

Was gibt es Neues?

- Pregabalin ist bei der postzosterischen Neuralgie und der schmerzhaften diabetischen Neuropathie wirksam und hat einen guten Effekt auf die Komorbidität Schlafstörung (↑↑).
- Neuere Antidepressiva (duale Serotonin/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer, SNRI, Venlafaxin, Duloxetine) sind bei der Therapie der schmerzhaften diabetischen Neuropathie wirksam (↑↑).
- Lamotrigin ist bei der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie, bei der Ischialgie, bei der HIV-assoziierten Polyneuropathie, bei postischämischen zentralen Schmerzsyndromen und bei neuropathischen Schmerzen in Folge einer kompletten oder inkompletten spinalen Läsion effektiv (↑).
- Kontrollierte Studien zu Cannabisextrakten (z. B. Tetrahydrocannabinol) zeigen eine Schmerzreduktion bei Patienten mit zentralem Schmerz bei Multipler Sklerose und einem gemischten Kollektiv chronisch-neuropathischer Schmerzpatienten (↑). Schmerzen bei Patienten mit Plexusausriss wurden nicht reduziert (↓↓). Für andere neuropathische Syndrome liegen keine Daten vor (↔). Größere Studien bei verschiedenen Patientenkollektiven mit neuropathischen Schmerzen sind erforderlich.
- Die Wirksamkeit von Lidocainpflastern als add-on-Therapie bei der postzosterischen Neuralgie und anderen fokalen Neuropathien ist nachgewiesen worden (↑↑).

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Möglichkeiten einer kurativen oder kausalen Therapie (z. B. Neurolyse bei Engpass-Syndromen, optimale Blutzuckereinstellung bei diabetischer Neuropathie) ausschöpfen (A).
- Das wirksame Medikament muss bei jedem einzelnen Patienten durch Erprobung unter Berücksichtigung des individuellen Beschwerdebildes sowie der Nebenwirkungen und Kontraindikationen gefunden werden (A).
- Jeder Patient benötigt eine individuelle Dosierung in Abhängigkeit von Wirkung und Nebenwirkungen (sorgfältige Titration) (A).
- Die Wirkungslosigkeit des Medikaments sollte erst nach 2–4 Wochen unter ausreichender Dosierung beurteilt werden (B).
- Einzeldosen und Applikationsintervalle müssen je nach Pharmakokinetik und Interaktionsprofil bemessen werden.
- Kombinationspräparate mit Koffein, Benzodiazepinen oder Muskelrelaxantien sind nicht indiziert und bergen die Gefahr von Missbrauch und Abhängigkeit (A).

Als realistische Therapieziele bei neuropathischen Schmerzen sind in der Regel anzustreben:

- Schmerzreduktion um > 50%,
- Verbesserung der Schlafqualität,
- Verbesserung der Lebensqualität,
- Erhaltung der sozialen Aktivität und des sozialen Beziehungsgefüges,
- Erhaltung der Arbeitsfähigkeit.

Die Therapieziele müssen mit den Patienten eindeutig erörtert werden, um zu hoch gesteckte Ziele und damit Enttäuschungen schon im Vorfeld zu vermeiden. Mit einer medikamentösen Therapie ist eine 50–80%ige Schmerzreduktion zu erwarten, eine Schmerzfreiheit kann fast nie erreicht werden. Bei allen medikamentösen Optionen sprechen ca. 20–40% der Patienten nur

unzureichend auf die Therapie an (< 50% Schmerzreduktion) oder leiden an nicht tolerierbaren Nebenwirkungen (sog. non-responder).

Die pharmakologische Behandlung der ätiologisch unterschiedlichen schmerzhaften Neuropathien unterscheidet sich nicht grundsätzlich (Dworkin et al. 2003a). Als einzige Ausnahme kann die Trigeminusneuralgie gelten, die an anderer Stelle besprochen wird.

Auf der Grundlage der verfügbaren kontrollierten Studien kann eine pharmakologische Basistherapie neuropathischer Schmerzsyndrome empfohlen werden (Baron 2000a und b, Tölle u. Conrad 2001). Diese besteht aus

- ,Antidepressiva (A),
- ,Antikonvulsiva mit Wirkung auf neuronale Kalziumkanäle (A),
- ,Antikonvulsiva mit Wirkung auf neuronale Natriumkanäle (membranstabilisierende Wirkung) (A),
- ,lang wirksame Opiode (A),
- ,topische Therapien (B).

Nach klinischer Erfahrung kann die Kombination aus zwei oder drei Wirkstoffen sinnvoll sein (C). Flankiert wird diese Therapie mit den entsprechenden nichtmedikamentösen Verfahren (C).

Definition des Gesundheitsproblems

Neuropathische Schmerzen entstehen nach einer Schädigung schmerzleitender oder schmerzverarbeitender Systeme im peripheren oder zentralen Nervensystem. Typische Beispiele sind die postzosterische Neuralgie, Schmerzen bei Polyneuropathien, insbesondere der diabetischen Polyneuropathie, Schmerzen nach mechanischen Nervenläsionen (posttraumatische Neuropathie), Schmerzen nach Amputationen (Phantom- oder Stumpfschmerzen), komplexe regionale Schmerzsyndrome (CRPS, früher: sympathische Reflexdystrophie, Kausalgie; Baron et al. 2002) und zentrale Schmerzsyndrome, die z. B. nach ischämischen Hirninfarkten (insbesondere Thalamus oder Pons), Rückenmarksverletzungen oder bei Multipler Sklerose auftreten (Tabelle 1). Patienten mit neuropathischen Schmerzen beschreiben Schmerzen in Ruhe (Spontanschmerzen, z. B. ständig vorhandene, häufig brennende Schmerzen oder einschließende Schmerzattacken) und typischerweise evozierte Schmerzen (Hyperalgesie und/oder Allodynie). Als Deafferenzierungsschmerzen bezeichnet man Schmerzen, bei denen die komplette Unterbrechung großer Nervenstämme (z. B. bei Amputation) oder Bahnsysteme (z. B. komplette oder inkomplette Querschnittsläsion) zur Schmerzursache wird (Baron 1997, Baron 2000a und b, Wasner u. Baron 1998, Kramer et al. 2004).

Klassische neuropathische Schmerzsyndrome sind auch die Trigeminusneuralgie und andere Neuralgien, siehe hierzu die Leitlinie „Trigeminusneuralgie“.

Besondere klinische Charakteristika bei verschiedenen neuropathischen Schmerzsyndromen

Akute Herpes-zoster-Radikuloneuritis (Gürtelrose, Gesichtsröse)

- Neurokutane Erkrankung, halbseitiger vesikopapulöser Hautausschlag innerhalb einzelner oder weniger Dermatome, hauptsächlich sind ältere Menschen betroffen.
- Inzidenz von 125/100000 pro Jahr.
- Reaktivierung latenter Varizella-Zoster-Viren in den Spinal- und Hirnnervenganglien durch unterschiedliche exogene (UV-Licht, Traumen) und endogene (Immunsuppression, Fieber, AIDS, Malignom) Reize · B-Symptomatik abfragen, Malignomausschluss betreiben.
- Jedes Dermatome kann befallen werden. Thorakale Dermatome (54%), insbesondere TH 5–10 (15%), vom N. trigeminus innervierte Hautareale (20%), insbesondere erster Ast (13%).
- Zoster ophthalmicus (Befall des 1. Trigeminusastes) geht in 25–70% mit Keratitis, Iritis, Chorioiditis oder nekrotisierender Liddermatitis einher.

Cave:

Erblindungsgefahr!

- Bei 50% der Patienten, insbesondere bei thorakalem Befall, ist mehr als ein Segment betroffen.
- Bei Befall des N. facialis (Zoster oticus) entwickelt sich neben Schmerzen und Ausschlag im Gehörgang eine periphere Fazialisparese mit schlechter Prognose.
- Bei Befall motorischer Anteile der Nervenwurzeln entwickeln sich ausgeprägte Lähmungen (1–5% bei Plexus brachialis bzw. lumbosacralis).
- Komplikationen: Ausbreitung auf den ganzen Körper (Zoster generalisatus), Polyradikulitis, Myelitis, Enzephalitis, Zoster ophthalmicus mit Erblindungsgefahr, bei Immunsupprimierten Befall von Viszeralorganen möglich.

Postzosterische Neuralgie

- Persistieren der Schmerzen mindestens 3 Monate nach Abheilen der Hauteffloreszenzen.
- Über Schmerzen klagen 12–20% bei Abheilung der Hautläsionen, 9–15% nach einem Monat, 2–5% aller Altersgruppen nach einem Jahr.
- Alter 60–70 Jahre: meist lang andauernde postzosterische Neuralgie in 50–75% der Fälle.
- Prognostisch ungünstig für das Auftreten einer PZN sind das weibliche Geschlecht, Alter über 50 Jahre, kranialer/sakraler Befall, große Anzahl und hämorrhagische Effloreszenzen, initial starker/stärkster dermatomaler Schmerz (Kriterien nach Gross et al. 2003), Risikopatienten benötigen eine intensive, auch schmerztherapeutische Behandlung).
- Alle Typen neuropathischer Schmerzen sind möglich, aber die dynamische Allodynie wird besonders häufig als sehr beeinträchtigend empfunden. Typisch, oft auch in Kombination, sind brennende Dauerschmerzen und einschließende Schmerzattacken, auch nachts.
- Feste Berührung im befallenen Areal bringt oft Erleichterung.
- Schmerzverstärkung durch psychische Belastungen und Aufregung.
- Ausbreitung der Sensibilitätsstörungen, Dauerschmerzen und Allodynie in benachbarte narbenfreie Segmente, die in der Akutphase nicht sichtbar befallen waren.

Polyneuropathien

- Unterschiedliche Krankheitsbilder bezüglich Verlauf (akut-subakut-chronisch), Ätiologie (unter anderem metabolisch, entzündlich, hereditär, toxisch), betroffener Systeme (sensi-

bel, motorisch, autonom), Verteilungstyp (distal-symmetrisch, Multiplextyp, Schwerpunkt-Neuropathie) und Schmerzhaftigkeit, siehe auch Leitlinie „Diagnostik bei Polyneuropathien“.

- Der häufigste Verteilungstyp ist der distal-symmetrische mit handschuh- oder strumpfförmiger Symptomatik und abgeschwächten oder fehlenden Muskeleigenreflexen.
- Alle Typen neuropathischer Schmerzen sind möglich (siehe Diagnostik), häufig bestehen brennende oder dumpf-drückende Spontanschmerzen, einschließende elektrisierende Schmerzattacken oder schmerzhafte Missempfindungen. Mechanische Hyperalgesie und Allodynie bei Berührung sind ebenfalls möglich, aber nicht typisch. Allgemein sind Schmerzen bei Neuropathien verstärkt in Ruhe und bei Nacht zu spüren („burning feet“ bei Bettwärme).
- Muskelkrämpfe
- Eine Sonderform ist die „small-fiber-Neuropathie“, bei der nur oder überwiegend kleinkalibrige Nervenfasern (Ad und C-Fasern) betroffen sind. Diese äußert sich in distal betonten Parästhesien und Brennschmerzen, dem „burning-feet“-Syndrom. Es kann auch ein sekundäres „restless-legs“-Syndrom auftreten.

Phantomschmerzen

1. Schmerzen, bezogen auf eine amputierte Extremität oder einen Teil davon, die außerhalb des Körpers empfunden werden. Auch nach Verlust von z. B. Zähnen, Mamma, Zunge, Enddarm, Anus, Blase, Nase, Brust, Klitoris, Hoden und Penis beschrieben.
2. Inzidenz bis zu 80% nach Amputationen, insbesondere nach Extremitätenamputationen
3. In Friedenszeiten ist die Hauptursache von Amputationen eine periphere arterielle Verschlusskrankheit.
4. Häufig durch Reize am Stumpf, manchmal am Gesicht oder gesamten ipsilateralen Körper triggerbar
5. Durch emotionale Reize, Gähnen oder Miktion triggerbar
6. Telescoping (scheinbares Schrumpfen des Phantoms, z. B. Hand wird direkt am Ellenbogen empfunden)
7. Krampfartige, oft schnürende Schmerzen in der distalen Phantomextremität
8. Gelegentlich spontane und schmerzhafte, real empfundene Bewegungen des Phantomgliedes

Stumpfschmerzen

1. Überwiegend Nozizeptorschmerzen, die durch periphere Prozesse im Stumpf ausgelöst werden (z. B. Neurom, Druckstellen, Aneurysmata, Narben, Splitter, Entzündungen, Kallus etc.)
2. Mechanische Allodynie am Stumpf, insbesondere im Narbenbereich
3. Druckempfindliche Neurome

Zentrale Schmerzsyndrome

- Zentraler Schmerz ist als „Schmerz nach Läsion des zentralen Nervensystems“ oder „Schmerz bei Dysfunktion des zentralen Nervensystems“ definiert.
- Brennende oder stechende Spontanschmerzen und einschießende Schmerzattacken
- Positive sensible Phänomene und evozierte Schmerzen, wie Parästhesien, Dysästhesien, Allodynie, Kälte-Hyperalgesie und Hyperpathie
- Beginnt mit einer Latenz von einigen Tagen bis hin zu einem Jahr nach dem auslösenden Ereignis
- Häufig innerhalb großer Teile des Körpers lokalisiert, z. B. auf einer gesamten Körperhälfte oder im Bereich einer Extremität
- Oberflächlich, aber auch tief in der Muskulatur lokalisiert
- Schmerzverstärkung durch innere und äußere Reize/Ereignisse, wie Berührung oder aktive/passive Bewegung der betroffenen Extremitäten, viszerale Stimuli, laute Geräusche oder helles Licht und auch wechselnde Emotionen
- Entstehung immer mit einer Störung der Somatosensorik verbunden (überwiegend oder ausschließlich Störung der Schmerz- und Temperaturempfindung, Tractus spinothalamicus, ventroposterolateraler Thalamus). Isolierte Störungen im Hinterstrang- und lemniskalen System sind nie mit einem zentralen Schmerz vergesellschaftet.
- Zentrale Schmerzen kommen schätzungsweise bei 30% aller Rückenmarksverletzungen, bei 20% der Patienten mit Multipler Sklerose und bei 1,5% der Schlaganfallpatienten vor.

Diagnostik bei neuropathischen Schmerzen

Die Diagnostik bei neuropathischen Schmerzen dient der Aufklärung der zugrunde liegenden Ursache und der Charakterisierung des Schmerzsyndroms, insbesondere der Abgrenzung gegenüber anderen Schmerzformen (z. B. nozizeptiven Schmerzen, bei denen das schmerzleitende System intakt ist; Baron 2000a, b; 2005, Tölle u. Baron 2002, Baron 2004, Cruccu et al. 2004, Sommer 2003a und b). Bezüglich der Diagnostik zur Klärung der Ätiologie werden hier nur die Erkrankungen behandelt, für die keine separaten Leitlinien vorliegen. Ansonsten wird auf die entsprechenden Leitlinien verwiesen. Die Diagnostik zur Charakterisierung des Schmerzsyndroms ist nicht von der Krankheitsursache abhängig und kann zusammenfassend behandelt werden.

Anamnese unter besonderer Berücksichtigung der Schmerzanamnese

Neben der allgemeinen und krankheitsspezifischen Anamnese sollten Informationen zu Beginn und Dauer der Schmerzen, zu den zeitlichen Charakteristika (Dauerschmerz vs. intermittierender Schmerz), zu Schmerzcharakter und Schmerzlokalisierung erhoben werden. Wesentlich sind außerdem Informationen über die funktionelle Beeinträchtigung durch die Schmerzen sowie die bisherigen, vor allem erfolglosen Behandlungen. Schmerzrelevante Komorbiditäten wie Angst, Depression und Schlafstörungen dürfen nicht übersehen werden. Zur vollständigen Information gehört auch die Erfassung des Grades der Chronifizierung der Schmerzen.

Schmerzqualität

Spontanschmerzen: Viele Patienten mit chronischen Schmerzen der unterschiedlichen Kategorien leiden an spontan (ohne äußeren Reiz) auftretenden Schmerzen, die ständig vorhanden sind (spontane Dauerschmerzen). Bei neuropathischen Schmerzen werden häufig brennende Dauerschmerzen beschrieben. Die ebenfalls spontan auftretenden, einschließenden stechenden Schmerzattacken (neuralgiformer Schmerz) sind typisch für einige neuropathische Schmerzsyndrome (z. B. Trigeminusneuralgie, Zosterneuralgie). Bei Polyneuropathien können sich die Schmerzen allein als Druck- oder Engegefühl tief in der Extremität äußern. Kribbelparästhesien und -dysästhesien zählen zu den typischen Symptomen der Polyneuropathien. Einige Patienten beschreiben einen quälenden Juckreiz.

Evozierte Schmerzen: Vor allem bei akut sich entwickelnden Polyneuropathien, wie auch bei der postzosterischen Neuralgie, klagen die Patienten häufig über evozierte Schmerzen (Bennett 2001, Galer u. Jensen 1997, Rasmussen et al. 2004). Dieser Schmerztyp wird durch Applikation eines äußeren Reizes ausgelöst. Bei der sog. Allodynie wird durch einen an einer nicht betroffenen Körperregion sicher nichtschmerzhaften Reiz (z. B. Berührung, Warm-, Kaltreiz) Schmerz evoziert (die mechanische Allodynie ist typisch bei der postzosterischen Neuralgie, die Kälteallodynie ist häufig bei posttraumatischen Nervenläsionen und einigen Polyneuropathien). Eine Hyperalgesie liegt vor, wenn durch einen primär leicht schmerzhaften Reiz ein reizinadäquater, intensiverer Schmerz ausgelöst wird.

Neurologische Untersuchung mit besonderer Berücksichtigung der somatosensorischen Prüfung und der Schmerzanalyse

Eine vollständige neurologische Untersuchung wird empfohlen (C). Die neurologischen Ausfallsymptome im sensiblen, motorischen und autonomen System sollen erfasst werden. Die Untersuchung des sensiblen Systems ist von besonderer Bedeutung (C) und soll die Ausprägung von sensiblen Ausfällen und positiven Phänomenen feststellen.

Die zu erwartenden Ausfallsymptome bestehen in Hypästhesie, Hypalgesie, Thermhypästhesie, Pallhypästhesie, Lagesinnstörung oder entsprechender Anästhesie. Als positive sensible Phänomene können Parästhesien, Dysästhesien und spontane sowie evozierte Schmerzen auftreten (Baron 2000a, b; 2005).

Evozierte Schmerzen: Mit einfachen klinischen Testverfahren (Bedside-Tests zur Erfassung positiver und negativer sensibler Symptome, z. B. v.-Frey-Haare, Allodynie-Testung, Allodynie-Zonen-Mapping) kann man die verschiedenen Arten evozierter Schmerzen in statisch-mechanische Allodynie, dynamisch-mechanische Allodynie, Kälte-Allodynie sowie die entsprechenden Hyperalgesieklassen unterteilen.

Beispiele:

- Hitze-Allodynie: Glas mit warmem Wasser auf der Haut ist schmerzhaft.
- Dynamisch-mechanische Allodynie: Berührung mit einem Wattebausch ist schmerzhaft.
- Kälte-Allodynie: Desinfektionsspray auf der Haut ist schmerzhaft.

Erfassung der Schmerzintensität und -charakteristik

Zur Quantifizierung der Schmerzstärke und zur Analyse des Therapieverlaufs haben sich zwei Messskalen bewährt. Die visuelle Analogskala (VAS) besteht aus einer 10 cm langen, horizontalen Linie, an der nur die Endpunkte „kein Schmerz“ und „maximal vorstellbarer Schmerz“ beschriftet sind. Der Patient markiert mit einem senkrechten Strich die empfundene Schmerzstärke. Bei der numerischen Ratingskala (NRS) wird dem Patienten eine Zahlenreihe zur Auswahl angeboten, bei der der Wert 0 = „kein Schmerz“ und der Wert 10 = „maximal vorstellbarer Schmerz“ bedeutet. Um den Verlauf einer chronischen Schmerzerkrankung sowie den Therapieerfolg zu dokumentieren, hat sich die Benutzung von Schmerztagebüchern bewährt. Diese Bücher sollten neben der Schmerzintensität, Schlafverhalten und besonderen Vorkommnissen auch die Einnahme von Medikamenten dokumentieren.

Es sind mehrere Fragebögen erhältlich, um Symptome von neuropathischen Schmerzen qualitativ und quantitativ zu erfassen (Bennett 2001, Bouhassira et al. 2004, Galer u. Jensen 1997). Allerdings ist deren Validierung bisher unvollständig, insbesondere in deutscher Sprache, so dass derzeit noch unklar ist, ob sich diese Instrumente zur Unterscheidung neuropathischer Schmerzen von Schmerzen anderer Ursachen eignen. Generell wird empfohlen, eine Skala zu verwenden, die Schmerzcharakteristika, Intensität und die unangenehme Komponente der Schmerzen separat misst, sowie eine Ganzkörperzeichnung zur Erfassung der Ausbreitung der Symptome (Cruccu et al. 2004).

Labormedizinische Untersuchungen

Da im Allgemeinen keine typischen laborchemischen Veränderungen durch neuropathische Schmerzen bedingt werden oder geeignet sind, solche nachzuweisen, kann ein breites und ungezieltes Laborscreening nicht empfohlen werden. Abhängig vom vorliegenden Krankheitsbild können Laboruntersuchungen sinnvoll und richtungweisend sein, siehe Leitlinien zu den entsprechenden Krankheiten.

Apparative Diagnostik

Die sinnvolle und notwendige apparative Zusatzdiagnostik wird im Folgenden nach Krankheitsgruppen zusammengefasst:

Mononeuropathien und Polyneuropathien:

- Neurophysiologische Diagnostik bei Verdacht auf Polyneuropathie und bei Läsionen einzelner peripherer Nerven, Leitlinie „**Diagnostik bei Polyneuropathien**“

Cave:

Die Routine-Elektrophysiologie erlaubt ausschließlich die Analyse der schnellleitenden myelinisierten motorischen und afferenten Fasern des Aa- und Ab-Spektrums (nur 10–20% der Fasern in peripheren Nerven!). Ad und C-Fasern (z. B. Schmerzfasern) entgehen der Routinediagnostik

vollständig, so dass eine isolierte Neuropathie der dünnen Fasern mit diesen Verfahren nicht diagnostiziert werden kann!

- Der quantitative Thermoest (quantitative sensory testing, QST, psychophysisches Testverfahren zur Messung der Temperaturempfindungs- und -schmerzschwellen) ist zur Messung der Funktion von dünnen Afferenzen einsetzbar.

Abhängig von der Kooperation des Probanden ist die Lokalisationsdiagnostik nicht möglich, da die Funktion der kompletten sensiblen Bahn einschließlich ZNS gemessen wird.

- Eine „small-fiber“-Neuropathie kann bei unauffälliger Routineelektrophysiologie mittels morphometrischer Bestimmung der Hautinnervationsdichte aus einer Hautstanzbiopsie diagnostiziert werden (Kennedy 2004).

Postzosterische Neuralgie:

- Die Diagnose stützt sich auf die Anamnese mit stattgehabten Zoster-Effloreszenzen und mit den typischen Schmerzen.

- Zusätzliche apparative Untersuchungen sind nicht notwendig.

- Eine Ausnahme ist der klinische Verdacht auf eine Beteiligung des Rückenmarks, der durch die Untersuchung des Liquors und ggf. durch eine spinale Kernspintomographie mit der Suche nach kontrastmittelaufnehmenden Strukturen im Rahmen einer entzündlichen Reaktion ergänzt werden kann.

Zentrale Schmerzsyndrome:

- Eine Läsion des ZNS muss mittels neurologischer Untersuchung, bildgebender Diagnostik, Liquordiagnostik oder neurophysiologischer Methoden (z. B. SEP) nachgewiesen werden.

Cave:

Somatosensorisch evozierte Potenziale (SEP) analysieren nur die Funktion der Hinterstränge und des lemniskalen Systems, die bei einigen Patienten unbeeinträchtigt sein können. Das spinothalamische System, das bei zentralen Schmerzen grundsätzlich betroffen ist, kann z. B. mit dem quantitativen Thermoest untersucht werden. Als Alternative zum Nachweis von Störungen im Tractus spino-thalamicus bleibt spezialisierten Zentren die Möglichkeit der Durchführung laser-evozierter Potenziale vorbehalten.

1. Ausschluss nozizeptiver (z. B. Schulterschmerzen nach zentral bedingter Hemiparese, schmerzhaft spastische Tonuserhöhung) und peripher neuropathischer Schmerzursachen (Polyneuropathie, radikuläre Schmerzen bei traumatischer Beteiligung der Nervenwurzeln bei Querschnittlähmungen)

Ziele und Anwendungsbereich

Definition der Ziele der Leitlinie

Ziel dieser Leitlinie ist eine Optimierung der Behandlung chronischer neuropathischer Schmerzsyndrome. Die Leitlinie ist evidenzbasiert und eine Fortentwicklung der Leitlinie „Postzosterische Neuralgie“ der DGN 2003.

Definition des Anwendungsbereichs (Zielgruppe)

Diese Leitlinie wendet sich überwiegend an Ärzte und Psychologen, die im ambulanten oder Klinikbereich Patienten mit chronischen neuropathischen Schmerzsyndromen betreuen.

Therapie neuropathischer Schmerzsyndrome

Medikamentöse Therapie (Evidenzlevel siehe Tabelle 2)

NSAID, Paracetamol und Metamizol

Bei neuropathischen Schmerzen haben diese Substanzen bei kritischer Betrachtung der wenigen kontrollierten Studien keine Wirksamkeit gezeigt. Dessen ungeachtet machen sie jedoch ca. 40% der Verschreibungen zur Behandlung neuropathischer Schmerzen aus. Im klinischen Alltag sind diese Substanzen in der Regel wenig wirksam. Es gibt eine kontrollierte Studie bei Patienten mit postzosterischer Neuralgie mit Ibuprofen, die negative Resultate zeigte (Max et al. 1988). Im Gegensatz dazu zeigte eine kleine Studie mit 4 x 600 mg Ibuprofen pro Tag bei diabetischer Neuropathie einen Vorteil gegenüber Placebo (Cohen u. Harris 1987). Aufgrund möglicher ernster Nebenwirkungen bei Langzeitanwendung, wie gastroenterale Ulzera oder toxische Nierenschädigung, sind diese Substanzen nicht in den Therapiealgorithmen enthalten (A).

Antidepressiva

Trizyklische Antidepressiva (TCA)

Wirkungsweise: Seit langem ist bekannt, dass TCA neben der antidepressiven auch eine analgetische Wirkung entfalten. Diese wird durch präsynaptische Wiederaufnahmehemmung der monoaminergen Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin und somit einer Verstärkung von deszendierenden schmerz-hemmenden Bahnsystemen erklärt. Weiterhin blockieren TCA spannungsabhängige Natriumkanäle und haben sympathikolytische Eigenschaften. Es werden alle Schmerztypen, der brennende Spontanschmerz, einschließende Schmerzattacken sowie evozierte Schmerzen, unterdrückt.

Evidenz: Die analgetisch wirksamsten Substanzen sind die nichtselektiven Monoamin-Wiederaufnahme-Hemmer (z. B. Amitriptylin, Desipramin). TCA sind sowohl bei der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie, der postzosterischen Neuralgie, bei partiellen Nervenläsi-

onen als auch zentralen Schmerzsyndromen der Placebogabe überlegen. Eine Metaanalyse zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den serotonerg und noradrenerg wirksamen TCA (z. B. Amitriptylin) gegenüber den rein noradrenerg wirksamen TCA bei diabetischer Polyneuropathie (Sindrup u. Jensen 1999).

Dosierungen: Bei den Antidepressiva ist eine individuelle Titration in Abhängigkeit von Wirkung und Nebenwirkungen erforderlich. Insbesondere bei älteren Patienten sollte eine einschleichende Dosierung, beginnend mit 10 mg/d, gewählt werden, die alle vier Tage um 10–25 mg erhöht werden kann. Die wirksame und tolerierbare Dosierung liegt meist zwischen 50–100 mg/d.

Unerwünschte Wirkungen der TCA sind häufig Müdigkeit, Schlafstörungen, Vergesslichkeit, Gewichtszunahme, Mundtrockenheit, Obstipation, Schwindel, orthostatische Dysregulation, Erektionsstörungen, Miktionsbeschwerden, Brechreiz, Tremor und kardiale Nebenwirkungen. Vor der Behandlung sollte bei allen Patienten ein EKG abgeleitet werden.

Als Kontraindikationen für TCA gelten das Glaukom, die Pylorusstenose, die Prostatahypertrophie, Miktionsstörungen, ein gesteigertes Anfallsrisiko, Thrombose/Thrombophlebitis, kardiale Reizleitungsstörungen und Herzinsuffizienz. Wenn die eingesetzten Dosen über 100 mg/d liegen, empfehlen sich, insbesondere bei älteren Patienten, regelmäßige EKG- und Blutspiegelkontrollen.

Empfehlung: Unter Beachtung der Risikofaktoren und der Nebenwirkungen können TCA für die Behandlung von neuropathischen Schmerzen empfohlen werden (A).

Neue Antidepressiva

Die Wirksamkeit von selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI, Fluoxetin, Citalopram) bei der schmerzhaften Polyneuropathie konnte noch nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden (Sindrup u. Jensen 1999). Paroxetin war allerdings bei der diabetischen Neuropathie wirksam (Sindrup et al. 1990). Neuere Metaanalysen lassen Zweifel an der Wirksamkeit dieser Substanzen bei neuropathischen Schmerzen aufkommen (Collins et al. 2000) (C).

Bei Patienten mit diabetischer Neuropathie waren die dualen Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI) Venlafaxin (Rowbotham et al. 2004, Sindrup et al. 2003) und Duloxetine (Goldstein et al. 2005) wirksam (B). In einer Studie zeigte sich Bupropion (zNDRI) bei einem gemischten Kollektiv wirksam (Semenchuk et al. 2001).

Antikonvulsiva

Antikonvulsiva mit Wirkung auf Na-Kanäle (membranstabilisierende Wirkung)

Wirkungsweise: Carbamazepin, Oxcarbazepin und Lamotrigin blockieren hauptsächlich spannungsabhängige Natriumkanäle auf sensibilisierten nozizeptiven Neuronen mit ektopter Erregungsbildung im peripheren und zentralen Nervensystem. Für Lamotrigin wird zusätzlich eine indirekte Hemmung von NMDA-Rezeptoren durch Hemmung der Freisetzung von Glutamat angenommen.

Evidenz: Carbamazepin ist wirksam bei der typischen Trigeminusneuralgie und ist dort Mittel der ersten Wahl (A). Bei der Behandlung der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie und bei zentralen Schmerzsyndromen konnten ältere Studien positive Effekte zeigen, die nicht reproduziert sind (Sindrup u. Jensen 1999) (C).

Oxcarbazepin stellt vor allem bei pharmakologischen Interaktionen (z. B. mit oralen Antikoagulantien), Hepatotoxizität und allergischen Reaktionen eine Alternative zu Carbamazepin dar, birgt aber wie auch Carbamazepin vor allem bei älteren Personen, die mit Diuretika behandelt werden, die Gefahr von bedrohlichen Hyponatriämien. Kontrollierte Studien liegen zur Zeit noch nicht vor (C).

Lamotrigin konnte bisher als add-on-Therapie mit Carbamazepin eine Wirksamkeit bei der Trigeminusneuralgie, aber auch als Monotherapeutikum bei postischämischen zentralen Schmerzsyndromen und bei neuropathischen Schmerzen in Folge einer kompletten oder inkompletten spinalen Läsion zeigen (Finnerup et al. 2002, Vestergaard et al. 2001). Bei letzteren profitierte allerdings nur eine Untergruppe mit inkompletter spinaler Läsion und Spontan- und evozierten Schmerzen. Ebenso ist Lamotrigin wirksam bei der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie (Eisenberg et al. 2001), bei der Ischialgie (Eisenberg et al. 2003) und bei der HIV-assoziierten Polyneuropathie (Simpson et al. 2003) (A).

Carbamazepin

Startdosis: 100–200 mg, Zieldosis: 600–1200 mg (bei Trigeminusneuralgie unter engmaschigen Kontrollen auch bis 1800–2400 mg). Steigerung alle 3–5 Tage um 100–150 mg bis auf Zieldosis oder bis zum Sistieren der Schmerzen. Die Aufdosierung sollte zur Verminderung initialer Nebenwirkungen langsam und einschleichend vorgenommen werden, idealerweise über 4 Wochen. Die Substanz sollte dann möglichst in retardierter Form, verteilt auf zwei Einzeldosen, verordnet werden. Maximaldosis: 1400 mg/d.

Vor und unter Therapie sind regelmäßige Laborkontrollen (Blutbild, Elektrolyte, Leber- und Nierenwerte) empfohlen. Häufige Nebenwirkungen sind Benommenheit, Schwindel, Ataxie und Gedächtnisstörungen. Ebenso ist auf eine Hyponatriämie, Leberfunktionsstörungen und EKG-Veränderungen sowie Medikamenteninteraktionen zu achten.

Oxcarbazepin

Die Behandlung kann bereits mit therapeutischer Dosis begonnen werden.

Startdosis: 2 x 300 mg, Zieldosis: 900–1200 mg. Steigerung alle 7 Tage in Schritten von höchstens 600 mg bis auf Zieldosis oder bis zum Sistieren der Schmerzen.

Die Tagesgesamtdosis soll auf zwei Einzeldosen verteilt werden. Maximaldosis: 2400 mg. Dosisäquivalenz Carbamazepin : Oxcarbazepin = 1:1,5 (Erfahrungsregel). Spiegelbestimmungen sind nicht erforderlich. Vor und unter Therapie sind Routinelaborkontrollen, vor allem der Natriumwerte, empfohlen.

Phenytoin

Die Wirkung von Phenytoin in der Behandlung der schmerzhaften Polyneuropathie ist unklar (Chadda u. Mathur 1978, Saudek et al. 1977). Aufgrund der möglichen Nebenwirkungen (z. B. Gingivahyperplasie, Kleinhirnatrophie) sollte es als Dauertherapie zurückhaltend eingesetzt werden (C). Da Phenytoin parenteral gegeben werden kann, hat es einen Platz in der Akuttherapie der Trigeminusneuralgie.

Antikonvulsiva mit Wirkung auf neuronale Kalziumkanäle

Gabapentin

Wirkungsweise: Die Wirkungsweise des Gabapentin ist bislang nicht genau bekannt, eine Wirkung auf die α_2 -d-Untereinheit neuronaler Kalziumkanäle wird angenommen.

Evidenz: Gabapentin ist bei der schmerzhaften Polyneuropathie und der postzosterischen Neuralgie der Placebogabe überlegen (Backonja et al. 1998, Gorson et al. 1999, Rice u. Maton 2001, Rowbotham et al. 1998, vergleiche Ries et al. 2003). In einem Kollektiv mit gemischten Neuropathien konnten insbesondere eine Verbesserung des Brennschmerzes und der Hyperalgesie nachgewiesen werden, wobei sich bei der Allodynie und den einschießenden Schmerzen ein positiver Trend ergab (Serpell 2002). Weitere kontrollierte Studien an Patienten mit Rückenmarksverletzungen, schmerzhaftem Guillain-Barré-Syndrom und Phantomschmerzen zeigten ebenfalls positive Effekte (Pandey et al. 2002, Tai et al. 2002).

Dosierung: Aufdosierung auf eine erste Erhaltungsdosis und weitere Erhöhungen können rasch erfolgen. Startdosis: 300 mg. Steigerung täglich um 300 mg bis auf 1200 mg. Zieldosis: 1200–2400 mg. Die Tagesgesamtdosis soll auf drei Einzeldosen verteilt werden. Bei unzureichender Wirkung sollte die Zieldosis ausgenutzt werden, da erfahrungsgemäß einige Patienten erst ab Dosen > 1200 mg/d profitieren. Maximaldosis: 3600 mg.

Nebenwirkungen: Bis auf anfängliche Müdigkeit und Schwindel wird die Substanz gut vertragen, und es sind keine Medikamenteninteraktionen bekannt. Insbesondere in der Aufdosierungsphase ist eine Kontrolle der Pankreasenzyme (Amylase, Lipase) sinnvoll.

Empfehlung: Gabapentin kann als wirksames und meist gut vertragenes Medikament zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen empfohlen werden (A). Die Aufdosierung muss langsam erfolgen.

Pregabalin

Wirkungsweise: Pregabalin ist ein potenter Ligand an der α_2 -d-Untereinheit der spannungsabhängigen Kalziumkanäle auf peripheren und zentralen nozizeptiven Neuronen und reduziert dadurch den Kalziumeinstrom in Nervenzellen. Hierdurch wird die Freisetzung von Glutamat und Substance P reduziert.

Evidenz: Pregabalin erwies sich analgetisch wirksam bei der Behandlung der postzosterischen Neuralgie und der diabetischen Neuropathie (Dworkin et al. 2003b, Frampton u. Foster 2005,

Frampton u. Scott 2004, Lesser et al. 2004, Sabatowski et al. 2004, Freynhagen et al. 2005). Darüber hinaus konnte eine deutliche schlafverbessernde Wirkung in den Studien dokumentiert werden. Damit wird eine häufig bei neuropathischen Schmerzen auftretende Komorbidität erfolgreich mitbehandelt.

Dosierung: Aufdosierung kann rasch erfolgen. Startdosis: 150 mg. Steigerung nach einer Woche auf 300 mg. Zieldosis: 300–600 mg.

Nebenwirkungen: Bis auf anfängliche Müdigkeit und Schwindel sowie Gewichtszunahme bei einem Teil der Patienten wird die Substanz gut vertragen. Gelegentlich treten periphere Ödeme auf, die aber ebenfalls bei der Mehrzahl der Patienten im Verlauf der Behandlung nach 3–4 Wochen verschwinden. Die Ursache der Ödembildung ist unklar. Für Pregabalin sind keine Medikamenteninteraktionen bekannt.

Empfehlung: Nach Studienlage kann Pregabalin als gut wirksames Medikament für neuropathische Schmerzen bei guter Verträglichkeit eingesetzt werden (A). Klinische Erfahrungen an großen Patientenkollektiven fehlen noch.

Opioidanalgetika

Wirkmechanismen: Opioide wirken als Agonisten hauptsächlich am m-Opioidrezeptor im zentralen Nervensystem. In Abhängigkeit von der intrinsischen Aktivität am Rezeptor werden niederpotente (schwache) und hochpotente (starke) Opioide unterschieden.

Evidenz: Auch neuropathische Schmerzen sind opioidsensibel und sprechen häufig gut an (Harke et al. 2001). In zwei Studien zur schmerzhaften Polyneuropathie konnte die Wirksamkeit von Tramadol (Harati et al. 1998, Sindrup et al. 1999) ebenso wie bei der postzosterischen Neuralgie nachgewiesen werden (Göbel u. Stadler 1997, Boverau et al. 2003). Oxycodon zeigte ebenfalls bei Patienten mit postzosterischer Neuralgie (Watson u. Babul 1998) und schmerzhafter diabetischer Neuropathie (Gimbel et al. 2003, Watson et al. 2003) einen positiven Effekt. In einer Dosis-Wirkung-Studie wurde die Überlegenheit einer hohen Dosis von Levorphanol gegenüber einer niedrigeren Dosis belegt (Rowbotham et al. 2003). Phantomschmerzen sprachen auf Morphin positiv an (Huse et al. 2001).

Eine vergleichende Studie konnte eine ähnliche Wirksamkeit von Opioiden und Antidepressiva bei Patienten mit einer postzosterischen Neuralgie nachweisen. Eine vermutete Korrelation des ausbleibenden therapeutischen Erfolgs bei vorherigem fehlenden Ansprechen der jeweilig anderen Substanz besteht nicht, so dass von verschiedenen unabhängigen Wirkmechanismen bei der Präparate ausgegangen werden kann (Raja et al. 2002).

Therapeutisches Vorgehen: Die starken Opioide sind erst dann indiziert, wenn eine Therapiereisistenz gegen kurative und medikamentöse Basistherapien im interdisziplinären Konsens gesichert ist. Sie sollten in Form von lang wirksamen Präparaten (orale retardierte Formulierungen oder transdermale Systeme) eingesetzt werden. Die wirksame Dosis muss durch Titration ge-

funden werden. Trotz geringer Organtoxizität werden Laborkontrollen (Leber, Niere) in längeren Zeitabständen empfohlen (Baron u. Maier 2000).

Nebenwirkungen: Sämtliche Opioide haben ein ähnliches Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil: Obstipation, Sedierung, Müdigkeit, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen, Euphorie, Miosis, Juckreiz, Verwirrtheit, Halluzinationen, Abhängigkeit (physisch).

Die therapielimitierenden Nebenwirkungen der chronischen Opioidtherapie sind gastrointestinale Symptome, insbesondere Übelkeit, Erbrechen und Obstipation sowie zentralnervöse Symptome wie Schwindel und Sedierung. Deshalb müssen Obstipation und Übelkeit bereits prophylaktisch konsequent mit einer adäquaten Komedikation therapiert werden (Laxantien, Antiemetika). Lebensbedrohliche Komplikationen, z. B. schwere Atemdepressionen, sind bei der Behandlung chronischer Schmerzzustände nicht beschrieben. Die Auswirkung einer Langzeitopioidtherapie auf das Immun- und endokrine System ist noch nicht ausreichend untersucht (Sorgatz et al. 2002).

Toleranz und Abhängigkeit: Eine wiederholte Einnahme von Opioiden kann eine graduelle Abnahme ihrer analgetischen Wirkung induzieren. Dieses Phänomen wird als Toleranzentwicklung bezeichnet. Bei initial guter Ansprechbarkeit der Schmerzen auf Opioide (keine Opioidresistenz) kann allerdings meist eine gute Analgesie bei gleich bleibender Morphindosis über einen langen Behandlungszeitraum erzielt werden. Bislang gibt es nur wenige Daten über die Entwicklung einer psychischen oder physischen Abhängigkeit.

Allgemein wird angenommen, dass unter einer strengen Kontrolle der Opioideinnahme durch den Arzt, einer Vertrauensbasis zwischen Patient und Arzt und bei der Anwendung lang wirksamer Substanzen die Risiken einer psychischen Abhängigkeit gering sind. Trotzdem ist die Indikation bei Suchtanamnese, mangelnder Compliance und inadäquater Einnahme von suchtfördernden Medikamenten mit äußerster Zurückhaltung zu stellen bzw. zuvor eine stationäre Entzugsbehandlung durchzuführen. Bei fehlender Analgesie, zunehmendem Dosisbedarf oder auf Dauer nicht tolerablen Nebenwirkungen muss die Therapie abgebrochen werden. Eine langfristige Therapiekontrolle ist auch bei Opioidrespondern erforderlich (Schmerztagebücher, Auswirkungen der Therapie auf alle Lebensbereiche dokumentieren). Wenn möglich sollte eine adjuvante psychotherapeutische Behandlung und Diagnostik durchgeführt werden. Regelmäßige Urinuntersuchungen zum Nachweis anderer suchtfördernder Substanzen können zur Sicherung der Compliance sinnvoll sein.

Aufgrund der immer entstehenden physischen Abhängigkeit muss das Absetzen von Opioidanalgetika langsam ausschleichend erfolgen.

Empfehlung: Opioide können als gut wirksames Medikament für neuropathische Schmerzen verwendet werden (A). Nebenwirkungen und Toleranzentwicklung limitieren die Anwendung in der Praxis (C).

Baclofen

Baclofen (ein GABA-B-Rezeptor-Agonist) wird hauptsächlich zur Behandlung der Spastik eingesetzt, es wird auch zur Komedikation bei neuropathischen Schmerzsyndromen verwendet, vor allem bei Trigeminusneuralgie (siehe dort). Kontrollierte Studien zu neuropathischen Schmerzen liegen nicht vor. Bei der oralen Therapie sind vor allem Sedierung und Übelkeit häufig.

Cannabinoide

Kontrollierte Studien zu Cannabisextrakten (z. B. Tetrahydrocannabinol) zeigten eine Schmerzreduktion bei Patienten mit zentralem Schmerz bei Multipler Sklerose (Svendsen et al. 2004) und einem gemischten Kollektiv chronisch-neuropathischer Schmerzpatienten (Karst et al. 2003). Allerdings wurden Schmerzen bei Patienten mit Plexusausriss nicht signifikant reduziert (Berman et al. 2004). Es sind größere Studien bei verschiedenen Patientenkollektiven mit neuropathischen Schmerzen erforderlich.

Alpha-Liponsäure

Wirkmechanismen: Radikalfänger.

Evidenz: In drei großen kontrollierten Studien wurde die Wirksamkeit von Alpha-Liponsäure auf die schmerzhafte diabetische Neuropathie untersucht. Zwei Studien wiesen einen positiven analgetischen Effekt nach i.v. Gabe von 600 mg/d nach (Ziegler et al. 1995). Dieser konnte jedoch in einer weiteren Studie unter i.v. und oraler Gabe nicht bestätigt werden (Ametov et al. 2003, Ziegler et al. 1999a, Ziegler et al. 2004, Ziegler et al. 1999b).

Empfehlung: Aufgrund des minimalen Nebenwirkungsprofils ist bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie (insbesondere vom small-fiber-Typ) die vorübergehende i.v. Gabe von Alpha-Liponsäure zur Therapie der neuropathischen Schmerzen in ausgewählten Fällen gerechtfertigt (C). Die Substanz ist nicht erstattungsfähig.

Topische Therapieoptionen

Lokalanästhetika

Als adjuvante Therapie, insbesondere bei gut lokalisierten neuropathischen Schmerzen, kommt eine topische dermale Applikation von Lokalanästhetika in Betracht. Als Hauptindikation werden die postzosterische Neuralgie, fokale Neuropathien und der Postmastektomieschmerz betrachtet.

Wirkmechanismen: Über eine unspezifische Blockade der Natriumionenkanäle unterbinden Lokalanästhetika die Entstehung von ektopen Aktionspotenzialen. Bevorzugt bei peripheren, weniger effektiv auch bei zentralen neuropathischen Schmerzen, wirken Lokalanästhetika analgetisch, auch wenn sie systemisch verabreicht werden.

Evidenz: In mehreren Studien ist die Wirksamkeit von Lidocainpflastern als add-on-Therapie bei der postzosterischen Neuralgie und anderen fokalen Neuropathien nachgewiesen worden (Ga-

ler et al. 1999, Meier et al. 2003, Rowbotham et al. 1996). Auch Mixturen unterschiedlicher Lokalanästhetika, wie Lidocain und Prilocain (EMLA), sind als Fertigarzneimittel erhältlich.

Nebenwirkungen bei lokaler Applikation äußern sich bevorzugt in lokalen Hautreaktionen wie Erythem und sehr selten Blasenbildung. Aufgrund der geringen systemischen Resorptionsrate sind keine zentralen Nebenwirkungen und keine Interaktionen zu erwarten. Eine Toleranzentwicklung ist nicht beschrieben.

Empfehlung: Lidocainpflaster können als add-on-Therapie bei der postzosterischen Neuralgie und anderen fokalen Neuropathien benutzt werden (A).

Capsaicin

Capsaicin ist ein in rotem Pfeffer vorkommender Vanilloid-Rezeptor (TRP-V1)-Agonist, der nach längerfristiger Auftragung zu einem reversiblen Funktionsverlust und reversibler Degeneration nozizeptiver Afferenzen führt. Verabreicht wird die Substanz auf Salbenbasis in 0,025–0,1%iger Lösung.

Evidenz: Die lokale Applikation von Capsaicin erwies sich bei der diabetischen Polyneuropathie (Capsaicin Study Group), der postzosterischen Neuralgie (Bernstein et al. 1989) und beim Postmastektomie-Syndrom (Watson u. Evans 1992) als wirksam. Bei HIV-neuropathieassoziiertem Schmerz wurden die Symptome durch Capsaicin allerdings verstärkt (Paice et al. 2000). Capsaicin muss in der Regel 4-mal täglich für 4–6 Wochen auf das schmerzende Hautareal aufgetragen werden. Es verursacht häufig durch eine initiale Histaminfreisetzung aus Mastzellen eine ausgeprägte Vasodilatation mit Pruritus. Es kommt zu einem heftigen Hautbrennen durch die anfängliche Reizung der C-Afferenzen, welches durch die vorangehende Applikation eines Lokalanästhetikums reduziert werden kann. Erfahrungsgemäß führt das zu einer verbesserten Compliance und Akzeptanz. Die Intensität des brennenden Schmerzes wird durch die wiederholte Applikation geringer. Langzeitnebenwirkungen sind nicht bekannt.

Empfehlung: Capsaicinsalbe kann bei der diabetischen Polyneuropathie, der postzosterischen Neuralgie und beim Postmastektomie-Syndrom als add-on-Therapie angewendet werden (B).

Vergleichsstudien

Zwischen den einzelnen Substanzen liegen bisher keine guten Vergleichsstudien vor. Daher muss die Wirksamkeit individuell erprobt werden. Gabapentin, Pregabalin und Lamotrigin weisen dabei ein günstigeres Nebenwirkungsprofil als z. B. Carbamazepin und Phenytoin auf. Ein direkter Vergleich der Effizienz von Amitriptylin und Carbamazepin für die Behandlung von Schmerzen nach Schlaganfall (Leijon u. Boivie 1989) zeigte, dass doppelt so viele Patienten auf Amitriptylin ansprachen bei gleicher Inzidenz geringfügiger und schwerwiegender Nebenwirkungen. Venlafaxin und Imipramin waren gleich wirksam bei schmerzhafter Polyneuropathie (Sindrup et al. 2003).

Nichtmedikamentöse Therapie

Interventionelle Verfahren

Zur akuten Therapie von Schmerzexazerbationen oder zur Überbrückung der Zeit bis zum Eintritt der Wirksamkeit einer eingeleiteten Pharmakotherapie können Blockaden, Infiltrationen oder die ganglionäre lokale Opioidanalgesie (GLOA) hilfreich sein. Sympathikusblockaden, rückenmarksnaher Opioidapplikation oder Plexusblockaden werden ebenfalls eingesetzt, kontrollierte Studien fehlen jedoch zu den meisten interventionellen Therapieformen. Da es in Einzelfällen zu lebensbedrohlichen Komplikationen kommen kann, sollten diese Verfahren dem hierin ausgebildeten Therapeuten vorbehalten sein. Empirische Evidenz existiert für die Durchführung von Sympathikusblockaden in schweren Fällen des akuten CRPS und beim akuten Herpes zoster (⇔).

Eine zusammenfassende Darstellung zur Wirksamkeit der Sympathikusblockaden beim Herpes zoster kam zum Ergebnis, dass für die Behandlung des akuten Zoster ein individuelles Ansprechen gegeben sein kann, die frühzeitige Behandlung aber keinen Einfluss auf die Entwicklung auf die PZN hat und bei Vorliegen einer PZN allenfalls kurzfristige, individuelle Verbesserungen zu erwarten sind (Wulf et al. 1991). Insgesamt gilt die Empfehlung, dass interventionelle Verfahren nach Abschätzung des Risikoprofils erst dann einzusetzen sind, wenn alle konservativen Therapiemöglichkeiten ausgenutzt sind.

Intrathekale Kortikosteroide zeigten in einer Studie bei Patienten mit postzosterischer Neuralgie sehr positive Effekte (↑) (Kotani et al. 2000). Hier ist allerdings eine Reproduktion erforderlich, da nachfolgende Einzelfallberichte diese Ergebnisse in Frage stellten.

Transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS)

Wirkungsweise: Die Transmission nozizeptiver Aktivität in Neuronen des Hinterhorns kann durch Stimulation von schnell leitenden Ab-Fasern der peripheren Nerven der entsprechenden Segmente gehemmt werden (Hammes et al. 2000).

Die klinische Anwendung dieses Konzepts ist die TENS, bei welcher periphere Nerven elektrisch über Hautelektroden gereizt werden. Die elektrischen Impulse der verschiedenen batteriegespeisten Reizgeräte sind in Reizform, Amplitude, Impulsdauer und Frequenz variabel. Gereizt wird entweder direkt über dem Schmerzareal oder dem Hauptnervenstamm, der das Schmerzgebiet innerviert, so dass die reizinduzierten Parästhesien den Schmerzort abdecken. Selten ist auch eine Reizung kontralateral zum Schmerzareal effektiv. Kontrollierte Studien fehlen (⇔).

Indikation: Trotz langer Erfahrung mit TENS ist deren Erfolg im Einzelfall unvorhersehbar, weshalb eine Probereizung erforderlich ist. Eine Schmerzminderung wird von bis zu 60% aller Patienten mit verschiedenartigen Schmerzsyndromen angegeben. Es sollte allerdings vermieden werden, die Elektroden direkt in Allodyniezonen zu kleben. Bei der postherpetischen Neuralgie

hilft TENS nur bei erhaltener Hautsensibilität. Auch bei zentralen Schmerzen wurden gelegentliche Effekte einer TENS mit hohen oder mit niedrigen Frequenzen beobachtet (B).

Neuroelektrische Stimulation des Rückenmarks (SCS = spinal cord stimulation)

Wirkungsweise: Absteigende Hemmsysteme sollen durch über den Hintersträngen des Rückenmarks implantierte Elektroden elektrisch stimuliert werden. Vor einer endgültigen Elektrodenimplantation kann eine Probestimulation erfolgen.

Therapeutischer Wert: Langzeiteffekte sind bei Schmerzsyndromen unterschiedlicher Ätiologie variabel und finden sich bei 40–60% aller Patienten, wobei die für diese Verfahren ausgewählten Patienten meist mit anderen konservativen Therapiemethoden nicht therapierbar waren und damit eine ungünstige Selektion darstellen. Indiziert sind diese Verfahren bei chronischen aus-therapierten Patienten mit neuropathischen Schmerzen, insbesondere der Extremitäten. Das CRPS (†) (Kemler et al., 2000) und Postamputationsschmerzen gelten als erfolgversprechende Indikationen, die jedoch noch weiterer klinischer Untersuchung unterzogen werden müssen.

Psychologische Schmerztherapie

Chronischer Schmerz ist nur vor dem Hintergrund eines „bio-psycho-sozialen Krankheitskonzepts“ zu verstehen. Die Psychotherapie spielt in einem abgestimmten Therapiekonzept aus pharmako-, physio-, ergo-, sozio- und psychotherapeutischen Behandlungsangeboten eine bedeutende Rolle. Neuropathische Schmerzen führen zu einer raschen Chronifizierung mit oft sehr langem Krankheitsverlauf. Dieser geht meist mit psychischen Begleitreaktionen in unterschiedlichem Ausmaß einher (depressive Beschwerden, vegetative Symptome, störende Sinneswahrnehmungen etc.). Eine Psychotherapie ist vielfach unumgänglich und für den Erfolg eines multimodalen Therapiekonzepts mitentscheidend, da sie meist zu einer verbesserten Compliance und Lebensqualität der Patienten beiträgt. Im Vordergrund steht, dass die Patienten lernen, aktiv mit ihrem Schmerz umzugehen (Schmerzbewältigung). Unterschiedliche Verfahren stehen zur Verfügung. Kontrollierte Studien liegen allerdings nicht vor.

Physikalische Therapie und Ergotherapie

Physikalische Therapie und Ergotherapie umfassen ein weites Feld von Möglichkeiten und gelten als notwendige Bestandteile einer interdisziplinären Versorgung neuropathischer Schmerzpatienten. Ziel ist es nicht nur Schmerzen zu lindern, sondern Fehlregulationen zu beseitigen, pathologische Bewegungsabläufe zu kompensieren und eine adäquate Funktion zu erhalten. Aus der Vielzahl der angebotenen Therapieformen muss ein Behandlungsplan individuell auf die Bedürfnisse des einzelnen Patienten abgestimmt werden. Dies setzt eine differenzierte ärztliche Verordnung mit Angaben der Leitsymptomatik und der konkreten Therapieziele voraus (siehe auch „Heilmittelkatalog der physikalischen Therapie“).

Neurochirurgische Verfahren

Alle neurochirurgisch-ablativen Verfahren (Zerstörung des nozizeptiven Systems zur Schmerzausschaltung) wie DREZ-Operationen (dorsal root entry zone) oder Chordotomien (Durchtrennung des Tractus spinothalamicus) induzieren eine Degeneration von Neuronen und können damit ihrerseits mit der Zeit zu chronischen Schmerzsyndromen führen. Diese Verfahren sind nur als Ultima Ratio bei Patienten mit einer deutlich eingeschränkten Lebenserwartung gerechtfertigt.

Tabellen als PDF

Verfahren zur Konsensbildung

Korrigiert durch die Kommission Leitlinien der DGN und den Vorstand der DGN.

Kooperationspartner und Sponsoren

Diese Leitlinie entstand ohne Einflussnahme oder Unterstützung durch die Industrie.

Expertengruppe

Prof. Dr. R. Baron, Sektion für Neurologische Schmerzforschung und Therapie, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel (Sprecher)

Prof. Dr. C. Sommer, Neurologische Klinik der Universität Würzburg

Prof. Dr. Dr. T. R. Töle, Neurologische Klinik, Technische Universität München

Prof. Dr. F. Birklein, Neurologische Universitätsklinik Mainz

Priv.-Doz. Dr. G. Wasner, Sektion für Neurologische Schmerzforschung und Therapie, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

In Zusammenarbeit mit dem BMBF-Verbund „Neuropathischer Schmerz“ und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Schmerztherapie (DIVS)

Federführend: Prof. Dr. med. R. Baron, Sektion für Neurologische Schmerzforschung und Therapie, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Schittenhelmstr. 10, 24105 Kiel, Tel.: 0431/5978504

e-mail: r.baron@neurologie.uni-kiel.de

Literatur

1. Ametov, A. S., A. Barinov, P. J. Dyck, R. Hermann, N. Kozlova, W. J. Litchy et al. (2003): The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care* 26, 770–776.
2. Backonja, M., A. Beydoun, K. R. Edwards, S. L. Schwartz, V. Fonseca, M. Hes et al. (1998): Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 280, 1831–1836.
3. Baron, R. (1997): Neuropathische Schmerzen – Pathophysiologische Konzepte, Prädiktoren und neue Therapieansätze. *Akt. Neurologie* 24, 94–102.
4. Baron, R. (2000a): Neuropathischer Schmerz – der lange Weg vom Mechanismus zur Mechanismen-orientierten Therapie. *Anaesthesist* 49, 373–386.
5. Baron, R. (2000b): Peripheral neuropathic pain: from mechanisms to symptoms. *Clin. J. Pain* 16, S12–20.
6. Baron, R., C. Maier (2000): Opioids in neuropathic pain. *Akt. Neurologie* 27, 332–339.
7. Baron, R., J. Schattschneider, A. Binder, D. Siebrecht, G. Wasner (2002): Relation between sympathetic vasoconstrictor activity and pain and hyperalgesia in complex regional pain syndromes: a case-control study. *Lancet* 359, 1655–1660.
8. Baron, R. (2004): Post-herpetic neuralgia case study: optimizing pain control. *Eur. J. Neurol.* 11 Suppl. 1, 3–11.
9. Baron, R. (2005): Disease mechanisms in neuropathic pain: a clinical perspective *Nature Clinical Practice Neurology*, in press.
10. Bennett, M. (2001): The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain* 92, 147–157.
11. Berman, J. S., C. Symonds, R. Birch (2004): Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomized controlled trial. *Pain* 112, 299–306.
12. Bernstein, J. E., N. J. Korman, D. R. Bickers, M. V. Dahl, L. E. Millikan (1989): Topical capsaicin treatment of chronic postherpetic neuralgia. *J. Am. Acad. Dermatol.* 21, 265–270.
13. Bouhassira, D., N. Attal, J. Fermanian, H. Alchaar, M. Gautron, E. Masquelier et al. (2004): Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain* 108, 248–257.
14. Boureau, F., P. Legallicier, M. Kabir-Ahmadi (2003): Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 104, 323–331.
15. Capsaicin Study Group (1992): Effect of treatment with capsaicin on daily activities of patients with painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 15, 159–165.
16. Chadda, V. S., M. S. Mathur (1978): Double blind study of the effects of diphenylhydantoin sodium on diabetic neuropathy. *J. Assoc. Physicians India* 26, 403–406.
17. Cohen, K. L., S. Harris (1987): Efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the therapy of diabetic neuropathy. *Arch. Intern. Med.* 147, 1442–1444.
18. Collins, S. L., R. A. Moore, H. J. McQuay, P. Wiffen (2000): Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *J. Pain Symptom Manage.* 20, 449–458.
19. Cruccu, G., P. Anand, N. Attal, L. Garcia-Larrea, M. Haanpaa, E. Jorum et al. (2004): EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur. J. Neurol.* 11, 153–162.
20. Dworkin, R. H., M. Backonja, M. C. Rowbotham, R. R. Allen, C. R. Argoff, G. J. Bennett et al. (2003a): Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch. Neurol.* 60, 1524–1534.
21. Dworkin, R. H., A. E. Corbin, J. P. Young (2003b): Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 22, 1274–1283.
22. Eisenberg, E., Y. Lurie, C. Braker, D. Daoud, A. Ishay (2001): Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled study. *Neurology* 57, 505–509.

23. Eisenberg, E., G. Damunni, E. Hoffer, Y. Baum, N. Krivoy (2003): Lamotrigine for intractable sciatica: correlation between dose, plasma concentration and analgesia. *Eur. J. Pain* 7, 485–491.
24. Finnerup, N. B., S. H. Sindrup, F. W. Bach, I. L. Johannesen, T. S. Jensen (2002): Lamotrigine in spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. *Pain* 96, 375–383.
25. Frampton, J. E., L. J. Scott (2004): Pregabalin in the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *Drugs* 64, 2813–2820.
26. Frampton, J. E., R. H. Foster (2005): Pregabalin in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs* 65, 111–118.
27. Freynhagen, R., K. Stojek, T. Griesing, E. Whalen, M. Balkenohl (2005): Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled trial of flexible and fixed dose regimens. *Pain* 115, 254–263.
28. Galer, B. S., M. P. Jensen (1997): Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: the Neuropathic Pain Scale. *Neurology* 48, 332–338.
29. Galer, B. S., M. C. Rowbotham, J. Perander, E. Friedman (1999): Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrollment study. *Pain* 80, 533–538.
30. Gimbel, J. S., P. Richards, R. K. Portenoy (2003): Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: A randomized controlled trial. *Neurology* 60, 927–934.
31. Göbel, H., T. Stadler (1997): Treatment of post-herpes zoster pain with tramadol. Results of an open pilot study versus clomipramine with or without levomepromazine. *Drugs* 53 Suppl. 2, 34–39.
32. Goldstein, D. J., Y. Lu, M. J.-Detke, T. C. Lee, S. Iyengar (2005): Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 116, 109–118.
33. Gorson, K. C., C. Schott, R. Herman, A. H. Ropper, W. M. Rand (1999): Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: a placebo controlled, double blind, crossover trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 66, 251–252.
34. Gross, G., H. Schofer, S. Wassilew, K. Friese, A. Timm, R. Guthoff et al. (2003): Herpes zoster guideline of the German Dermatology Society (DDG). *J. Clin. Virol.* 26, 277–289.
35. Hammes, M. G., M. Bäcker, T. R. Tölle, B. Conrad (2000): Pain therapy. Value of unconventional methods. *MMW* 142, 41–44.
36. Harati, Y., C. Gooch, M. Swenson, S. Edelman, D. Greene, P. Raskin et al. (1998): Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 50, 1842–1846.
37. Harke, H., P. Gretenkort, H. U. Ladleif, S. Rahman, O. Harke (2001): The response of neuropathic pain and pain in complex regional pain syndrome I to carbamazepine and sustained-release morphine in patients pretreated with spinal cord stimulation: a double-blinded randomized study. *Anesth. Analg.* 92, 488–495.
38. Huse, E., W. Larbig, H. Flor, N. Birbaumer (2001): The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. *Pain* 90, 47–55.
39. Karst, M., K. Salim, S. Burstein, I. Conrad, L. Hoy, U. Schneider (2003): Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *JAMA* 290, 1757–1762.
40. Kemler, M. A., G. A. Barendse, M. van Kleef, H. C. de Vet, C. P. Rijks, C. A. Furnee et al. (2000): Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. *N. Engl. J. Med.* 343, 618–624.
41. Kennedy, W. R. (2004): Opportunities afforded by the study of unmyelinated nerves in skin and other organs. *Muscle Nerve* 29, 756–767.
42. Kotani, N., T. Kushikata, H. Hashimoto, F. Kimura, M. Muraoka, M. Yodono et al. (2000): Intrathecal methylprednisolone for intractable postherpetic neuralgia. *N. Engl. J. Med.* 343, 1514–1519.
43. Kramer, H. H., R. Rolke, A. Bickel, F. Birklein (2004): Thermal thresholds predict painfulness of diabetic neuropathies. *Diabetes. Care* 27, 2386–2391.

44. Leijon, G., J. Boivie (1989): Central post-stroke pain – a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* 36, 27–36.
45. Lesser, H., U. Sharma, L. LaMoreaux, R. M. Poole (2004): Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 63, 2104–2110.
46. Max, M. B., S. C. Schafer, M. Culnane, R. Dubner, R. H. Gracely (1988): Association of pain relief with drug side effects in postherpetic neuralgia: a single-dose study of clonidine, codeine, ibuprofen, and placebo. *Clin. Pharmacol. Ther.* 43, 363–371.
47. Meier, T., G. Wasner, M. Faust, T. Kuntzer, F. Ochsner, M. Hueppe, R. Baron (2003): Efficacy of lidocaine patch 5% in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 106, 151–158.
48. Paice, J. A., C. E. Ferrans, F. R. Lashley, S. Shott, V. Vizgirda, D. Pitrak (2000): Topical capsaicin in the management of HIV-associated peripheral neuropathy. *J. Pain Symptom Manage.* 19, 45–52.
49. Pandey, C. K., N. Bose, G. Garg, N. Singh, A. Baronia, A. Agarwal et al. (2002): Gabapentin for the treatment of pain in guillain-barre syndrome: a double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Anesth. Analg.* 95, 1719–1723.
50. Raja, S. N., J. A. Haythornthwaite, M. Pappagallo, M. R. Clark, T. G. Trivison, S. Sabeen et al. (2002): Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 59, 1015–1021.
51. Rasmussen, P. V., S. H. Sindrup, T. S. Jensen, F. W. Bach (2004): Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain. *Pain* 110, 461–469.
52. Rice, A. S., S. Maton (2001): Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Pain* 94, 215–224.
53. Ries, M., E. Mengel, G. Kutschke, K. S. Kim, F. Birklein, F. Krummenauer, M. Beck (2003): Use of gabapentin to reduce chronic neuropathic pain in Fabry disease. *J. Inherit. Metab. Dis.* 26, 413–414.
54. Rowbotham, M. C., P. S. Davies, C. Verkempinck, B. S. Galer (1996): Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia. *Pain* 65, 39–44.
55. Rowbotham, M., N. Harden, B. Stacey, P. Bernstein, L. Magnus-Miller (1998): Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 280, 1837–1842.
56. Rowbotham, M. C., L. Twilling, P. S. Davies, L. Reisner, K. Taylor, D. Mohr (2003): Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N. Engl. J. Med.* 348, 1223–1232.
57. Rowbotham, M. C., V. Goli, N. R. Kunz, D. Lei (2004): Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 110, 697–706.
58. Sabatowski, R., R. Galvez, D. A. Cherry, F. Jacquot, E. Vincent, P. Maisonobe et al. (2004): Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 109, 26–35.
59. Saudek, C. D., S. Werns, M. M. Reidenberg (1977): Phenytoin in the treatment of diabetic symmetrical polyneuropathy. *Clin. Pharmacol. Ther.* 22, 196–199.
60. Semenchuk, M. R., S. Sherman, B. Davis (2001): Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain. *Neurology* 57, 1583–1588.
61. Serpell, M. G. (2002): Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 99, 557–566.
62. Simpson, D. M., J. C. McArthur, R. Olney, D. Clifford, Y. So, D. Ross et al. (2003): Lamotrigine for HIV-associated painful sensory neuropathies: a placebo-controlled trial. *Neurology* 60, 1508–1514.
63. Sindrup, S. H., L. F. Gram, K. Brosen, O. Eshoj, E. F. Mogensen (1990): The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain* 42, 135–144.

64. Sindrup, S. H., T. S. Jensen (1999): Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 83, 389–400.
65. Sindrup, S. H., G. Andersen, C. Madsen, T. Smith, K. Brosen, T. S. Jensen (1999): Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised, double-blind, controlled trial. *Pain* 83, 85–90.
66. Sindrup, S. H., F. W. Bach, C. Madsen, L. F. Gram, T. S. Jensen (2003): Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 60, 1284–1289.
67. Sommer, C. (2003a): Painful neuropathies. *Curr. Opin. Neurol.* 16, 623–628.
68. Sommer, C. (Hrsg.; 2003b): Therapie neuropathischer Schmerzsyndrome. Unimed-Verlag, Bremen.
69. Sorgatz, H., G. Hege-Scheunig, A. Kopf, R. Sabatowski, M. Schäfer, C. Stein, T. R. Tölle, A. Willweber-Strumpf (2002): Konsensbildung zu Opioidlangzeitanwendung bei nicht tumorbedingten Schmerzen. *Deutsches Ärzteblatt* 99, A2180–2185.
70. Svendsen, K. B., T. S. Jensen, F. W. Bach (2004): Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ* 329, 253–261.
71. Tai, Q., S. Kirshblum, B. Chen, S. Millis, M. Johnston, J. A. DeLisa (2002): Gabapentin in the treatment of neuropathic pain after spinal cord injury: a prospective, randomized, double-blind, crossover trial. *J. Spinal Cord Med.* 25, 100–105.
72. Tölle, T. R., B. Conrad (2001): Evidenz-basierte Therapie neuropathischer Schmerzen. *Nervenheilkunde* 20, 158–161.
73. Tölle, T. R., R. Baron (2002): Neuropathische Schmerzen: Auf dem Weg vom Mechanismus zur Therapie. *Fortschritte der Medizin* 120, 49–58.
74. Vestergaard, K., G. Andersen, H. Gottrup, B. T. Kristensen, T. S. Jensen (2001): Lamotrigine for central poststroke pain: a randomized controlled trial. *Neurology* 56, 184–190.
75. Wasner, G., R. Baron (1998): Zentrale Schmerzen – Klinik, Pathophysiologische Konzepte und Therapie. *Akt. Neurologie* 25, 269–276.
76. Watson, C. P., R. J. Evans (1992): The postmastectomy pain syndrome and topical capsaicin: a randomized trial. *Pain* 51, 375–379.
77. Watson, C. P., N. Babul (1998): Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 50, 1837–1841.
78. Watson, C. P., D. Moulin, J. Watt-Watson, A. Gordon, J. Eisenhoffer (2003): Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 105, 71–78.
79. Wulf, H., C. Maier, H. A. Schele (1991): The treatment of zoster neuralgia. *Anaesthesist* 40, 523–529.
80. Ziegler, D., M. Hanefeld, K. J. Ruhnau, H. P. Meissner, M. Lobisch, K. Schutte et al. (1995): Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia* 38, 1425–1433.
81. Ziegler, D., M. Reljanovic, H. Mehnert, F. A. Gries (1999a): Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 107, 421–430.
82. Ziegler, D., M. Hanefeld, K. J. Ruhnau, H. Hasche, M. Lobisch, K. Schutte et al. (1999b): Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. *Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy*. *Diabetes Care* 22, 1296–1301.
83. Ziegler, D., H. Nowak, P. Kempler, P. Vargha, P. A. Low (2004): Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet. Med.* 21, 114–121.

Die in den Leitlinien verwendeten Symbole haben folgende Bedeutung:

↑↑ Aussage zur Wirksamkeit wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z.B. randomisierte klinische Studien) bzw. durch eine oder mehrere valide Metaanalysen oder systematische Reviews. Positive Aussage gut belegt.

↑ Aussage zur Wirksamkeit wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z.B. randomisierte klinische Studie). Positive Aussage belegt.

↓↓ Negative Aussage zur Wirksamkeit wird gestützt durch eine oder mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte klinische Studie), durch eine oder mehrere Metaanalysen bzw. systematische Reviews. Negative Aussage gut belegt.

↔ Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder ungünstige Wirkung belegen. Dies kann bedingt sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, aber widersprüchlicher Studienergebnisse.

Empfehlungsstärken

A Hohe Empfehlungsstärke aufgrund starker Evidenz oder bei schwächerer Evidenz aufgrund besonders hoher Versorgungsrelevanz

B Mittlere Empfehlungsstärke aufgrund mittlerer Evidenz oder bei schwacher Evidenz mit hoher Versorgungsrelevanz oder bei starker Evidenz und Einschränkungen der Versorgungsrelevanz

C Niedrige Empfehlungsstärke aufgrund schwächerer Evidenz oder bei höherer Evidenz mit Einschränkungen der Versorgungsrelevanz

Die Einstufung der Empfehlungsstärke kann neben der Evidenzstärke die Größe des Effekts, die Abwägung von bekannten und möglichen Risiken, Aufwand, Verhältnismäßigkeit, Wirtschaftlichkeit oder ethische Gesichtspunkte berücksichtigen.

Die "**Leitlinien**" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien"

sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass die Autoren große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann von der DGN jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Die Autoren und die DGN appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten der DGN mitzuteilen.

Geschützte Warennamen und Warenzeichen werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.