

**Aus der Klinik für Anästhesiologie  
Universitätsklinikum Düsseldorf  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Jörg Tarnow, FRCA**

**Neuropathischer Schmerz:  
Klinische und experimentelle Untersuchungen**

Habilitationsschrift  
zur Erlangung der *venia legendi*  
für das Fach Anästhesiologie  
der Hohen Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

**vorgelegt von  
Rainer Freynhagen**

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>VORBEMERKUNG UND ABKÜRZUNGEN</b>	<b>3</b>
<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>4</b>
1.1. Definition chronischer Schmerzen	
1.1.1. Nozizeptorschmerzen	
1.1.2. Neuropathische Schmerzen	
1.1.3. Mixed Pain	
1.2. Epidemiologie neuropathischer Schmerzen	
1.3. Pharmakotherapie neuropathischer Schmerzen	
1.3.1. Moderne Antidepressiva	
1.3.2. Moderne Antikonvulsiva	
1.3.3. Zusammenfassung der Untersuchungsziele	
<b>2. VERWENDETE METHODEN</b>	<b>20</b>
2.1. Biochemische Methoden	
2.2. Validierte Erhebungsinstrumentarien	
2.3. Physiologische- und tierexperimentelle Methoden	
2.4. Technische Systeme	
<b>3. ERGEBNISSE</b>	<b>21</b>
3.1. Korrelation von NO und proinflammatorischen Zytokinen mit der Schmerzintensität	
3.2. Hinweise auf neuropathische Schmerzkomponenten bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen	
3.3. Entwicklung und Validierung eines neuen Screeninginstruments auf NeP	
3.4. painDETECT bei chronischen Rückenschmerzpatienten	
3.5. Therapeutische Implikationen	
3.5.1. Mirtazapin	
3.5.2. Pregabalin	
<b>4. DISKUSSION</b>	<b>34</b>
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>41</b>
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>46</b>
<b>7. VERZEICHNIS EIGENER PUBLIKATIONEN</b>	<b>52</b>
<b>8. DANKSAGUNG</b>	<b>55</b>
<b>9. LEBENS LAUF</b>	<b>56</b>
<b>10. ANHANG ORIGINALARBEITEN (1-7)</b>	<b>57</b>

## VORBEMERKUNG

Die vorliegende kumulative Habilitationsschrift fasst die Ergebnisse aus sieben thematisch verbundenen Originalpublikationen (siehe Anhang) zusammen. Es wird zunächst kurz in die Thematik eingeführt und im zweiten und dritten Teil sind die wichtigsten Untersuchungsziele und Ergebnisse zusammengefasst dargestellt. Detaillierte Angaben zur Methodik und den erhobenen Daten können jeweils aus den beigefügten Originalarbeiten direkt entnommen werden. Anschließend werden die Ergebnisse im Kontext der aktuellen Fachliteratur zusammenfassend diskutiert. Eine detaillierte Diskussion mit entsprechenden Literaturangaben kann ebenfalls den jeweiligen Originalarbeiten entnommen werden.

## ABKÜRZUNGEN

CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
CRPS	Komplexes Regionales Schmerzsyndrom
DRG	Dorsal-root-ganglion-Zellen
EBM	Evidenz-basierte Medizin
fMRI	Functional magnetic resonance imaging
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen koloniestimulierender Faktor
IASP	International Association for the Study of Pain
IL	Interleukin
LTP	Synaptische Langzeitpotenzierung
MEG	Magnetoenzephalographie
NeP	Neuropathische Schmerzen
NNH	Number-Needed-to-Harm
NNT	Number-Needed-to-Treat
NO	Stickstoffmonoxid
NRS	Numerische Rating Skala
PDA	Personal Digital Assistants
PD-Q	painDETECT Questionnaire
PHQ-D	Patient Health Questionnaire (Deutsche Version)
PET	Positronenemissionstomographie
QST	Quantitative Sensorische Testung
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
TRPV1	Vanilloid-Rezeptor

## 1. EINLEITUNG

Die Jahre 2000 - 2010 wurden in den USA durch die "Joint Commission of Healthcare Organisations" zum Jahrzehnt der Schmerztherapie und Schmerzforschung deklariert und seit Anfang des neuen Jahrtausends gelten Schmerzen gemeinhin als fünftes Vitalzeichen. Die bisher größte Befragung zu chronischen Schmerzen, durchgeführt in sechzehn europäischen Staaten Europas (Pain in Europe Survey)<sup>1</sup>, dokumentiert ernüchternde Realitäten. Im Durchschnitt leidet jeder fünfte europäische Erwachsene (19%) an moderaten oder sogar starken chronischen Schmerzen, in Deutschland waren es zum Zeitpunkt der Befragung 17 Prozent (14 Millionen). Im Durchschnitt litten die Patienten seit sieben Jahren an chronischen Schmerzen, über ein fünftel sogar seit mehr als 20 Jahren. Ein Drittel der Betroffenen berichtete, ständig - also rund um die Uhr und an 365 Tagen pro Jahr - Schmerzen zu haben. Die Erhebung belegte, dass Schmerzen den Alltag, die Leistungsfähigkeit und damit die Lebensqualität wesentlich beeinträchtigen. Begleitende Komorbiditäten wie gestörtes Schlafverhalten und Depressionen waren ein häufig beklagtes Phänomen und etwa jeder sechste empfand seine Schmerzen sogar als so schlimm, dass er Suizidgedanken angab. Ein Drittel der Patienten wurde zur Zeit der Befragung überhaupt nicht therapiert und nur zwei Prozent durch einen Schmerzspezialisten. Ein fünftel aller Befragten gab an, ihr behandelnder Arzt würde Schmerzen nicht wirklich als ein Problem einschätzen und validierte diagnostische Instrumentarien zur Schmerzerhebung wurden nur selten benutzt.

Trotz aller Fortschritte im klinischen Umgang mit chronischen Schmerzen und einer explosionsartigen Zunahme der Grundlagenforschung auf diesem Gebiet besteht noch eine beträchtliche Diskrepanz zwischen neuen Erkenntnissen aus dem Labor und deren Anwendbarkeit in der Patientenversorgung. Eine der größten Herausforderungen für Arzt und Patienten im klinischen Umfeld stellen Nervenschmerzen (neuropathische Schmerzen) dar. Zahlreiche Patienten leiden nicht nur unter neuropathischen Schmerzen als solche, sondern zugleich auch an den Nebenwirkungen der dagegen verordneten Pharmaka. Obwohl besonders aus therapeutischer Sicht in den letzten Jahren manche Fortschritte erzielt werden konnten, fehlten diese auf diagnostischer Seite fast gänzlich. So bleibt selbst die Definition neuropathischer Schmerzen durch die „Internationale Gesellschaft zum Studium des Schmerzes“ (IASP) umstritten und eine Task Force arbeitet mit Hochdruck an einer neuen Begriffsbestimmung. Auch unter zurhilfenahme aller verfügbaren Messinstrumentarien, von Elektrophysiologie oder moderner Bildgebung ist es bis heute in vielen Fällen schwierig, der geklagten Schmerzsymptomatik einen eindeutig neuropathischen Ursprung zuzuweisen. Immer noch sehen sich Kliniker häufig nicht dazu in der Lage, die entscheidenden Pathomechanismen, die zu einem geklagten Schmerzbild beitragen, allein auf dem Boden einer routinemäßigen klinischen Untersuchung zu identifizieren. Als Paradebeispiel gelten hierfür Rückenschmerzen, bei

denen oft im Unklaren bleibt, ob es sich um eine radikuläre (und damit neuropathische) oder pseudoradikuläre (und damit vermutlich nozizeptive) Symptomatik handelt (Publikation Nr. 1). Verschiedene Versuche einer Mechanismus-orientierten Kausalbehandlung (mechanism based therapy) sind bis heute an genau dieser Problematik gescheitert. Die fehlende diagnostische (Rest)Sicherheit wird im klinischen Alltag bestenfalls durch eine sorgfältige Anamnese sowie eine eingehende (zumeist neurologische) Untersuchung minimiert. Der erfahrene Arzt stellt also unter Ausschöpfung aller ihm zur Verfügung stehenden Methoden in der Diagnostik neuropathischer Schmerzen immer noch den „Goldstandard“ dar. Die verbleibende Unsicherheit in der Diagnostik steht somit der Beantwortung einer Vielzahl wichtiger Fragen im Wege und es ist denkbar, dass sich ein signifikanter Wissenszuwachs erst dann ergeben wird, wenn neue diagnostische Hilfsmittel in die klinische Routine Einzug halten. Diese Tools gilt es neben der Suche nach modernen, analgetisch potenteren und besser verträglichen Pharmaka, zu entwickeln, zu validieren und zu testen.

### **1.1. Definition chronischer Schmerzen**

„Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebsschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen beschrieben wird“ (IASP Definition). Akute Schmerzen haben eine eindeutige Signal- oder Warnfunktion und klingen in der Regel nach dem Abheilen der auslösenden Schädigung rasch wieder ab. Akutschmerz ist als physiologischer Schutzmechanismus somit überlebenswichtig für jedes Individuum. Im Gegensatz dazu hat der chronische Schmerz seine sinnvolle Melde-, Schutz- und Heilfunktion verloren und er kann sich zu einer eigenständigen Krankheit entwickeln, die unabhängig von der auslösenden Ursache weiter besteht und die Lebensqualität erheblich einschränkt. Nach der Definition der IASP stellen chronische Schmerzen ein biopsychosoziales Phänomen dar, dem ein unikausales, rein somatisches Schmerzkonzept nicht gerecht wird<sup>2-5</sup>. Das biopsychosoziale Konzept des Schmerzes als multidimensionales Syndrom ist wesentlich bestimmt durch kognitive und emotionale Aspekte – Hoffnungslosigkeit, Verzweiflung, Depression, Kontrollverlust – und durch Verhaltensänderungen infolge des Schmerzes. So wird chronischer Schmerz heute als psychophysisches Gesamt ereignis aufgefasst.

Überwiegend wird der Terminus „chronisch“ in einem zeitlichen Kontext verwendet und steht zumeist synonym für Schmerzerkrankungen, die länger als drei oder sechs Monate andauern<sup>6</sup>. Eine neuere und fraglich operationalere Definition verwendet den Begriff „chronisch“ für einen Zustand, der länger andauert als die zu erwartende Heilungszeit einer Erkrankung<sup>7</sup>. Diese Definition stößt dort an ihre Grenzen, wo sich Schmerzursachen und/oder Diagnosen nicht verifizieren lassen (z.B. unspezifischer Rückenschmerz). Eine klare und allgemein akzeptierte Definition der Begriffe „akut“ bzw. „chronisch“ existiert derzeit nicht, chronischer Schmerz ist aber immer das Ergebnis einer fließenden

Entwicklung<sup>8</sup>. Da unser Schmerzempfinden nicht allein auf einem starren neuronalen Übertragungsmechanismus beruht, ist Schmerzwahrnehmung ein multifaktorieller Prozess, an dem neben somatischen vor allem auch psychologische und soziale Faktoren beteiligt sind. Jede Art von Schmerzimpuls reift erst nach Verarbeitung in spinalen und supraspinalen Strukturen zum persönlichen Schmerzerleben aus. Erst die affektive Verarbeitung macht die sensiblen Informationen emotional zu dem, was sie letztendlich für das einzelne Individuum bedeuten. Zeigen unterschiedliche Schmerzarten in experimentellen Modellen wie auch im klinischen Erscheinungsbild viele Ähnlichkeiten oder gar Gemeinsamkeiten, so werden heute auf neurophysiologischer Ebene in Bezug auf die Pathophysiologie aber auch auf klinischer Ebene in Bezug auf die therapeutischen Interventionsmöglichkeiten, zwei maßgebliche Kategorien chronischer Schmerzen unterschieden. Schmerz ist nicht gleich Schmerz.

### 1.1.1 Nozizeptorschmerzen

Das nozizeptive Nervensystem vermittelt die sensorisch-epikritische Komponente, die Schmerz als eine Sinnesmodalität beschreibt. Der eigentlich ungenaue Begriff „Nozizeptorschmerz“ bezeichnet Schmerzen nach Gewebetraumen, bei denen die peripheren und zentralen Strukturen von Nozizeption und Schmerz intakt sind (abgeleitet vom lat. noxius = schädlich, verletzend)<sup>9</sup>. Eine exaktere Umschreibung wäre z.B. „nozizeptorvermittelte Schmerzen“, da Schmerzentstehung immer auch an die Verarbeitung im Gehirn gebunden ist<sup>10</sup>. Bei Nozizeptoren handelt es sich um spezifische Sinnesrezeptoren für noxische Stimuli, die in unterschiedlicher Form vorliegen und deren Erregung beim Menschen zur Schmerzempfindung führt. Nozizeptoren (auch: Nozisensoren) können unter anderem anhand ihrer Antworteigenschaften nach Stimulation klassifiziert werden. Sie liegen weitestgehend als so genannte "polymodale-Nozizeptoren" vor, die durch unterschiedliche Reize (mechanisch, termisch, chemisch) erregbar sind. Alle Nozizeptoren werden funktionell zu den langsam leitenden Afferenzen mit dünn myelinisierten A $\delta$ - (Gruppe III-) und unmyelinisierten C- (Gruppe IV-) Fasern gerechnet. Viele Nozizeptoren können durch noxische Reize (z.B. Entzündungsmediatoren) sensibilisiert werden, der Grad der Nozizeptorerregung geht aber wegen der modulierenden Funktion des Zentralnervensystems keineswegs immer mit dem Grad der Schmerzempfindung einher<sup>11</sup>. Nozizeptoren dienen der Schmerzperzeption und sollen das Zentralnervensystem über die Qualität unterschiedlicher Ereignisse (noxisch oder nicht-noxisch) informieren. Über afferente myelinisierte A $\delta$ -Fasern und unmyelinisierte C-Fasern, deren Zellkörper im Spinalganglion liegen, werden Schmerzreize zum Spinalnerven und über dessen hintere Wurzel zum Hinterhorn des Rückenmarks geleitet. Hier beginnt die zentralnervöse Verarbeitung der Schmerzinformation. Je nach geschädigter Struktur werden Nozizeptorschmerzen gemeinhin noch einmal in somatische (z.B. Weichteil- bzw. Knochenschmerz) und viszerale Schmerzen (z.B. Herz, GI-Trakt) unterschieden. Sagt man diesen

Schmerzformen auch unterschiedliche Charakteristika nach, so sind sie allein aufgrund ihrer Symptomatik nicht sicher zu diagnostizieren, da es meist zu unterschiedlichen Ausprägungen sich zum Teil überlappender Symptome kommt (ein typisches Beispiel ist der Myokardinfarkt). Werden „Nozizeptorschmerzen“ kausal am peripheren nozizeptiven Neuron behandelt, können diese Veränderungen auch nach längerer Dauer reversibel sein. Dies entspricht der allgemeinen Erfahrung, dass Schmerzen mit einsetzender Heilung schwächer werden und vergehen.

### 1.1.2 Neuropathische Schmerzen

Wenn das Nervensystem selbst an der Ursache von Schmerzen beteiligt ist, spricht man gemeinhin von neuropathischen Schmerzen (NeP). Es sind damit Schmerzen, die nach Schädigungen zentraler oder peripherer schmerzleitender/schmerzverarbeitender Systeme entstehen<sup>12-14</sup>.

#### Tabelle 1

#### Symptome neuropathischer Schmerzen

Aus: Freyhagen<sup>15</sup>

<p><b>Negative sensorische Phänomene</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausfall einer sensorischen Qualität</li> <li>- Je nach dem betroffenen System Hypästhesie, Hypalgesie, Thermhypästhesie, Pallhypästhesie etc.</li> <li>- Unangenehm, aber nicht schmerzhaft</li> </ul> <p><b>Positive sensorische Phänomene</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Parästhesien (Kribbel-, Ameisenlaufen)</li> <li>- Dysästhesien (unangenehme Parästhesien)</li> <li>- Spontane Schmerzen (brennende Dauerschmerzen, einschließende Schmerzattacken)</li> <li>- Evozierte Schmerzen (Hyperalgesie, Allodynie)</li> </ul> <p><b>Parästhesien und Dysästhesien</b> Typisch bei Polyneuropathien</p> <p><b>Spontanschmerzen (brennende Dauerschmerzen, einschließende Attacken)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Häufigstes Symptom bei allen neuropathischen Schmerzen</li> <li>- Meist brennenden Dauerschmerzen, oberflächlich lokalisiert</li> <li>- Häufig einschließende Attacken von Sekundendauer</li> </ul> <p><b>Evozierte Schmerzen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Allodynie: ein normalerweise nicht schmerzhafter Reiz löst Schmerz aus</li> <li>- Hyperalgesie: ein bereits leichtschmerzhafter Reiz löst intensiveren Schmerz aus</li> </ul>	<p>Durch die IASP werden neuropathische Schmerzen definiert als „hervorgerufen oder verursacht durch eine primäre Läsion oder Funktionsstörung im Nervensystem“. Als Folge von Verletzungen oder Funktionsstörungen können sich periphere wie zentrale afferente Neurone biochemisch, morphologisch und physiologisch verändern. Die Phänomenologie der Schmerzen ändert sich im zeitlichen Verlauf und damit auch die der sensorischen, affektiven sowie der motorischen (somatischen, vegetativen) Komponenten des Schmerzes. Die meisten Hypothesen bezüglich der Pathophysiologie neuropathischer Schmerzen basieren auf experimentellen Arbeiten am Tiermodell. Diese Arbeiten skizzieren eine Vielzahl teilweise von einander unabhängiger pathophysiologischer Mechanismen sowohl im peripheren wie auch im zentralen Nervensystem. Die Übersetzung neuropathischer Mechanismen in klinisch fassbare Krankheitszeichen und Symptome (Tab. 1.) ist jedoch nicht immer sicher möglich, da unterschiedliche Pathomechanismen zum gleichen</p>
---	---

Beschwerdebild führen können, andererseits Patienten trotz gleicher Grunderkrankung eine oftmals völlig unterschiedliche Symptomatologie entwickeln. Aus diesem Grund sollen hier nur einige wenige Mechanismen kurz diskutiert werden.

Verletzungen, Noxen oder Entzündungen können über molekulare und zelluläre Veränderungen peripherer Nozizeptorafferenzen zu Sensitivierungsvorgängen führen, die unter anderem eine pathologische Spontanaktivität primär afferenter Neurone und daraus resultierende Spontanschmerzen zur Folge haben. Über die erhöhte Expression von messenger RNA für z.B. spannungsabhängige Natrium-Kanäle am Ort der ektopen Impulstehung sowie in den Neuronen des Spinalganglions kann es zur Erniedrigung des Membranpotentials und damit zur Unterhaltung von Spontanaktivität kommen<sup>16-18</sup>. Nervenverletzungen induzieren unter anderem die Hochregulierung verschiedener Rezeptorproteine, die wiederum z.B. zur Neuexpression von Vanilloidrezeptoren (TRPV1) auf intakten Schmerzfasern (C- und A-Fasern) oder auch in verletzten sensorischen Ganglienzellen des Rückenmarks (DRG) führen können<sup>19</sup>. TRPV1-Rezeptoren agieren physiologischerweise als eine Art molekulares Thermometer, da sie den Nozizeptor aktivieren, wenn die Temperatur des Stimulus 43°C überschreitet. Somit können derartige Veränderungen unter anderem zur Symptomatik der Hitzehyperalgesie beitragen. Weiterhin kann eine mechanische Nervenläsion die Aussprossung sympathischer postganglionärer Fasern im Spinalganglion induzieren mit der Folge, dass eine funktionelle Kopplung zwischen sympathischen und afferenten, meist nozizeptiven Neuronen am Ort der Nervenläsion, entsteht (cross talk). Nervenläsionen ziehen häufig Entzündungsmechanismen nach sich, die verbunden sind mit der Freisetzung unterschiedlicher proinflammatorischer Zytokine unter anderem aus aktivierten Makrophagen, die wiederum zu ektopter Aktivität in primär afferenten Neuronen führen können. Nach Verletzung peripherer Nerven konnte gezeigt werden, dass auch vermehrt Stickstoffmonoxid (NO) gebildet wird. Dies führt unter anderem zur Freisetzung von Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), im weiteren Verlauf zu einer Genexpression und zur Verstärkung der nozizeptiven Transmission in DRG-Zellen<sup>20-22</sup>. Starke Schmerzreize können die Nozizeption also auch im zentralen Nervensystem für lange Zeit unphysiologisch steigern. Offenbar führt eine starke Erregung von zentralen nozizeptiven "second-order" Neuronen im Hinterhorn des Rückenmarks zu einem deutlichen Kalziumanstieg, welcher im Verlauf Signaltransduktionswege aktiviert, die zu einer synaptischen Langzeitpotenzierung (LTP) führen können<sup>23, 24</sup>. Über zentrale spannungsabhängige Ca-Kanäle (multimere Proteinkomplexe, die den kontrollierten Einstrom von Ca<sup>++</sup>-Ionen in die Zelle ermöglichen), welche präsynaptisch an den Terminalen primär afferenter Nozizeptoren lokalisiert sind, kommt es zu einer erleichterten Ausschüttung exzitatorischer Neurotransmitter (z.B. Glutamat, Noradrenalin, Substanz P) und zum damit verbundenen Phänomen der zentralen Sensibilisierung. Die betroffenen Neurone sind übererregbar und beginnen auf afferente Nervenimpulse zu antworten, die normalerweise keine schmerzhaften Sensationen auslösen. LTP zwischen primär

afferenten C-Fasern und Projektionsneuronen in der Lamina I des Rückenmarks wurde unlängst als klassisches zelluläres Modell für Hyperalgesie beschrieben<sup>25</sup>, welche Stickstoffmonoxid-abhängig reguliert zu sein scheint. NO agiert als ein wesentlicher Vermittlungsfaktor nozizeptiver Transmission, dies unter anderem durch Aktivierung und/oder Verstärkung von LTP an Neurokinin-(NK1-)Rezeptor exprimierenden Projektionsneuronen in der Lamina I des Rückenmarks<sup>26</sup>. Obwohl es erste Evidenz dafür gibt, dass akuter und chronischer (pathologischer) Schmerz zumindest in Teilen unterschiedliche Neuronenpopulationen in unterschiedlichen Laminae im Hinterhorn des Rückenmarks involvieren, aus denen parallel aufsteigende Schmerzbahnen entstehen<sup>25, 27</sup>, ist dies für die unterschiedlichen Schmerztypen (nozizeptiv/neuropathisch) bis dato nicht gezeigt worden. Das zur Differenzierung der unterschiedlichen Schmerztypen verschiedene nozizeptive Projektionssysteme involviert sind, die in Folge zu einer unterschiedlichen Schmerzbewertung und völlig anderen Verhaltensmustern führen, ist zumindest eine mögliche Erklärung<sup>8</sup>.

Die beschriebenen plastischen Veränderungen im peripheren und zentralen Nervensystem können mit der Zeit irreversibel werden. Daher bestehen neuropathische Schmerzen typischerweise trotz Gewebeheilung fort<sup>18, 28-30</sup>. Diese Mechanismen lassen sich aber nicht nur auf der Ebene des Rückenmarks, sondern auch im somatosensorischen Kortex nachweisen. Mittels moderner bildgebender Verfahren (MEG, fMRI, PET) konnten tierexperimentell wie auch bei Patienten mit Phantomschmerzen, Komplexen Regionalen Schmerzsyndromen (CRPS) oder zentralen Schmerzsyndromen fundamentale funktionelle und strukturelle Veränderungen in unterschiedlichen Arealen des Gehirns identifiziert werden<sup>31-39</sup>. Der Homunkulus, die kortikale Repräsentation der Körperoberfläche, verändert sich durch chronischen Schmerz. Eine kortikale Reorganisation ist aber prinzipiell reversibel. Voraussetzung scheint allerdings zu sein, dass eine effektive Analgesie den weiteren nozizeptiven Input zum somatosensorischen Kortex unterdrückt<sup>13, 23, 40, 41</sup>.

### 1.1.3 Mixed Pain

Untersucht man einen chronischen Schmerzpatienten erscheint es verlockend, eine Schmerzklassifizierung gemäß der zugrunde liegenden Mechanismen (nozizeptiv oder neuropathisch) vorzunehmen. Darüber hinaus unterstreicht die derzeit weltweit verwendete Taxonomie diese Vorgehensweise. Erfahrene Kliniker wissen dagegen sehr wohl, dass diese Sicht eine zu starke Vereinfachung der Situation darstellt und sich Patienten in der täglichen Praxis zumeist mit einer Vielzahl unterschiedlicher Krankheitszeichen und Symptome präsentieren, die ein buntes Mischbild chronischer Schmerzen formen. Alle derzeit bekannten Schmerzmechanismen sind nicht notwendigerweise ein binäres Phänomen (vorhanden - nicht vorhanden). Sie können theoretisch in ihrer Bandbreite auch nur einen kleineren (oder größeren) Anteil zur

gesamten Ätiologie eines geklagten Schmerzbildes beitragen. Die Unterscheidung zwischen nozizeptiven und neuropathischen Schmerzen erscheint pathophysiologisch sinnvoll, wird aber klinisch verschiedenen Krankheitsbildern, bei denen bereits in der Frühphase gemischte Schmerzphänomene auftreten, nicht gerecht (z.B. Postnukleotomiesyndrom, CRPS). So hat sich gegenwärtig im klinischen Alltag zur Beschreibung einer Mischung aus nozizeptiven und neuropathischen Schmerzkomponenten der Begriff „mixed pain“ etabliert<sup>42, 43</sup>. Dabei ist der Begriff mixed pain generell nicht neu, sondern erlebt derzeit lediglich eine Renaissance. Ursprünglich eingeführt wurde der Terminus mixed pain bereits in den späten 70er Jahren zur Beschreibung verschiedener gemischter Schmerzzustände bei der studienabhängigen Patientenstratifizierung, wobei mixed pain zunächst eine sowohl organisch als auch psychogen bedingte Schmerzgenese innerhalb von Diagnose-Studien bezeichnete<sup>44</sup>. Die aktuell gebräuchliche Verwendung von mixed-pain wurde dann in den 90er Jahren zunächst in Untersuchungen zur Therapie von nicht Tumorbedingten, später dann auch bei Tumorschmerzen eingeführt<sup>45, 46</sup>. Dabei gilt es zu beachten, dass sich die Umschreibung mixed pain auf die Überlappung unterschiedlicher Pathomechanismen bei ein und derselben Erkrankung und nicht auf das Nebeneinander zweier unabhängig von einander auftretender Schmerzsyndrome bezieht. In wie weit dieses bis dato rein klinische Konzept aber auch ein eigenständiges pathophysiologisches Korrelat aufweist, ist derzeit völlig unklar. Zumindest theoretisch könnte ein polymodaler nozizeptiver Input auf dem Boden mehrerer gleichzeitig zugrunde liegender Pathomechanismen zu einem erheblich anderen Freisetzungsmuster („Cocktail“) unterschiedlicher Neurotransmitter und damit zu einer veränderten Systemantwort führen, als das durch einen einzelnen Pathomechanismus zu erwarten wäre. Somit könnte auch eine veränderte Sinneswahrnehmung und Bewertung der generierten aversiven Symptomatik die Folge sein. Demgegenüber steht eine Sichtweise die besagt, dass chronischer Schmerz per se mehr oder weniger neuropathisch ist. Es ist davon auszugehen, dass jedes nur lange genug andauernde Schmerzereignis immer auch zu einer Veränderung auf zentraler Ebene führt. Somit müsste die Frage nach „mixed pain“ letztlich dahin gehend gestellt werden, wie hoch der Anteil einer neuropathischen Schmerzkomponente am Gesamtgeschehen ist.

Ausgehend von tierexperimentellen Befunden haben in der letzten Zeit unter anderem Stickstoffmonoxid (NO) und proinflammatorische Zytokine (Interleukin 1, 6, und 10 sowie Tumor Nekrose-Faktor- $\alpha$ ) die Aufmerksamkeit von Schmerz- und Entzündungsforschern geweckt, da diese an der Induktion und Verstärkung neuropathischer wie auch entzündlicher (nozizeptiver) Schmerzen beteiligt sind, teilweise hier sogar eine Schlüsselrolle einnehmen<sup>21, 26, 47-50</sup>. Wie sich diese Botenstoffe aber in Abhängigkeit vom Schmerztyp und der Schmerzstärke verhalten, ist derzeit unklar.

Dies führte zu der Frage, ob bei chronischen Schmerzpatienten die Serumspiegel von NO (bzw. den primären Abbauprodukten Nitrat und Nitrit) und von unterschiedlichen Zytokinen (Granulozyten-Makrophagen koloniestimulierender Faktor, Interleukin-(IL-)1, IL-6, IL-8, Tumornekrosefaktor- $\alpha$ , Interferon- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-5 und IL-10) mit der Schmerzquantität und/oder dem zugrunde liegenden klinischen Schmerztyp (nozizeptiv vs. neuropathisch vs. mixed pain) korrelieren. Daraufhin wurden Plasmaproben von 94 chronischen Schmerzpatienten analysiert (Publikation Nr. 1).

Viel diskutiert wird der Terminus mixed pain insbesondere auch im Zusammenhang mit chronischen Rückenschmerzen<sup>51, 52</sup>, bei denen ein solches Konzept valide erscheint. Ob neuropathische Schmerzkomponenten bei chronischen Rückenschmerzpatienten überhaupt eine Rolle spielen, und wenn ja, in welcher Häufigkeit, ist lediglich verschiedenen Schätzungen und Einzelfallberichten zu entnehmen.

Daraus resultierte zunächst eine Pilotstudie an 883 chronischen Rückenschmerzpatienten, bei denen anhand gesicherter erhobener Befunde und Angaben der Patienten die Prävalenz neuropathischer Schmerzkomponenten untersucht wurde. Zugleich galt es in Hinblick auf eine geplante Folgestudie, die Praktikabilität und Validität von Handheld-Computern (Personal Digital Assistants =PDA) für die Datenerhebung in diesem Patientenkollektiv zu überprüfen (Publikation Nr. 2).

Eine weitere Differenzierung ist aber nicht nur aus pathophysiologischen Erwägungen von entscheidender Bedeutung, sondern sie hat auch direkte Therapierelevanz, da neuropathische Schmerzkomponenten im Gegensatz zu nozizeptiven Schmerzkomponenten einer grundsätzlich anderen Pharmakotherapie bedürfen<sup>28, 30, 53, 54</sup>.

## 1.2. Epidemiologie neuropathischer Schmerzen

Es sind derzeit weltweit nur wenige Daten verfügbar, die sich mit der Prävalenz (Anzahl der erkrankten Individuen in einer betrachteten Population) neuropathischer Schmerzen auseinandersetzen. Aber es ist generell davon auszugehen, dass die Häufigkeit dieser Erkrankungen immer noch deutlich unterschätzt wird<sup>55-62</sup>. Zukünftig ist damit zu rechnen, dass aufgrund der steigenden Lebenserwartung sowie immer längeren Überlebensraten von Erkrankungen die eng mit NeP assoziiert sind (z.B. Diabetes mellitus, Tumorerkrankungen, HIV), die Diagnosen neuropathischer Schmerzsyndrome an Häufigkeit zunehmen<sup>55</sup>. Schätzungen zufolge ist davon auszugehen, dass bereits ca. 40% aller Patienten in spezialisierten Schmerzzambulanzen und Schmerzkliniken an neuropathischen Schmerzkomponenten leiden<sup>29, 30, 63</sup>. Wie häufig es de facto zum Auftreten neuropathischer Schmerzkomponenten bei chronischen Schmerzpatienten kommt, wurde aber bis heute nicht systematisch untersucht. Auch ist es unklar, wie oft es zu Mischbildern unterschiedlicher Schmerzformen bei einzelnen Erkrankungen kommt,

wobei davon auszugehen ist, das insbesondere Tumorschmerzpatienten und Rückenschmerzpatienten vielfach an einer „mixed pain“ Symptomatik leiden. In einer Pilotstudie wurde bei 883 chronischen Rückenschmerzpatienten anhand gesicherter klinischer Befunde und Angaben der Patienten die Prävalenz neuropathischer Schmerzkomponenten untersucht. Zugleich wurde die Praktikabilität und Validität von Handheld-Computern (Personal Digital Assistants =PDA) für die Datenerhebung in diesem Patientenkollektiv überprüft (Publikation Nr. 2). Das Problem, keine ausreichend repräsentativen Daten erheben zu können, liegt vor allem auch in der Schwierigkeit vieler Ärzte, neuropathische Schmerzkomponenten überhaupt (sicher) zu erkennen. Insbesondere „Nicht-Spezialisten“ fällt die Diagnostik schwer, zumal sie vielfach davon ausgehen, dass hierzu profunde neurologische Kenntnisse erforderlich seien und deshalb z.B. simple verfügbare „Bedside-Tests“ erst gar nicht zur Anwendung kommen. Seit Jahren gibt es daher weltweite Bestrebungen, einen einfachen Fragebogen als Suchtest im Rahmen einer Vorfelddiagnostik (Screening) für NeP zu entwickeln. Bis heute konnte sich jedoch keines der verfügbaren Instrumentarien als Goldstandard etablieren. Als Hauptgrund ist anzunehmen, das für alle verfügbaren Screening-Tools neben der Befragung auch immer eine ärztliche (meist neurologische) Untersuchung der Patienten notwendig ist. Darüber hinaus sind die erhältlichen Fragebögen zu kompliziert oder zeitintensiv, bzw. weisen eine zu geringe Sensitivität (Richtigpositiv-Rate) und Spezifität (Richtignegativ-Rate) auf<sup>64-67</sup>. In deutscher Sprache ist derzeit kein spezifischer Fragebogen für NeP übersetzt und validiert. Um in einfacher und zuverlässiger Weise (d.h. nur mit Hilfe von Patientenangaben ohne vorgeschaltete Untersuchung bei zugleich ausreichend hoher Sensitivität und Spezifität) auf das Vorliegen neuropathischer Schmerzkomponenten screenen zu können, erscheint daher die Neuentwicklung und Validierung eines adäquaten Instrumentariums unerlässlich. Es sollte besonders von „Nicht-Spezialisten“ als einfaches Hilfsmittel in der täglichen Routine genutzt werden können und darüber hinaus praktikabel genug sein, um es im Kontext wissenschaftlicher Studien zu verwenden. Ein solches Screening-Instrument auf NeP könnte neben der Untersuchung von Prävalenzen (z.B. in der Allgemeinbevölkerung oder innerhalb bestimmter Krankheitsgruppen) vor allem auch zu Gruppenvergleichen dienen. Da regelmäßig angenommen wird, das neuropathische Schmerzen ungleich gravierendere Auswirkungen auf Patienten haben als andere bekannte Schmerzformen<sup>29, 30, 68-70</sup>, es aber bis heute keine publizierten Daten gibt, die diese These eindeutig belegen, ist insbesondere diese Frage von großer klinischer Relevanz.

Um sich diesem Problem möglichst exakt zu nähern, wurde ein Screeningfragebogen auf NeP entwickelt (painDETECT-Questionnaire = PD-Q) und in einer multizentrischen Studie validiert. Mittels PD-Q wurde dann bei 8.000 chronischen Rückenschmerzpatienten analysiert, wie hoch die Prävalenz der unterschiedlichen Schmerzkomponenten innerhalb dieser Krankheitsgruppe ist. Anhand weiterer validierter Erhebungsinstrumentarien konnten zudem unterschiedliche Determinanten wie Schmerzquantität- und -qualität, Funktionalität, Komorbiditäten, Lebensqualitätsmerkmale sowie die Inanspruchnahme von Gesundheitseinrichtungen im direkten Gruppenvergleich analysiert werden (Publikation Nr. 3).

### 1.3 Pharmakotherapie neuropathischer Schmerzen

NeP ist kein gewöhnlicher Schmerz. Übliche Pharmaka wirken häufig nur unzulänglich oder gar nicht und bis heute sind nur wenige effektive und gut verträgliche Medikamente auf dem Markt verfügbar<sup>30, 53, 71</sup>. Auf der Grundlage der verfügbaren kontrollierten Studien wird gegenwärtig eine pharmakologische Basistherapie empfohlen, die sich auf den Einsatz von vier Substanzklassen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen stützt: Antidepressiva, Antikonvulsiva mit Wirkung auf neuronale Kalziumkanäle, Antikonvulsiva mit Wirkung auf neuronale Natriumkanäle sowie auf langwirksame Opioide<sup>30, 71</sup> (Abb.2). Hier gilt es unter Berücksichtigung der klinisch-ätiologischen Klassifikation des zugrunde liegenden Krankheitsbildes (Tab. 2) bzw. nach dem Ort der Läsion (Tab. 3) und der begleitenden Komorbiditäten die richtige Auswahl der Substanzen zu treffen.

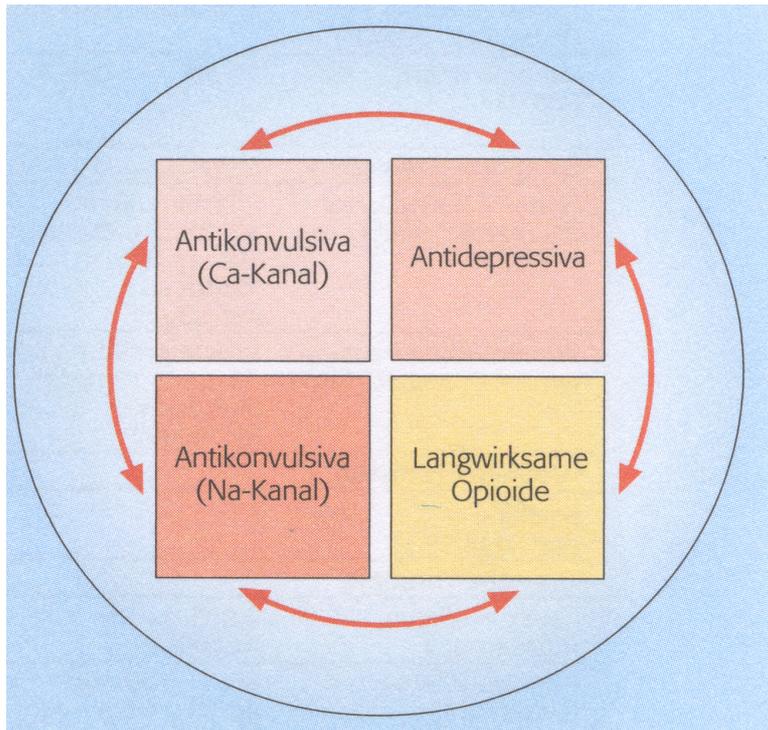
Die teilweise schlechten Therapieergebnisse führten jedoch zu der Frage, ob nicht eine neue, andere Strategie, Schmerzen nach den zugrunde liegenden Pathomechanismen zu klassifizieren, besser geeignet wäre, um in Zukunft wirksamere Therapiemöglichkeiten für jeden einzelnen Patienten zu finden. Wäre man in der Lage auf dem Boden einer präzisen klinischen Phänotypisierung einzelnen Pathomechanismen wirkungsvolle Pharmaka entgegen zu setzen, sollte im Idealfall eine Mechanismusorientierte Kausalbehandlung (mechanism based therapy)<sup>13, 18, 72</sup> und damit eine deutlich optimierte Therapie möglich sein. Die Übertragung dieses Ansatzes in die tägliche Routine ist aber in Ermangelung valider Instrumentarien zur Diagnostik neuropathischer Schmerzen und der Schwierigkeit, Symptome mit Pathomechanismen überhaupt sicher korrelieren zu können, problematisch. Daher ist neben der Implementierung neuer diagnostischer Methoden vor allem die Entwicklung moderner zielgerichteter Pharmaka ein rationaler und überzeugender Weg, die Therapie neuropathischer Schmerzen zukünftig zu verbessern. Diesbezüglich erscheinen vor allem moderne Antidepressiva und Antikonvulsiva viel versprechend zu sein. Im Wesentlichen steht neben dem analgetischen Effekt deren positive Wirkung auf unterschiedliche Komorbiditäten (z.B. Schlafstörungen, Angst, Depression) sowie ihre meist verbesserte Verträglichkeit im Vordergrund (Abb.2.).

**Tabelle 2 Klinisch-ätiologische Einteilung neuropathischer Schmerzsyndrome**Aus: Freyhagen, Baron, 2006<sup>30</sup>

<b>Periphere fokale schmerzhaftes Neuropathien</b>	
•	Engpasssyndrome
•	Chronische Radikulopathien
•	Plexusläsionen
•	Postdisketomiesyndrom
•	Posttraumatische Neuropathie (Territoriales neuropathisches Schmerzsyndrom)
•	Komplexe Regionale Schmerzsyndrome = CRPS Typ I + II (Sympathische Reflexdystrophie / M. Sudeck -Kausalgie)
•	Phantomschmerz - Stumpfschmerz
•	Akuter Herpes Zoster - Postzosterische Neuralgie
•	Trigeminus-Neuralgie
•	Diabetische Mononeuropathie
•	Ischämische Neuropathie
•	Polyarteriitis nodosa
•	Neuralgische Schulteramyotrophie
<b>Periphere generalisierte schmerzhaftes Neuropathien (Polyneuropathien)</b>	
•	Diabetes mellitus
•	Alkohol
•	Amyloidose
•	Multipl. Myelom
•	AIDS-Neuropathie
•	Hypothyreose
•	Dominant erbliche sensorische Neuropathie
•	Guillain-Barré-Syndrom (kurzzeitiger Muskelschmerz)
•	Morbus Fabry
•	Bannwarth-Syndrom (Borrelien-Infektion)
•	Vitamin B-Mangel
•	Toxisch: <i>Chemotherapeutika, antiretrovirale Substanzen, Cyclosporin, FK 506, Thalidomid, Phenytoin, Chloramphenicol, Metronidazol, Gold, Arsen, Thallium, etc.</i>
<b>Zentrale neuropathische Schmerzsyndrome</b>	
•	Multiple Sklerose
•	Hirnfarkt (insbesonder Thalamus, Hirnstamm)
•	Querschnittsläsion
•	Parkinson-Syndrom
•	Plexusausriss
•	Syringomyelie

**Tabelle 3 Einteilung neuropathischer Schmerzsyndrome nach Läsionsort (Beispiele)**Aus: Freyhagen, Baron, 2006<sup>30</sup>

<b>Periphere Nerven</b>	Mononeuropathien, Engpass-Syndrome Polyneuropathien Plexusläsionen CRPS I und II
<b>Periphere Hirnnerven</b>	Neuralgien (z.B. Trigeminusneuralgie) Neuropathien
<b>Radikulär (peripher)</b>	Wurzelkompressionssyndrome Radikulitis, Ganglionitis Postzosterische Neuralgie
<b>Spinal (zentral)</b>	Trauma Syringomyelie
<b>Zerebral (zentral)</b>	Hirnfarkte, Multiple Sklerose

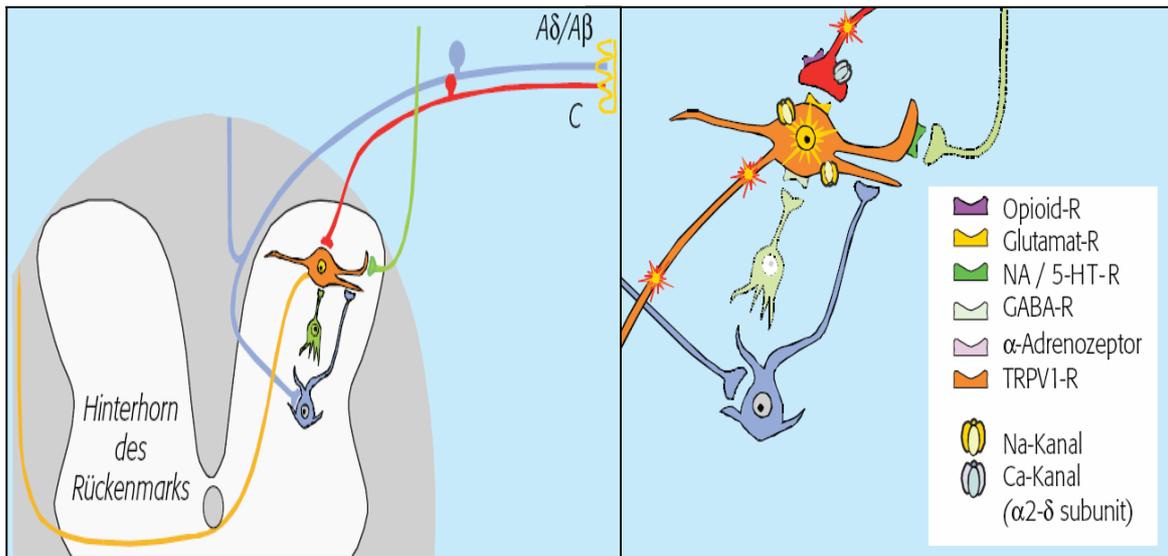


**Abb 2 Schematische Darstellung der medikamentösen Basistherapie neuropathischer Schmerzen**

Aus: Freyhagen, Baron, 2006<sup>30</sup>

### 1.3.1 Moderne Antidepressiva

Einen kausalen Wirkansatz in der Therapie neuropathischer Schmerzsyndrome sollen Antidepressiva vermitteln. Die Frage, weshalb sie unabhängig von ihrer antidepressiven Wirkung auch eine eigenständige analgetische Wirkung besitzen, entzieht sich aufgrund der Komplexität im Zusammenspiel der unterschiedlichsten Neurotransmitter im Zentralnervensystem derzeit noch einer umfassenden Antwort. Ein entscheidender Mechanismus scheint aber die Aktivierung des körpereigenen „Schmerzhemmsystems“ im Bereich des Hirnstamms und der deszendierenden inhibitorischen Bahnen zu sein<sup>18, 73-79</sup>. Für die Antinozizeption sind unter anderem die inhibitorischen Einflüsse der Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin auf die spinale Hinterhornzelle von wesentlicher Bedeutung (Abb. 3)<sup>80, 81</sup>. Eine aktuelle systematische Cochrane-Analyse<sup>82</sup> zur Wirksamkeit und Sicherheit von Antidepressiva bei neuropathischen Schmerzen untersuchte 50 Studien mit 2515 Patienten (Zeitfenster: 1966 –2003) und kalkulierte jeweils die Number-Needed-to-Treat (NNT= Die Anzahl der notwendigen Behandlungen die angibt, wie viele Patienten behandelt werden müssen, um bei einem Patienten eine Schmerzreduktion um 50% vom Ausgangswert zu erreichen), die Number Needed to Harm (NNH= die Anzahl der Patienten, die behandelt werden müssen, damit einer eine echte substanzbedingte Nebenwirkung erlebt) sowie das Relative Risiko (RR) für den Einsatz von Antidepressiva.



**Abb. 3** Spinothalamische Projektionsneurone vom WDR-Typ (wide dynamic range = oranges Neuron) erhalten direkten synaptischen Einfluss von nozizeptiven C-Fasern und multisynaptischen Einfluss von A-β und A-δ Fasern (blaues Neuronensystem). Eine pathologische Ruheaktivität in afferenten C-Afferenzen (rot) kann zu einer zentralen Sensibilisierung der sekundären afferenten Hinterhornneurone (Stern im orangenen Neuron) führen und somit zu einer Umwandlung der funktionell wirksamen synaptischen Strukturen im Hinterhorn. Dadurch können Impulse aus niederschweligen A-β und A-δ Fasern konsekutiv z.B. zentrale nozizeptive Neurone aktivieren. Das nozizeptive System im Rückenmark steht physiologischerweise unter einer ständigen inhibitorischen Kontrolle. Diese körpereigene Schmerzhemmung wird u.a. über absteigende Bahnen (grüne absteigende Endigung) aus dem Hirnstamm (z.B. aus dem periaquäduktalen Grau) vermittelt. Diese können u.a. mittels der Neurotransmitter Noradrenalin und Serotonin die Aktivität in nozizeptiven Hinterhornneuronen hemmen, ebenso wie GABAerge Interneurone (grünes Neuron) eine tonische Inhibition im Hinterhorn ausüben. Chronische nozizeptive Aktivität kann einen Funktionsverlust und sogar eine Degeneration dieser inhibitorischen Systeme bewirken und zu einer unbeeinträchtigten Transmission nozizeptiver Impulse führen. [R= Rezeptor; TRPV1= Vanilloid-Rezeptor; NA= Noradrenalin; 5-HT= Serotonin; GABA= Gamma-Aminobuttersäure]

**Aus: Freyhagen, Baron, 2006**<sup>30</sup> (Teile der Abbildungen sind aus der Arbeit<sup>18</sup> entnommen und modifiziert)

Trizyklische Antidepressiva zeigten sich dabei als effektive Substanzen zur Behandlung neuropathischer Schmerzen. So ergab sich für Amitriptylin eine NNT von 2 (95% CI 1.7-2.5), eine NNH für schwerwiegende Nebenwirkungen die zum Studienabbruch führten von 16 (95% CI: 10-45) und eine NNH für leichtere Nebenwirkungen von 4.6 (95% CI 3.3-6.7). Insgesamt müssen die vorliegenden Ergebnisse von rein selektiven Serotonin- oder Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern als wenig erfolgreich bewertet werden und beide Substanzklassen sind nach klinischen Erfahrungen und EBM-Kriterien einer kombinierten „Re-Uptake-Hemmung“ hinsichtlich der analgetischen Wirkung unterlegen<sup>81, 82</sup>. Zunehmend rückt daher die Verwendung von besser verträglichen, dual wirksamen, so genannten „modernen“ Antidepressiva in den Fokus des Interesses.

Daher wurde zunächst das moderne noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressivum Mirtazapin bei chronischen Schmerzpatienten mit begleitender Depression auf seine schmerzreduzierende Wirkung untersucht (Publikation 4). In einer tierexperimentellen Folgestudie wurde daraufhin analysiert, ob sich aus der Verwendung der beiden nicht auf dem Markt verfügbaren Enantiomere der als Razemat vorliegenden Substanz möglicherweise Vorteile in Hinblick auf ihre analgetische Potenz ergeben (Publikation 5).

### 1.3.2 Moderne Antikonvulsiva

Seit Jahrzehnten ist bekannt, dass Antikonvulsiva (Antiepileptika) als zentral krampflösende bzw. krampfverhindernde Substanzen nicht nur bei Epilepsie, sondern auch bei NeP hilfreich sind. Viele ähnliche Phänomene, wie sie in Epilepsie- und neuropathischen Schmerzmodellen beobachtet wurden, rechtfertigen die pathophysiologische Rationale, diese Substanzen bei NeP therapeutisch zu verwenden. Nach den Barbituraten waren die Natriumkanalblocker Carbamazepin und Phenytoin die ersten Vertreter dieser Klasse, die aber nur in wenigen klinischen Studien und an einer kleinen Patientenzahl untersucht wurden. Schwere Nebenwirkungen und Unverträglichkeitsreaktionen führten trotz teilweise guter Therapieerfolge dieser Substanzen im Verlauf der letzten Jahrzehnte zur Entwicklung neuerer Antikonvulsiva mit potentiell besserer Verträglichkeit und geringerem Interaktionspotential. Eine entscheidende Verbesserung konnte 1995 vor allem durch die Markteinführung des ersten Kalzium-Kanal-Modulators Gabapentin erzielt werden. Bei neuropathischen Schmerzzuständen und bestimmten Anfallsleiden (z.B. partielle Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung) erfolgt nach Depolarisierung der Zellenmembran ein verstärkter Kalziumeinstrom in das präsynaptische Neuron<sup>18, 83-85</sup>. Dies hat zur Folge, dass in erhöhtem Ausmaß exzitatorische Neurotransmitter in den synaptischen Spalt ausgeschüttet werden. Über eine Modulation des Kalziumkanals mit Verminderung des Kalziumeinstroms auf ein physiologisches Maß vermittelt auch die neue Substanz Pregabalin seine Wirkung. Pregabalin bindet selektiv und mit hoher Affinität an die präsynaptisch lokalisierten  $\alpha_2$ -delta-Untereinheiten spannungsabhängiger Kalziumkanäle auf Nervenzellmembranen und moduliert den Kalziumstrom in die Nervenzelle. Dadurch wird bei neuronalen Übererregungszuständen der Kalziumeinstrom in die Neurone reduziert und die Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter, wie beispielsweise Glutamat, Noradrenalin und Substanz P, vermindert. Dies bewirkt vermutlich seine analgetischen, antikonvulsiven und anxiolytischen Eigenschaften.

Auf dieser Grundlage wurde untersucht, ob das neue Antikonvulsivum Pregabalin bei NeP auf dem Boden einer diabetischen Polyneuropathie oder postzosterischen Neuralgie analgetisch wirksam ist und ob sich unterschiedliche Dosierungsschemata in Wirksamkeit und Verträglichkeit unterscheiden (Publikation 6). Darüber hinaus wurde analysiert, in welchem Zeitraum mit einem Wirkbeginn der neuen Substanz Pregabalin zu rechnen ist (Publikation 7).

### 1.3.2 Zusammenfassung der Untersuchungsziele

Der Differenzierung zwischen neuropathischen und nozizeptiven Schmerzen liegt derzeit noch immer ein weitgehend mechanistisches Verständnis von Schmerzentstehung zugrunde. Die Klassifikation neuropathischer Schmerzen beruht unter anderem auf einer Einteilung nach der Krankheitsentität, der Beschreibung der anatomischen Verteilung sowie dem Nachweis pathohistologischer Veränderungen. Klinisch ergänzen sich neuropathische und nozizeptive Schmerzkomponenten jedoch vielfach zum Gesamtbeschwerdebild eines betroffenen Patienten (mixed pain), auch wenn sich diese individuell und in unterschiedlichem Ausmaß ausprägen können. Ein typisches Beispiel sind Patienten mit chronischen Rückenschmerzen. Wie häufig diese Patienten an NeP leiden und ob es über die klinische Symptomatologie hinaus andere substantielle Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne neuropathische Schmerzkomponente gibt, ist vor allem auch in Ermangelung valider Instrumentarien zur Diagnostik nicht systematisch untersucht. Die (Weiter)Entwicklung neuer diagnostischer Methoden und moderner zielgerichteter Therapeutika scheint daher ein aussichtsreicher Weg zu sein, das Wissen um neuropathische Schmerzen und damit zugleich die Versorgung der betroffenen Schmerzpatienten zu verbessern. Folgende Fragen und Aspekte bezogen auf NeP wurden unter anderem daher näher untersucht:

1. Lassen sich im Plasma chronischer Schmerzpatienten Unterschiede in den Profilen von Stickstoffmonoxid und verschiedener Zytokine in Bezug auf den Schmerztyp (nozizeptiv vs. neuropathisch vs. mixed pain) und/oder die Schmerzstärke nachweisen?
2. Ist das Auftreten neuropathischer Schmerzkomponenten bei chronischen Rückenschmerzpatienten ein substantielles Problem und wenn ja, wie hoch ist die Prävalenz neuropathischer Schmerzkomponenten innerhalb dieser Krankheitsgruppe?
3. Lässt sich als Suchtest im Rahmen einer Vorfelddiagnostik für NeP ein Fragebogen entwickeln, der in einfacher und zuverlässiger Weise (d.h. nur mit Hilfe von Patientenangaben ohne vorgeschaltete Untersuchung bei zugleich ausreichend hoher Sensitivität und Spezifität) in der täglichen Routine sowie auch im Kontext wissenschaftlicher Studien verwendet werden kann?

4. In welchen klinischen und epidemiologischen Merkmalen unterscheiden sich Patienten mit neuropathischen- von Patienten mit nozizeptiven Schmerzen?
  
5. Wirkt das moderne duale Antidepressivum Mirtazapin bei chronischen Schmerzpatienten mit begleitender depressiver Erkrankung analgetisch und gibt es Wirkunterschiede zwischen verschiedenen Schmerzformen?
  
6. Ergeben sich im Tierexperiment aus der Verwendung der beiden Mirtazapin-Enantiomere (der als Razemat vorliegenden Substanz) Vorteile in Hinblick auf deren analgetische Potenz und Verträglichkeit?
  
7. Wirkt das neue Antikonvulsivum Pregabalin bei NeP analgetisch, gibt es ein optimales Dosierungsschema und in welchem Zeitraum ist mit seinem Wirkbeginn zu rechnen?

## 2. VERWENDETE METHODEN

Die in den vorgelegten Originalarbeiten verwendeten Methoden werden im folgenden stichwortartig aufgelistet. Sämtliche Techniken, Testsysteme (Ausnahme: QST) und Erhebungsinstrumentarien finden sich in den Publikationen (1-7) ausführlich beschrieben.

### 2.1 Biochemische Methoden

- Indirekte Stickstoffmonoxid (NO)-Bestimmung über dessen stabile Endprodukte Nitrit und Nitrat
- Microsphere array Technik zur Bestimmung der Plasma Zytokin Spiegel von GM-CSF, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-5 und IL-10

### 2.2 Validierte Erhebungsinstrumentarien

- Selbsteinschätzungsskalen zur Beurteilung von Schmerzen (Numerische Rating-Skala [NRS] ; Visuelle Analogskala [VAS]; Smiley-Skala; Short-Form McGill Pain Questionnaire [SF-MPQ])
- Skala zur Beurteilung von Schmerzintensität und Beeinträchtigung (Von Korff Skala)
- Skala für die Funktionsbewertung der Wirbelsäule (Hannover Functional Ability Questionnaire [FFbH-R Deutsche Version])
- Medical Outcomes Study Schlaf Skala (MOS-Deutsche Version)
- Skala zur Diagnostik von Depression, Panik- und Angststörungen (Patient Health Questionnaire, PHQ-9 [Gesundheitsfragebogen für Patienten - Deutsche Version])
- Skalen zur Einschätzung der Veränderung des klinischen Gesamtzustands durch den Arzt (Clinical Global Impression of Change scale [CGIC]) und durch den Patienten (Patient Global Impression of Change [PGIC]).

### 2.3 Physiologische- und tierexperimentelle Methoden

- Männliche Wistar-Ratten
- Verhaltensbeobachtungen an Wistar-Ratten
- Intrathekale Katheter Implantation an Wistar-Ratten
- Kontrollsektionen mit Laminektomie zur Untersuchung der intrathekalen Katheterlage

### 2.4 Technische Systeme

- Personal Digital Assistants (Sony Clié device [PDG-SJ22/E] und Palm Tungsten E [OS 5.4])
- 12-Kanal Elektrokardiogramm (Hellige, EK 512 E)
- Plantar Tester (Hargreaves Test) zur nozizeptiven Verhaltensbeobachtung (Hugo Basile Inc., Italy)
- Thermal Sensory Analyzer zur quantitativen sensorischen Testung (QST) (TSA, Medoc, Israel)

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1 Korrelation von NO und proinflammatorischen Zytokinen mit der Schmerzintensität

Die Konzentration proinflammatorischer Zytokine sowie von Stickstoffmonoxid im Plasma von 94 chronisch schmerzkranken Patienten korrelierte mit der mittels numerischer Rating-Skala (0 = kein Schmerz bis 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz) erhobenen durchschnittlichen Schmerzstärke der letzten 24 Stunden (siehe Publikation Nr. 1 im Anhang). Patienten mit leichten Schmerzen (NRS 1-3) zeigten signifikant erhöhte Werte von IL-6 ( $p < 0.0045$ ) im Vergleich zu gesunden Kontrollen. IL-6 fand sich ebenfalls in den Patientengruppen mit mäßigen (NRS 4-6) und starken Schmerzen (NRS 7-10) signifikant erhöht. In der NRS-Gruppe 7-10 zeigten die Serumkonzentrationen von IL-1, IL-2, IL-4, und TNF- $\alpha$  eine eindeutige Erhöhung, diese Werte verfehlten aber aufgrund des adjustierten Signifikanzniveaus auf  $p < 0.0045$  statistische Signifikanz (siehe Tab. 4). Im Gruppenvergleich von Patienten mit leichten und starken Schmerzen zeigte sich ein deutlicher Anstieg der Serumkonzentrationen von IL-1, IL-2, IL-4, und TNF- $\alpha$  in der Gruppe NRS 7-10, wobei alle Werte dieser Zytokine in der Gruppe NRS 1-3 unterhalb der Nachweisgrenze blieben. Vergleiche der Patientengruppe mit mäßigen Schmerzen ergab keine signifikanten Unterschiede zu Patienten mit leichten und/oder starken Schmerzen.

**Tabelle 4** Plasmaspiegel verschiedener Zytokine und von Nitrat/Nitrit bei chronischen Schmerzpatienten in Korrelation zur Schmerzstärke

	Sensitivity	Controls	Light pain (NRS 1-3)	Moderate pain (NRS 4-6)	Severe pain (NRS 7-10)	Statistics U-test
Number (n = )		6	25	35	34	Asymptotic significance
GM – CSF	15	1.07 ± 2.60	2.05 ± 6.10	5.17 ± 11.1	1.68 ± 2.53	
IL - 1 $\beta$	15	1.06 ± 2.59	0.74 ± 1.79	5.09 ± 14.22	22.0 ± 93.3 †	* $p < 0.045$
IL – 6	3	1.82 ± 1.41	10.4 ± 11.5 *	11.7 ± 13.1 *	15.9 ± 25.8 *	vs controls
IL – 8	3	4.98 ± 0.42	6.39 ± 3.57	7.28 ± 5.84	7.67 ± 5.70	‡ $p < 0.05$
TNF – $\alpha$	10	5.2 ± 0.0	2.97 ± 1.05	6.09 ± 7.15	52.4 ± 255.5 †	vs controls
IFN - $\gamma$	5	3.23 ± 2.28	2.58 ± 2.67	2.94 ± 2.82	3.51 ± 3.30	† $p < 0.05$
IL – 2	6	1.16 ± 1.10	0.43 ± 1.04	3.75 ± 9.68	28.4 ± 131.6 †	vs light pain
IL – 4	5	1.39 ± 0.54	0.47 ± 0.33	1.09 ± 1.72	5.25 ± 19.1 †	blue:
IL – 5	3	0.66 ± 0.77	0.72 ± 0.49	0.92 ± 0.73	1.33 ± 1.96	above sensitivity
IL – 10	5	0.75 ± 0.23	1.31 ± 0.65	2.12 ± 2.14	1.93 ± 1.66	
Nitrate/Nitrite	10	9.64 ± 8.08	68.4 ± 64.2 ‡	79.0 ± 48.6 *	65.2 ± 50.9 *	

Alle Werte sind als mean ± SD angegeben. Einheiten: Cytokine pg/ml; Nitrat/Nitrit  $\mu$ g/ml.

NRS= Numerische Ratingskala. Werte entsprechen durchschnittlicher Schmerzstärke der letzten 24 Std.

In Hinblick auf die gemessenen Plasmakonzentrationen der stabile Endprodukte von Stickstoffmonoxid (Nitrat und Nitrit) ergab sich ein vergleichbares Bild. Alle drei Patientengruppen zeigten deutlich erhöhte NO-Werte im Vergleich zu den gesunden Kontrollen, lediglich die Patienten mit leichten Schmerzen verfehlten dabei mit  $p=0.0066$  das in dieser Arbeit adjustierte Signifikanzniveau ( $p<0.0045$ ).

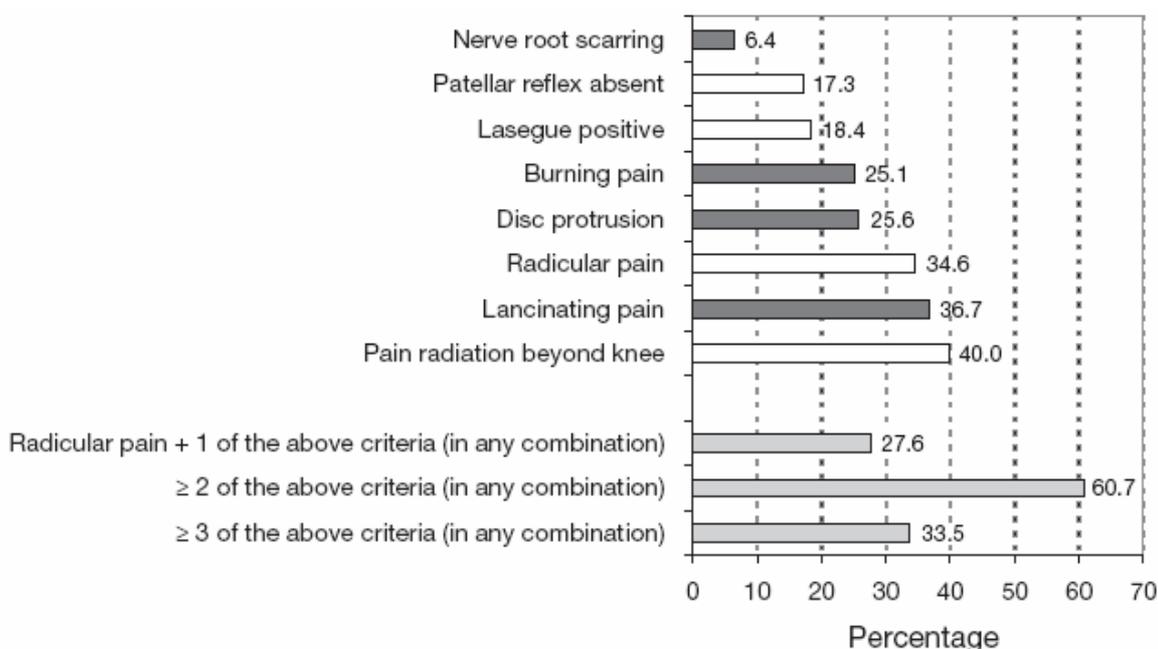
Die Fragestellung, ob der Schmerztyp eine mögliche Einflußgröße auf die Plasmakonzentrationen von NO bzw. bestimmten Zytokinen darstellt, muß auf dem Boden der erhobenen Daten zunächst negativ beantwortet werden. Der direkte Vergleich aller Schmerz-Subgruppen untereinander (neuropathisch vs. nozizeptiv vs. mixed pain) resultierte statistisch im Verlust aller Signifikanzen. Hier gilt es jedoch die unterschiedlichen Gruppengrößen (neuropathisch:  $n=35$ ; nozizeptiv:  $n=10$ ; mixed pain:  $n=49$ ) zu berücksichtigen.

### **3.2 Hinweise auf NeP-Komponenten bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen**

Das Fehlen eines Goldstandards in der Diagnostik von NeP macht es in der klinischen Routine notwendig, möglichst sichere Krankheitszeichen (zu erhebende Befunde) und Symptome (Angaben des Patienten) zu verifizieren, die mit großer Wahrscheinlichkeit auf das Vorliegen neuropathischer Schmerzmechanismen hindeuten. So gelten bei Rückenschmerzen unter anderem Befunde wie erloschene Muskeleigenreflexe, eine radikuläre Schmerzausstrahlung über das Knie hinaus, ein positives Lasègue-Zeichen, brennende oder einschießende Schmerzattacken, sowie eine mittels Bildgebung (CT/MRT) dokumentierte Vernarbung einer Nervenwurzel bzw. der Nachweis einer Bandscheibenprotrusion als zumindest deutliche Hinweise auf die kausale Involvierung nervaler Strukturen ([siehe Publikation Nr. 2 im Anhang](#)). Von 883 eingeschlossenen orthopädischen Patienten konnten 717 komplette Datensätze herangezogen werden. Sie belegen eingehend, das selbst bei konservativer Einschätzung der Symptomatologie (d.h. in jeglicher Kombination verknüpft Vorliegen von mindestens drei deutlichen Hinweisen), mehr als ein Drittel aller Patienten (33,5%) mit hoher Wahrscheinlichkeit an einer neuropathischen Schmerzkomponente leiden (siehe Abb. 5). Das gemeinsame Vorliegen von zwei Krankheitszeichen/Symptomen (in jeglicher Kombination) ließ sich sogar in 60,7% der untersuchten Patienten dokumentieren. Neuropathische Schmerzkomponenten stellen demnach ein substantielles Problem chronischer Rückenschmerzpatienten dar und müssen deshalb in der Diagnostik und Therapie zwingend Berücksichtigung finden.

Darüber hinaus konnte die Arbeit belegen, das ein Großteil der Patienten (58,3%) zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits länger als 6 Monate an der geklagten Schmerzproblematik laborierte. Obwohl in 76,1% der Fälle mehr als nur ein Arzt in den direkten Behandlungsprozess involviert war, berichteten 42,6% der Patienten, innerhalb der letzten 12 Monate durch ihre Behandler keine Pharmakotherapie erhalten zu haben.

Wenn überhaupt Medikamente verordnet wurden, waren dies am häufigsten nichtsteroidale Antirheumatika (31,7%) sowie Opiode (11%). Die Verwendung von Handheld-Computern (PDA) für die Datenerhebung in diesem Patientenkollektiv erwies sich als praktikabel und valide. Patienten aller Altersgruppen, unabhängig von ihren Vorerfahrungen mit Computern, zeigten sich in der Lage, mit PDAs selbständig umzugehen. Der Vergleich von parallel (PDA und Papierfragebogen) erhobenen Daten dokumentierte eine sehr gute Reliabilität der PDA-Ergebnisse.



**Abb. 5 Prävalenz von Krankheitszeichen und Symptomen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit auf das Vorliegen einer NeP-Komponente bei Rückenschmerzpatienten hinweisen können (%)**

Befunde wurden erhoben an 717 Patienten mit chronischen Rückenschmerzen.

Weißer Balken: vermutliche Schlüsselsymptome/zeichen

### 3.3 Entwicklung und Validierung eines neuen Screeninginstruments auf NeP

Auf dem Boden eines systematischen Literaturstudiums (u. a. Cochrane Controlled Trials Register, elektronische Datenbanken wie MEDLINE, EMBASE, Scirus, Google Scholar, *Ingentaconnect*), der Diskussion mit nationalen und internationalen Experten auf dem Gebiet neuropathischer Schmerzen und epidemiologischer Studien, sowie der Analyse einer großen Datenbank des Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz, entstand der neue *painDETECT*-Fragebogen (PD-Q). Neben sieben für neuropathische Schmerzen wahrscheinlich charakteristischen Items, wurden vier eindeutige Schmerzverlaufsmuster, sowie zur gleichzeitigen Berücksichtigung neuropathischer Komponenten bei Rückenschmerzpatienten, die Frage nach (radikulärer) Schmerzausstrahlung (incl. Körperschemazeichnung) in den Fragebogen aufgenommen (siehe Publikation Nr. 3 im Anhang). Neu ist darüber hinaus auch eine Gewichtung der Symptomintensität durch den Patienten, der die abgefragten Items auf einer Skala von nie (0), kaum (1), gering (2), mittel (3), stark (4) und sehr stark (5), bewerten muss. Zudem

wurden drei Fragen bezüglich Schmerzintensität implementiert, um den PD-Q zugleich auch als Instrumentarium für Dokumentation und Verlaufsbeobachtung verwenden zu können. Der painDETECT-Fragebogen basiert einzig und allein auf Patientenangaben. Er screenet in einfacher Weise, in kurzer Zeit und vor allem ohne vorgeschaltete Untersuchung, Patienten auf das mögliche Vorliegen neuropathischer Schmerzkomponenten. Die Auswertung der Patientenangaben lässt sich in kurzer Zeit mittels Auswertebogen direkt durch den Arzt oder durch Hilfspersonal vornehmen. Das Ergebnis ist schnell und einfach abzulesen (Abb. 6). Die sieben spezifischen painDETECT-Fragen sowie die vier eindeutigen Schmerzverlaufsmuster wurden bereits in den neu gestalteten gesamtdeutschen Schmerzfragebogen der Deutschen Gesellschaft für Schmerztherapie aufgenommen. Darüber hinaus ist der Bogen bereits als englische Version erhältlich, nach dem er unlängst sprachlich validiert wurde (vorwärts-rückwärts-vorwärts-Übersetzung plus cognitive debriefing = Verständlichkeitsprüfung). Im Zuge eines sich im Druck befindlichen „Topical Reviews“, welcher sich mit den verschiedenen weltweit vorhandenen Fragebögen für NeP auseinandersetzt, wird der PD-Q in Kürze direkt über die Homepage der Fachzeitschrift PAIN zum Download bereit gestellt werden<sup>86</sup>. Weitere klinische Validierungsstudien an Patienten in England, den USA, Frankreich, den Niederlanden und in der Türkei befinden sich in Kooperation mit dem DFNS in Vorbereitung.

In einer multizentrisch durchgeführten Validierungsstudie wurde der in PDAs programmierte PD-Q zunächst an 392 Patienten auf seine Trennschärfe hin getestet. Bereits die biometrische Auswertung eines ersten 35-Punkte Scores (7 Fragen mit max. je 5 Pkt.) mittels logistischer Regression ergab eine Sensivität, Spezifität und korrekte Zuordnung der Ergebnisse von jeweils 84%. Die empirische Analyse der ermittelten mathematischen Funktion aus den verwendeten PDAs und die Übertragung in eine zu Screeningzwecken besser geeignete Papierversion des Fragebogens führte letztlich zu einem 38 Punkte-Score, in den das Schmerzverlaufsmuster (-1, 0, +1) und der ausstrahlende Schmerz (+2) eingeschlossen wurden. Die Sensivität, Spezifität und korrekte Zuordnung liegen bei 85%, 80% and 83%. Als cutpoint (Wert, ab welchem ein bestimmtes Ereignis klar definiert ist) wurden ein PD-Q-Wert  $\leq 12$  (neuropathische Schmerzkomponente mit  $<15\%$  unwahrscheinlich) sowie ein PD-Q-Wert  $\geq 19$  (neuropathische Schmerzkomponente mit  $>90\%$  wahrscheinlich) festgelegt (Abb. 7). PD-Q-Werte zwischen 13 und 18 müssen als nicht eindeutig (unklar) bewertet werden, eine NeP Komponente kann dennoch vorhanden sein.

### painDETECT SCHMERZ-FRAGEBOGEN

Datum: \_\_\_\_\_ Patient: Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_

Wie würden Sie Ihren Schmerz **jetzt** im Augenblick einschätzen?  
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
 kein max

Wie stark war der **stärkste** Schmerz in den letzten 4 Wochen?  
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
 kein max

Wie stark war der Schmerz in den letzten 4 Wochen im **Durchschnitt**?  
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
 kein max

**Kreuzen Sie das Bild an, welches Ihren Schmerzverlauf am besten beschreibt:**

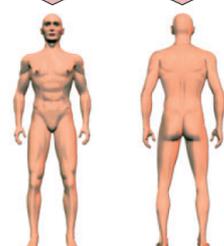
Dauerschmerzen mit leichten Schwankungen

Dauerschmerzen mit Schmerzattacken

Schmerzattacken dazwischen schmerzfrei

Schmerzattacken dazwischen Schmerzen

Bitte kennzeichnen Sie Ihren **Hauptschmerz**sbereich



Strahlt Ihr Schmerz in weitere Körperregionen aus? ja  nein

wenn ja, dann zeichnen Sie bitte die Richtung ein, wohin der Schmerz ausstrahlt.

Leiden Sie in den eingezeichneten Bereichen an einem **Brenngefühl** (z.B. Brennesseln)?  
 nie  kaum  gering  mittel  stark  sehr stark

Haben Sie im Bereich Ihrer Schmerzen ein **Kribbel- oder Prickelgefühl** (wie Ameisenlaufen, Stromkribbeln)?  
 nie  kaum  gering  mittel  stark  sehr stark

Ist **leichte Berührung** (Kleidung, Bettdecke) in diesem Bereich **schmerzhaft**?  
 nie  kaum  gering  mittel  stark  sehr stark

Haben Sie im Bereich Ihrer Schmerzen **blitzartige, elektrisierende Schmerzattacken**?  
 nie  kaum  gering  mittel  stark  sehr stark

Ist **Kälte oder Wärme** (Badewannenwasser) in diesem Bereich **gelegentlich schmerzhaft**?  
 nie  kaum  gering  mittel  stark  sehr stark

Leiden Sie in den von Ihnen eingezeichneten Bereichen **unter Taubheitsgefühl**?  
 nie  kaum  gering  mittel  stark  sehr stark

Löst ein **leichter Druck** z.B. mit dem Finger in diesem Bereich Schmerzen aus?  
 nie  kaum  gering  mittel  stark  sehr stark

nie  kaum  gering  mittel  stark  sehr stark

(vom Arzt auszufüllen)

x 0 = 0 x 1 = x 2 = x 3 = x 4 = x 5 =

Score-Gesamtsumme von 35

### painDETECT Auswertung des Schmerz-Fragebogens

Datum: \_\_\_\_\_ Patient: Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_

Bitte übertragen Sie die **Score-Gesamtsumme** vom Schmerz-Fragebogen:

Score-Gesamtsumme

Addieren Sie bitte die folgenden Zahlen, je nach angekreuztem Schmerzverlaufsmuster und Schmerzausstrahlung. Bilden Sie dann die **Score-Endsumme**:

Dauerschmerzen mit leichten Schwankungen  **0**

Dauerschmerzen mit Schmerzattacken  **-1** falls angekreuzt, oder

Schmerzattacken dazwischen schmerzfrei  **+1** falls angekreuzt, oder

Schmerzattacken dazwischen Schmerzen  **+1** falls angekreuzt

Ausstrahlende Schmerzen?  **+2** falls ja

Score-Endsumme

### Screening-Ergebnis

Score-Endsumme

negativ	unklar	positiv
---------	--------	---------

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38

neuropathische Schmerzkomponente unwahrscheinlich (< 15%)      Aussage nicht eindeutig, neuropathische Schmerzkomponente kann dennoch vorhanden sein      neuropathische Schmerzkomponente wahrscheinlich (> 90%)

Dieser Bogen ersetzt keine ärztliche Diagnostik!  
Er dient dem Screening auf Vorliegen einer neuropathischen Schmerzkomponente.

Abb. 6 painDETECT-Fragebogen (linke Seite) und Auswertebogen (rechte Seite)

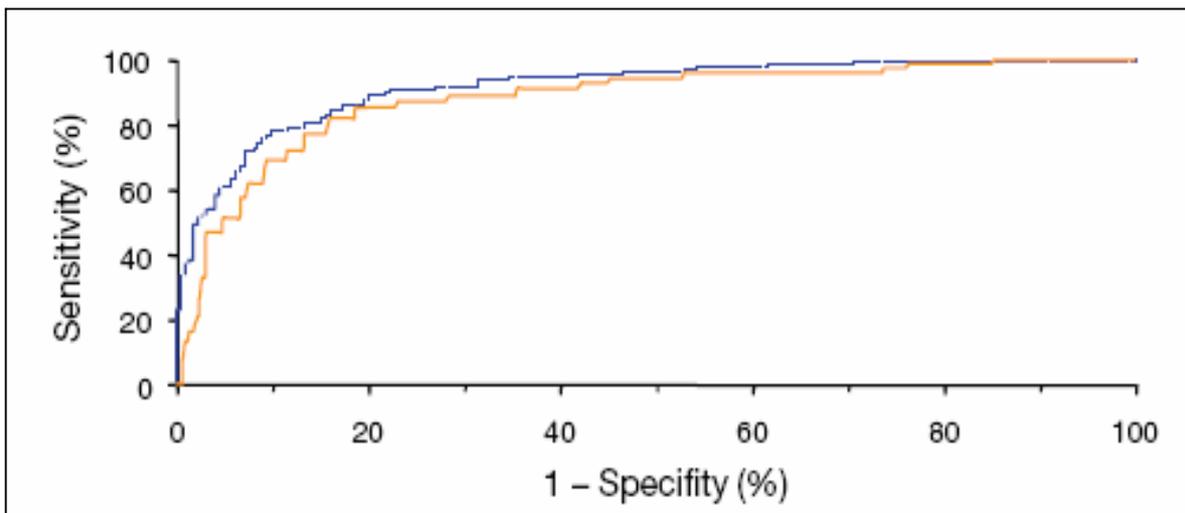


Abb. 7 Darstellung von Sensitivität und Spezifität für verschiedene Diskriminanzschwellen mittels Receiver Operating Characteristic (ROC). Die einzelnen Punkte der ROC-Kurve ergeben sich aus der Abtragung der richtig Positiven (Sensitivität) gegen die falsch Positiven (1 – Spezifität). Die AUC (Area under the curve) ist dabei das Maß und beschreibt die Fläche unter der Kurve. Sie wurde für die ROC-Kurve des logistischen Regressionsmodells (blau) mit 0.91 berechnet (das theoretische Maximum liegt im idealen Fall bei 1). Orange: ROC-Kurve des Papierfragebogens.

### 3.4 painDETECT bei chronischen Rückenschmerzpatienten

Zur Beantwortung der Fragen (1), wie hoch die Prävalenz der unterschiedlichen Schmerzkomponenten bei chronischen Rückenschmerzpatienten in Deutschland ist und (2), in welchen klinischen und epidemiologischen Merkmalen sich Patienten mit neuropathischen Rückenschmerzkomponenten von Patienten mit überwiegend nozizeptiven Schmerzkomponenten tatsächlich unterscheiden, wurden 500 PDAs mittels painDETECT-Fragebogen sowie weiteren validierten Erhebungsinstrumentarien programmiert und an 472 Ärzte und Krankenhäuser in allen Teilen Deutschlands verteilt. Von 12.642 eingeschlossenen Patienten mit kompletten Datensätzen wurden zunächst die 7.772 Patienten mit chronischen Rückenschmerzen ausgewertet (siehe Publikation Nr. 3 im Anhang).

(1) Die Prävalenz chronischer Rückenschmerzpatienten, die unter einer überwiegend neuropathischen Schmerzkomponente leiden (PD-Q Wert  $\geq 19$ ), wurde in dieser Studie mit 37% (n=2.876) ermittelt (Männer: 36.9%; Frauen: 37.1%). Dem gegenüber stehen 2.743 Patienten mit überwiegend nozizeptiver Schmerzkomponente (PD-Q Wert  $\leq 12$ ), entsprechend einer Prävalenz von 35,3% (Abb. 7). Legt man die aktuellsten Zahlen des Robert Koch Instituts bezogen auf die Prävalenz chronischer Rückenschmerzen in der bundesdeutschen Gesamtbevölkerung zu Grunde<sup>87</sup>, lässt sich berechnen, dass 14,5% aller Frauen und 11,4% aller Männer in Deutschland an chronischen Rückenschmerzen mit überwiegend neuropathischer Schmerzkomponente erkrankt sind.

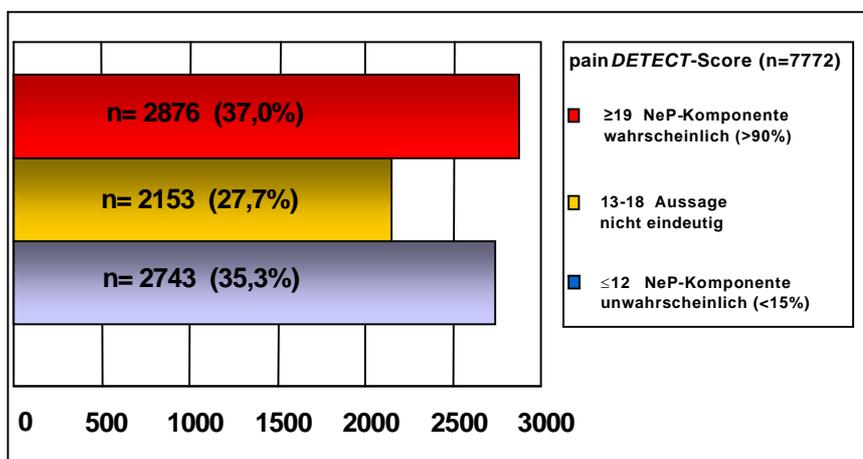
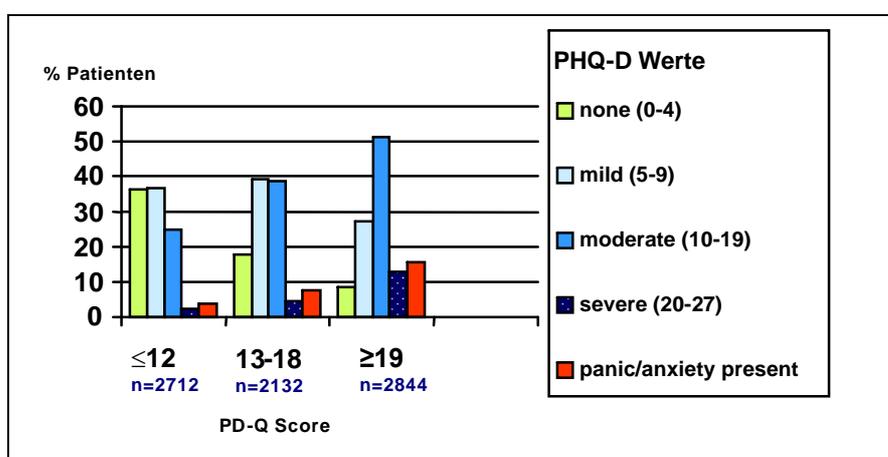


Abb. 7 Prävalenz chronischer Rückenschmerzpatienten mit überwiegend neuropathischer oder überwiegend nozizeptiver Schmerzkomponente

(2) Patienten mit neuropathischer Schmerzkomponente zeigten im direkten Gruppenvergleich mit Patienten ohne NeP bei grundsätzlich vergleichbarem Krankheitsbild (chronischer Rückenschmerz) eindeutige, zum Teil sogar drastische, Unterschiede. NeP-Patienten wiesen auf der visuellen Analogskala (0-10) eine signifikant höhere gegenwärtige ( $6,5 \pm 2,1$  vs.  $4,6 \pm 2,4$ ), durchschnittliche ( $6,6 \pm 1,8$  vs.  $5,2 \pm 2,0$ ) und maximale ( $8,1 \pm 1,6$  vs.  $7,0 \pm 2,2$ ) Schmerzintensität auf. Zudem fand sich für diese

Patientengruppe eine jeweils signifikant längere Gesamtbehandlungsdauer (73 vs. 56 Monate), höhere Inanspruchnahme von Gesundheitseinrichtungen (mehr Arztbesuche, mehr unterschiedliche Therapeuten), höhere Inanspruchnahme von Psychotherapie (12,4% vs. 5,5%) sowie eine höhere Zahl beabsichtigter, beantragter oder abgeschlossener Rentenanträge (42,9% vs. 14,7%). Weiterhin zeigten sie mehr und stärker ausgebildete Komorbiditäten, wie z.B. Symptome für Depressivität oder Panik- und Angststörungen (siehe Publikation Nr. 3 und Abb. 8). Das Vorhandensein einer NeP-Komponente bei chronischen Rückenschmerzen hat demnach neben einem negativen Effekt auf die Lebensqualität betroffener Patienten vor allem auch einen erheblichen Einfluß auf gesundheitsökonomische Aspekte.



**Abb. 8 PHQ-D Werte für Depressivität (Skalensummenwerte 0-27) und Panik- und Angststörungen** bezogen auf den painDETECT-Score. *p*-Werte für Vergleiche zwischen PD-Q ≤12 und ≥19 betragen für alle Daten < 0.001 [PHQ-D = Gesundheitsfragebogen für Patienten; PD-Q = painDETECT-Score]

### 3.5 Therapeutische Implikationen

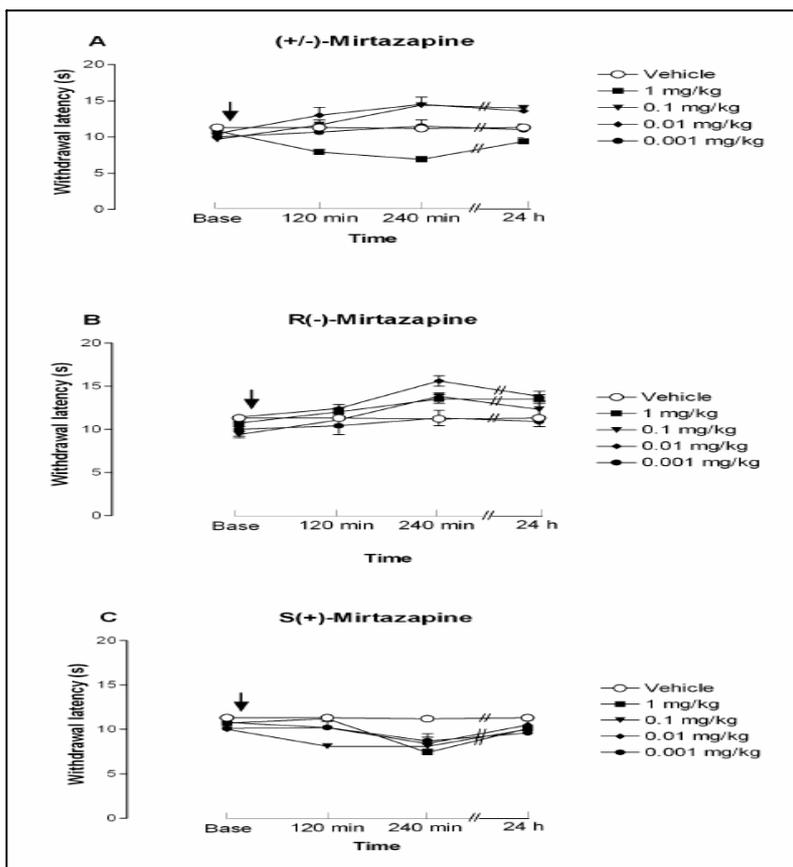
Behandlungsergebnisse von Patienten mit neuropathischen Schmerzen sind häufig aufgrund der hohen Variabilität zugrunde liegender Mechanismen und Symptome sowie der individuellen Ansprechrate auf die Therapie enttäuschend. Zu den systemisch eingesetzten Pharmaka gehören eine große Zahl unterschiedlicher Substanzgruppen, u.a. Opiode, Antidepressiva, Antikonvulsiva, nicht-steroidale Antirheumatika, Antiarrhythmika, GABA-(Gamma-Aminobuttersäure)-Rezeptor-Agonisten, NMDA-(N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptor-Antagonisten oder topische angewandte Präparate wie Capsaicin, Amitriptylin und Lidocain. Die Behandlung neuropathischer Schmerzen variiert weltweit, ist häufig empirisch und basiert vielfach auf den Daten kleiner und/oder schlecht konzipierter klinischer Studien. Entscheidend für die zukünftige Verbesserung pharmakotherapeutischer Behandlungsansätze ist neben einer möglichst schnellen, starken und anhaltenden Analgesie vor allem auch eine gute Verträglichkeit verwendeter Substanzen.

### 3.5.1 Mirtazapin

Für die Antinozizeption scheinen die inhibitorischen Einflüsse der Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin auf die spinale Hinterhornzelle von wesentlicher Bedeutung. Substanzen, die spezifisch eine Wiederaufnahmehemmung von entweder nur Serotonin oder nur Noradrenalin vermitteln, sind einer kombinierten „Re-Uptake-Hemmung“ hinsichtlich der analgetischen Wirkung unterlegen<sup>80, 82, 88, 89</sup>. Ideal geeignet für die Therapie neuropathischer Schmerzsyndrome scheint daher die Substanz Mirtazapin zu sein, ein noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum. Mirtazapin ist gut verträglich, nicht kardiotoxisch und es besitzt im Gegensatz zu trizyklischen Antidepressiva praktisch keine unerwünschten anticholinergen Wirkungen. Die überaus guten Erfahrungen mit Mirtazapin in der Depressionsbehandlung führten dazu, diese Substanz an einem größeren Patientenkollektiv chronischer Schmerzpatienten mit begleitender depressiver Erkrankung hinsichtlich seiner analgetischen Wirkung zu überprüfen ([siehe Publikation Nr. 4 im Anhang](#)). An 594 Patienten mit unterschiedlichen chronischen Schmerzsyndromen (Rückenschmerzen, Kopfschmerzen, muskuloskeletale Schmerzen, neuropathische- und viszerale Schmerzen) konnte eine statistisch signifikante ( $p < 0.001$ ) Reduktion der Schmerzen vom Ausgangspunkt bis zum Studienende nachgewiesen werden. Darüber hinaus fand sich über die gesamte Behandlungsphase eine deutliche Verbesserung der komorbiden Symptome Reizbarkeit, Erschöpfung und Schlafstörung. Bei einer erheblichen Zahl von Patienten zeigten sich diese Symptome am Studienende sogar komplett rückläufig (Reizbarkeit bei 56%, Erschöpfung bei 37%, Schlafstörung bei 56%). Die Verträglichkeit der Substanz erwies sich als gut. Die Zahl der unerwarteten Ereignisse lag bei unter 7% ( $n=37$ ). Müdigkeit ( $n=13$ ) und Gewichtszunahme ( $n=11$ ) waren die beiden häufigsten Nebenwirkungen. 18% der Studienteilnehmer ( $n=106$ ) unterbrachen die Untersuchung vorzeitig. Der häufigste Grund war Wirkungslosigkeit ( $n=33$ ). Nur 2,5% ( $n=15$ ) beendeten die Studie wegen Nebenwirkungen und 80% ( $n=475$ ) der Patienten entschieden sich nach Studienende für die Weiterführung der Therapie. Die Startdosis lag mit  $26.2 \pm 9.0$  mg/Tag niedrig und steigerte sich bis zum Studienende nach sechs Wochen auf eine mittlere Tagesdosis von  $34.5 \pm 10.4$  mg. Wirkunterschiede der Substanz zwischen Patienten mit verschiedenen Schmerzformen erwiesen sich als statistisch nicht signifikant. Tendenziell deutete sich aber ein Behandlungsvorteil für die Gruppe der Patienten mit neuropathischen Schmerzsyndromen an.

Der positive Nachweis der analgetischen Wirksamkeit von Mirtazapin bei chronischen Schmerzpatienten führte zu tierexperimentellen Folgeuntersuchungen. Die optisch aktive Verbindung (+/-)-Mirtazapin (Razemat= 50:50 Gemisch aus S(+)- und R(-)-Enantiomeren), sowie die Enantiomere S(+) und R(-) [beide weltweit nicht offiziell erhältlich], wurden auf mögliche Vorteile bezüglich ihrer analgetischen Potenz und Verträglichkeit untersucht ([siehe Publikation Nr. 5 im Anhang](#)). In einem validierten

Akutschmerzmodell an der Ratte (Hargreaves Test = Testung thermaler Hyperalgesie mittels einer Infrarotlichtquelle<sup>90</sup>) konnte erstmalig nachgewiesen werden, dass das Razemat (+/-)-Mirtazapin nach intrathekaler Applikation eine dosisabhängige pro- bzw. antinozizeptive Wirkung entfaltet (biphasische Dosis-Wirkungskurve). Es erwies sich in niedrigen Dosen (0,01 - 0,1mg/kg) als antinozizeptiv, in Dosisbereichen ab 1mg/kg als pronozizeptiv wirksam. Das R(-)-Enantiomer offenbarte ausschließlich analgetische Effekte ( $p < 0,001$ ), diese besonders deutlich in Dosisbereichen zwischen 0,01mg/kg und 0,1mg/kg. Das S(+)-Enantiomer wies demgegenüber ausschließlich pronozizeptive Effekte auf (Abb. 9).



**Abb. 9 Dosisabhängige analgetische Effekte von Mirtazapin auf akuten Hitzeschmerz bei der Ratte**

Dargestellt ist die Pfotenrückzugs-latenzzeit (Sekunden) auf akute, durch Hitze induzierte Schmerzen, an Wistar-Ratten (Mittelwert  $\pm$  SD) zu vier verschiedenen Zeitpunkten. Die Tiere wurden mit unterschiedlichen Dosierungen von (+/-)-, R(-)- und S(+)-Mirtazapin sowie mit Placebo (Vehicle= 0.9% NaCl) intrathekal vorbehandelt. Pfeil: Zeit der intrathekalen Injektion; n= 6-9 Ratten pro Gruppe.

Das allgemeine Verhalten der Tiere zeigte sich weder durch das Razemat, noch durch eines der Enantiomere signifikant beeinflusst, insbesondere kam es zu keinen sedativen Effekten. Da S(+)-Mirtazapin der potentere Blocker von präsynaptischen  $\alpha_2$ -Autorezeptoren und 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren ist und damit den größeren Nettoeffekt auf die noradrenerge und serotonerge Neurotransmission aufweist, sollte es somit auch die höhere analgetische Potenz besitzen. Überraschenderweise entfaltete S(+)-Mirtazapin aber entgegen aller Erwartungen ausschließlich pronozizeptive Wirkung über alle

Dosisbereiche. Die biphasische Dosis-Wirkungskurve des (+/-)-Mirtazapin basiert mutmaßlich auf dem Nettoeffekt beider Enantiomere. R(-)-Mirtazapin scheint die analgetische Aktivität des Razemats zu vermitteln und ist damit ein vermeintlicher Kandidat für die zukünftige enantioselektive Verwendung als Analgetikum. In einer Folgestudie, die derzeit zur Publikation vorbereitet wird, wurde das Razemat sowie die beiden Enantiomere am neuropathischen Tiermodell (induziert durch lockere Ligatur des N. ischiadicus = Chronic Constriction Injury, Bennett-Modell<sup>91</sup>) getestet. Hier konnte die analgetische Potenz von Mirtazapin eindeutig bestätigt werden. Die beste Wirkung bei Tieren, die Symptome einer Allodynie und Hyperalgesie aufwiesen, zeigte in dieser Untersuchungsreihe das Razemat.

### 3.5.2 Pregabalin

Der intrazelluläre Einstrom von Calcium und die dadurch ausgelöste Second-Messenger-Kaskade gilt bis heute als ein wesentliches Schlüsselereignis nozizeptiver Sensibilisierungsprozesse<sup>13, 18, 92, 14</sup>. Der therapeutische Nutzen, bei neuronalen Übererregungszuständen den Einstrom von Calciumionen in die übererregten Neurone zu reduzieren und damit die konsekutive Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter wie z.B. Glutamat, Noradrenalin oder Substanz P zu vermindern, konnte durch eine Vielzahl tierexperimenteller und humaner Studien belegt werden<sup>21, 93-97</sup>. In einer 12-wöchigen doppelblinden, randomisierten und placebokontrollierten Multicenterstudie bei 338 Patienten mit neuropathischen Schmerzen infolge diabetischer Polyneuropathie und postherpetischer Neuralgie wurde untersucht, ob das neue Antikonvulsivum Pregabalin analgetisch wirkt. Es vermittelt seine Wirkung als selektiver Ligand an den  $\alpha_2$ -delta-Untereinheiten spannungsabhängiger Calciumkanäle übererregter Neurone. Darüber hinaus wurde mittels unterschiedlicher Dosierungsschemata analysiert, ob es ein optimales Dosierungsvorgehen für diese Substanz gibt ([siehe Publikation Nr. 6 im Anhang](#)). Beide untersuchten Behandlungsarme (flexibles vs. fixes Dosierungsschema) führten zu einer statistisch signifikanten Abnahme des mittleren Schmerz-Scores (Abb. 10). Die Number-Needed-to-Treat für einen Patienten mit  $\geq 50\%$  Schmerzreduktion vom Ausgangswert wurde für Patienten mit fixer Dosierung mit 3,6, flexibler Dosierung mit 4,2 und für alle mit Pregabalin behandelten Patienten mit 3,8 berechnet. Ebenfalls gegenüber Placebo signifikant gebessert fand sich in beiden Pregabalin-Behandlungsgruppen der negative Einfluß neuropathischer Schmerzen auf den Schlaf. Am Studienendpunkt waren beide Verum-Arme dem Placeboarm hinsichtlich Verbesserung der Schlafstörungen ( $p < 0,001$  für beide) (Abb. 10) und dem Gesamt-Schlaf-Problem-Index auf der MOS-Schlafskala signifikant überlegen ( $p < 0,05$  für beide). Darüber hinaus konnten die Studie erstmalig für Pregabalin belegen, dass eine individuelle Anpassung der Dosierung zur Optimierung von Wirksamkeit und Verträglichkeit der Substanz beiträgt. Die Rate der unerwünschten Ereignisse bei den Patienten mit fester Dosierung lag höher (74,2%) als

bei den Patienten mit flexibler Dosierung (68,8%). Ebenso gab es in dieser Gruppe mehr Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen (25,0% vs. 17,0%) (Tab. 5).

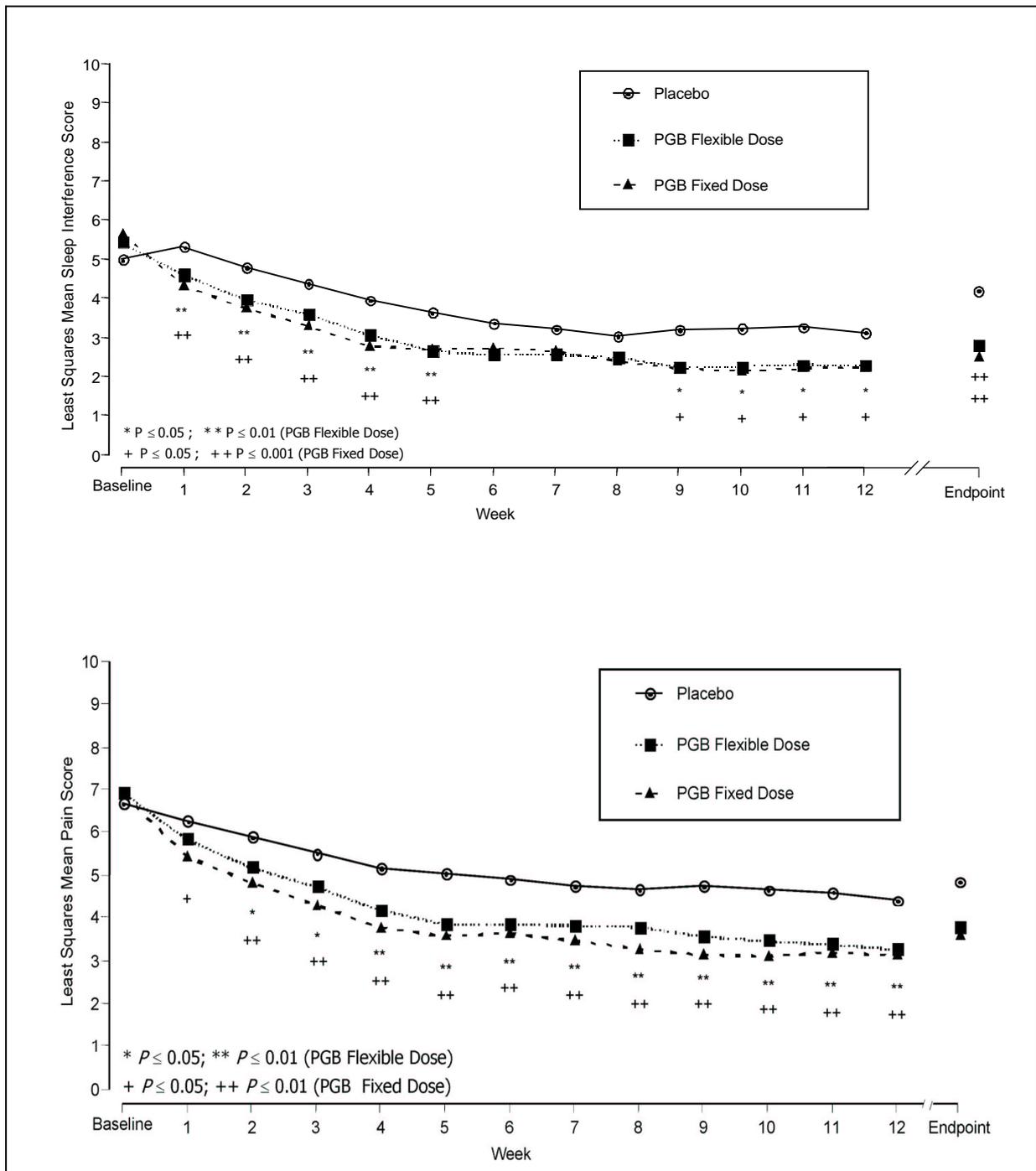
**Tab. 5 Unerwünschte Ereignisse (UE) mit einer Inzidenz  $\geq$ 5%**

Unerwünschte Ereignisse	% Patienten (% Behandlungsabbrüche aufgrund UE)			
	Plazebo N = 65	Flexible Dosierung N = 141	Fixe Dosierung N = 132	Gesamt N = 238
Benommenheit	4,6 (1,5)	19,1 (2,1)	28,8 (7,6)	23,8 (4,8)
Periphere Ödeme	3,1 (0,0)	15,6 (2,1)	7,6 (0,8)	11,7 (1,5)
Gewichtsanstieg	3,1 (0,0)	12,1 (0,7)	13,6 (0,8)	12,8 (0,7)
Müdigkeit	0 (0,0)	10,6 (0,0)	12,9 (3,8)	11,7 (1,8)
Übelkeit	1,0 (1,5)	5,0 (1,4)	10,6 (6,1)	7,7 (3,7)
Schwindel	1,5 (1,5)	7,8 (2,8)	9,8 (3,8)	8,8 (3,3)
Asthenie	0 (0,0)	6,4 (0,7)	9,1 (2,3)	7,7 (1,5)
Mundtrockenheit	4,6 (0,0)	2,8 (0,0)	6,1 (0,0)	4,4 (0,0)
Kopfschmerzen	3,1 (1,5)	5,0 (2,1)	2,3 (0,0)	3,7 (1,1)

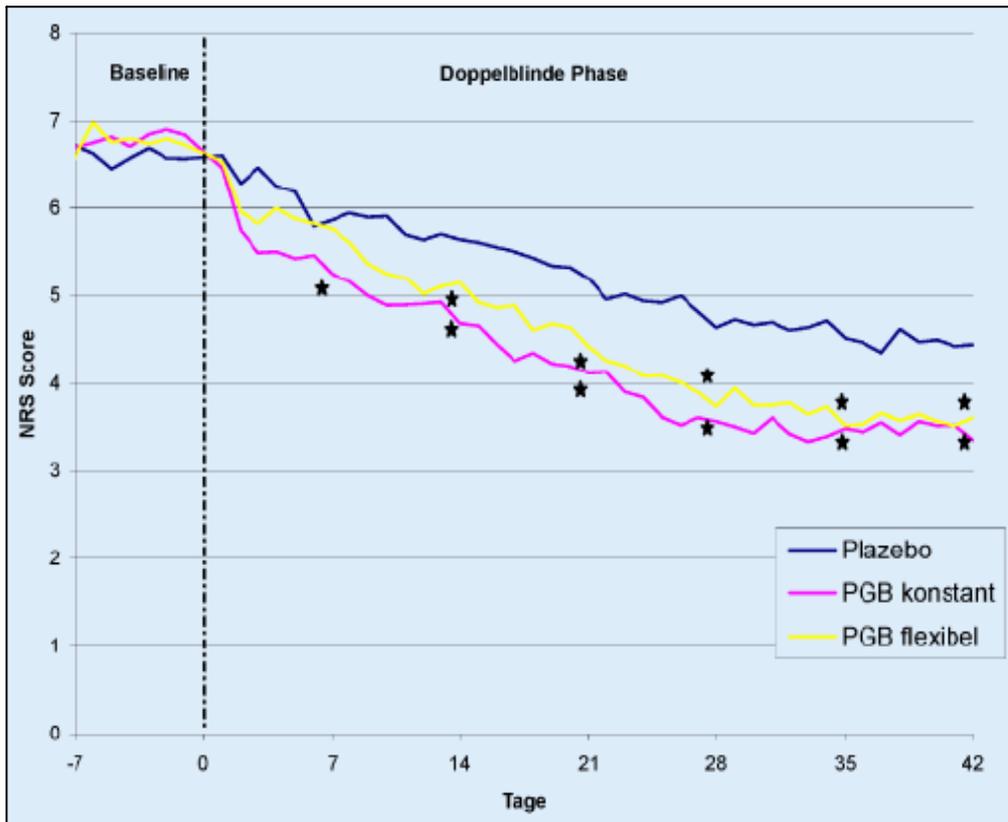
Interessanterweise reduzierte ein flexibles therapeutisches Vorgehen nicht die Prävalenz der häufigsten klinisch relevanten ZNS-bedingten Nebenwirkungen, verzögerte jedoch deren Beginn. Eine individuelle, patientenadaptierte Vorgehensweise kann im klinischen Alltag somit die Patientencompliance erhöhen. Neben den Vorteilen einer besseren Verträglichkeit konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass eine Startdosis von 2x75mg/Tag bereits analgetisch wirksam sein kann. Dies bedeutet, dass viele Patienten erst gar keine Pregabalin-Dosierung am oberen Ende der Dosisspanne benötigen.

In einer detaillierten Subanalyse der gesamten Studiendaten in Bezug auf den Beginn der analgetischen Wirkung von Pregabalin konnte eine rasch einsetzende therapeutische Wirksamkeit von Pregabalin nachgewiesen werden ([siehe Publikation Nr. 7 im Anhang](#)). Bereits am 1. Tag wurde in beiden Pregabalingruppen ein gegenüber Placebo stärkerer Therapieeffekt beobachtet mit  $p < 0,05$  für die flexible Dosierung (2x75 mg) und  $p < 0,01$  für die fixe Dosierung (2x150 mg). Am Tag 2 zeigte sich dieser stärkere Therapieeffekt für beide Dosierungen. Bezogen auf die jeweiligen Ausgangswerte (Tag 0) bedeutet das für die fixe Dosierung eine Reduktion um einen Skalenwert auf der Schmerzskala bereits schon am 1. Tag. Die Reduktion um 2 Skalenwerte auf der Schmerzskala wurde am 13. Tag und um 3 Skalenwerte am 23. Tag erreicht. Unter flexibler Dosierung und damit

niedrigerer Anfangsdosierung (2x75 mg) wurde ein Skalenwert erstmalig am 6. Tag, 2 Skalenwerte am 17. und 3 Skalenwerte am 30. Tag erreicht (Abb. 11).



**Abb. 10** Wöchentliche mittlere Schlafstörungs-Scores (obere Graphik) und wöchentliche mittlere Schmerz-Scores (untere Graphik) von Patienten, die mit Placebo oder mit Pregabalin in fixer bzw. fester Dosierung behandelt wurden (Mittelwerte aus wiederholten Messungen [ANCOVA-Verfahren])



**Abb. 11 Abnahme der Schmerzen unter Pregabalin im Verlauf der ersten sechs Wochen**

Dargestellt sind die ersten 42 Tage der 12-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase.

NRS-Score 0: kein Schmerz, 10: maximaler Schmerz. \* $p < 0,05$  vs. Placebo (ANCOVA-Verfahren); an Tag -7 bis 0 keine Medikation

#### 4. DISKUSSION

Die Erforschung der Pathogenese chronischer Schmerzen hat erhebliche Fortschritte gemacht. Dies zeigen sowohl Befunde aus humanen Studien als auch experimentelle Untersuchungen. Trotzdem besteht noch eine beträchtliche Diskrepanz zwischen neuen Erkenntnissen aus dem Labor und deren Anwendbarkeit in der klinischen Routine. Um insbesondere die Versorgung neuropathischer Schmerzpatienten zu verbessern, bedarf es zunächst einer adäquaten Aufmerksamkeit für dieses Krankheitsbild. NeP wird häufig überhaupt nicht erfasst, denn man kann nicht diagnostizieren, was man nicht kennt. Eine verbesserte und exaktere Diagnostik dieser Schmerzform könnte vor allem dazu beitragen, die vermeintlichen Unterschiede zwischen nozizeptiven und neuropathischen Schmerzen zu analysieren und die gegenwärtigen Therapiestrategien auf der Grundlage der gewonnenen Erkenntnisse zu verbessern. Die Entwicklung neuer therapeutischer Optionen ist ein weiterer essentieller Schritt, der im engen Zusammenspiel zwischen Grundlagenwissenschaftlern (Neurophysiologen, Neurologen, Pharmakologen, etc.) und klinischer Forschung zu einer Verbesserung der gegenwärtigen Situation führen kann. Eine vereinfachte aber auch exaktere Diagnostik sollte zukünftig nicht nur einen deutlichen Zugewinn an Informationen über neuropathische Schmerzen erbringen, sondern im Idealfall auch eine mechanismusorientierte Kausalbehandlung ermöglichen. Daher erscheint es unverzichtbar, die charakteristischen Besonderheiten von Patienten mit neuropathischen Schmerzen genauer zu analysieren.

Um die Frage zu beantworten, ob sich im Plasma chronischer Schmerzpatienten für unterschiedliche Entzündungsmediatoren und Stickstoffmonoxid Unterschiede nachweisen lassen in Bezug auf die ursächliche Schmerzerkrankung (neuropathisch vs. nozizeptiv vs. mixed pain) oder in Bezug auf die Schmerzstärke, wurden die Plasmakonzentrationen verschiedener proinflammatorischer Zytokine und von NO bei 94 Schmerzpatienten analysiert. In [Publikation 1](#) werden Daten vorgestellt, die erstmalig belegen, dass die Serumkonzentrationen von IL-1, IL-2, IL-4 und TNF- $\alpha$  in der Gruppe der Patienten mit starken Schmerzen im Vergleich zu Patienten mit leichten Schmerzen eine eindeutige Erhöhung zeigen. Die Frage, ob der führende Schmerztyp eine mögliche Einflußgröße auf die Plasmakonzentrationen der gemessenen Mediatoren darstellt, muss auf dem Boden der erhobenen Daten negativ beantwortet werden. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass das auf  $p < 0.0045$  adjustierte Signifikanzniveau nur aufgrund der sehr unterschiedlichen Gruppengrößen (neuropathisch:  $n=35$ ; nozizeptiv:  $n=10$ ; mixed pain:  $n=49$ ) nicht erreicht wurde. Mit der Zunahme der Schmerzintensität stieg auch die Nitrat/Nitrit-Konzentration (stabile Endprodukte von NO) im Plasma der untersuchten Schmerzpatienten an. Bei sehr starken Schmerzen (NRS 7-10) fiel sie jedoch wieder signifikant ab. Diese Unterschiede waren im Vergleich zu Patienten mit nur mäßigen Schmerzen in sämtliche Kollektiven signifikant. Ähnliche Daten fanden sich auch in der Studie von Sarchielli et al.<sup>98</sup>. Eine mögliche Erklärung ist, dass das vermehrt gebildete NO

über eine negative Rückkoppelung die Expression seiner eigenen NO-Synthasen hemmt. Unsere Daten untermauern den Tenor einer Reihe unlängst publizierter Ergebnisse, die unisono darauf hinweisen, das Stickstoffmonoxid eine wesentliche Vermittlerrolle bei der Entstehung, Aufrechterhaltung und Chronifizierung von Schmerzen zukommt<sup>22, 26, 99-101</sup>. Hierzu wurde bereits ein Folgeprojekt bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen initiiert, bei denen die Freisetzung pronozizeptiver Mediatoren (Zytokine, Chemokine, Substance P) und die dadurch unterhaltenen Entzündungsprozesse als ein wesentlicher Pathomechanismus für mixed pain Syndrome vermutet wird<sup>51, 102-104</sup>.

Rückenschmerzpatienten gelten gemeinhin als Paradebeispiel für hochchronifizierte Problempatienten<sup>7, 105</sup>. Mit einer Lebenszeitprävalenz von 80% und einer Punktprävalenz von bis zu 40% gelten Rückenschmerzen als eines der dringlichsten Gesundheitsprobleme unserer Gesellschaft<sup>106</sup>. Neben rein nozizeptiven Schmerzkomponenten (z.B. entzündliche, muskuloskelettale) lassen sich regelhaft verschiedene neuropathische Symptome diagnostizieren, die zumeist auf eine Beteiligung des peripheren Nervensystems (z.B. Wurzelkompressionssyndrome, Nervenwurzelentzündungen) an der Schmerzentstehung hindeuten. So z.B. finden sich bei Patienten mit typischer Lumboischialgie gehäuft Symptome wie Allodynie, Hyperalgesie, brennende Spontanschmerzen, in die untere Extremität einschließende Schmerzattacken, abgeschwächte Muskeleigenreflexe oder motorische Defizite, in unterschiedlicher Kombination. Genaue epidemiologische Daten, z.B. zur Häufigkeit neuropathischer Komponenten bei Rückenschmerzen oder den pathophysiologischen Entstehungsmechanismen, existieren bislang nicht. Eine differenzierte Charakterisierung erscheint aber unerlässlich, da neuropathische Schmerzkomponenten im Gegensatz zu nozizeptiven Schmerzen einer völlig anderen Therapie bedürfen<sup>29, 30, 51</sup>. In [Publikation 2](#) werden Daten vorgestellt, die erstmalig die Annahme belegen, dass eine NeP-Komponente tatsächlich ein substantieller Bestandteil chronischer Rückenschmerzen darstellt. Die Untersuchung und Befragung von 883 orthopädischen Patienten ergab eine Prävalenz von 33,5% für Patienten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit an einer neuropathischen Schmerzkomponente leiden (d.h. in jeglicher Kombination verknüpft Vorliegen von mindestens drei deutlichen Hinweisen auf NeP-Komponenten). Zwei deutliche Hinweise (in jeglicher Kombination) ließen sich sogar in 60,7% der Fälle nachweisen. Die Daten müssen jedoch insofern kritisch reflektiert werden, als es sich zunächst einmal nur um deutliche Hinweise auf NeP, nicht aber um eine gesicherte Diagnose handelt. Erschreckenderweise litten zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits 58,3% der Patienten länger als 6 Monate an der geklagten Schmerzsymptomatik, jedoch gaben nur 42,6% an, innerhalb der letzten 12 Monate eine medikamentöse Schmerztherapie erhalten zu haben. Wenn überhaupt therapiert wurde, dann am häufigsten mit nichtsteroidalen Antirheumatika (31,7%) und Opioiden (11%). Spezifische Substanzen gegen neuropathische Schmerzkomponenten fanden in der Regel keine

Verwendung. Ob dies unter anderem an einer Missdeutung der geklagten Symptomatik als lediglich „pseudoradikuläre“ Schmerzausprägung (und damit nicht neuropathisch) liegt, lässt sich durch die erhobenen Daten nicht verifizieren, ist aber ein zumindest denkbare Erklärungsmodell für die durchweg inadäquate Therapie.

In einer Studie ([Publikation und Promotionsarbeit in Vorbereitung](#)) an 20 gesunden Probanden und 30 Rückenschmerzpatienten wurde daraufhin erstmalig mittels Quantitativer sensorischer Testung (QST) untersucht, ob die in der täglichen Routine vorgenommene Unterscheidung in radikuläre und pseudoradikuläre Schmerzen tatsächlich von klinischer Relevanz ist. Es wurde analysiert, ob sich bei Patienten die eindeutig als pseudoradikulär diagnostiziert wurden, nicht möglicherweise doch bereits eine subtile radikuläre (und damit neuropathische) Symptomatik nachweisen lässt. QST ist ein psychophysisches Testverfahren, um die Funktionen des somatosensorischen Nervensystems zu quantifizieren und Funktionsdefizite nozizeptiver Fasern zu beschreiben. QST nach dem standardisierten Protokoll des Deutschen Forschungsverbunds Neuropathischer Schmerz (DFNS)<sup>107, 108</sup> besteht aus einer umfassenden Testserie, mit der alle verschiedenen Qualitäten der Sensorik, unter anderem das Temperatur, Berührungs- und Vibrationsempfinden, untersucht werden können. Es ermöglicht eine genauere Differenzierung und Einordnung des Schädigungsmusters (peripher vs. zentral). 30 Patienten wurden durch vier erfahrene Untersucher unabhängig von einander in die Gruppen „klinisch sicher radikulär“ und „klinisch sicher pseudoradikulär“ eingeordnet. Beide Patientengruppen unterschieden sich signifikant von den gesunden Kontrollen sowie von 180 exakt phänotypisierten, alters- und geschlechtsgematchten Patienten aus der DFNS-Referenzdatenbank. Überraschenderweise zeigten beide Gruppen, Patienten mit radikulären wie pseudoradikulären Schmerzen, Zeichen sensibler Defizite. Diese folgten der Regel, je dicker die betroffene Nervenfasern, desto größer das Ausmaß des sensiblen Defizits (A-beta > A-delta). Das Muster der gefundenen Pathologien legt die überwiegende Schädigung dickerer myelinisierter Nervenfasern mit Projektion in die untere Extremität nahe. Dünne unmyelinisierte Fasern fanden sich in keiner der beiden Gruppen betroffen. Die erhobenen QST-Daten unterstreichen eindrucksvoll das Konzept von mixed pain. Es gilt festzuhalten, dass die erfassten Symptome und Krankheitszeichen der klinisch eindeutig als radikulär oder pseudoradikulär diagnostizierten Patienten eher ein Krankheitskontinuum denn zwei unterschiedliche Krankheitsentitäten reflektieren. Die gefundenen Ergebnisse lassen sich sehr gut mit der täglichen klinischen Routine aber auch mit der aktuellen Literatur, die zunehmend chronischen Rückenschmerz als homogene Schmerzentität diskutiert<sup>42, 43, 51, 58, 102, 109-112 113</sup>, in Einklang bringen.

Um in größerem Maße wissenschaftliche Daten erheben zu können und die charakteristischen Besonderheiten neuropathischer Schmerzpatienten eingehender zu

analysieren, fehlte bis zur Entwicklung des painDETECT-Fragebogens (PD-Q) ein hierzu geeignetes, effektiv das jeweilige nozizeptive bzw. neuropathische Verteilungsmuster abbildende Screening-Instrument. Die [Publikation 3](#) beschäftigt sich zunächst mit der Entwicklung und Validierung eines solchen Erhebungsinstrumentariums. Um möglichst viele Patienten zu erfassen, erscheint die Verbreitung eines Fragebogens vor allem an „vorderster Front“, also bei Hausärzten, Orthopäden, Nicht-Schmerzspezialisten, von besonderer Bedeutung. Im Vordergrund steht daher neben gut reproduzierbaren und validen wissenschaftlichen Daten die Notwendigkeit, einen Fragebogen zu entwickeln, der sehr einfach zu benutzen ist. Er sollte optimalerweise allein auf der Basis von Patientenangaben, ohne vorgeschaltete Untersuchung, neuropathische Schmerzkomponenten mit hoher Sensivität und Spezifität detektieren. In einer multizentrisch durchgeführten Validierungsstudie an 392 Patienten gelang es mit 85% Sensivität, 80% Spezifität und 83% korrekter Zuordnung, einen Fragebogen zu konzipieren, der mit seinen Gütekriterien weit über den Mindestanforderungen an ein gutes Screeninginstrument liegt<sup>114</sup>. Teile des PD-Q wurden unlängst in den neu gestalteten Schmerzfragebogen der Deutschen Gesellschaft für Schmerztherapie aufgenommen. Darüber hinaus wurde der Fragebogen bereits in einer englischen Version sprachlich validiert. Um den PD-Q auch in anderen Kulturkreisen nutzen zu können, sind klinische Validierungsstudien an Patienten unverzichtbar. Diese befinden sich mit Unterstützung des DFNS in Vorbereitung.

Mit Hilfe des PD-Q war es im weiteren Verlauf folglich erstmalig möglich, Patienten auf der Basis einer vorhandenen oder nicht vorhandenen NeP-Komponente zu stratifizieren und dadurch die Frage zu beantworten, ob sich Patienten mit neuropathischer von Patienten ohne neuropathische Schmerzkomponente unterscheiden. Durch den Einsatz von 500 Handheld-Computern, in die der PD-Q sowie eine Vielzahl weiterer validierter Erhebungsinstrumentarien programmiert wurden, konnten 12.642 Patienten deutschlandweit befragt werden, von denen zunächst 7.772 Patienten mit chronischen Rückenschmerzen ausgewertet wurden. Weitere ca. 17.000 Patientenerhebungen wurden kürzlich abgeschlossen. Die erhobenen Daten belegen die dringliche Notwendigkeit, Rückenschmerzpatienten auf das Vorliegen von NeP-Komponenten zu screenen. Die in der Pilotstudie (MIPORT) gefundene Prävalenz von 33,5% Patienten, die unter einer überwiegend neuropathischen Rückenschmerzkomponente leiden, konnte nunmehr an einer deutlich größeren Kohorte mit 37% (Männer: 36,9%; Frauen: 37,1%) eindrucksvoll reproduziert werden. Auf der Basis der Prävalenzangaben des Robert Koch-Instituts<sup>87</sup> wurde für die bundesdeutsche Gesamtbevölkerung berechnet, dass theoretisch 14,5% aller Frauen und 11,4% aller Männer an chronischen Rückenschmerzen mit überwiegend neuropathischer Schmerzkomponente erkrankt sind. Darüber hinaus konnte diese Studie weltweit erstmalig an einer großen Zahl von Patienten belegen, dass das Vorhandensein einer NeP-Komponente extrem negative Auswirkungen auf die Lebensqualität der

betroffenen hat. Diese Patienten litten signifikant länger und mit höherer Schmerzintensität, sie wiesen mehr und stärker ausgeprägte Komorbiditäten auf und hatten geringere Funktionalitätswerte. Sie berichteten über signifikant häufigere Arztbesuche, eine größere Zahl behandelnder Therapeuten, häufigere Psychotherapie und stellten früher und häufiger Rentenansprüche. Neben einem erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität der einzelnen Patienten konnten diese Daten damit auch die enormen volkswirtschaftlichen Auswirkungen durch das Phänomen NeP belegen. Es konnte gezeigt werden, dass Arbeitsunfähigkeitstage, (Früh-)Berentung, indirekte und direkte Krankheitskosten in einem klaren Zusammenhang mit spezifischen Schmerzbeschwerden stehen, die überproportional die sozialen Sicherungssysteme belasten. Bei der Interpretation dieses Ergebnisses ist zu berücksichtigen, dass es sich bei der subjektiven Einstufung von (Schmerz)Intensitäten immer um Relativaussagen handelt, die keinerlei Rückschlüsse auf Absolutwerte zulassen.

Eine weitere Kernbotschaft dieser Ergebnisse hat therapeutische Relevanz. Es erscheint geboten, chronischen Rückenschmerz nicht als monolithische Entität zu verstehen und zu begreifen, dass diese Erkrankung in der Regel einen fließenden Zustand unterschiedlicher Schmerzkomponenten darstellt (mixed pain). Eine Therapie wird nur dann erfolgreich sein, wenn der Prozess der Chronifizierung von Rückenschmerzpatienten als komplexes Geschehen verstanden wird (biopsychosoziales Erklärungsmodell<sup>3-5</sup>). Daher muss ein adäquater therapeutischer Ansatz in jedem Fall interdisziplinär und multimodal ausgerichtet sein und die zahlreichen Komorbiditäten wie Depression, Schlaf- und Angststörungen, berücksichtigen<sup>3, 115-119</sup>. Dies gilt vor allem auch für die richtige Auswahl der medikamentösen Strategie<sup>102, 110, 119</sup>.

Die [Publikationen 4 bis 7](#) beschäftigen sich mit neuen pharmakologischen Ansätzen in der Therapie chronischer Schmerzen. [Publikation 4](#) demonstriert Daten zum modernen noradrenergen und spezifisch serotonergen Antidepressivum Mirtazapin, welches aufgrund seines Wirkmechanismus theoretisch ideal für die Therapie chronischer Schmerzsyndrome geeignet ist. Die starke antidepressive Wirkung und gute Verträglichkeit dieser Substanz wurde in vielen Studien nachgewiesen<sup>120-123</sup>. Die gefundenen Daten zur analgetischen Potenz von Mirtazapin an 594 Patienten mit unterschiedlichen chronischen Schmerzsyndromen und begleitender depressiver Erkrankung belegen nun auch, dass die Verwendung dieser Substanz nicht nur zur Depressionstherapie, sondern auch zur Schmerzreduktion sinnvoll erscheint. Über welche Mechanismen die Verbesserung der depressiven Symptomatik einen Einfluss auf die Schmerzreduktion hat, bzw. vice versa, die Schmerzreduktion sich günstig auf die Depression auswirkt, lässt sich aus den erhobenen Daten nicht klären. Wesentlich erscheint aber angesichts eines zu fordernden ganzheitlichen Therapieansatzes, dass es unter Mirtazapin zu gleichen Teilen zu einer Verbesserung von Schmerzen und

Komorbiditäten kommt. Damit ist Mirtazapin eine auch in dieser Studie nachgewiesenermaßen gut verträgliche Alternative zu den herkömmlichen nebenwirkungsbehafteten Trizyklika<sup>80, 82, 88, 89, 120, 124</sup>. Vorteile bei der Behandlung von neuropathischen Schmerzsyndromen deuteten sich an, erlangten aber in dieser Studie keine statistische Signifikanz. **Publikation 5** demonstriert in einer tierexperimentellen Folgeuntersuchung weltweit erstmalig die analgetische Potenz der Mirtazapin Enantiomere S(+) und R(-). Im Akutschmerzmodell an der Ratte konnte gezeigt werden, dass insbesondere das R(-)-Enantiomer die analgetische Aktivität des Razemats vermittelt und damit ein vermeintlicher Kandidat für die zukünftige enantioselektive Verwendung als Analgetikum ist. In einer Folgestudie (Publikation in Vorbereitung) wurden das Razemat sowie die beiden Enantiomere am neuropathischen Tiermodell (Chronic Constriction Injury, Bennett-Modell<sup>91</sup>) getestet. Hier konnte die analgetische Potenz von Mirtazapin eindeutig bestätigt werden. Allerdings zeigte hier überraschend nicht R(-)-Mirtazapin, sondern das Razemat die potenteste Analgesie. In wie weit die unterschiedliche Pathophysiologie (nozizeptiv vs. neuropathisch bzw. akut vs. chronisch) dafür verantwortlich zeichnet, ist derzeit völlig unklar. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass eine Funktionsminderung in den Regionen der Antinozizeption (z.B. periaquäduktales Grau, absteigende inhibitorische Bahnen) eine ursächliche Rolle spielt<sup>111, 112, 125</sup>. Eine diesbezügliche Folgestudie ist erforderlich und in Planung.

Die **Publikationen 6 und 7** beschreiben die Ergebnisse einer doppelblinden, randomisierten und placebokontrollierten Multicenterstudie bei 338 neuropathischen Schmerzpatienten mit dem neuen  $\alpha_2$ -delta-Liganden Pregabalin. Die Substanz zeigte sich signifikant wirksam gegen NeP und assoziierte Schlafstörungen, bei gleichzeitig guter Verträglichkeit. Anders als bei den meisten verwendeten Studiendesigns wurde in dieser Studie aber nicht allein eine fixe Dosierung der Substanz versus Placebo getestet, sondern gleichfalls wurde auch eine flexible Dosierung erlaubt. Dieses Studiendesign ist insbesondere unter dem Gesichtspunkt der verblindeten Studienmedikation extrem aufwändig, denn der komplette Satz der Studienmedikation muss für jede theoretisch mögliche aufwärts- oder abwärts Dosierung für jeden einzelnen Patienten vorgehalten und adaptiert werden. Es bildet aber die übliche ärztliche Vorgehensweise deutlich besser ab und hat somit für die tägliche Arbeit am Patienten einen eindeutig höheren Aussagewert. Patienten wurden im Verhältnis 2:2:1 (feste Dosierung vs. flexible Dosierung vs. Placebo) randomisiert und untersucht. Obwohl im Grunde nahe liegend, konnte diese Studie erstmalig für Pregabalin belegen, dass eine individuelle Vorgehensweise bei der Aufdosierung der Substanz zu einer optimierten Wirksamkeit und Verträglichkeit beiträgt. Die Wahl der jeweiligen Dosierung einer Substanz ist in der Praxis sehr stark von der Expertise des Therapeuten, mitunter aber auch von weiteren, nicht objektivierbaren Variablen, abhängig. Mit einer durchschnittlichen Pregabalin Dosierung von 372.2mg/die innerhalb der flexiblen Gruppe spiegelt die ermittelte Dosierung eine

realistische Zielgröße für die Verwendung von Pregabalin auch außerhalb von Studien wider. Diese konnte in jüngster Zeit durch eigene klinische Erfahrungen aber auch durch weitere Publikationen untermauert werden<sup>126-129</sup>. Eine detaillierten Subanalyse der gesamten Studiendaten belegte darüber hinaus die bereits innerhalb der ersten Tage einsetzende analgetische Wirkung von Pregabalin. Damit kommt die Substanz den Erwartungen an eine potent wirksame und gut verträgliche Medikation näher, mit der vor allem auch frühzeitige und anhaltende Behandlungserfolge zu erzielen sind<sup>124, 127, 130-133</sup>.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Nach der Definition der Internationalen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes werden chronische Schmerzen in zwei maßgeblichen Kategorien eingeordnet. Von „neuropathischen Schmerzen“ (NeP) spricht man immer dann, wenn eine Läsion des peripheren oder zentralen Nervensystems als Ursache zugrunde liegt. Demgegenüber werden Schmerzen, die durch Aktivierung primärer nozizeptiver Afferenzen entstehen und bei denen per definitionem die peripheren und zentralen neuronalen Strukturen von Nozizeption und Schmerz intakt sind, als „Nozizeptorschmerzen“ bezeichnet<sup>2, 30</sup>. Zur Differenzierung beider Schmerzarten bedient man sich im Wesentlichen eines mechanistischen Verständnisses der Schmerzentstehung. Dieses ist in den letzten Jahren durch tierexperimentelle, humanexperimentelle und klinische Untersuchungen erheblich erweitert worden. Die Ergebnisse zeigen deutlich, dass die Entstehung und Aufrechterhaltung von Schmerzen nicht das Resultat eines einzelnen pathophysiologischen Mechanismus, sondern das komplexe Endprodukt einer geänderten peripheren, spinalen und auch supraspinalen Signalverarbeitung darstellt<sup>18, 23, 24, 28, 73, 134</sup>. Theoretisch ist sogar davon auszugehen, dass jedes nur ausreichend starke und lange genug andauernde Schmerzereignis immer auch zu einer Veränderung auf zentraler Ebene und damit konsekutiv zu einer anteilig neuropathischen Schmerzkomponente führt.

Die Unterscheidung in nozizeptive und neuropathische Schmerzen erscheint pathophysiologisch sinnvoll, wird aber klinisch verschiedenen Krankheitsbildern, bei denen bereits in der Frühphase eine gemischte Schmerzsymptomatik auftritt, nicht gerecht. Offensichtlich ergänzen sich vielfach beide Schmerzkomponenten zum Gesamtbeschwerdebild eines betroffenen Patienten, auch wenn sie sich individuell in sehr unterschiedlichem Maß ausprägen können. So sind bei „typisch“ nozizeptiven Schmerzen (z.B. Entzündungsschmerzen) auch für eine Neuropathie charakteristische Symptome zu finden, wie z.B. spontane Brennschmerzen oder eine Allodynie<sup>66, 135</sup>. Umgekehrt können sich nach Läsionen des peripheren oder zentralen Nervensystems typisch nozizeptive Entzündungsmechanismen etablieren, die im weiteren an der Entstehung und Aufrechterhaltung einer neuropathischen Schmerzsymptomatik beteiligt sind<sup>14, 50</sup>. Die Überlappung von vermeintlich charakteristischen Symptomen wird heute vielfach mit dem Terminus „mixed pain“ bezeichnet. Auf diesem Konzept basierend ergeben sich unmittelbare Konsequenzen für ein differenziertes Vorgehen. Mixed Pain-Syndrome müssen zunächst einmal korrekt diagnostiziert und dann mit einer Kombination aus Therapieverfahren, die sich bei nozizeptiven Schmerzen bewährt haben und Verfahren, die bei neuropathischen Schmerzen wirksam sind, behandelt werden. Dies gilt umso mehr, als seit Jahren die Frage diskutiert wird, ob sich Patienten mit neuropathischen Schmerzen von denen mit nozizeptiven Schmerzen wesentlich unterscheiden (z.B. in Bezug auf Leidensdruck, Aversivität, Schmerzstärke oder Häufigkeit und Ausprägung von Komorbiditäten). Bis heute fehlen allerdings adäquate Untersuchungen, die die fraglich

unterschiedlichen Auswirkungen beider Schmerzarten auf die betroffenen Patientengruppen genauer analysieren. Zwei Gründe erscheinen dafür hauptsächlich verantwortlich: (1) es existiert kein Goldstandard für die Diagnostik neuropathischer Schmerzen (2) es existiert kein valides Erhebungsinstrumentarium, welches mit ausreichend hoher Sensitivität und Spezifität in der täglichen Routine und im Kontext wissenschaftlicher Studien zwischen nozizeptiven und neuropathischen Schmerzkomponenten zu unterscheiden vermag.

Um diese Lücken zu schließen, konnte zunächst in einer Pilotstudie an 883 chronischen Rückenschmerzpatienten klinisch nachgewiesen werden, dass mehr als ein Drittel aller eingeschlossenen Studienteilnehmer an einer neuropathischen Schmerzkomponente leiden. Daher erschien diese Patientengruppe besonders geeignet, um mögliche Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne neuropathische Schmerzkomponente systematisch zu untersuchen<sup>51, 102</sup>. Um in größerem Maße valide Daten zu erheben und die charakteristischen Gruppenunterschiede beider Schmerztypen eingehender zu analysieren, wurde sodann ein Fragebogen zum Screening auf das Vorhandensein einer neuropathischen Schmerzkomponente entwickelt (pain*DETECT* = PD-Q). Dieser wurde zunächst in einer multizentrisch durchgeführten Validierungsstudie an 392 Patienten getestet. Die biometrische Auswertung mittels logistischer Regression ergab für den PD-Q exzellente Werte mit einer Sensitivität, Spezifität und korrekten Zuordnung der Ergebnisse von 85%, 80% und 83%. Eine wesentliche Stärke des neuen Fragebogens liegt vor allem darin, dass er ausschließlich auf Patientenangaben basiert und damit vorgeschaltete körperliche Untersuchungen unnötig macht. Der PD-Q wurde exklusiv als Suchtest im Rahmen einer Vorfelddiagnostik für NeP entwickelt, da er besonders von „Nicht-Spezialisten“ als einfaches und schnelles Hilfsmittel in der täglichen Routine genutzt werden soll. Er ersetzt selbstverständlich nicht eine adäquate ärztliche Diagnostik, die immer unverzichtbar bleibt. Teile des PD-Q wurden unlängst in den gesamtdeutschen Schmerzfragebogen der Deutschen Gesellschaft für Schmerztherapie aufgenommen. Darüber hinaus wurde er sprachlich validiert und ist nun als englische Version erhältlich. Diese wird in nächster Zeit gemeinsam mit anderen verfügbaren Instrumentarien über die Homepage der Fachzeitschrift PAIN zum Download bereit gestellt<sup>86</sup>.

In einer ausgedehnten epidemiologischen Studie wurden im weiteren Verlauf 500 Handheld-Computer mit dem nunmehr validierten pain*DETECT*-Fragebogen sowie einer Vielzahl anderer validierter und gebräuchlicher Erhebungsinstrumentarien (gesamt >150 Items) programmiert. Deutschlandweit konnten 12.642 vollständige Patientendatensätze erhoben werden, davon wurden zunächst 7.772 Patienten mit chronischen Rückenschmerzen ausgewertet (weitere ca. 17.000 Patientenerhebungen wurden kürzlich abgeschlossen). Die Prävalenz chronischer Rückenschmerzpatienten, die unter einer überwiegend neuropathischen Schmerzkomponente leiden, wurde mit 37% ermittelt

(Männer: 36.9%; Frauen: 37.1%). Legt man die aktuellen Zahlen des Robert Koch-Instituts bezogen auf die Prävalenz chronischer Rückenschmerzen in der bundesdeutschen Gesamtbevölkerung zu Grunde<sup>87</sup>, lässt sich berechnen, dass 14,5% aller Frauen und 11,4% aller Männer in Deutschland an chronischen Rückenschmerzen mit überwiegend neuropathischer Schmerzkomponente erkrankt sind. Weiterhin konnte die Studie im direkten Gruppenvergleich weltweit erstmalig eindeutige, zum Teil sogar drastische Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne NeP-Komponente belegen. NeP-Patienten wiesen auf der visuellen Analogskala eine signifikant höhere gegenwärtige, durchschnittliche sowie maximale Schmerzintensität auf. Zudem fand sich für diese Patientengruppe eine jeweils signifikant längere Behandlungsdauer, höhere Inanspruchnahme von Gesundheitseinrichtungen und Psychotherapie (mehr Arztbesuche, mehr unterschiedliche Therapeuten) sowie eine signifikant höhere Zahl beabsichtigter, beantragter oder abgeschlossener Rentenanträge. Weiterhin fanden sich signifikant häufigere und stärker ausgeprägte Komorbiditäten, wie z.B. Symptome für Depressivität, Schlaf-, Panik- und Angststörungen. Das Vorhandensein einer NeP-Komponente bei chronischen Rückenschmerzen hat demnach neben erheblichen Auswirkungen auf unterschiedliche Facetten der Lebensqualität vor allem auch enorme gesundheitsökonomische Folgen, welche das Solidarsystem beträchtlich belasten.

Nachdem nun gezeigt werden konnte, dass der Schmerztyp einen offensichtlichen Einfluss auf die Häufigkeit und Ausprägung verschiedener Komorbiditäten wie auch auf die subjektiv empfundene Schmerzstärke der Patienten hat, wurde der Frage nachgegangen, ob möglicherweise die unterschiedlichen Schmerztypen und/oder die Schmerzstärke selber einen messbaren Einfluss auf die Expression humoraler Botenstoffe haben, welche bekanntermaßen an der Induktion und Verstärkung neuropathischer wie auch nozizeptiver Schmerzprozesse beteiligt sind. In einer Studie an 94 chronisch schmerzkranken Patienten und 6 gesunden Kontrollen wurden die Konzentrationen verschiedener Zytokine (GM-CSF, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-5 und IL-10) und von NO im Plasma analysiert. Die gemessenen Plasmaspiegel wurden auf einen möglichen Einfluss der unterschiedlichen Schmerztypen sowie der erhobenen durchschnittlichen Schmerzstärke der letzten 24 Stunden mittels visueller Analogskala hin untersucht. Interessanterweise konnte mit steigender Schmerzstärke auch ein deutlicher Anstieg der Plasmakonzentrationen von IL-1, IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$  und Stickstoffmonoxid nachgewiesen werden. Demgegenüber zeigte der Schmerztyp (nozizeptiv vs. neuropathisch vs. mixed) als solcher keinen signifikanten Einfluss auf die gemessenen Plasmakonzentrationen.

Die Gesamtheit der gefundenen Daten sollte zwingend bei der Diagnostik und Therapie chronischer Schmerzpatienten Berücksichtigung finden. Besondere Risikogruppen (z.B. chronischer Rückenschmerz mit NeP-Komponente) bedürfen auf jeden Fall einer weitergehenden Untersuchung auf mögliche Symptome unterschiedlicher Komorbiditäten

und bei positivem Nachweis zusätzlicher Krankheits- oder Störungsbilder einer individuellen, aber rationalen und zielgerichteten Pharmakotherapie. Da eine mechanismusorientierte Kausalbehandlung (mechanism based therapy) neuropathischer Schmerzen bis heute kaum möglich ist, bleibt die symptomorientierte Behandlung weiterhin die Vorgehensweise der Wahl. Damit stellen auch aus therapeutischer Sicht die individuelle Schmerzstärke der Patienten sowie die diagnostizierten Komorbiditäten wesentliche Faktoren bei der komplexen Versorgung neuropathischer Schmerzpatienten dar. Ein vielversprechender therapeutischer Ansatz erscheint unter anderem die Weiterentwicklung moderner Antidepressiva und Antikonvulsiva zu sein, die neben ihrer positiven Wirkung auf Schlaf und Psyche eigene analgetische Effekte besitzen.

Aus diesem Grunde wurde in einer Studie an 594 Patienten mit unterschiedlichen chronischen Schmerzsyndromen und begleitender Depression die antinozizeptive Wirkung des modernen noradrenergen und spezifisch serotonergen Antidepressivums Mirtazapin untersucht. Bei guter Verträglichkeit der Substanz konnte eine statistisch signifikante Reduktion der Schmerzen vom Ausgangspunkt bis zum Studienende nach sechs Wochen nachgewiesen werden. Darüber hinaus fand sich über die gesamte Behandlungsphase eine deutliche Verbesserung der komorbiden Symptome Reizbarkeit, Erschöpfung und Schlafstörung. Vorteile bei der Behandlung von neuropathischen Schmerzsyndromen deuteten sich an, erlangten aber keine statistische Signifikanz.

In zwei tierexperimentellen Folgestudien wurden das Mirtazapin-Razemat sowie seine beiden nicht im Handel erhältlichen Enantiomere S(+)- und R(-)-Mirtazapin erstmalig auf mögliche Vorteile bezüglich ihrer analgetischen Potenz und Verträglichkeit hin untersucht. In einem Akutschmerzmodell an der Ratte konnte nachgewiesen werden, dass das Razemat nach intrathekalen Applikation eine dosisabhängige pro- bzw. antinozizeptive Wirkung entfaltet (biphasische Dosis-Wirkungskurve), das R(-)-Enantiomer dagegen ausschließlich analgetische Effekte aufweist ( $p < 0,001$ ). Am neuropathischen Tiermodell konnte die analgetische Potenz von Mirtazapin eindeutig bestätigt werden, hier zeigte aber wider Erwarten das Razemat die beste Wirksamkeit. Die tier- wie humanexperimentellen Ergebnisse untermauern, dass die therapeutische Anwendung von Mirtazapin nicht nur zur Depressionsbehandlung<sup>121, 122, 136</sup>, sondern auch zur Schmerzreduktion sinnvoll erscheint.

Neben Substanzen aus der Klasse moderner Antidepressiva werden vor allem auch Medikamente aus der Gruppe der modernen Antikonvulsiva erfolgreich für die Therapie neuropathischer Schmerzen eingesetzt. Deshalb wurde der therapeutische Nutzen der neuen Substanz Pregabalin, einem selektiven Liganden an den  $\alpha_2$ -delta-Untereinheiten spannungsabhängiger Calciumkanäle, näher untersucht. In einer 12-wöchigen doppelblinden, randomisierten und placebokontrollierten Multicenterstudie bei

338 Patienten mit neuropathischen Schmerzen infolge diabetischer Polyneuropathie und postherpetischer Neuralgie konnte zum einen ein guter analgetischer Effekt und zum anderen eine deutliche Verbesserung begleitender Schlafstörungen belegt werden. Durch die erstmalige Verwendung unterschiedlicher Dosierungsschemata konnte die Studie darüber hinaus für Pregabalin zeigen, dass eine individuelle Anpassung der Dosierung zur Optimierung von Wirksamkeit, Verträglichkeit und Patientencompliance beiträgt. Interessanterweise reduzierte ein flexibles therapeutisches Vorgehen nicht die Prävalenz der häufigsten klinisch relevanten ZNS-bedingten Nebenwirkungen, verzögerte jedoch deren Beginn. Durch eine detaillierte Subanalyse der erhobenen Daten konnte zudem nachgewiesen werden, dass die analgetische Wirkung von Pregabalin bereits innerhalb der ersten beiden Tage einsetzt.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass es erhebliche Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne neuropathische Schmerzkomponente gibt. Ein systematisches Screening auf das Vorliegen von NeP, z.B. unter Zuhilfenahme adäquater Erhebungsinstrumentarien wie dem Fragebogen *painDETECT*, sollte im Idealfall zu einer früheren Diagnose (incl. der Diagnose fakultativer Komorbiditäten) sowie zu einer geradlinigeren therapeutischen Versorgung führen. Diese könnte nicht nur helfen, die gesundheitsrelevante Lebensqualität betroffener Patienten zu verbessern, sondern auch dazu beitragen, Langzeitschäden vorzubeugen und dadurch den erheblichen Kostenfaktor, den neuropathische Schmerzen durch die vermehrte Inanspruchnahme direkter und indirekter medizinischer Leistungen bedingen, zu vermindern. Dieser Aspekt ist angesichts der sich wandelnden demographischen Entwicklung sowie der prekären Lage unserer sozialen Sicherungssysteme von nicht zu unterschätzender Bedeutung.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R. & Gallacher, D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* (2005).
2. IASP. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. *Pain Suppl* 3, S1-226 (1986).
3. Nielson, W. R. & Weir, R. Biopsychosocial approaches to the treatment of chronic pain. *Clin J Pain* 17, S114-27 (2001).
4. Turk, D. C. & Okifuji, A. Psychological factors in chronic pain: evolution and revolution. *J Consult Clin Psychol* 70, 678-90 (2002).
5. Waddell, G. 1987 Volvo award in clinical sciences. A new clinical model for the treatment of low-back pain. *Spine* 12, 632-44 (1987).
6. O'Halloran, J., Miller, G. C. & Britt, H. Defining chronic conditions for primary care with ICPC-2. *Fam Pract* 21, 381-6 (2004).
7. Andersson, G. B. Epidemiological features of chronic low-back pain. *Lancet* 354, 581-5 (1999).
8. Lorenz, J. & Casey, K. L. Imaging of acute versus pathological pain in humans. *Eur J Pain* 9, 163-5 (2005).
9. Basbaum, A. I. Distinct neurochemical features of acute and persistent pain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96, 7739-43 (1999).
10. Zenz, M. J., I. Lehrbuch der Schmerztherapie (Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbh, Stuttgart, 2001).
11. Levine, J. D., Fields, H. L. & Basbaum, A. I. Peptides and the primary afferent nociceptor. *J Neurosci* 13, 2273-86 (1993).
12. Koltzenburg, M. & Scadding, J. Neuropathic pain. *Curr Opin Neurol* 14, 641-7 (2001).
13. Woolf, C. J. Dissecting out mechanisms responsible for peripheral neuropathic pain: implications for diagnosis and therapy. *Life Sci* 74, 2605-10 (2004).
14. Zieglgansberger, W., Berthele, A. & Tolle, T. R. Understanding neuropathic pain. *CNS Spectr* 10, 298-308 (2005).
15. Freyenhagen, R. & Junker, U. Chamäleon neuropathischer Schmerz *MMW Fortschr Med* 147, 40-2 (2005).
16. Lai, J., Hunter, J. C. & Porreca, F. The role of voltage-gated sodium channels in neuropathic pain. *Curr Opin Neurobiol* 13, 291-7 (2003).
17. Lai, J., Porreca, F., Hunter, J. C. & Gold, M. S. Voltage-gated sodium channels and hyperalgesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 44, 371-97 (2004).
18. Baron, R. Disease mechanisms in neuropathic pain: a clinical perspective. *Nature Clinical Practice Neurology* Vol 2, 95-106 (2006).
19. Ma, W., Zhang, Y., Bantel, C. & Eisenach, J. C. Medium and large injured dorsal root ganglion cells increase TRPV-1, accompanied by increased alpha2C-adrenoceptor co-expression and functional inhibition by clonidine. *Pain* 113, 386-94 (2005).
20. Meller, S. T. & Gebhart, G. F. Nitric oxide (NO) and nociceptive processing in the spinal cord. *Pain* 52, 127-36 (1993).
21. Luo, Z. D. & Cizkova, D. The role of nitric oxide in nociception. *Curr Rev Pain* 4, 459-66 (2000).
22. Naik, A. K., Tandan, S. K., Kumar, D. & Dudhgaonkar, S. P. Nitric oxide and its modulators in chronic constriction injury-induced neuropathic pain in rats. *Eur J Pharmacol* 530, 59-69 (2006).
23. Sandkuhler, J. Learning and memory in pain pathways. *Pain* 88, 113-8 (2000).
24. Sandkuhler, J. & Liu, X. Induction of long-term potentiation at spinal synapses by noxious stimulation or nerve injury. *Eur J Neurosci* 10, 2476-80 (1998).
25. Ikeda, H., Heinke, B., Ruscheweyh, R. & Sandkuhler, J. Synaptic plasticity in spinal lamina I projection neurons that mediate hyperalgesia. *Science* 299, 1237-40 (2003).

26. Ruscheweyh, R., Goralczyk, A., Wunderbaldinger, G., Schober, A. & Sandkuhler, J. Possible sources and sites of action of the nitric oxide involved in synaptic plasticity at spinal lamina I projection neurons. *Neuroscience* 141, 977-88 (2006).
27. Sandkuhler, J. & Kress, H. G. Opioids for chronic nonmalignant and neuropathic pain. *Eur J Pain* 9, 99-100 (2005).
28. Woolf, C. J. & Mannion, R. J. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 353, 1959-64 (1999).
29. Bennett, M. Neuropathic pain (Oxford University Press, Oxford, New York, 2006).
30. Freyhagen, R., Baron, R. . Kompendium Neuropathischer Schmerz. Ein praxisorientierter Leitfaden. (Aesopus Verlag, 2006).
31. Birklein, F. Complex regional pain syndrome. *J Neurol* 252, 131-8 (2005).
32. Flor, H. Cortical reorganisation and chronic pain: implications for rehabilitation. *J Rehabil Med*, 66-72 (2003).
33. Flor, H., Denke, C., Schaefer, M. & Grusser, S. Effect of sensory discrimination training on cortical reorganisation and phantom limb pain. *Lancet* 357, 1763-4 (2001).
34. Maihofner, C., Neundorfer, B., Stefan, H. & Handwerker, H. O. Cortical processing of brush-evoked allodynia. *Neuroreport* 14, 785-9 (2003).
35. Sprenger T., V. M., Woltmann R., Zimmer C., Freyhagen R., Kochs E., Tölle T., Wagner K. . Imaging pain modulation by subanaesthetic S-(+)-ketamine. *Anaesthesia & Analgesia* Epub ahead of print (2006 ).
36. Baron, R., Baron, Y., Disbrow, E. & Roberts, T. P. Brain processing of capsaicin-induced secondary hyperalgesia: a functional MRI study. *Neurology* 53, 548-57 (1999).
37. Flor, H. et al. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 375, 482-4 (1995).
38. Maihofner, C., Forster, C., Birklein, F., Neundorfer, B. & Handwerker, H. O. Brain processing during mechanical hyperalgesia in complex regional pain syndrome: a functional MRI study. *Pain* 114, 93-103 (2005).
39. Maihofner, C., Handwerker, H. O. & Birklein, F. Functional imaging of allodynia in complex regional pain syndrome. *Neurology* 66, 711-7 (2006).
40. Maihofner, C., Handwerker, H. O., Neundorfer, B. & Birklein, F. Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrome. *Neurology* 63, 693-701 (2004).
41. Flor, H. The modification of cortical reorganization and chronic pain by sensory feedback. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 27, 215-27 (2002).
42. Freyhagen, R. Mixed-Pain“ als neue Rationale: Pie in the Sky or Pie on the Plate? *Psychoneuro* 31, 103-105 (2005).
43. Junker, U., Baron, R., Freyhagen, R. . Chronische Schmerzen: Das „mixed pain concept“ als neue Rationale. . *Deutsches Ärzteblatt* 101, 1115-1116 (2004).
44. Shoichet, R. P. Sodium amytal in the diagnosis of chronic pain. *Can Psychiatr Assoc J* 23, 219-28 (1978).
45. Grond, S. et al. Assessment and treatment of neuropathic cancer pain following WHO guidelines. *Pain* 79, 15-20 (1999).
46. Krames, E. S. & Lanning, R. M. Intrathecal infusional analgesia for nonmalignant pain: analgesic efficacy of intrathecal opioid with or without bupivacaine. *J Pain Symptom Manage* 8, 539-48 (1993).
47. Tegeder, L., Zimmermann, J., Meller, S. T. & Geisslinger, G. Release of algescic substances in human experimental muscle pain. *Inflamm Res* 51, 393-402 (2002).
48. Holthusen, H., Arndt, J.O. . Nitric oxide evokes pain at nociceptors of the paravascular tissue and veins in humans. *J Physiol* 487, 253–258 (1995).
49. Wieseler-Frank, J., Maier, S. F. & Watkins, L. R. Central proinflammatory cytokines and pain enhancement. *Neurosignals* 14, 166-74 (2005).
50. Watkins, L. R. & Maier, S. F. Beyond neurons: evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states. *Physiol Rev* 82, 981-1011 (2002).
51. Baron, R. & Binder, A. How neuropathic is sciatica? The mixed pain concept. *Orthopade* 33, 568-75 (2004).

52. Ross, E. Moving towards rational pharmacological management of pain with an improved classification system of pain. *Expert Opin Pharmacother* 2, 1529-30 (2001).
53. Dworkin, R. H. et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 60, 1524-34 (2003).
54. Freyenhagen, R., Strojek, K., Griesing, T., Whalen, E. & Balkenohl, M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 115, 254-63 (2005).
55. Dworkin, R. H. An overview of neuropathic pain: syndromes, symptoms, signs, and several mechanisms. *Clin J Pain* 18, 343-9 (2002).
56. McDermott, A. M., Toelle, T. R., Rowbotham, D. J., Schaefer, C. P. & Dukes, E. M. The burden of neuropathic pain: results from a cross-sectional survey. *Eur J Pain* 10, 127-35 (2006).
57. Galvez, R., Rejas, J., Perez, M. & Gomez, M. [Prevalence of neuropathic pain in Spain: clinical, working and health care implications]. *Med Clin (Barc)* 125, 221-9 (2005).
58. Hassan, A. E. et al. Prevalence of neuropathic pain among patients suffering from chronic low back pain in Saudi Arabia. *Saudi Med J* 25, 1986-90 (2004).
59. Jung, B. F., Ahrendt, G. M., Oaklander, A. L. & Dworkin, R. H. Neuropathic pain following breast cancer surgery: proposed classification and research update. *Pain* 104, 1-13 (2003).
60. Montero Homs, J., Gutierrez-Rivas, E., Pardo Fernandez, J. & Navarro Darder, C. [Epidemiological study of prevalence, incidence and neuropathic pain characterization in neurology units. PREVADOL study]. *Neurologia* 20, 385-9 (2005).
61. Siddall, P. J., McClelland, J. M., Rutkowski, S. B. & Cousins, M. J. A longitudinal study of the prevalence and characteristics of pain in the first 5 years following spinal cord injury. *Pain* 103, 249-57 (2003).
62. Takahashi, Y., Inoue, Y. & Hirata, Y. The prevalence of neuropathic symptoms in diabetic patients newly referred to our hospital. *Tohoku J Exp Med* 141 Suppl, 439-45 (1983).
63. Harden, R. N. Chronic neuropathic pain. Mechanisms, diagnosis, and treatment. *Neurologist* 11, 111-22 (2005).
64. Backonja, M. M. & Krause, S. J. Neuropathic pain questionnaire--short form. *Clin J Pain* 19, 315-6 (2003).
65. Bennett, M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain* 92, 147-57 (2001).
66. Bouhassira, D. et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 114, 29-36 (2005).
67. Portenoy, R. Development and testing of a neuropathic pain screening questionnaire: ID Pain. *Curr Med Res Opin* 22, 1555-65 (2006).
68. Berger, A., Dukes, E. M. & Oster, G. Clinical characteristics and economic costs of patients with painful neuropathic disorders. *J Pain* 5, 143-9 (2004).
69. Galvez, R., Marsal, C., Vidal, J., Ruiz, M. & Rejas, J. Cross-sectional evaluation of patient functioning and health-related quality of life in patients with neuropathic pain under standard care conditions. *Eur J Pain* (2006).
70. Nicholson, B. & Verma, S. Comorbidities in chronic neuropathic pain. *Pain Med* 5 Suppl 1, S9-S27 (2004).
71. Finnerup, N. B., Otto, M., McQuay, H. J., Jensen, T. S. & Sindrup, S. H. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain* 118 289-305 (2005).
72. Rasmussen, P. V., Sindrup, S. H., Jensen, T. S. & Bach, F. W. Therapeutic outcome in neuropathic pain: relationship to evidence of nervous system lesion. *Eur J Neurol* 11, 545-53 (2004).

73. Basbaum, A. I. & Fields, H. L. Endogenous pain control mechanisms: review and hypothesis. *Ann Neurol* 4, 451-62 (1978).
74. Basbaum, A. I. & Fields, H. L. The origin of descending pathways in the dorsolateral funiculus of the spinal cord of the cat and rat: further studies on the anatomy of pain modulation. *J Comp Neurol* 187, 513-31 (1979).
75. Basbaum, A. I. & Fields, H. L. Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annu Rev Neurosci* 7, 309-38 (1984).
76. Fields, H. L., Anderson, S. D., Clanton, C. H. & Basbaum, A. I. Nucleus raphe magnus: a common mediator of opiate- and stimulus-produced analgesia. *Trans Am Neurol Assoc* 101, 208-10 (1976).
77. Fields, H. L. & Basbaum, A. I. Brainstem control of spinal pain-transmission neurons. *Annu Rev Physiol* 40, 217-48 (1978).
78. Sandkuhler, J. The organization and function of endogenous antinociceptive systems. *Prog Neurobiol* 50, 49-81 (1996).
79. Ikeda, H. et al. Synaptic amplifier of inflammatory pain in the spinal dorsal horn. *Science* 312, 1659-62 (2006).
80. Burke, W. J. Selective versus multi-transmitter antidepressants: are two mechanisms better than one? *J Clin Psychiatry* 65 Suppl 4, 37-45 (2004).
81. Freyhagen, R., Muth-Selbach, U., Lipfert, P., Stevens, M.F., Zacharowski, K., Tölle, T.R.T., von Giesen, H-J. & The effect of mirtazapine in patients with chronic pain and concomitant depression. *Curr Med Res Opin* 22, 2257-264 (2006).
82. Saarto, T. & Wiffen, P. J. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*, CD005454 (2005).
83. Heinke, B., Balzer, E. & Sandkuhler, J. Pre- and postsynaptic contributions of voltage-dependent Ca<sup>2+</sup> channels to nociceptive transmission in rat spinal lamina I neurons. *Eur J Neurosci* 19, 103-11 (2004).
84. Ruscheweyh, R. & Sandkuhler, J. Long-range oscillatory Ca<sup>2+</sup> waves in rat spinal dorsal horn. *Eur J Neurosci* 22, 1967-76 (2005).
85. Khosravani, H. & Zamponi, G. W. Voltage-gated calcium channels and idiopathic generalized epilepsies. *Physiol Rev* 86, 941-66 (2006).
86. Bennett, M., Attal, N., Backonja, M, Baron, R, Bouhassira, D, Freyhagen, R, Scholz, J, & Tölle, T., Wittchen, H-U, Jensen, TS. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain in press* (2006).
87. Neuhauser, H., Ellert, U. & Ziese, T. Chronic back pain in the general population in Germany 2002/2003: prevalence and highly affected population groups. *Gesundheitswesen* 67, 685-93 (2005).
88. Bomholt, S. F., Mikkelsen, J. D. & Blackburn-Munro, G. Antinociceptive effects of the antidepressants amitriptyline, duloxetine, mirtazapine and citalopram in animal models of acute, persistent and neuropathic pain. *Neuropharmacology* 48, 252-63 (2005).
89. Ansari, A. The efficacy of newer antidepressants in the treatment of chronic pain: a review of current literature. *Harv Rev Psychiatry* 7, 257-77 (2000).
90. Hargreaves, K., Dubner, R., Brown, F., Flores, C. & Joris, J. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. *Pain* 32, 77-88 (1988).
91. Bennett, G. J. & Xie, Y. K. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 33, 87-107 (1988).
92. Costigan, M. & Woolf, C. J. Pain: molecular mechanisms. *J Pain* 1, 35-44 (2000).
93. Gilron, I. et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 352, 1324-34 (2005).
94. Jensen, T. S., Gottrup, H., Sindrup, S. H. & Bach, F. W. The clinical picture of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 429, 1-11 (2001).
95. Serpell, M. G. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 99, 557-66 (2002).
96. Rowbotham, M., Harden, N., Stacey, B., Bernstein, P. & Magnus-Miller, L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *Jama* 280, 1837-42 (1998).

97. Chapman, V., Suzuki, R., Chamarette, H. L., Rygh, L. J. & Dickenson, A. H. Effects of systemic carbamazepine and gabapentin on spinal neuronal responses in spinal nerve ligated rats. *Pain* 75, 261-72 (1998).
98. Sarchielli, P. et al. Nitric oxide pathway, Ca<sup>2+</sup>, and serotonin content in platelets from patients suffering from chronic daily headache. *Cephalalgia* 19, 810-6 (1999).
99. Meller, S. T., Pechman, P. S., Gebhart, G. F. & Maves, T. J. Nitric oxide mediates the thermal hyperalgesia produced in a model of neuropathic pain in the rat. *Neuroscience* 50, 7-10 (1992).
100. De Alba, J. et al. GW274150, a novel and highly selective inhibitor of the inducible isoform of nitric oxide synthase (iNOS), shows analgesic effects in rat models of inflammatory and neuropathic pain. *Pain* 120, 170-81 (2006).
101. Okuducu, H. & Onal, S. A. Is nitric oxide involved in the antinociceptive activity of tramadol? Findings in a rat model of neuropathic pain. *Agri* 17, 31-40 (2005).
102. Audette, J. F., Emenike, E. & Meleger, A. L. Neuropathic low back pain. *Curr Pain Headache Rep* 9, 168-77 (2005).
103. Coppes MH, M. E., Thomeer RT, Groen GJ. Innervation of "painful" lumbar discs. *Spine* Oct 15, 2342-9 (1997).
104. Ozaktay, A. C. et al. Effects of interleukin-1 beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor on sensitivity of dorsal root ganglion and peripheral receptive fields in rats. *Eur Spine J*, 1-9 (2006).
105. Michalski, D. & Hinz, A. [Severity of chronic back pain. Assessment with the Mainz Pain Staging System]. *Schmerz* 20, 198-209 (2006).
106. Muller, G. [Problems of diagnostic assessment in low back patients]. *Schmerz* 15, 435-41 (2001).
107. Rolke, R. et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 123, 231-43 (2006).
108. Rolke, R. et al. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain* 10, 77-88 (2006).
109. Kawakami, M. et al. Experimental lumbar radiculopathy. Behavioral and histologic changes in a model of radicular pain after spinal nerve root irritation with chronic gut ligatures in the rat. *Spine* 19, 1795-802 (1994).
110. Moskowitz, M. H. Pharmacotherapy of neuropathic low back pain. *Curr Pain Headache Rep* 7, 178-87 (2003).
111. Giesecke, T. et al. [Central pain processing in chronic low back pain : Evidence for reduced pain inhibition.]. *Schmerz* (2006).
112. Giesecke, T. et al. Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis Rheum* 50, 613-23 (2004).
113. Gorman, D. J., Kam, P. A., Brisby, H. & Diwan, A. D. When is spinal pain "neuropathic"? *Orthop Clin North Am* 35, 73-84 (2004).
114. Jensen, M. P. Questionnaire validation: a brief guide for readers of the research literature. *Clin J Pain* 19, 345-52 (2003).
115. Marin, R., Cyhan, T. & Miklos, W. Sleep disturbance in patients with chronic low back pain. *Am J Phys Med Rehabil* 85, 430-5 (2006).
116. Deyo, R. A. & Weinstein, J. N. Low back pain. *N Engl J Med* 344, 363-70 (2001).
117. Feuerstein, M., Hartzell, M., Rogers, H. L. & Marcus, S. C. Evidence-based practice for acute low back pain in primary care: Patient outcomes and cost of care. *Pain* 124, 140-149 (2006).
118. van Tulder, M. W., Tuut, M., Pennick, V., Bombardier, C. & Assendelft, W. J. Quality of primary care guidelines for acute low back pain. *Spine* 29, E357-62 (2004).
119. Kalso, E. et al. Do strong opioids have a role in the early management of back pain? Recommendations from a European expert panel. *Curr Med Res Opin* 21, 1819-28 (2005).
120. Benkert, O., Muller, M. & Szegedi, A. An overview of the clinical efficacy of mirtazapine. *Hum Psychopharmacol* 17 Suppl 1, S23-6 (2002).

121. Holm, K. J., Jarvis, B. & Foster, R. H. Mirtazapine. A pharmacoeconomic review of its use in depression. *Pharmacoeconomics* 17, 515-34 (2000).
122. Thompson, C. Mirtazapine versus selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 60 Suppl 17, 18-22; discussion 46-8 (1999).
123. Montgomery, S. A. Safety of mirtazapine: a review. *Int Clin Psychopharmacol* 10 Suppl 4, 37-45 (1995).
124. McQuay, H. J. et al. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 68, 217-27 (1996).
125. Ossipov, M. H., Lai, J., Malan, T. P., Jr. & Porreca, F. Spinal and supraspinal mechanisms of neuropathic pain. *Ann N Y Acad Sci* 909, 12-24 (2000).
126. Guay, D. R. Pregabalin in neuropathic pain: a more "pharmaceutically elegant" gabapentin? *Am J Geriatr Pharmacother* 3, 274-87 (2005).
127. Hempenstall, K., Nurmikko, T. J., Johnson, R. W., A'Hern, R. P. & Rice, A. S. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *PLoS Med* 2, e164 (2005).
128. van Seventer, R. et al. Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: a 13-week, randomized trial. *Curr Med Res Opin* 22, 375-84 (2006).
129. Zareba, G. Pregabalin: a new agent for the treatment of neuropathic pain. *Drugs Today (Barc)* 41, 509-16 (2005).
130. Jensen, T. S. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. *Eur J Pain* 6 Suppl A, 61-8 (2002).
131. Wiffen, P. et al. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*, CD001133 (2005).
132. Deshpande, M. A., Holden, R. R. & Gilron, I. The impact of therapy on quality of life and mood in neuropathic pain: what is the effect of pain reduction? *Anesth Analg* 102, 1473-9 (2006).
133. Colombo, B., Annovazzi, P. O. & Comi, G. Medications for neuropathic pain: current trends. *Neurol Sci* 27 Suppl 2, s183-9 (2006).
134. Jensen, T. S. & Baron, R. Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain. *Pain* 102, 1-8 (2003).
135. Rasmussen, P. V., Sindrup, S. H., Jensen, T. S. & Bach, F. W. Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain. *Pain* 110, 461-9 (2004).
136. Wheatley, D. P., van Moffaert, M., Timmerman, L. & Kremer, C. M. Mirtazapine: efficacy and tolerability in comparison with fluoxetine in patients with moderate to severe major depressive disorder. Mirtazapine-Fluoxetine Study Group. *J Clin Psychiatry* 59, 306-12 (1998).

## 7. VERZEICHNIS EIGENER PUBLIKATIONEN

### a) ORIGINALPUBLIKATIONEN

Freyenhagen, R, Strojek, K, Griesing T, Whalen, E, Balkenohl, M.

Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated with a novel study design: a 12-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens of pregabalin. **Pain** 2005 Jun; 115, 254–263

Freyenhagen, R, von Giesen, H-J, Busche, P, Sabatowski, R, Konrad, C, Grond, S.

Switch from Reservoir to Matrix Systems for Transdermal Fentanyl: A Prospective, Multicenter Study in Chronic Pain Outpatients. **J Pain Symptom Manag** 2005 Sep;30(3):289-297.

Freyenhagen, R, Busche P, Konrad C, Balkenohl M.

Wirksamkeit und Wirkungsbeginn von Pregabalin bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen. [Effectiveness and time to onset of pregabalin in patients with neuropathic pain]. **Der Schmerz**, 2006 Aug; 20(4):285-292

Freyenhagen, R, Vogt, J, Lipfert, P, Muth-Selbach, U.

Mirtazapine and its enantiomers differentially modulate acute thermal nociception in rats. **Brain Res Bull**, 2006 Mar; 31, 69(2):168-73.

Freyenhagen, R, Muth-Selbach, U, Lipfert, P, Stevens, MF, Zacharowski, K, Tölle, T, von Giesen, H-J.

The effect of mirtazapine in patients with chronic pain and concomitant depression. **Curr Med Res Opin** 2005;22(2):2257-264.

Freyenhagen, R, Baron R, Tölle, T, Stemmler, E, Gockel, U, Stevens MF, Maier C.

Screening on neuropathic pain components in patients with chronic back pain: prospective observational pilot study (MIPORT). **Curr Med Res Opin** 2006 Mar;22(3):529-37

Koch, A, Zacharowski, K, Böhm, O, Stevens, M, Lipfert, P, von Giesen, H-J, Wolf, A, Freyhagen, R.

NO and pro-inflammatory cytokines in correlation with pain intensity of chronic pain patients. **Inflamm Res** 2007 (56):32-37

Freyenhagen, R, Baron, R, Gockel U, Tölle T.

painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. **Curr Med Res Opin** Vol. 22, No. 10, 2006, 1911–1920

Sprenger, T, Valet, M, Woltmann, R, Zimmer, C, Freyhagen, R, Kochs, E, Tölle, T, Wagner, K.

Imaging pain modulation by subanaesthetic S-(+)-ketamine. **Anesth Analg** 2006 Sep;103(3):729-37.

Werdehausen, R, Braun, S, Hermanns, H, [Freyenhagen](#), R, Lipfert, P, Stevens, MF. Uniform Distribution of Skin Temperature Increase Following Different Regional Anesthesia Techniques of the Lower Extremity. **Reg Anesth Pain Med**, 2007 Jan-Feb;32(1):73-8

Jetzek-Zader, M., Hermanns, H., [Freyenhagen](#), R., Lipfert, P., Stevens, M.F. Increase in skin temperature after spinal anesthesia in infants. **Reg Anesth Pain Med**, 2006 Nov-Dec;31(6):519-22.

Stevens, M, Hermanns, H, [Freyenhagen](#), R, Novotny, G, Lipfert, P. Regeneration of baroafferents after implantation into different vessels. **J Peripher Nerv Syst**, accepted Sept. 2006, ahead of print

Lötsch, J, Dudziak, R, [Freyenhagen](#), R, Marschner, J, Geisslinger, G. Fatal postoperative morphine intoxication due to delayed onset of respiratory depression after morphine injections. **Clin Pharmacokinet** 2006; 45 (11):1051-1060

## b) ÜBERSICHTSARTIKEL

Bennett, M, Attal, N, Backonja, M, Baron, R, Bouhassira, D, [Freyenhagen](#), R, Scholz, J, Tolle, T, Wittchen, H-U, Jensen, TS. Using screening tools to identify neuropathic pain. **Pain**, 2007, 127(1-2):199-203

Beck, L, Janßen, G, [Freyenhagen](#), R, Göbel, U. Palliativmedizin: Betreuung, Schmerztherapie und Symptomkontrolle [Palliative medicine: Care, pain therapy and symptom monitoring] **Der Gynäkologe**, 2006, 39(6):455-467.

Lötsch, J, [Freyenhagen](#), R, Geisslinger, G. Sind  $\mu$ -Opioidrezeptor-Polymorphismen wichtig für die Opioidtherapie? [Are polymorphisms in the mu-opioid receptor important for opioid therapy?] **Der Schmerz**, 2005, Sep;19(5):378-385.

Bauerschmitz, G, Dall, P, [Freyenhagen](#), R. Postoperative Schmerztherapie im gynäkologischen Alltag. [Treatment of postoperative pain in gynecology] **Der Gynäkologe**, 2005, 38(9):807-816.

[Freyenhagen](#), R. „Mixed-Pain“ als neue Rationale: Pie in the Sky or Pie on the Plate? **Psychoneuro** 2005; 31 (2):103-105

[Freyenhagen](#), R, Junker U. Chamäleon Neuropathischer Schmerz [Neuropathic pain]. **MMW Fortschr Med**. 2005 Mai 5;147(18):40-2.

Freyenhagen, R, Tölle, T, Gockel, U, Baron, R.

Pain Detect- ein Palmtop-basiertes Verfahren für Versorgungsforschung, Qualitätsmanagement und Screening bei chronischen Schmerzen.

**Akt Neurol** 2005; 32:273

Freyenhagen, R, Busche, P.

Schmerz- State of the Art. **PharmaFokus ZNS** 2005, 2:18

Junker, U, Baron, R, Freyhagen, R.

Chronische Schmerzen: Das „mixed pain concept“ als neue Rationale.

**Deutsches Ärzteblatt**, 2004, 101:20, 1115-1116

Freyenhagen, R.

Nervenschmerzen. Von der Theorie zur Therapie.

**MedReport** 2004, 13:28,1-2

Freyenhagen, R, Zenz, M, Strumpf, M.

WHO Stufe II- Klinische Realität oder didaktisches Instrument?

[WHO Step II- clinical reality or a didactic instrument?]

**Der Schmerz**, 1994, Aug;8:210-215

### c) **MONOGRAPHIEN, BUCHBEITRÄGE**

Freyenhagen, R, Baron, R.

Kompodium Neuropathischer Schmerz. Ein praxisorientierter Leitfaden.

**Aesopus Verlag**, 2. Auflage 2005; ISBN 3-396993-33-5

D. Künzel (Hrsg.), Baron, R, Dryden, A, Freyhagen, R, Haslbeck, M, Müller, D, Wahle, K, Ziegler, A.

Neuropathischer Schmerz: Ein Patienten- und Hausarztproblem.

Ein Leitfaden des Deutschen Hausärztesverbandes.

**Domomed**, Münster, 1. Auflage Oktober 2005.

## 8. DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich gerne denjenigen meinen aufrichtigen Dank aussprechen, die mich auf meinem bisherigen akademischen Weg unterstützt und für die wissenschaftliche Arbeit motiviert und inspiriert haben.

An erster Stelle gilt ein besonderer Dank meinem Chef und Mentor, Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Jörg Tarnow, FRCA, der mir durch seine langjährige, großzügige und warmherzige Unterstützung die Gelegenheit gab, diese Arbeit zu verwirklichen.

Eine intensive wissenschaftliche Zusammenarbeit verbindet mich mit meinen beiden engsten Kooperationspartnern, Prof. Dr. Dr. Thomas Tölle und Prof. Dr. Ralf Baron. Eine offene, sachbezogene und konstruktive Diskussionskultur sind auf das Engste mit ihren Personen verknüpft. Ihre hervorragende Expertise, ihr Enthusiasmus aber vor allem ihre Freundschaft waren für mich stets eine Bank und zugleich die beste Voraussetzung für motiviertes und erfolgreiches Arbeiten. Ohne sie wären viele der vorliegenden Ergebnisse gar nicht möglich gewesen.

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, der es ganz persönlich doch noch geschafft hat, mich von der Bedeutsamkeit einer Habilitation zu überzeugen und der mir mit seiner Diskussionsbereitschaft und praktischen Hilfe bei der Verwirklichung dieser Arbeit immer freundschaftlich zur Seite stand.

Besonders erwähnen möchte ich meine beiden Kollegen Dr. Peter Busche und Liliana Stahnke, die mir mit ihrer Kompetenz, ihrem Fleiß und ihrer Geduld ermöglicht haben, die notwendige Zeit für meine Habilitation zu finden.

Allen Mitarbeitern in den entsprechenden Arbeitsgruppen, die hier nicht explizit erwähnt wurden, die Arbeit aber dennoch unterstützten und damit direkt oder indirekt zum Gelingen der Habilitation beigetragen haben, möchte ich ebenfalls Dank sagen.

*Das wichtigste aber zum Schluss: meine Familie (save the best for last).*

Meiner Frau Silke, unserer Tochter Luca und unserem Sohn Tom, die mich mit ihrem immerwährenden Verständnis, ihrer Geduld, ihrer Rücksicht und vor allem mit ihrer großen Liebe durch die letzten Jahre begleitet haben, möchte ich von ganzem Herzen aufrichtig danken. Sie sind das wichtigste in meinem Leben. Ohne sie wäre meine gesamte ärztliche und wissenschaftliche Karriere so niemals möglich gewesen.

**Ihnen und meinen Eltern möchte ich diese Arbeit widmen.**

## 9. LEBENSLAUF

### CURRICULUM VITAE:

Dr. med. Rainer Freyenhagen, D.E.A.A.  
 Facharzt für Anästhesiologie  
 Spezielle Schmerztherapie/Sportmedizin  
 Oberarzt der Klinik für Anästhesiologie  
 Universitätsklinikum Düsseldorf  
 40225 Düsseldorf

#### Wissenschaftlicher und beruflicher Werdegang:

1985 – 1992	Studium der Humanmedizin an den Universitäten zu Aachen und zu Düsseldorf mit Auslandsaufenthalten in England und Wales. Praktisches Jahr im Kantonsspital Luzern/Schweiz
1993	Promotion an der Neurochirurgischen Klinik der Universität Düsseldorf [Direktor: Prof. Dr. W. J. Bock]
01/93 bis 09/94	AIP und Assistenzarztzeit am Institut für Anästhesiologie, Intensiv- und Schmerztherapie der BGU Bergmannsheil Bochum - Universitätsklinik [Direktor: Prof. Dr. M. Zenz]
seit 10/94	Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Klinik für Anästhesiologie der Universitätsklinik Düsseldorf [Direktor: Prof. Dr. J. Tarnow] Berufsbegleitende Ausbildung zum Arzt für Sportmedizin
1998	Facharztanerkennung und Erlangung des Europäischen Facharzt-Diploms für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie [Diplomat of the European Academy of Anaesthesiologists]. Wahl zum ordentlichen Mitglied der EAA
seit 01/1999	Oberarzt an der Klinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf
seit 08/1999	Leitender Arzt Schmerztherapie. Durchgehende Vortrags- und Lehrtätigkeit sowie klinisch-wissenschaftliche Untersuchungen. Arbeitsschwerpunkt: Neuropathischer Schmerz
1999 bis 2000	Berufsbegleitendes Zusatzstudium "Health Management" in Köln
2003	Zusatzbezeichnung Spezielle Schmerztherapie nach Einführung in NRW

Mitglied in einer Vielzahl nationaler und internationaler Advisory-Boards und Fachgesellschaften, u.a. EAA, IASP, DGSS, DGS, DGP, DGAI, BDA, DGSP.

Seit Jahren Peer-Review-Tätigkeit, u.a. für renommierte Fachzeitschriften wie PAIN, European Journal of Pain, International Journal of Clinical Practice oder Der Schmerz.

## Anhang folgender Sonderdrucke:

### **Publikation 1**

Koch, A., Zacharowski, K., Böhm, O., Stevens, M., Lipfert, P., von Giesen, H-J., Wolf, A., Freyhagen, R.  
NO and pro-inflammatory cytokines in correlation with pain intensity of chronic pain patients.  
*Inflammation Research*, 2007 (56):32-37

### **Publikation 2**

Freyenhagen R., Baron R., Tölle T.R.T, Stemmler E., Gockel U., Stevens MF., Maier C.  
Screening on neuropathic pain components in patients with chronic back pain: prospective observational pilot study (MIPORT).  
*Curr Med Res Opin*, 2006; 22(3):529-37

### **Publikation 3**

Freyenhagen R., Baron R., Gockel U., Tölle T.R.T.  
painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain.  
*Curr Med Res Opin*, 2006; Vol. 22(10):1911–1920

### **Publikation 4**

R. Freyhagen, U. Muth-Selbach, P. Lipfert, M. F. Stevens, K. Zacharowski, T. R. Tölle, H-J. von Giesen.  
The effect of mirtazapine in patients with chronic pain and concomitant depression.  
*Curr Med Res Opin*, 2005;22(2):2257-264

### **Publikation 5**

R. Freyhagen, J. Vogt, P. Lipfert, U. Muth-Selbach.  
Mirtazapine and its enantiomers differentially modulate acute thermal nociception in rats.  
*Brain Research Bulletin*, 2006; 31;69(2):168-73.

### **Publikation 6**

Freyenhagen, R., Strojek, K Griesing T., Whalen, E., Balkenohl; M.  
Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated with a novel study design: a 12-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens of pregabalin.  
*Pain*, 2005;115, 254–263

### **Publikation 7**

Freyenhagen R, Busche P, Konrad C, Balkenohl M.  
Wirksamkeit und Wirkungsbeginn von Pregabalin bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen.  
[Effectiveness and time to onset of pregabalin in patients with neuropathic pain].  
*Der Schmerz*, 2006; 20(4):285-292

## **Originalarbeiten**

---

# Publikation 1

Koch, A., Zacharowski, K., Böhm, O., Stevens, M., Lipfert, P., von Giesen, H-J., Wolf, A., Freyenhagen, R.  
NO and pro-inflammatory cytokines in correlation with pain intensity of chronic pain patients.

***Inflammation Research***, 2007 (56):32-37

## **Originalarbeiten**

---

# Publikation 2

Freyenhagen R., Baron R., Tölle T.R.T, Stemmler E., Gockel U., Stevens MF., Maier C.  
Screening on neuropathic pain components in patients with chronic back pain: prospective observational  
pilot study (MIPORT).

***Curr Med Res Opin***, 2006; 22(3):529-37

## **Originalarbeiten**

---

# Publikation 3

Freyenhagen R., Baron R., Gockel U., Tölle T.R.T.  
painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components  
in patients with back pain.

***Curr Med Res Opin***, 2006; Vol. 22(10):1911–1920

**Originalarbeiten**

---

## Publikation 4

R. Freyhagen, U. Muth-Selbach, P. Lipfert, M. F. Stevens, K. Zacharowski, T. R. Tölle, H-J. von Giesen.  
The effect of mirtazapine in patients with chronic pain and concomitant depression.

***Curr Med Res Opin***, 2005;22(2):2257-264

**Originalarbeiten**

---

## Publikation 5

R. Freyenhagen, J. Vogt, P. Lipfert, U. Muth-Selbach.

Mirtazapine and its enantiomers differentially modulate acute thermal nociception in rats.

***Brain Research Bulletin***, 2006; 31;69(2):168-73.

## **Originalarbeiten**

---

# Publikation 6

Freyenhagen, R., Strojek, K Griesing T., Whalen, E., Balkenohl, M.

Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated with a novel study design: a 12-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens of pregabalin.

*Pain*, 2005;115, 254–263

## **Originalarbeiten**

---

# Publikation 7

Freyenhagen, R., Busche, P., Konrad, C., Balkenohl, M.

Wirksamkeit und Wirkungsbeginn von Pregabalin bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen.

[Effectiveness and time to onset of pregabalin in patients with neuropathic pain].

**Der Schmerz**, 2006; 20(4):285-292