiert.

Bestimmte Kalziumkanäle (N-Typ, T-Typ und L-Typ) sind bei neuropathischen Schmerzen ebenfalls von Bedeutung. Diese spannungsabhängigen Kalziumkanäle sind der primäre Wirkort für Gabapentinoide, die Substanzen erster

Wahl bei neuropathischen Schmerzen. In präklinischen Studien wurde gezeigt, dass sie zu einer Reduktion von Hyperalgesie und Spontanschmerzen führen (siehe *Tabelle*).

Nach einer Nervenschädigung werden Hunderte von Genen, welche die Nervenfunktion beeinflussen, hoch- oder herunterreguliert. Das kann die Erregbarkeit sowie die Transduktion und die Transmission verändern und dazu führen, dass Neuromodulatoren, die normalerweise in C-Fasern exprimiert werden (wie z.B. CGRP oder Substanz P), nun in anderen Fasern exprimiert werden. Theoretisch kann das bewirken, dass Stimuli, die normalerweise unproblematisch sind, nun als schmerzhaft empfunden werden.

Durch das sympathische Nervensystem aufrechterhaltene Schmerzen

Nach einer Nervenschädigung kann es zur funktionellen Kopplung zwischen sympathischen und somatosensorischen Nerven kommen. Die Interaktion zwischen diesen beiden Nervensystemen ist komplex, aber sie umfasst wahrscheinlich die Expression von Alphaadrenozeptoren auf primären afferenten sensorischen Nervenfasern, die Aussprossung sympathischer Fasern in Spinalganglien sowie eine Störung der Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen aufgrund einer durch den Sympathikus vermittelten Vasokonstriktion. Klinisch manifestieren sich diese Schmerzen als Schmerzen, die sich bei kaltem Wetter oder Stress verstärken.

Spinale Mechanismen

Eine wichtige spinale Komponente neuropathischer Schmerzen ist die synaptische Plastizität in Form einer zeitlichen und örtlichen Summation (erhöhte neuronale Reaktion auf wiederholte schädliche Stimuli in einer region- und zeitabhängigen Weise). Weitere Komponenten sind eine Vergrößerung rezeptiver Bereiche für Nozizeptoren und Neuronen zweiter Ordnung sowie eine vermehrte neuronale Erregbarkeit aufsteigender nozizeptiver Bahnen, die Schmerzsignale an supraspinale Regionen senden.

Im neuronalen Schaltkreis werden durch Nervenschädigung generierte nozizeptive Signale durch eine supraspinale descendierende Inhibition oder Fazilitation moduliert, die sich im Hinterhorn des Rückenmarks abspielt.

Auf zellulärer Ebene wird die Transmission nozizeptiver Signale innerhalb des zentralen Nervensystems durch zelluläre und intrazelluläre Elemente reguliert. Dazu zählen:

- ❖ Ionenkanäle (Na⁺, Ca⁺⁺, K⁺)
- ❖ ionotrope und metabotrope Rezeptoren wie glutamaterge, GABA-(Gammaaminobuttersäure-)erge, serotoninerge, adrenerge, Neurokinin- und Vanilloidrezeptoren
- ❖ inflammatorische Zytokine, die aus aktivierten Gliazellen freigesetzt werden
- ❖ Nervenwachstumsfaktoren
- ❖ intrazelluläre Regulatoren wie Proteinkinasen (z.B. Proteinkinase C und transkriptionale Faktoren wie NF-κB).

Spinale glutamaterge Regulation

Eine periphere Nervenschädigung erhöht die neuronale Erregbarkeit im Rückenmark durch Aktivierung exzitatorischer Glutamaterezeptoren. Eine Nervenläsion induziert zudem die Herunterregulation spinaler Glutamattransporter, die für die Aufrechterhaltung der Glutathomöostase in

den Synapsen verantwortlich sind. Eine vermehrte regionale Verfügbarkeit von Glutamat aufgrund eines Verlusts an Glutamatttransportern kann zu einer persistierenden und vermehrten Aktivierung von ionotropen (z.B. NMDA) und von metabotropen Glutamatrezeptoren (z.B. metabotroper Glutamatrezeptor 2) führen, was niedrigere Aktivierungsschwellen sowie eine erhöhte neuronale Erregbarkeit und Neurotoxizität zur Folge hat.

Gliale Aktivierung und proinflammatorische Zytokine

Die Rolle der glialen Aktivierung und der Zytokine bei neuropathischen Schmerzen wurde intensiv untersucht. Proinflammatorische Zytokine wie Interleukin-1-beta, Interleukin 6 und Tumor-Nekrose-Faktor alpha werden als Reaktion auf eine Nervenschädigung sowohl peripher als auch zentral produziert. Diese entzündungsfördernden Zytokine spielen eine Schlüsselrolle bei inflammatorischen Reaktionen nach einer Nervenschädigung durch intrazelluläre Mediatoren wie beispielsweise Proteinkinase C. Darüber hinaus sind proinflammatorische Zytokine bei der Sensibilisierung des ZNS von Bedeutung, und sie können auch zu Allodynie, Hyperalgesie und Neurombildung beitragen.

Gliazellen machen etwa 70 Prozent des zentralen Nervensystems aus und sind für die Aufrechterhaltung und die Homöostase wichtig. Die Mikroglia wird innerhalb von 24 Stunden nach einer Nervenschädigung aktiviert, kurz darauf folgen die Astrozyten. Die Aktivierung dauert bis zu 12 Wochen. Die Gliazellen unterliegen nach einer Schädigung einer strukturellen und funktionellen Transformation, wobei Astrozyten eine ganze Reihe pronozizeptiver Faktoren freisetzen, zu denen unter anderem Prostaglandine, exzitatorische Aminosäuren und Zytokine zählen. Medikamente, welche die Mikroglia modulieren (wie Minozyklin, Pentoxifyllin und Propentofyllin), haben in präklinischen Modellen für neuropathischen Schmerz eine gewisse Wirksamkeit gezeigt, doch haben sie sich im klinischen Kontext nicht als effektiv erwiesen (siehe *Tabelle*).

Supraspinale Mechanismen

Nozizeptive Signale können auch auf supraspinaler Ebene verändert werden. Das Gehirn von Patienten mit chronischen Schmerzen ist anders als das Gehirn schmerzfreier Menschen, wobei Abweichungen des Stoffwechsels und der regionalen Konzentrationen von Neurotransmittern in Bereichen wie dem Thalamus und dem Gyrus cinguli auftreten. Diese Unterschiede variieren je nachdem, welche Art von Schmerz vorliegt (z.B. akuter Schmerz oder Allodynie). Bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen tritt eine kortikale Reorganisation nach der Schädigung auf, und das Ausmass der Veränderungen scheint mit der Schmerzausprägung zu korrelieren.

Präklinische Studien, die Veränderungen der Genexpression nach einer Nervenläsion zeigen, lassen erkennen, wie Veränderungen der Signaltransduktion und der Neuroprotektion/Apoptose zu neuropathischen Schmerzen beitragen.

Veränderungen, die in supraspinalen Regionen auftreten, können die starke Assoziation zwischen neuropathischen Schmerzen und affektiven Störungen erklären. Kürzlich stellten Wissenschaftler fest, dass eine Veränderung des Corticotropin-Releasing-Faktors, der im limbischen System für die

Signaltransduktion von Bedeutung ist, zur Entstehung neuropathischer Schmerzen beitragen kann. Patienten mit chronischen Schmerzen weisen im Vergleich zu Kontrollpatienten eine Reduktion der grauen Substanz auf, was durch eine Therapie teilweise reversibel ist.

Disinhibition

Spinale Ebene

Wenn ein nozizeptiver Reiz an höhere kortikale Zentren übertragen wird, setzt das eine Reihe von Prozessen in Gang, die zur Aktivierung von inhibitorischen Neuronen führen, welche den Schmerz dämpfen. Auf Höhe des Rückenmarks kommt es zu einer vermehrten Freisetzung von GABA und Glycin aus primären afferenten Nervenenden sowie zu einer verstärkten Aktivität in inhibitorischen GABA-ergen und glycinergen Hinterhorninterneuronen. Diese spinalen Interneurone bilden Synapsen mit zentralen Endigungen primärer afferenter Neurone, wodurch ihre Aktivität gedämpft wird; ausserdem wird die Aktivität aufsteigender Neurone zweiter Ordnung reguliert.

Nach einer Nervenläsion kommt es zu einem Verlust inhibitorischer Ströme als Folge der dysfunktionalen GABA-Produktion und -Freisetzung. Es wurde nachgewiesen, dass der Verlust der inhibitorischen Kontrolle eine taktile Allodynie und Hyperalgesie provoziert sowie strukturelle Veränderungen begünstigt, welche die Transmission von A β -Fasern (die normalerweise nicht schmerzhafte Stimuli übertragen) auf nozizeptive spezifische Neurone zweiter Ordnung im Hinterhorn fasilitieren.

Supraspinale Ebene

Deszendierende Bahnen, welche die Transmission von nozizeptiven Signalen modulieren, nehmen ihren Ausgang im periaquäduktalen Grau, im Locus coeruleus, dem Gyrus cinguli anterior, in der Amygdala und im Hypothalamus, und sie sind durch Hirnstammkerne im periaquäduktalen Grau und in der Medulla mit dem Rückenmark verbunden. Zu den inhibitorischen Transmittern dieser Bahnen zählen Noradrenalin, 5-Hydroxytryptamin, Dopamin und endogene Opioid. Nach einer Nervenläsion finden verschiedene Prozesse statt, welche die normalen schmerzabschwächenden Bahnen verändern. Beispielsweise kommt es zu einer Verminderung der tonischen noradrenergen Inhibition und zu einer Änderung der deszendierenden serotonergen Modulation. Die vielfältigen Auswirkungen dieser Neurotransmitter auf Schmerz, Stimmung und Schlaf erklären teilweise die hohen Komorbiditätsraten von Schmerz, Depression, Ängstlichkeit und Schlafstörungen. Monoaminwiederaufnahmehemmer wie trizyklische Antidepressiva wirken nicht nur bei Schmerz und Depression, sondern lindern auch Ängstlichkeit und bessern den Schlaf.

Schlussfolgerungen

Läsionen im Bereich des peripheren oder des zentralen Nervensystems führen zu maladaptiven Veränderungen in Neuronen des nozizeptiven Systems, die neuropathische Schmerzen hervorrufen können. Im Gegensatz zu Akutschmerzen bieten chronische neuropathische Schmerzen keinen individuellen oder evolutionären Vorteil, und oft werden chronische neuropathische Schmerzen als eigenständiges

Krankheitsbild betrachtet. Die zahlreichen Pathomechanismen, die an der Entstehung neuropathischer Schmerzen beteiligt sind, zeigen erhebliche Überschneidungen mit nicht neuropathischen Schmerzen und anderen neurologischen Erkrankungen. Obwohl Behandlungsoptionen, die auf den Schmerzpathomechanismen basieren, weithin als theoretisch besser gelten als eine empirische Therapie oder eine Behandlung, die auf den Schmerzursachen basiert, ist dieses Paradigma in der klinischen Praxis manchmal nicht leicht umzusetzen. Die Vielzahl der verschiedenen Mechanismen sowie die affektiv-motivationale Komponente chronischer Schmerzen, die den «menschlichen Schmerz» von der in präklinischen Schmerzmodellen untersuchten Nozizeption

unterscheidet, führt dazu, dass sich neuropathische Schmerzen oft als therapieresistent erweisen. Das wiederum hat dazu geführt, dass chronische Schmerzen nicht nur als medizinisches Problem, sondern als sozioökonomisches Anliegen angesehen werden, das dringend grösserer Aufmerksamkeit bedarf. ❖

Andrea Wülker

Cohen SP et al.: Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ* 2014; 348:f7656, doi: 10.1136/bmj.f7656.

Interessenlage: Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.