

Diagnostik und Therapie neuropathischer Schmerzen

Neuropathische Schmerzen durch eine Läsion oder Erkrankung des somatosensorischen Nervensystems wie z. B. eine postherpetische Neuralgie, eine Polyneuropathie oder ein zentraler Schmerz nach Schlaganfall sind häufig und beeinträchtigen die Lebensqualität. Die meisten Patienten klagen über einen anhaltenden oder intermittierenden spontanen Schmerz von brennender oder stechender Qualität, der von evozierten Schmerzen begleitet sein kann, insbesondere bei leichter Berührung und Kälte. Neuropathische Schmerzen sind eine therapeutische Herausforderung, da oft keine Schmerzfreiheit erreicht werden kann und ein Teil der Patienten unzureichend anspricht oder an intolerablen Nebenwirkungen leidet. Therapieziele müssen daher realistisch erörtert werden.

Foto: z/vg



Jens A. Petersen

Foto: z/vg



Tanja Schlereth

von Jens A. Petersen¹ und Tanja Schlereth²

Einleitung

Neuropathische Schmerzen als Folge einer Schädigung des somatosensorischen Systems (1) sind häufig, ihre Prävalenz liegt bei 6,9–10% (2). Anamnestisch, klinisch und gegebenenfalls apparativ sind periphere von zentralen neuropathischen Schmerzen zu differenzieren. Letztere sind häufig schwieriger zu behandeln. Die Diagnose neuropathischer Schmerzen stützt sich auf die typischen Symptome und Befunde, insbesondere auf die Kombination von Minussymptomen (sensible Defizite wie Hypästhesie, Hypalgesie) und Plusssymptomen (brennende Schmerzen, vor allem in Ruhe, einschneidende Schmerzattacken, Allodynie, Hyperalgesie).

Im Gegensatz zu neuropathischen Schmerzen ist bei nozizeptiven Schmerzen das somatosensorische System intakt; die Schmerzen entstehen durch Aktivierung von Nozizeptoren (z. B. Schmerz bei Arthrose). Von noziplastischen Schmerzen spricht man, wenn Schmerzen auftreten, bei denen weder eine Schädigung des somatosensorischen Systems noch eine Gewebeschädigung als Ursache einer Aktivierung peripherer Nozizeptoren nachweisbar ist. Die Therapie neuropathischer Schmerzen unterscheidet sich von der Therapie nozizeptiver und noziplastischer Schmerzen. Das Vorliegen einer neuropathischen Schmerzkomponente schließt allerdings eine zusätzliche nozizeptive Schmerzkomponente beim selben Patienten nicht aus (z. B. Ulkus-schmerz am Fuss und zusätzlich schmerzhafte diabetische Polyneuropathie), manchmal ist eine eindeutige Zuordnung nicht möglich (sogenannte gemischte Schmerzsyndrome, «mixed pain»).

¹ Neurozentrum Bern, Bern

² DKG Helios Klinik Wiesbaden, Wiesbaden

Zur Diagnosestellung eines neuropathischen Schmerzes werden folgende Kriterien angewendet:

1. Die Anamnese ist vereinbar mit einer relevanten Läsion oder Erkrankung des peripheren oder zentralen somatosensorischen Systems.
2. Die Schmerzlokalisierung befindet sich in einem neuroanatomisch plausiblen Areal.
3. Es findet sich mindestens ein pathologischer Sensibilitätsbefund innerhalb des neuroanatomisch plausiblen Areals der Schmerzausbreitung.
4. Eine relevante Läsion oder Erkrankung des peripheren oder zentralen somatosensorischen Systems lässt sich mittels mindestens eines Untersuchungsverfahrens nachweisen.

Bei der Graduierung wird zwischen sicheren, wahrscheinlichen, möglichen und unwahrscheinlichen neuropathischen Schmerzen unterschieden (1, 3, 4) (Abbildung). Bei Fehlen jeglicher Kriterien ist die Diagnose eines neuropathischen Schmerzes unwahrscheinlich. Pathophysiologisch konnte für neuropathische Schmerzen die Ausbildung einer pathologischen Spontanaktivität in geschädigten und intakten nozizeptiven Afferenzen als Folge biochemischer, physiologischer, morphologischer und teilweise genetischer Veränderungen gezeigt werden. Durch die Läsion werden plastische Veränderungen im peripheren und zentralen Nervensystem induziert, woraus eine Imbalance zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Mechanismen und gestörten deszendierenden Hemmmechanismen resultiert (6, 7).

Anamnese und Klinik

Die Anamnese liefert Informationen zu einer relevanten Läsion oder Erkrankung des peripheren oder zentralen somatosensorischen Systems und dient der Abgrenzung neuropathischer gegenüber nozizeptiver und noziplastischer Schmerzen. Ausserdem liefert die Ana-

mnese Informationen zu funktioneller Beeinträchtigung, bisherigen Behandlungen und schmerzrelevanten Komorbiditäten wie Angst, Depression oder Schlafstörungen. Negative sensible Symptome wie ein Taubheitsgefühl sind für den Patienten unangenehm und zum Teil einschränkend, aber nicht schmerzhaft und können medikamentös nicht beeinflusst werden. Charakteristische Symptome neuropathischer Schmerzen wie durch leichte Berührung evozierte Schmerzen (Allodynie) und eine Überempfindlichkeit gegenüber schmerzhaften Reizen (Hyperalgesie) werden als positive sensible Symptome bezeichnet und bedürfen meist einer Therapie.

Neuropathische Schmerzen treten in der Regel spontan auf (ohne äusseren Reiz). Die Schmerzqualität ist oft brennend, und die Schmerzen können dauerhaft vorhanden sein. Im Gegensatz zu nozizeptiven Schmerzen ist die Symptomatik typischerweise nicht von physischer Belastung oder Bewegung abhängig. Häufig treten auch spontan einschliessende, stechende, elektrisierende Schmerzattacken auf (neuralgieformer Schmerz). Bei Polyneuropathien sind ein Druck- oder Engegefühl an Händen und Füssen, Kribbelparästhesien (Ameisenlaufen) und Dysästhesien (schmerzhafte Parästhesien) typisch. Einige Patienten beschreiben einen quälenden Juckreiz, Muskelkrämpfe oder eine Bewegungsunruhe im Sinne eines Restless-Legs-Syndroms. Als Deafferenzierungsschmerz bezeichnet man Schmerzen, die nach der kompletten Unterbrechung grosser Nervenstämmen (z. B. bei Amputation) oder Bahnsysteme (z. B. Querschnittssyndrome) entstehen (6).

Mit einer klinisch-neurologischen Untersuchung werden pathologische Befunde und deren Verteilungsmuster festgestellt. Wichtig sind die Dokumentation von Berührungs- und Schmerz- sowie Temperaturempfinden, Propriozeption, Pallästhesie, aber auch die Kraftprüfung und die Untersuchung der Muskeleigenreflexe.

Die Schmerzintensität kann mit einer 11-teiligen numerischen Rating-Skala (NRS) quantifiziert werden, auf der die Schmerzintensität zwischen 0 (kein Schmerz) und 10 (maximal vorstellbarer Schmerz) einzuordnen ist. Eine Alternative ist die visuelle Analogskala, bei der auf einer 10 cm langen horizontalen Linie mit den Endpunkten «kein Schmerz» und «maximal vorstellbarer Schmerz» die Schmerzstärke markiert wird. Als Screeninginstrumente oder zur Einschätzung der Schwere der Neuropathie werden validierte Fragebögen eingesetzt. Sie können als Ergänzung zur klinischen Diagnostik einen guten Überblick über die subjektive Schmerzwahrnehmung und die psychosoziale Komponente des Schmerzes geben, sind jedoch ohne klinische Untersuchung nicht als alleiniges Mittel zur Diagnose neuropathischer Schmerzen geeignet.

Zusatzdiagnostik

Wird anamnestisch und klinisch eine Schädigung des somatosensorischen Systems vermutet, kann diese mittels apparativer Diagnostik objektiviert werden. In Abhängigkeit von der Grunderkrankung und der Befundlage kommt das gesamte Spektrum der apparativen und labormedizinischen Diagnostik zur Anwendung (z.B. Labor-, Liquoruntersuchungen, somatosensibel evozierte Potenziale, Elektroneurografie, Elektromyografie, bildgebende Verfahren wie MRT oder CT).

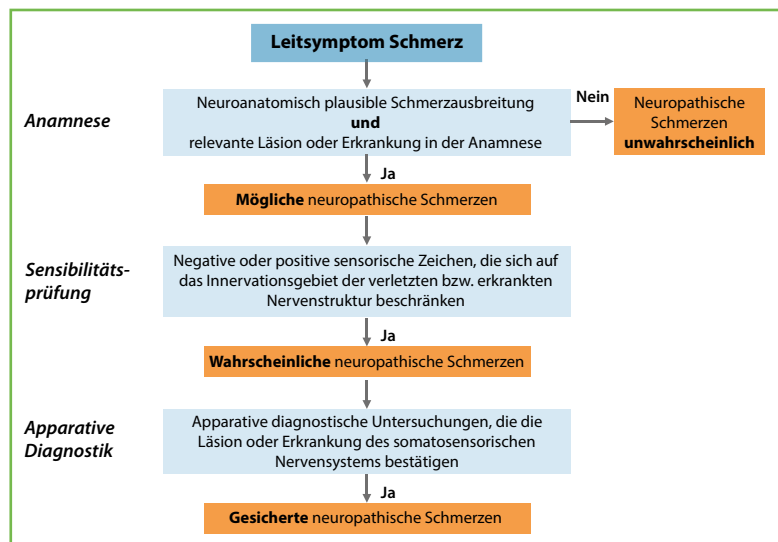


Abbildung: Flussdiagramm zur Abklärung neuropathischer Schmerzen (mod. nach [5]).

Die im Folgenden zusammengefassten Methoden dienen dem Nachweis einer Schädigung des nozizeptiven Systems, insbesondere der afferenten C- und Aδ-Fasern als Ursache neuropathischer Schmerzen.

Goldstandard bei der Diagnostik einer Small-Fiber-Neuropathie ist die Hautbiopsie (8). Bei der Hautstanzbiopsie werden wenige Quadratmillimeter Haut immunhistochemisch auf die Anzahl der intraepidermalen, unbemerkten C-Nervenfasern (nozizeptive Afferenzen) untersucht. Ein typischer Befund bei Small-Fiber-Neuropathien ist die Reduktion der intraepidermalen Nervenfaserdichte (IENFD).

Eine etablierte, nicht invasive Methode ist die quantitative sensorische Testung (QST), ein psychophysisches Verfahren, bei dem mittels standardisierter somatosensorischer Testreize die Sensibilität der Haut und der darunterliegenden Strukturen (Muskeln/Faszien) untersucht wird. Somit kann sowohl die Funktion der dünn myelinisierten Aδ- sowie der nicht myelinisierten C-Fasern und ihrer zentralen Bahnen (Tractus spinothalamicus) durch thermische Reize als auch die Funktion der dick myelinisierten Aβ-Fasern und der Hinterstränge mit punktförmigen oder streichenden Berührungen sowie durch Vibration getestet werden.

Bei laserevozierten Potenzialen (LEP) werden die Nozizeptoren der Haut (z. B. an der Hand) thermisch und berührungsfrei gereizt und somit dünne Aδ- bzw. C-Fasern aktiviert, die Potenziale werden mittels EEG an der Kopfhaut abgeleitet. LEP zählen aufgrund des hohen technischen und zeitlichen Aufwands nicht zur Routinediagnostik.

Die Ableitung von schmerzassoziierten evozierten Potenzialen (pain-related evoked potentials, PREP) ist ein elektrophysiologisches Verfahren, das unter Einsatz von konzentrischen Oberflächen Elektroden und Stimulation mit geringen Stromstärken die Reizung epidermaler Aδ-Fasern erlaubt und ein über dem Scheitel ableitbares Potenzial induziert.

Die in vivo korneale, konfokale Mikroskopie (CCM) ist ein nicht invasives, schnell durchzuführendes Verfahren zur quantitativen Untersuchung der kornealen Fasern des subbasalen Plexus (zwischen der Basalmembran und

Tabelle:

Medikamentöse Therapieoptionen bei neuropathischen Schmerzen

Substanzen der 1. Wahl	<ul style="list-style-type: none"> ● Pregabalin/Gabapentin ● Trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin) ● SNRI (selektive Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren): Duloxetine
Substanzen der 2. Wahl (insbesondere bei fokalen neuropathischen Schmerzen)	<ul style="list-style-type: none"> ● Lidocain-Pflaster ● Capsaicin-Pflaster
Substanzen der 3. Wahl	<ul style="list-style-type: none"> ● Opioide
Substanzen, die in Einzelfällen erwogen werden können	<ul style="list-style-type: none"> ● Carbamazepin/Oxcarbazepin ● Lamotrigin ● Venlafaxin ● Cannabinoide im Rahmen eines multimodalen Schmerztherapiekonzepts

Quelle: mod. nach (5)

der Bowman-Membran), dessen kleine Nervenfasern dem N. ophthalmicus als Ast des N. trigeminus entstammen; es handelt sich um A δ - und C-Fasern mit niederschwelligen polymodalen Rezeptoren für nozizeptive, mechanische und Kältereize. Die CCM kann von geschulten Untersuchern in der Diagnostik neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache eingesetzt werden, insbesondere wenn die konventionellen elektrophysiologischen Methoden keine Auffälligkeiten zeigen und/oder der Verdacht auf eine Affektion der kleinkalibrigen Nervenfasern (Small-Fiber-Neuropathie) besteht. Mithilfe der Bestimmung der Grösse des Axonreflex-Erythems kann die Funktion von afferenten peripheren C-Fasern (Nozizeptoren) untersucht werden. Bei Aktivierung von peripheren C-Fasern breiten sich die Aktionspotenziale im gesamten axonalen Baum in der Haut aus. In den terminalen Nervenendigungen führen die Aktionspotenziale zu einer Ausschüttung des Neuropeptids Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), das in der Haut eine Vasodilatation verursacht und als Rötung (neurogener Flare) sichtbar wird (9, 10). Wenn C-Fasern in der Haut degenerieren, wird das Axonreflex-Erythem kleiner (11, 12). Das Axonreflex-Erythem kann chemisch beispielsweise durch Histamin (13) oder Acetylcholin (14), mechanisch (15), Hitze (16) oder elektrisch ausgelöst werden. Die Grösse der Hautrötung kann über einen Laser-Doppler-Imager (17) oder andere Methoden wie Laser-Speckle-Kontrastanalyse quantifiziert werden (18).

Pharmakotherapie

Neuropathische Schmerzen sind eine therapeutische Herausforderung, da oft keine Schmerzfreiheit erreicht werden kann und ein Teil der Patienten nur unzureichend anspricht oder an intolerablen Nebenwirkungen leidet. Therapieziele müssen deshalb realistisch erörtert werden. Realistisch sind folgende Therapieziele: Schmerzreduktion um \geq 30%, Verbesserung der Schlafqualität, Verbesserung der Lebensqualität, Erhaltung der sozialen Aktivität und des sozialen Beziehungsgefüges, Erhaltung der Arbeitsfähigkeit, Verbesserung der Funktionalität.

Vor Therapiebeginn sollte zur Erhöhung der Compliance über potenzielle Nebenwirkungen aufgeklärt werden. Auch sollten die Patienten darüber unterrichtet werden, dass die Wirkung nach Eindosierung und Erreichen einer wirksamen Dosis mit zeitlicher Verzögerung einsetzt, so kann ein frühzeitiges Absetzen von potenziell wirksamen Präparaten vermieden werden. Durch Kombination mehrerer Medikamente können synergistisch schmerzhemmende Effekte bei niedrigeren Einzeldosen eintreten (19).

Bei der Therapieplanung ist der Zulassungsstatus der einzelnen Substanzen zu beachten, was dazu führt, dass einige Substanzen off-label verwendet werden. Kriterien für den Off-Label-Use sind nachgewiesene Wirksamkeit, günstiges Nutzen-Risiko-Profil und fehlende Alternativen (individueller Heilversuch). Ausserdem hat der behandelnde Arzt eine besondere Pflicht zur Aufklärung über mögliche Konsequenzen des Off-Label-Use (keine Herstellerhaftung usw.).

Gabapentin und Pregabalin sollen als Medikamente der ersten Wahl zur Behandlung neuropathischer Schmerzen eingesetzt werden (Tabelle). Eine aktuelle Cochrane-Metaanalyse zur Wirkung von Gabapentin (20) konnte eine signifikante Schmerzreduktion um $>$ 30% bei postherpetischer Neuralgie (PHN) und schmerzhafter diabetischer Neuropathie nachweisen. Nebenwirkungen sind Schläfrigkeit, Schwindel, periphere Ödeme sowie Gangstörungen und Ataxie. Eine weitere systematische Übersicht und Metaanalyse (21) zeigte eine kombinierte Number Needed to Treat (NNT) von 6,3 für Gabapentin. Die NNT von Pregabalin (150–600 mg/Tag) lag bei 7,7 (21).

Zur Therapie der ersten Wahl bei neuropathischen Schmerzen zählen auch trizyklische Antidepressiva (TCA), wobei in der Nutzen-Risiko-Abwägung die Nebenwirkungen, die Arzneimittelinteraktionen sowie die kardiale Toxizität berücksichtigt werden sollten. Mehrere Metaanalysen und eine Cochrane-Analyse bekräftigen die Wirksamkeit von TCA und heben hervor, dass die Evidenz auf mehreren kleinen Studien beruht (21–24). TCA haben keine direkten antinozizeptiven Eigenschaften und sind auch wirksam bei Patienten, die keine Depressionen haben. Der Effekt auf die neuropathischen Schmerzen scheint früher und mit geringeren Dosierungen einzutreten als der Effekt auf die Depression. Für Amitriptylin und Clomipramin, die die Noradrenalin- und die Serotonin-Wiederaufnahme hemmen, beträgt nach einer Metaanalyse von Finnerup (21) die NNT 2,1.

Auch Duloxetine soll als Medikament der ersten Wahl zur Therapie von neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache eingesetzt werden. Bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie ist der selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) Duloxetine in der Dosierung 60 oder 120 mg pro Tag wirksam (25–29). Die NNT für eine mindestens 50%-ige Schmerzreduktion nach 12 Wochen Behandlung mit Duloxetine 60 mg vs. Placebo liegt bei 5,8 und für Duloxetine 120 mg bei 5,7 (28). In einer randomisierten, nicht plazebokontrollierten Head-to-Head-Studie (30) zeigte sich bei Patienten mit einer schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie hinsichtlich der analgetischen Wirksamkeit kein Unterschied zwischen Amitriptylin, Duloxetine und Pregabalin.

Sowohl schwach wirksame μ -Opioid-Rezeptor-Agonisten und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer wie Tramadol als auch hochpotente Opioide können zur Therapie neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache als Medikamente dritter Wahl eingesetzt werden. Unerwünschte Nebenwirkungen, Toleranzentwicklung sowie komorbide Suchterkrankungen können die Anwendung limitieren. Opioide werden in einem Konsensusstatement der Canadian Pain Society (31) als Mittel der zweiten Wahl in der Behandlung chronischer neuropathischer Schmerzen empfohlen. Demgegenüber findet sich in einem Übersichtsartikel von Finnerup et al. (21) eine Empfehlung für schwache Opioide als Zweitlinientherapie, während für starke Opioide nur eine Empfehlung als Medikation der dritten Wahl gegeben wird. Begründet wird diese Abstufung mit dem Missbrauchspotenzial starker Opioide bei der chronischen Anwendung und der steigenden Mortalität infolge Überdosis. Bei kürzerer Anwendung (Studiendauer bis 12 Wochen) zeigte sich in einer Metaanalyse von Sommer et al. (32), dass Opioide in therapeutischer Anwendung bei chronischen neuropathischen Schmerzen gegenüber Placebo in der Wirksamkeit überlegen, in ihrer Verträglichkeit aber unterlegen waren.

Venlafaxin kann aufgrund der nicht ausreichenden Datenlage nicht für die Therapie von neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache empfohlen werden, kann aber in Einzelfällen als Off-Label-Use erwogen werden. Die Wirksamkeit von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI, z. B. Fluoxetin, Fluvoxamin, Citalopram, Escitalopram, Sertralin) bei neuropathischen Schmerzen konnte nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden (21, 33), die bisher durchgeführten Studien waren sehr klein, nicht randomisiert-kontrolliert oder konnten keinen relevanten Effekt zeigen (34–37).

Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva (z. B. Mirtazapin) sollten bei neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache nicht zum Einsatz kommen.

Ein systematischer Übersichtsartikel (38) fand, dass aufgrund der unzureichenden Studienlage keine Bewertung der Evidenz von Carbamazepin bei der Therapie der schmerzhaften diabetischen Neuropathie möglich ist. Zusätzlich konnten eine Cochrane-Analyse (39) und die NeuPSIG-Empfehlungen (21) aufgrund der mangelnden Datenqualität keine valide Bewertung für die Wirksamkeit von Carbamazepin bei der Behandlung neuropathischer Schmerzen erbringen. Zudem ist das Nebenwirkungsprofil von Carbamazepin ungünstig (21). Die Studienlage zur Effektivität von Oxcarbazepin bei neuropathischen Schmerzen ist unzureichend, in Einzelfällen kann ein Behandlungsversuch erwogen werden, allerdings bei ungünstigem Nebenwirkungsprofil (Hyponatriämie) sowie möglichen Arzneimittelinteraktionen. Eine Indikation für die Gabe von Carbamazepin und Oxcarbazepin besteht hingegen für die Behandlung der Trigeminusneuralgie.

Lamotrigin kann in der Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen nicht generell empfohlen werden, jedoch im Einzelfall als Off-Label-Use, insbesondere bei HIV-Neuropathie und zentralen Schmerzen nach Schlaganfall. Topiramamat, Lacosamid, Levetiracetam und Phenytoin sollten mangels Evidenz nicht zur Therapie neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache einge-

setzt werden, wobei Kopfschmerzen und Neuralgien von den neuropathischen Schmerzen abzugrenzen sind. Topiramamat ist zugelassen für die Migräneprophylaxe, Phenytoin zur Behandlung der Trigeminusneuralgie.

Cannabinoide können zur Therapie neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache nicht empfohlen werden, da ihr Effekt eher gering ausgeprägt ist und die Nebenwirkungsrate hoch ist. Nur in Einzelfällen kann bei Versagen anderer Schmerztherapien der Einsatz von Cannabinoiden als Off-Label-Therapie im Rahmen eines multimodalen Schmerztherapiekonzepts erwogen werden.

Auch Alpha-Liponsäure kann nicht zur Therapie neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache empfohlen werden. Ein Effekt bei der diabetischen Neuropathie kann nicht ausgeschlossen werden. Die Evidenzlage ist allerdings nicht ausreichend, um den Einsatz bei der diabetischen Neuropathie zu empfehlen. NMDA-Rezeptor-Antagonisten und Nicht-Opioidanalgetika (NSAR, Cox-2-Inhibitoren, Paracetamol, Metamizol) sowie Baclofen sollten nicht zur Therapie chronischer neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache verwendet werden, da es keine Evidenz einer Wirksamkeit gibt.

Topische Therapien

Lidocain-Pflaster können zur Therapie von lokalisierten neuropathischen Schmerzen als Medikament der zweiten Wahl empfohlen werden. Die Wirksamkeit wurde insbesondere bei der postzosterischen Neuralgie (PZN) gezeigt. Bei PZN ist auch der primäre Einsatz zu erwägen. Ebenso kann ein Capsaicin-8%-Pflaster zur Therapie neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache als Mittel der zweiten Wahl verwendet werden, der Effekt ist bei guter Verträglichkeit vergleichbar mit etablierten oralen Medikamenten, bei lokalisierten neuropathischen Schmerzen ist auch der primäre Einsatz zu erwägen. Die topische Applikation von Amitriptylinsalbe sollte nicht zur Therapie chronischer neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache eingesetzt werden.

Andere Therapieoptionen

Botulinumtoxin kann zur Therapie neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache erwogen werden, allerdings nur als Medikament der dritten Wahl bei lokal begrenzten Beschwerden in spezialisierten Zentren. TENS (transkutane elektrische Nervenstimulation) kann aufgrund der fehlenden Evidenz nicht zur Therapie von neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache empfohlen werden. Da Einzelstudien eine Wirksamkeit nahele-

Merkpunkte:

- Die Diagnose neuropathischer Schmerzen stützt sich auf die Kombination von Minussymptomen (sensible Defizite) und Plusssymptomen (brennende Schmerzen, einschliessende Schmerzattacken, Allodynie, Hyperalgesie).
- Eine anamnestic und klinisch vermutete Schädigung des somatosensorischen Systems sollte mittels apparativer Diagnostik objektiviert werden.
- Realistische Therapieziele sind: Schmerzreduktion um $\geq 30\%$, Verbesserung der Schlaf- und Lebensqualität sowie der Funktionalität, Erhaltung der sozialen Aktivität und der Arbeitsfähigkeit.

gen, kann der Einsatz in Einzelfällen erwogen werden. Psychotherapeutische Behandlungsansätze können in der Therapie neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache eingesetzt werden. Bislang ist jedoch eine 30%ige Schmerzreduktion aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht belegbar. Dennoch stellt die Schmerzpsychotherapie eine wichtige Therapieoption dar, insbesondere im Rahmen der interdisziplinären Schmerztherapie. Die Datenlage bezüglich einer 30%-igen Schmerzreduktion für den Einsatz einer multimodalen Schmerztherapie ist nicht ausreichend, um hieraus eine generelle Empfehlung ableiten zu können. Trotzdem ist die multimodale Schmerztherapie bei chronischen, schwer zu behandelnden neuropathischen Schmerzen eine wichtige Option.

Korrespondenzadresse:
PD Dr. Tanja Schlereth
Fachbereich Neurologie
DKD Helios Klinik Wiesbaden
Aukammallee 33
D-65191 Wiesbaden
E-Mail tanja.schlereth@helios-gesundheit.de

Referenzen:

1. Treede RD et al.: Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630-1635.
2. van Hecke O et al.: Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain*. 2014;155(4):654-662.
3. van Hecke O et al.: Neuropathic pain phenotyping by international consensus (NeuroPPIC) for genetic studies: a NeUPSIG systematic review, Delphi survey, and expert panel recommendations. *Pain*. 2015;156(11):2337-2353.
4. Finnerup NB et al.: Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain*. 2016;157(8):1599-1606.
5. Schlereth T et al.: Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen, S2k-Leitlinie, 2019. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 16.05.2022)
6. Baron RA et al.: Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*. 2010;9(8):807-819.
7. Colloca L et al.: Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17002.
8. Lauria G et al.: European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol*. 2010;17(7):903-909.
9. Weidner C et al.: Acute effects of substance P and calcitonin gene-related peptide in human skin – a microdialysis study. *J Invest Dermatol*. 2000;115(6):1015-1020.
10. Fuller RW et al.: Sensory neuropeptide effects in human skin. *Br J Pharmacol*. 1987;92(4):781-788.
11. Kramer HH et al.: Electrically stimulated axon reflexes are diminished in diabetic small fiber neuropathies. *Diabetes*. 2004;53(3):769-774.
12. Bickel A et al.: C-fiber axon reflex flare size correlates with epidermal nerve fiber density in human skin biopsies. *J Peripher Nerv Syst*. 2009;14(4):294-299.
13. Bickel A et al.: Assessment of the neurogenic flare reaction in small-fiber neuropathies. *Neurology*. 2002;59(6):917-919.
14. Green AQ et al.: C-fiber function assessed by the laser doppler imager flare technique and acetylcholine iontophoresis. *Muscle Nerve*. 2009;40(6):985-991.
15. Koppert W et al.: Mechanically induced axon reflex and hyperalgesia in human UV-B burn are reduced by systemic lidocaine. *Eur J Pain*. 2004;8(3):237-244.
16. Krishnan ST et al.: The LDIflare: a novel test of C-fiber function demonstrates early neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(12):2930-2935.
17. KubaschML et al.: Laser doppler assessment of vasomotor axon reflex responsiveness to evaluate neurovascular function. *Front Neurol*. 2017;8:370.
18. Unal-Cevik I: Temporal and Spatial Quantification of Pain-Related Small Fiber Functionality Assessed Using Laser Speckle Contrast Analysis. *Pain Pract*. 2018;18(7):824-838.
19. Chaparro LE et al.: Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(7):CD008943.
20. Wiffen PJ et al.: Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6(6):CD007938.
21. Finnerup NB et al.: Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162-173.
22. Moore RA et al.: Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(7):CD008242.
23. Derry S et al.: Nortriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1(1):CD011209.
24. Hearn L et al.: Imipramine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(5):CD010769.
25. Goldstein DJ et al.: Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain*. 2005;116(1-2):109-118.
26. Raskin J et al.: A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med*. 2005;6(5):346-356.
27. Wernicke JF et al.: A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology*. 2006;67(8):1411-1120.
28. Sultan A et al.: Duloxetine for painful diabetic neuropathy and fibromyalgia pain: systematic review of randomised trials. *BMC Neurol*. 2008;8:29.
29. Ney JP et al.: Comparative efficacy of oral pharmaceuticals for the treatment of chronic peripheral neuropathic pain: meta-analysis and indirect treatment comparisons. *Pain Med*. 2013;14(5):706-719.
30. Boyle J et al.: Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2451-2458.
31. Moulin D et al.: Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag*. 2014;19(6):328-335.
32. Sommer C et al.: Opioids in chronic neuropathic pain. A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks duration. *Schmerz*. 2015;29(1):35-46.
33. Attal N et al.: EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010;17(9):1113-e88.
34. Otto M et al.: Escitalopram in painful polyneuropathy: a randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *Pain*. 2008;139(2):275-283.
35. Shimodozono M et al.: Reduction of central poststroke pain with the selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine. *Int J Neurosci*. 2002;112(10):1173-1181.
36. Sindrup SH et al.: The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy. *Clin Pharmacol Ther*. 1992;52(5):547-552.
37. Sindrup SH et al.: The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain*. 1990;42(2):135-144.
38. Waldfogel JM et al.: Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: A systematic review. *Neurology*. 2017;88(20):1958-1967.
39. Wiffen PJ et al.: Carbamazepine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(4):CD005451.