



Volker Tronnier

Neurochirurgische Schmerztherapie

Schmerzsyndrome
und Therapieverfahren

Neurochirurgische Schmerztherapie

Volker Tronnier

Neurochirurgische Schmerztherapie

Schmerzsyndrome und Therapieverfahren

Mit 112 Abbildungen



Springer

Prof. Dr. med. Volker Tronnier
Klinik für Neurochirurgie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck
Lübeck, Deutschland

ISBN 978-3-662-53560-8 ISBN 978-3-662-53561-5 (eBook)
<https://doi.org/10.1007/978-3-662-53561-5>

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über ► <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Springer

© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2018

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen. Der Verlag bleibt im Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutionsadressen neutral.

Fotonachweis Umschlag: © eugeneseergeev Fotolia

Umschlaggestaltung: deblik Berlin

Illustrationen: M. von Aichberger, Erlangen

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer ist ein Imprint der eingetragenen Gesellschaft Springer-Verlag GmbH, DE und ist ein Teil von Springer Nature

Die Anschrift der Gesellschaft ist: Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin, Germany

Geleitwort

Zwischen der Ausgabe des ersten deutschsprachigen Buches über die Schmerzchirurgie (Braun und Demirel 1982) und dem Erscheinen des aktuellen Buches „Neurochirurgische Schmerztherapie“ von Volker Tronnier sind 35 Jahre vergangen, knapp die Zeitspanne des Berufslebens eines Neurochirurgen. In dieser Zeit erfahren Schmerzforschung, innovative neurochirurgische Therapieverfahren und begleitende technologische Entwicklungen rasante Fortschritte.

Tronnier hat nun ein Buch vorgelegt, welches das gesamte Spektrum neurochirurgischer Therapieverfahren einschließlich Historie und kritischer Bewertung der Ergebnisse umfasst.

Einleitend geht es um die Grundlagen der Schmerzentstehung und die zukunftsweisen Möglichkeiten bildgebender Verfahren zur Erkennung der zentralen Schmerzverarbeitung und struktureller Veränderungen bei chronischen Schmerzerkrankungen.

In der praktischen Anwendung der neurochirurgischen Schmerztherapie spielen heute neuroläsionelle Verfahren eine untergeordnete Rolle, werden aber detailliert in Technik, Ergebnissen und Komplikationen beschrieben. Ablative Eingriffe, wie Durchtrennungen von Nerven, Schmerzbahnen und zentralen Relaisstationen sind nur noch von historischem Interesse. Thermische und chemische neurodestruktive Eingriffe bleiben nur wenigen Indikationen vorbehalten.

Anfang der 1970er-Jahre werden die läsionellen Techniken von der Entwicklung der risikoarmen und reversiblen Neurostimulation eingeholt. Nach der ersten klinischen Anwendung der epiduralen Rückenmarkstimulation kommt es schnell zu einer Ausweitung der Indikationen und neuer Zielstrukturen für die Neurostimulation (periphere Nerven, Ganglion

Gasseri, Nervenwurzeln, spinale und autonome Ganglien, Tiefenhirnstimulation, Motorkortex-Stimulation). Möglich wird diese Entwicklung durch innovative Elektrodenkonfigurationen und voll implantierbare, wieder aufladbare und extern programmierbare Transmittersysteme. Inzwischen kommen im Gegensatz zur konventionellen, tonischen Stimulation neue Frequenzmuster oder eine Stimulation mit erhöhter Ladungsdichte zur Anwendung (Hochfrequenz-, Burst- und High-Density-Stimulation). Mit diesen Systemen werden günstige Ergebnisse bei kombinierten Rücken- und Beinschmerzen mit der Einschränkung aufgeführt, dass die Wirkmechanismen nicht vollständig geklärt sind und nur wenige kontrollierte Studien vorliegen.

Die Einführung der intrathekalen Medikamentenapplikation über implantierbare Pumpen ist ein weiterer Beitrag zur reversiblen Schmerzmodulation und wird zusammen mit der elektrischen Neurostimulation unter der Bezeichnung „Neuromodulation“ subsumiert. Die intrathekale Gabe von Analgetika ist eine wirksame Therapieergänzung bei malignen und nichtmalignen Schmerzen, wenn weniger invasive Maßnahmen nicht hilfreich sind.

Eine Fundgrube für den Schmerztherapeuten ist das Kapitel über die Klassifikation, Diagnostik und Therapie von Kopf- und Gesichtsschmerzen. Gerade in dieser Region führen unzureichende Kenntnisse zu weitreichenden iatrogenen Behandlungsschäden.

Im 2. Hauptteil des Buches werden besonders problematische Schmerzsyndrome dargestellt, die häufig einen multidisziplinären Therapiezugang erfordern. Bei der Betrachtung des „multimodalen bio-psycho-sozialen Therapiemodells“ weist der Autor am Beispiel des Failed back surgery

syndromes (FBSS) darauf hin, bei dieser multifaktoriellen Schmerzkrankheit kura- tive Behandlungsmöglichkeiten nicht zu übersehen und neurochirurgische Inter- ventionen in dem multimodalen Therapie- konzept in einem Algorithmus einzuordnen.

Das Buch zeichnet sich durch umfangrei- che tabellarische Zusammenstellungen der relevanten Studienergebnisse auf der Grundlage ausgiebiger Literaturrecherche aus. Wirkmechanismen, Methoden und operative Technik der Verfahren sind über- sichtlich dargestellt, ergänzt durch ein

didaktisch gut gestaltetes und übersichtli- ches Bildmaterial.

Auch die medikamentösen und nichtinva- siven Behandlungsmöglichkeiten werden bei allen chronischen Schmerzkrankheiten im Sinne eines Therapiealgorithmus aufge- führt. Ein Fazit und Tipps für die Praxis stehen am Ende der Kapitel und geben dem Schmerztherapeuten verlässliche Empfeh- lungen an die Hand.

Prof. Dr. med. Wolfhard Winkelmüller

Hannover im Juni 2017

Vorwort

Ein Klassiker der neurochirurgischen Schmerztherapie, die Monographie von James White und William Sweet, erschien zunächst 1955 und später in gekürzter Form 1969, und war jahrelang die „Bibel“ der operativ tätigen Schmerztherapeuten. Im Vorwort zur ersten Auflage dieses Buches schrieb Sir Geoffrey Jefferson: „This book is concerned with pain not as a warning sign but as an enemy that can be defeated.“ Heute ist der chronische Schmerz als eigenständige Erkrankung akzeptiert und die chirurgischen Verfahren werden im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte eingesetzt.

Im Jahre 1982 erschien erstmals in deutscher Sprache eine Monographie, die sich ausschließlich mit operativen Maßnahmen zur Schmerzbekämpfung auseinandersetzte. „Einführung in die Schmerzchirurgie“ von Prof. Werner Braun und Dr. Turhan Demirel aus dem Bethesda Krankenhaus in Wuppertal. Dieses Buch hat mich über viele Jahre meiner Ausbildung als Ratgeber in Sachen Schmerzchirurgie begleitet und ist, was die destruierenden Eingriffe anbelangt, noch heute aktuell.

Interessanterweise haben die Autoren, obwohl beide Neurochirurgen, die Therapie nicht einem bestimmten Fachgebiet zugeteilt; dies in weiser Voraussicht der zu erwartenden interdisziplinären Therapieansätze. Heute, 34 Jahre später, hat sich insbesondere das Feld der Neuromodulation, sowohl hinsichtlich der technischen Neuerungen als auch der Indikationen, enorm weiter entwickelt. Die destruierenden Eingriffe haben eine neue Bewertung erfahren und einige Eingriffe wie zum Beispiel die DREZ-Läsion oder die Stimulation des präzentralen Kortex waren damals noch nicht erfunden oder bekannt.

Insofern ist es durchaus sinnvoll, die Tradition von Braun und Demirel mit einem deutschsprachigen Buch zur chirurgischen Schmerztherapie fortzusetzen.

Ich freue mich, in Herrn Dr. Kraemer vom Springer-Verlag, einen verlässlichen Partner zu haben, der dieses Projekt von Anfang an nachhaltig unterstützt hat.

Volker Tronnier

Lübeck im September 2017

Inhaltsverzeichnis

1	Schmerzentstehung, Bildgebung und Schmerzmessung	1
1.1	Definition und Epidemiologie	2
1.2	Anatomie	3
1.3	Pathophysiologie.....	12
1.4	Schmerz und Bildgebung	14
1.5	Schmerzmessung	17
1.6	Geschichte der Schmerztherapie	21
	Literatur	23
2	Neuroläsionelle Verfahren	31
2.1	Thermo-/Kryorhizotomie der Gelenkfacetten.....	33
2.2	Kryoläsion.....	40
2.3	Gekühlte Radiofrequenzläsion.....	42
2.4	Gepulste Radiofrequenzläsion	42
2.5	Thermokoagulation bei Gesichtsschmerzen	43
2.6	Neurotomie (Neurektomie), Rhizotomie, Thermo-/Kryoläsionen an spinalen und peripheren Nerven	43
2.7	Injektion von Neurolytika	45
2.8	DREZ-Läsion.....	48
2.9	Chordotomie	57
2.10	Zentrale ablativ Verfahren.....	62
	Literatur	64
3	Neurostimulationsverfahren	73
3.1	Periphere Nervenstimulation (PNS)	75
3.2	Transkutane Nervenstimulation (TENS)	81
3.3	Perkutane elektrische Nervenstimulation (PENS).....	81
3.4	Periphere Feldstimulation (PFNS), insbesondere Okzipitalnervenstimulation	83
3.5	„Konventionelle“ epidurale Rückenmarkstimulation (spinal cord stimulation – SCS).....	87
3.6	Andere Formen der Rückenmarkstimulation	99
3.7	Dorsal-root–ganglion-Stimulation	108
3.8	Gepulste Radiofrequenzbehandlung	110
3.9	Tiefenhirnstimulation (Deep brain stimulation – DBS) bei neuropathischen Schmerzen.....	111
3.10	Tiefe Hirnstimulation bei chronischem Cluster-Kopfschmerz	129
3.11	Motorkortex-Stimulation (MCS)	133
	Literatur	140
4	Intrathekale Medikamentengabe durch implantierbare Pumpen	159
4.1	Einleitung	160
4.2	Technik und Ausführung	160
4.3	Tipps und Tricks.....	164
4.4	Indikationen und Ergebnisse.....	166
4.5	Komplikationen.....	167
	Literatur	169

5	Chirurgische Therapie von Gesichtsschmerzen	173
5.1	Klassifikation der Kopf- und Gesichtsschmerzen.....	174
5.2	Trigeminusneuralgie.....	176
5.3	Glossopharyngeusneuralgie.....	210
5.4	Trigeminusneuropathie und Anaesthesia dolorosa.....	211
5.5	Persistierender idiopathischer Gesichtsschmerz (PIFP – persistent idiopathic facial pain)	215
	Literatur	217
6	Chirurgische Therapie von Kopfschmerzen	229
6.1	Cluster-Kopfschmerz.....	230
6.2	Andere trigemino-autonome Kopfschmerzen (SUNCT, SUNA, chronische paroxysmale Hemikranie)	244
6.3	Migräne	244
6.4	Okzipitalneuralgie.....	252
	Literatur	257
7	Schmerzsyndrome	267
7.1	Karzinomschmerzen.....	269
7.2	Schmerzen bei postzosterischer Neuralgie (PZN).....	276
7.3	Schmerzen bei Querschnittssyndromen	285
7.4	Schmerzhafte Polyneuropathien	290
7.5	Diabetische Polyneuropathie (DPN)	291
7.6	Failed-back-surgery-Syndrom (FBSS)/chronischer Rücken-Beinschmerz	294
7.7	Thalamisches Schmerzsyndrom – Central post-stroke pain (CPSP)	305
7.8	Phantomschmerz.....	311
	Literatur	315
	Serviceteil	339
	Stichwortverzeichnis	341

Abkürzungsverzeichnis

ACC	anterior cingulate cortex	DHE	Dihydroergotamin
Ach	Acetylcholin	d. h.	das heißt
ADL	Activities of Daily Living (Score)	DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
AICA	anterior inferior cerebellar artery (Arteria cerebelli inferior anterior)	DPN	diabetische Polyneuropathie
AIHS	American Interventional Headache Society	DREZ	dorsal root entry zone
ALIF	anterior lumbar interbody fusion (anteriore Fusion)	DRG	dorsal root ganglion
ASRA	American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine	EKG	Elektrokardiogramm
atm	physikalische Atmosphäre	EMG	Elektromyographie
AVM	arteriovenöse Malformation	EPT	external pulse transmitter
BDI	Beck depression inventory (Beck Depressionsinventar)	ERK	extracellular-signal regulated kinase
BMT	best medical treatment	etc.	et cetera
BOLD	blood oxygen dependent level	FBSS	Failed-back-surgery-syndrome
BPI	brief pain inventory	FIQ	fibromyalgia impact questionnaire
BWK	Brustwirbelkörper	fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
CA	commissura anterior	GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
ca.	zirka	GFNF	glial-derived neurotrophic factor
CART	cocaine and amphetamine related transcript	GPCR	G-Protein-gekoppelte Rezeptoren
CBLP	chronic back and leg pain	GPE	global perceived effect
CGRP	calcitonin-gene-related peptide	h	Stunde(n)
CIPN	chemotherapy-induced peripheral neuropathy	HF	Hochfrequenz/high frequency (SCS)
CL	(Nucleus) centralis lateralis	HRQL	gesundheitsbezogene Lebensqualität
CM	(Nucleus) Centre median	HTM	high threshold mechanical (nociceptors)
CMM	conventional medical management	HWK	Halswirbelkörper
cm	Zentimeter	Hz	Hertz
CNS	Congress of Neurological Surgeons	IBS	irritable bowel syndrome
CP	commissura posterior	IDDS	intrathecal drug delivery (intrathekale Medikamentengabe)
CPSP	chronic post-stroke pain	IDET	intradiskale Laserablation
CRPS (I und II)	complex regional pain syndrome (I und II)	IHS	International Headache Society
CSD	cortical spreading depression	i. m.	intramuskulär
CT	Computertomographie	i. v.	intravenös
DBS	deep brain stimulation (Tiefenhirnstimulation)	ISG	Iliosakralgelenk-Syndrom
DFNS	Deutsche Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz	KG	Körpergewicht
		KHK	koronare Herzkrankheit
		kHz	Kilohertz
		l	Liter

LANSS	Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs	ODI	Oswestry Disability Index
LEP	Laser-evozierte Studien	ONS	Okzipitalnervenstimulation
LFP	lokale Feldpotenziale	PAG	periaquäduktales Grau
LTP	long-term potentiation	pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
LWK	Lendenwirbelkörper	PCIG	patients global impression of change
M.	Musculus	PCS	pain catastrophizing scale
mA	Milliampere	PDI	pain disability index
MAP-Kinasen	mitogen activated protein Kinasen	PENS	perkutane elektrische Nervenstimulation
MCS	Motorkortex-Stimulation	PET	Positronenemissionstomographie
MEG	Magnetenzephalographie	PF	(Nucleus) parafascicularis
MEP	motorisch-evoziertes Potenzial	PFC	präfrontaler Kortex
MHz	Megahertz	PFNS	periphere Nerven-Feld-Stimulation
min	Minute(n)	PICA	posterior inferior cerebellar artery
ml	Milliliter	PIFP	persistierender idiopathischer Gesichtsschmerz
Mm.	Musculi	PNS	periphere Nervenstimulation
mm	Millimeter	p.o.	per oral
mmHg	Torr (Millimeter Quecksilbersäule)	PO	posteriorer Komplex
MMPI	Minnesota Multiphasic Personality Inventory	PRF	pulsed radiofrequency
MPI	West-Haven-Yale-multidimensional pain-inventory	PSP	persistent postsurgical pain (postoperative Schmerzen)
ms	Millisekunde	PVG	periventrikuläres Grau
MS	multiple Sklerose	PZN	postzosterische Neuralgie
MST	Morphinsulfat	QST	quantitativ sensorische Testung
MVD	mikrovaskuläre Dekompression	POMS	profile of mood states
μC	Mikrocoulomb	RANKL	receptor activation of nuclear factor κ-B ligand
μg	Mikrogramm	RDQ	Roland-Morris-disability-questionnaire
μs	Mikrosekunde	RF	Radiofrequenz
N.	Nervus	rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
NAA	N-Acetyl-Aspartat	RVM	rostroventrale Medulla
NICE	National Institute for Health and Care Excellence (Großbritannien)	SAR	spezifische Absorptionsrate
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat	s.c.	subkutan
N.	Nervus	SCL-90R	symptom checklist-90 revised
Nn.	Nervi	SCS	spinal cord stimulation
NNT	number needed to treat	sec	Sekunde(n)
NPS	neuropathische Schmerzskala	SEP	somato-sensible Potenziale
NRS	numeric rating scale	SES	Schmerzempfindungsskala
NS	Nozizeptor-spezifisch	SF-	medical outcomes study
NSAID	nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nichtsteroidale Analgetika		short form health survey
NTS	Nucleus tractus solitarius		

SFN	Small-fiber-Neuropathie	TRP	transient receptor potential
SIP	sickness impact profile	TSS	total symptom score
s. o.	siehe oben	u. a.	unter anderem/und andere
SSEP	somatosensibel-evoziertes Potenzial	usw.	und so weiter
sTMS	single-pulse transkranielle Magnetstimulation	u. v. m.	und viele(s) mehr
STT	spinothalamic tract	v. a.	vor allem
SUNA	Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms	V. a.	Verdacht auf
		VAS	visuelle Analogskala
		VBM	Voxel-basierte Morphometrie
		VCpc	(Nucleus) ventralis caudalis pars caudalis
SUNCT	shortlasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing	VOa	Nucleus ventro-oralis anterior
		VOp	Nucleus ventro-oralis posterior
TAK	trigemino-autonome Kopfschmerzen	VIP	vasoaktives intestinales Peptid
TBM	Tennant Biomodulator	VPi	(Nucleus) ventralis posterior inferior
TCM	traditionelle chinesische Medizin	VPI	(Nucleus) ventro-postero-lateralis
tDCS	transcranial direct current stimulation (transkranielle Gleichstrombehandlung)	VPm	(Nucleus) ventro-postero-medialis
TENS	transkutane Nervenstimulation	VRS	verbal rating scale
TL	Lissauer Trakt	VTa	hinteres hypothalamisches Areal
TLIF	transforaminal lumbar interbody fusion	WDR	wide dynamic range neuron
TMS	transkranielle Magnetstimulation	z. B.	zum Beispiel
		Z. n.	Zustand nach

Schmerzentstehung, Bildgebung und Schmerzmessung

1.1 Definition und Epidemiologie – 2

- 1.1.1 Nozizeptive Schmerzen – 2
- 1.1.2 Neuropathische Schmerzen – 2
- 1.1.3 Mixed Pain – 2
- 1.1.4 Chronischer Rückenschmerz – 3

1.2 Anatomie – 3

- 1.2.1 Nozizeptoren und periphere Afferenz – 3
- 1.2.2 Spinalganglion und sensible Wurzel – 5
- 1.2.3 Hinterhorn – 6
- 1.2.4 Zentrale Schmerzbahnen – 7

1.3 Pathophysiologie – 12

1.4 Schmerz und Bildgebung – 14

1.5 Schmerzmessung – 17

1.6 Geschichte der Schmerztherapie – 21

Literatur – 23

1.1 Definition und Epidemiologie

„Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- oder Gefühlserlebnis, das mit tatsächlicher oder potenzieller Gewebeschädigung einhergeht oder von betroffenen Personen so beschrieben wird, als wäre eine solche Gewebeschädigung die Ursache.“ (IASP 1994).

Schmerzen werden, je nach ihrer Entstehung und ihrer daraus resultierenden Symptomatik in 3 Kategorien geteilt.

1.1.1 Nozizeptive Schmerzen

Sie entstehen primär durch Aktivierung der peripher lokalisierten Nozizeptoren; hierzu zählen Tumorschmerzen (solange keine Nerven komprimiert werden), Kopfschmerzen, Ischämieschmerzen, viszerale Schmerzen, Gelenkschmerzen (insbesondere bei Entzündung).

1.1.2 Neuropathische Schmerzen

Die neuropathischen Schmerzen entstehen durch eine Schädigung des somatosensorischen Systems. Bei einer Schädigung des peripheren Nervensystems spricht man von peripher neuropathischen Schmerzen. Schmerzen, die durch eine Schädigung des Rückenmarks oder des Gehirns entstehen, werden als zentrale (neuropathische) Schmerzen bezeichnet. Die geschätzte Prävalenz neuropathischer Schmerzen in der allgemeinen Bevölkerung liegt zwischen 6,9 und 10 % (van Hecke et al. 2014). Bei Karzinomschmerzen variiert die Häufigkeit stark, je nach Studie, Tumorart und Mitberücksichtigung von Metastasen. Deshalb gelten die Werte in der ► Übersicht nur als Näherungswerte.

Prävalenz neuropathischer Schmerzen

- Trigeminusneuralgie 0,03–0,3 % (De Toledo et al. 2016)
- Postzosterische Neuralgie 0,09 % (van Hecke et al. 2014)
- Akuter Herpes Zoster 18 % (Cheong und Lee 2014)
- Phantomschmerzen nach traumatischer Amputation: 44 %
 - 54 % Phantomsensationen;
 - 62 % Stumpfschmerzen (Schley et al. 2008)

- Schmerzen bei Engpasssyndromen (z. B. Karpaltunnelsyndrom): 3,72 % (Papanicolaou et al. 2001),
 - CRPS I 0,0026 % und
 - CRPS II 0,0004 %
- Schmerzen nach Rückenmarksverletzung: Punktprävalenz 53 % insgesamt,
 - 19 % gürtelförmig im Übergangsbereich und
 - 27 % unterhalb der Läsion (Burke et al. 2017)
- Schmerzen nach Schlaganfall: 29,6 %;
 - in der Akutphase (bis 14 Tage nach Schlaganfall) 14,1 %,
 - in der subakuten Phase (15–90 Tage) 42,7 % und
 - in der chronischen Phase (mehr als 90 Tage) 31,9 % (Paolucci et al. 2016)
- Schmerzhafte (z. B. diabetische) Polyneuropathien 0,8 % (van Hecke et al. 2014)
- Multiple Sklerose
 - 12–28 % für neuropathische Schmerzen in den Extremitäten;
 - 2–5 % für Trigeminusneuralgie und
 - 15 % für ein positives „Lhermitte-Zeichen“ (Truini et al. 2013)

1.1.3 Mixed Pain

Eine Mischung aus beiden obengenannten Schmerzen, z. B. bei Failed-back-surgery-Syndrom mit überwiegend nozizeptivem Rückenschmerz und einer neuropathischen Radikulopathie ist „Mixed pain“; aber auch Tumorschmerzen können beide Komponenten beinhalten, wie auch das CRPS I.

Prävalenz der häufigsten Tumorschmerzen (Vainio und Auvinen 1996; Van den Beucken-van Everdingen et al. 2007)

- Karzinomschmerzen (Metastasen von Mamma- oder Prostatakarzinom): 48,5 % mäßig bis stark (Dénommé et al. 2016)
- Kopf- und Halstumoren (67–91 %)
- Prostata (56–94 %)
- Uterus (30–90 %)
- Urogenitaltumoren (58–90 %)
- Mamma (40–89 %)
- Pankreas (72–85 %)

In einer Studie mit über 1000 Karzinompatienten gaben 670 Patienten Schmerzen an. Bei knapp 80 % war der Schmerz nozizeptiv, bei 17 % neuropathisch und in 3 % der Fälle konnte keine Differenzierung vorgenommen werden (Rayment et al. 2013).

Schmerzen bei Kindern sind häufiger durch eine Krebstherapie (78–94 %) als durch den Tumor selbst (13–29 %) verursacht (Miser et al. 1987). Insbesondere Vincristin und Cisplatin können schwere schmerzhaft Polyneuropathien auslösen. In der Terminalphase können sogar epidurale oder intrathekale Infusionen nötig sein (Collins et al. 1996).

1.1.4 Chronischer Rückenschmerz

Die Punktprävalenz chronischer Rückenschmerzen liegt bei 18,3 %, die 1-Monatsprävalenz bei 30,8 %. Die Prävalenz in Industrienationen ist höher (30,3 %) als in Entwicklungsländern (18,2 %) (Hoy et al. 2012). In einer US-amerikanischen Studie wird die Punktprävalenz der 20- bis 69-Jährigen mit 13,1 % angegeben (Shmagel et al. 2016). Die Prävalenz war höher bei Frauen und bei Kaukasiern. Weiterhin war diese korreliert mit einer niedrigeren Schul- und weiterführenden Ausbildung, Arbeitslosigkeit oder einem niedrigen Einkommen. Ein BMI über 30 kg/m² und Rauchen war ebenfalls positiv mit dem Auftreten von Rückenschmerzen korreliert. Deutlich mehr Personen (>33 %) mit Rückenschmerzen zeigten Hinweise auf eine Depression als Menschen ohne Rückenschmerzen (21 %). Eine schöne Übersicht über die Prävalenzen unterschiedlicher Schmerzen in der Allgemeinbevölkerung und Risikofaktoren findet sich bei Nickel und Raspe (2001).

1.2 Anatomie

1.2.1 Nozizeptoren und periphere Afferenz

Potenziell schädigende Reize erregen Nozizeptoren. Nozizeptoren sind periphere Nervenendigungen sensibler Neurone, deren Perikarya in den Spinalganglien oder den Ganglien sensibler Hirnnerven (z. B. N. trigeminus) liegen. Diese freien Nervenendigungen finden sich in der Epidermis und Dermis der Haut und in fast allen

Körpergeweben (Sehnen, Gelenke, Bindegewebe der Muskulatur, Dura mater, Cornea, Zahnschmelz, Trommelfell, Blut- und Lymphgefäßen und in zahlreichen inneren (Hohl)Organen). Sie sind darauf spezialisiert, die Lokalisation, Qualität und Intensität der schädigenden Reize zu kodieren (Basbaum und Jessell 2000). Im Gegensatz zu anderen kutanen Rezeptoren weisen die freien Nervenendigungen lokale Verdickungen auf und umschriebene Regionen, die nicht von Schwannzellen bedeckt sind („bare sides“), die wahrscheinlich die eigentlichen Rezeptorterminals darstellen (Heppelmann et al. 1990). Normalerweise sind Nozizeptoren inaktiv („silent“) und werden nur bei stärkeren Stimulusintensitäten erregt; sie besitzen aber biophysikalische und molekulare Eigenschaften, um auf unterschiedliche Reize zu reagieren (Abb. 1.1). Anhand der afferenten Projektionsbahn werden 2 Klassen von Nozizeptoren unterschieden: der erste gehört zum Typ der sogenannten myelinisierten A δ -Fasern und ist für die Vermittlung des umschriebenen, gut zu lokalisierenden „ersten (schnellen) Schmerzes“ zuständig (A δ -Faser: Durchmesser ca. 3 μ m; Leitungsgeschwindigkeit 15–25 m/sec). Der zweite Typ besteht aus marklosen C-Fasern (Durchmesser <1 μ m; Leitungsgeschwindigkeit: 0,5–2 m/sec) und ist für den „tiefen, schlecht lokalisierbaren und dumpfen“ Schmerz verantwortlich (Willis und Westlund 1997).

Elektrophysiologisch werden die Nozizeptoren nochmals in 3 Subtypen unterteilt: Sogenannte Typ I (HTM – High threshold mechanical nociceptors), die auf mechanische und chemische Stimuli reagieren und eine relativ hohe Schwelle für thermische Reize (>50 °C) haben. Diese Schwelle sinkt jedoch bei einer Gewebsschädigung. Die Typ II A δ -Rezeptoren dagegen haben eine niedrigere Schwelle für Temperaturen (45 °C) und eine hohe Schwelle für mechanische Reize. Auch die C-Fasern sind polymodal, das heißt, sie reagieren auf unterschiedliche physikalische und chemische Reize (Perl 2007). Interessant sind die „schlafenden“ (silent) Nozizeptoren, die mechanisch unsensibel aber hitzesensibel sind und nur bei Gewebetraumata mechanisch sensibilisiert werden (Schmidt et al. 1995). Diese reagieren eher auf chemische Reize wie z. B. Capsaicin oder Histamin und spielen bei der neurogenen Entzündung eine Rolle. Manche C-Fasern scheinen auch nicht-nozizeptive Reize wie Jucken, Kühle und andere Sensationen zu kodieren.

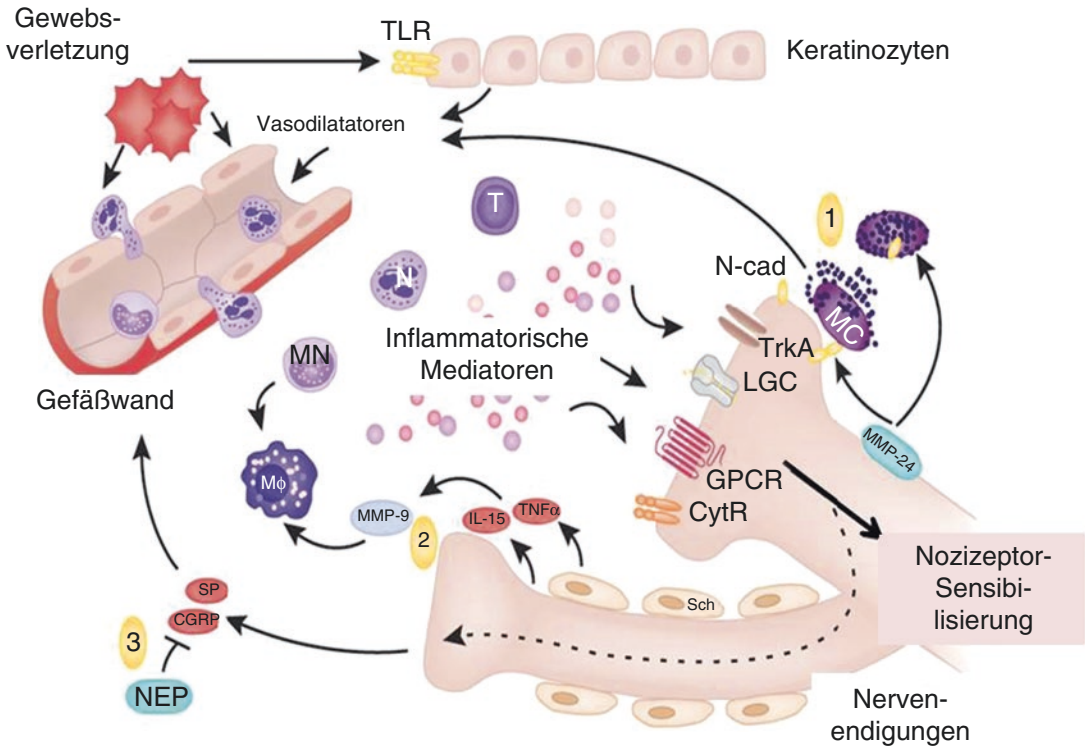


Abb. 1.1 Eine Gewebsverletzung führt zur Ausschüttung von Mediatoren, die „Toll-like-Rezeptoren“ auf Keratinozyten aktivieren. Gleichzeitig kommt es zur Ausschüttung von Mastzellen in der Nähe der Nervenendigungen. Vasodilatoren, die ebenfalls frei werden, aktivieren T-Zellen, Neutrophile, Monozyten und Makrophagen (Mφ). Die Aktivierung dieser Zellen führt zu einer weiteren Ausschüttung von inflammatorischen Mediatoren, die auf Rezeptoren binden, was letztendlich zu einer (peripheren) Sensibilisierung des Nozizeptors führt. Diese Rezeptoren sind u. a. Zytokin-Rezeptoren (CytR), G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR), Liganden-gesteuerte Kanäle (LGC) und Tyrosine-kinase-Rezeptor Type 1 (TrkA). (1) Für die Mastzelldegeneration wird ein direkter Kontakt zum Nervenendterminal benötigt, der durch N-cadherin (N-cad) hergestellt wird. Die Metalloproteinase MMP-24 verhindert dagegen die Mastzelldegeneration durch Zerstörung des N-cad. (2) Ausschüttung von TNF-α und IL-15 durch den Nerven und Schwannszellen aktiviert MMP-9 und beschleunigt die Rekrutierung von Makrophagen. (3) Die nozizeptiven Nervenendterminale können Substanz P (SP) und CGRP durch antidrome Aktivierung von Nachbarterminalen sezernieren. Diese wiederum fördern die Vasodilatation und unterhalten den Prozess, während die neutrale Endopeptidase (NEP) die neurogene Entzündung durch Abbau von Substanz P und CGRP in Schranken hält. Mod. nach Ren und Dubner (2010)

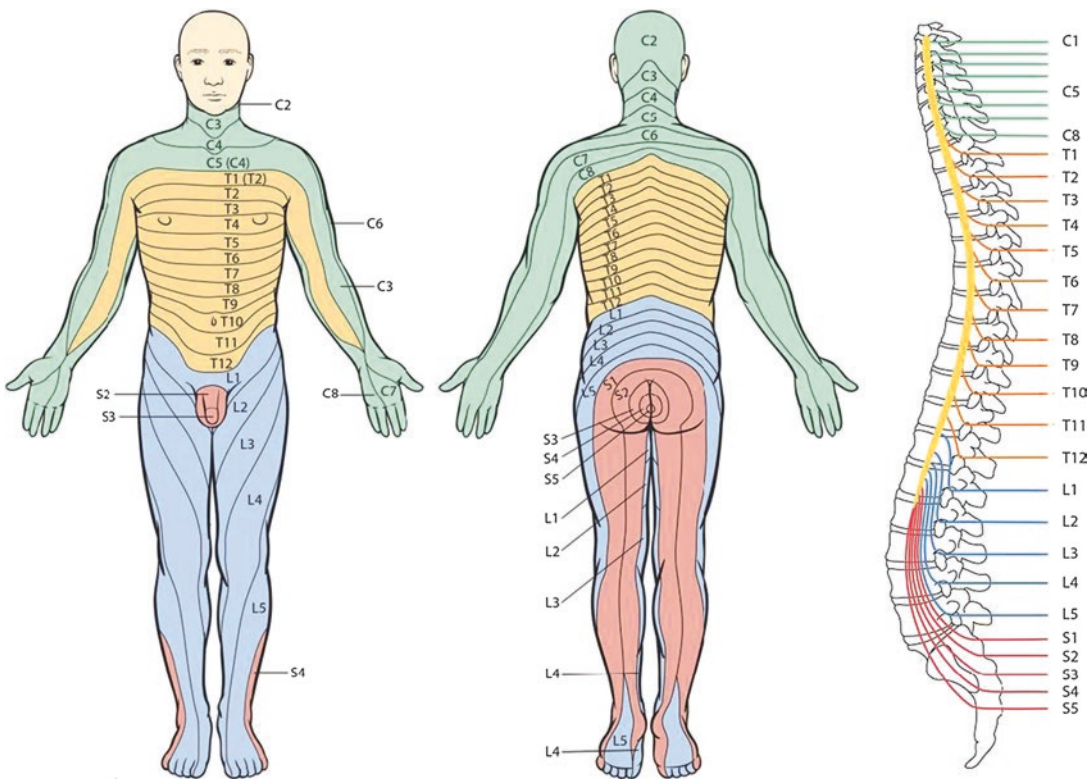
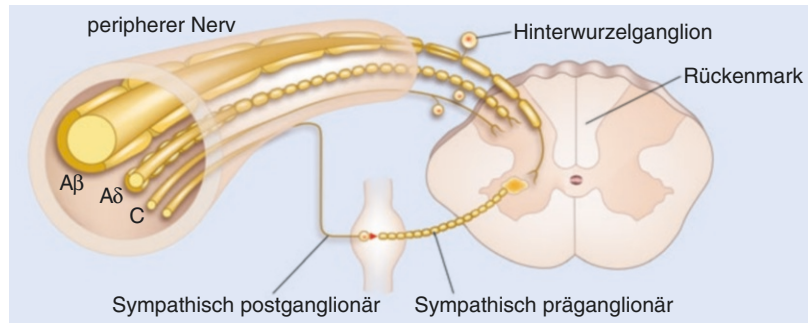
Neurochemisch lassen sich die Nozizeptoren, insbesondere die C-Fasern, ebenfalls in 2 große Gruppen einteilen (Snider und McMahon 1998; Basbaum und Woolf 1999). Peptiderge Nozizeptoren exprimieren Neuropeptide, Substanz P und Calcitonine-related peptide (CGRP); außerdem exprimieren sie den TrkA-Neurotrophin-Rezeptor, der auf NGF (nerve growth factor) reagiert. Die nicht-peptidergen Nozizeptoren exprimieren u. a. den c-Ret-Neurotrophin-Rezeptor, der auf GDNF (glial-derived neurotrophic factor), Neurturin und Artemin reagiert. Diese Nozizeptoren binden auch das IB4-Isolectin und exprimieren G-Protein gekoppelte Rezeptoren und spezifische purinerge Rezeptoren. Außerdem exprimieren sie

verschiedene Ionen-Kanäle (u. a. TTXr, TRPV). Interessierte Leser seien auf die Arbeiten von Basbaum (Julius und Basbaum 2001; Basbaum et al. 2009) verwiesen.

Die nozizeptiven Impulse werden über C- und Aδ-Fasern, deren Perykaria im Spinalganglion lokalisiert sind, über die Hinterwurzel in das Rückenmark geleitet, **Abb. 1.2**.

Die Hautareale, die von einem Spinalnerven innerviert werden, bezeichnet man als Dermatome (**Abb. 1.3**). Durch intramedulläre Verschaltungen kommt es allerdings zu größeren Überlappungen dieser Dermatome, so dass eine Schädigung einer einzelnen Wurzel oder Spinalnerven proximal des Ganglions (v. a. thorakal)

■ **Abb. 1.2** Aufbau peripherer Nerven und Eintritt in das Hinterhorn



■ **Abb. 1.3** Dermatome des Menschen; segmentale Zuordnung der Hautareale und periphere Hautnerven von vorne und hinten. Aus Tillmann 2016

häufig zu keinen Ausfällen führt. Eine Durchtrennung des sensiblen Nerven peripher des Ganglions hat dagegen immer entsprechende Ausfälle im Versorgungsareal zur Folge.

1.2.2 Spinalganglion und sensible Wurzel

Das sensible Hinterwurzelganglion (DRG – dorsal root ganglion) spielt bei der Schmerzverarbeitung und -weiterleitung eine wesentliche Rolle, die erst

in den letzten Jahren in ihrer Bedeutung erkannt wurde (Krames 2014). Die Perikarya der sensiblen pseudo-unipolaren Neurone sind von glialen Satellitenzellen umgeben. Sie tragen Rezeptoren für viele schmerzrelevante Modulatoren wie z. B. Chemokine, Zytokine, ATP und andere (Hanani et al. 2005). Das Ganglion kann durch die sogenannte T-cell junction die Propagation von Aktionspotenzialen beschleunigen oder verlangsamen (Gemes et al. 2013). In pathologischen Zuständen konnte eine ektope neuronale Aktivität im DRG gemessen werden (Wall und Devor 1983).

In der Hinterwurzel orientieren sich die nozizeptiven Fasern nach lateral, während die myelinisierten Fasern eher medial lokalisiert sind. Bei dem Eintritt in das Rückenmark geben die sensiblen Axone feine Kollateralen ab, die in der oberflächlichen Lissauer'schen Randzone (Lissauer Trakt) 1–3 Segmente nach oben oder unten projizieren, um dann dort in das Hinterhorn einzutreten (Coggeshall et al. 1981). Einige wenige Projektionen der afferenten myelinisierten und nicht-myelinisierten Fasern verlaufen auch im Funiculus dorsalis (Patterson et al. 1989). Im Hinterhorn erfolgt dann die Umschaltung auf das zentrale Projektionsneuron. Diese Umschaltung wird jedoch durch eine Reihe von Interneuronen, absteigende Bahnen und verschiedenen Neurotransmittersystemen moduliert.

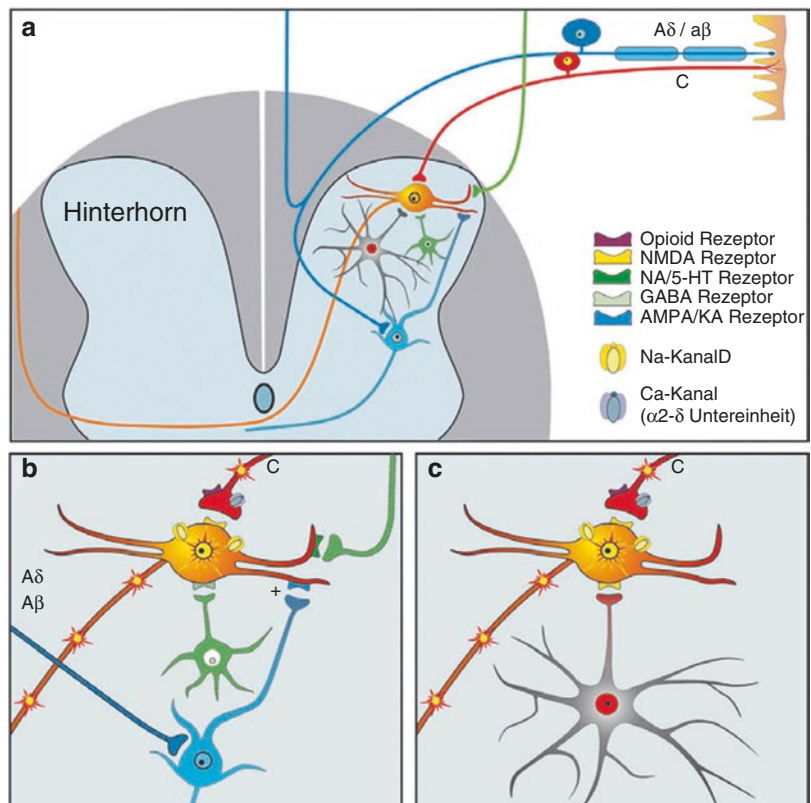
1.2.3 Hinterhorn

Das Hinterhorn ist in verschiedene Laminae nach Rexed (Rexed 1952; ■ Abb. 1.4) eingeteilt. Die Lamina I (Zona marginalis) liegt außen. Es schließen sich Lamina II und III, die sogenannte

Substantia gelatinosa an. In der Lamina IV liegen die Kerne des Nucleus proprius und in Lamina V der Nucleus reticularis. Ventral schließen sich in Lamina VI die kommissuralen Kerne und in Lamina VII der Nucleus intermediolateralis an. Lamina VIII–X gehören zum Vorderhorn. C-Fasern enden vor allem in Laminae I und II, A δ Fasern zusätzlich in die Laminae IV–VI. Viszerale Nozizeptoren enden thorakal in den Laminae I und V, sakral in den Laminae I, II, V, VI, VII und X. Wenige Axone des DRG treten über die Vorderwurzel in das Hinterhorn ein (Sykes und Coggeshall 1973). Dies erklärt die Tatsache, dass einige Patienten nach Durchtrennung der Hinterwurzel (Rhizotomie) nicht schmerzfrei wurden (Onofrio und Campa 1972).

In Laminae I und II finden sich sowohl spezifische nozizeptive Projektionsneurone (Nozizeptorspezifisch – NS) und in geringerem Umfang Neurone, die durch nicht-nozizeptive Reize erregt werden (wide dynamic range Neurone – WDR). Die letztgenannten finden sich vor allem auch in den Laminae IV bis VI. Die Übererregbarkeit der WDR-Neurone ist für die Phänomene der Allodynie und Hyperalgesie verantwortlich.

■ Abb. 1.4 Laminae nach Rexed (vgl. auch Abb. 1.9)



1.2.4 Zentrale Schmerzbahnen

Die Axone der Projektionsneurone kreuzen die Mittellinie des Rückenmarks und steigen überwiegend kontralateral im lateralen Funiculus nach zentral auf. Verschiedene Schmerzbahnen werden hier unterschieden:

- Tractus spinothalamicus (neospinothalamicus und paleospinothalamicus)
- Tractus spinomesencephalicus (überwiegend kontralateral)
- Tractus spinoreticularis (überwiegend kontralateral)
- Tractus spinocervicothalamicus
- Dorsaler Funiculus (ipsilateral)

Der Tractus spinothalamicus (STT – spinothalamic tract) wird in ein neospinothalamisches „laterales“ System und ein „mediales“ paleospinothalamisches System unterschieden. Die Axone der vor allem in der Lamina I und V gelegenen STT Neurone, die im lateralen Funiculus streng kontralateral verlaufen enden im sensorischen Thalamus (Nucleus ventroposterolateralis (VPL) nach Walker, bzw. ventralis caudalis pars caudalis (VCpc) nach Hassler) (Willis et al. 2001). Der besseren Vereinheitlichung halber wird im Folgenden die amerikanische Nomenklatur verwandt. Zusätzlich enden diese Axone der STT Neurone auch im hinteren unteren Thalamus (VPI) und im posterioren Komplex (PO) (Apkarian und Shi 1994). Vom lateralen Thalamus werden sie umgeschaltet und projizieren auf den primären sensiblen Kortex (S 1).

Das paleospinothalamische System entspringt eher aus STT-Neuronen aus tiefergelegenen Rexed-Laminae (VI–VIII) und endet in den intralaminären und medialen Thalamuskernen (Nucleus parafascicularis, Nucleus centre median, Nucleus centralis lateralis). Dort wird es bilateral zur Insel, zum Gyrus cinguli und anderen schmerzverarbeitenden Arealen umgeschaltet (Willis et al. 1979; Giesler et al. 1981; Apkarian und Hodge 1989). Der neospinothalamische Anteil ist für die sensorisch-diskriminative Komponente der Schmerzen und der paleospinothalamische Anteil für die affektiv-emotionale Komponente sowie für das Schmerzgedächtnis verantwortlich.

Der Tractus spinomesencephalicus entspringt aus STT-Neuronen der Laminae I und IV–VI. Diese besitzen breite rezeptive Felder. Die Axone verlaufen überwiegend kontralateral, aber auch

ipsilateral und enden im periaqueduktalen Grau, dem Nucleus cuneiformis, Colliculus superior, Nucleus Darkschewitsch und Edinger-Westphal (Hylden et al. 1986; Redgrave et al. 1996).

Der Tractus spinoreticularis verläuft ebenfalls kontralateral und ipsilateral im lateralen Funiculus und biegt dann im Hirnstamm nach medial, um in retikulären Kerngebieten zu enden. Er entspringt überwiegend aus den Lamina I, VI und VII Neuronen des Hinterhorns. Er projiziert auf verschiedene Raphekerne, den Locus coeruleus und den Nucleus parabrachialis lateralis. Vom Nucleus parabrachialis verlaufen dann wichtige nozizeptive Projektionen zum Hypothalamus und zur Amygdala (Bernhard und Besson 1990; Bernhard et al. 1993).

Der Tractus spinocervicothalamicus beginnt in den Laminae II–V und steigt im dorsalen Funiculus ipsilateral bis zum Nucleus cervicalis lateralis, um von dort zum Lemniscus medialis kreuzend weiter zum Thalamus aufzusteigen (Brown et al. 1980).

Im dorsalen Funiculus (postsynaptischer Hinterstrangsweg) werden v. a. viszerale nozizeptive Impulse weitergeleitet. Ausgang sind hier v. a. die Lamina IV–VI (Hirshberg et al. 1996).

Schmerzhafte Reize im Kopf- und Gesichtsbereich werden über den N. trigeminus, N. facialis, N. glossopharyngeus und N. vagus in das ZNS weitergeleitet. Der N. trigeminus ist hierbei für die Nozizeption aus dem Gesichtsbereich, der Dura der Konvexität und dem größten Anteil der Schädelbasis, dem Augapfel, den Nasennebenhöhlen, der Nasen-, Wangen- und Mundschleimhaut, den Zähnen und der vorderen Zungenpartie zuständig. Die pseudounipolaren Neurone liegen im Ganglion Gasseri, die aus den 3 Hauptästen N. ophthalmicus, N. maxillaris und N. mandibularis zusammenziehen und dann somatotopisch in der retroganglionären Wurzel (Portio major und Portio intermedia) zur Brücke ziehen. Die zentrale Somatotopie entspricht eher einem zwiebelschalenartigen Muster (z. B. bei Ausfällen oder Schmerzen in Folge einer Syringomyelie bzw. Syringobulbie). Während der Nucleus principalis n. trigemini für die Oberflächensensibilität und der Nucleus mesencephalicus für die Kiefermuskulatur und das Kiefergelenk zuständig sind, bilden die nozizeptiven Fasern absteigend den Tractus spinalis n. trigemini, der bis in Höhe C2 reicht (■ Abb. 1.5). Dort werden Kolla-

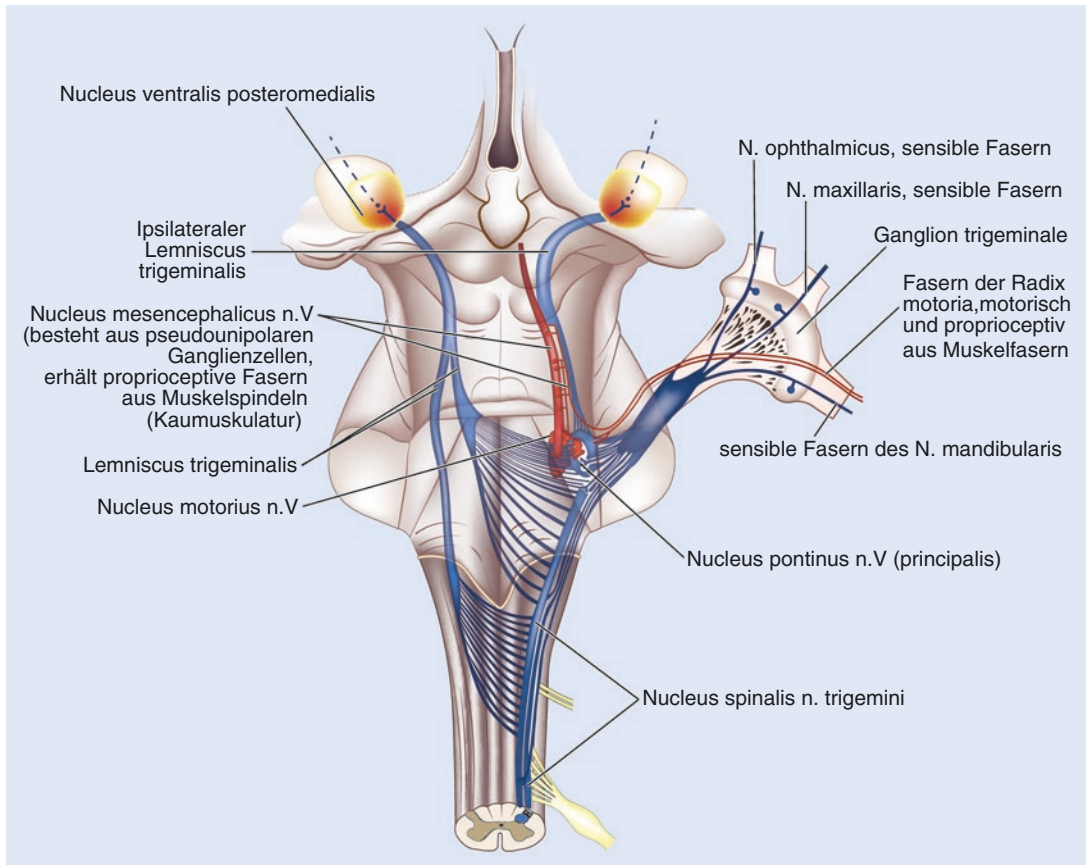


Abb. 1.5 Afferente und efferente Bahnen des trigeminalen Systems sowie Lemniscus medialis

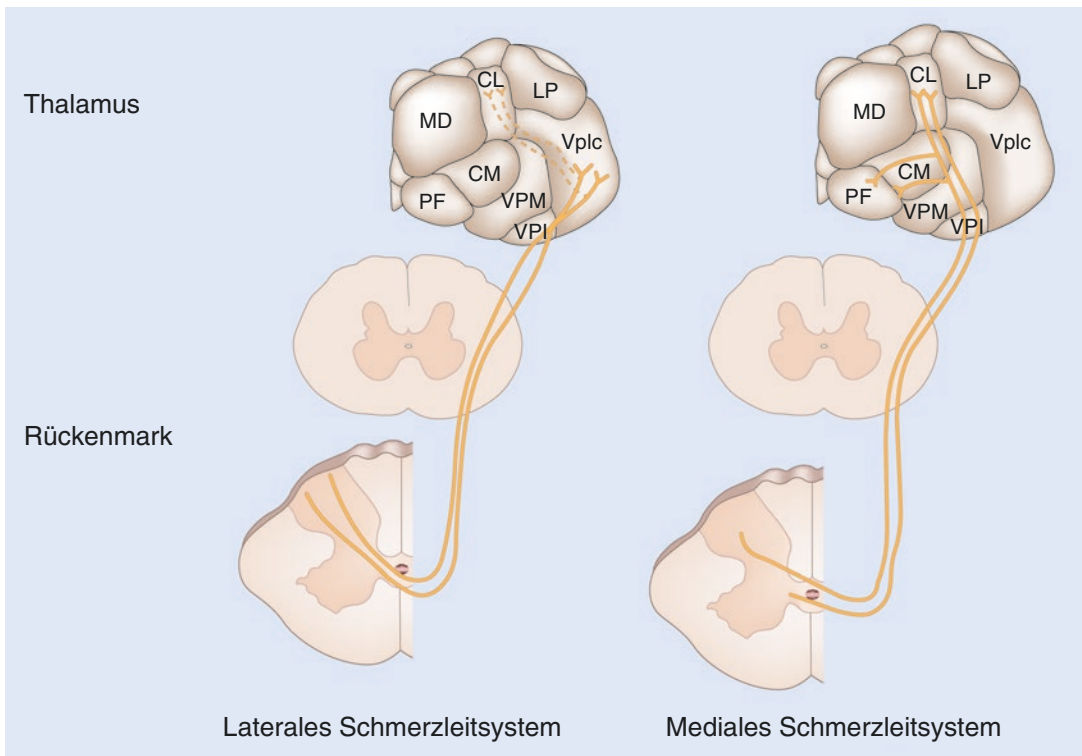
terale in die verschiedenen Subnuclei (Nucleus oralis, interpolaris und caudalis) abgegeben. Der unterste Teil (Nucleus caudalis Nn. trigemini) ähnelt vom Aufbau her dem Hinterhorn des Rückenmarks und steht mit diesem in direkter Verbindung. Auch hier unterscheidet man eine Zona marginalis und eine Substantia gelatinosa.

Nach Umschaltung im Nucleus spinalis kreuzen die Fasern zur Gegenseite und vereinigen sich als Tractus trigeminothalamicus mit dem Tractus spinothalamicus. Ein kleiner Teil projiziert allerdings zum ipsilateralen Thalamus (VPM – ventroposteromedialis), VPI und PO (s. oben) (Broton und Rosenfeld 1982; Luccarini et al. 1998; Nash et al. 2010).

Der Thalamus ist die nächste Relaisstation für die Schmerzweiterleitung und -weiterverarbeitung (Abb. 1.6). Der sensorische Thalamus liegt im hinteren Anteil lateral und grenzt ventral an den Nucleus ventralis intermedius, der weiter nach rostral die motorischen Kerne (VOp und VOa) begrenzt. Weiter medial liegen die intrala-

minären Kerne (umgeben von der Lamina medullaris interna) und noch weiter medial, bis an den 3. Ventrikel reichend, die mediale Kerngruppe (Jones 1985).

Moderne funktionelle Bildgebungsverfahren (PET, fMRT) haben Hinweise gegeben, welche kortikalen und subkortikalen Strukturen bei verschiedenen akuten Schmerzreizen und in chronischen Schmerzzuständen eine Rolle spielen. Der primäre somatosensorische Kortex (S1) erhält thalamokortikale Afferenzen und ist für die Schmerzlokalisierung verantwortlich. Von den 4 Brodman-Arealen (1, 2, 3 a und b) scheinen v. a. die tief im Sulcus gelegenen Brodman Areale 3a und b sowie 1 für die Nozizeption wichtig zu sein (Kenshalo und Isensee 1983; Kenshalo et al. 2000). Auch der sekundäre somatosensorische Kortex (S2), lokalisiert im Operculum, oberhalb der Sylvii'schen Fissur, ist für die Schmerzwahrnehmung wichtig und erhält Afferenzen aus dem lateralen und medialen Thalamus (Casey et al. 1996; Craig et al. 1996; Treede et al. 1999). Die S2-Neurone sind weniger geeignet,



■ **Abb. 1.6** Laterales Schmerzsystem links, mediales Schmerzleitungssystem rechts. Im Thalamus ist lateral der VPL, VPM und VPI dargestellt, von den intralaminären Kernen der CM (Nucleus Centre median) und CL (Nucleus centralis lateralis) und medial der PF (Nucleus parafascicularis)

diskriminatorisch-sensorische Aufgaben auszuführen. Möglicherweise sind sie u. a. für die räumliche Wahrnehmung und Aufmerksamkeit auf nozizeptive Reize und Lernprozesse verantwortlich (Dong et al. 1989). S2-Neurone projizieren u. a. zur vorderen Inselregion und zum limbischen System (Augustine 1996). Das vordere Cingulum ist Bestandteil des limbischen Systems. Es erhält Afferenzen aus medialen Thalamuskernen (PF und CL). Neurone des Gyrus cinguli haben ähnliche Eigenschaften wie mediale Thalamusneurone mit einem großen rezeptiven Feld. Die vorderen Anteile des Gyrus cinguli sind zudem für Emotionen und motorische Funktionen, die hinteren für Lernen und Gedächtnis wichtig (Devinsky et al. 1995). Dem Cingulum wird daher eine Rolle in der affektiv-emotionalen Verarbeitung und dem Schmerzgedächtnis zugeteilt. Auch die Insel erhält Afferenzen, v. a. aus den medialen und intralaminären Kernen und verbindet diese mit dem limbischen System (Treede et al. 1999). Insbesondere die vordere (anteriore) Insel ist für die Verarbeitung und Integration nozizeptiver Reize verantwortlich (Hu et al. 2015).

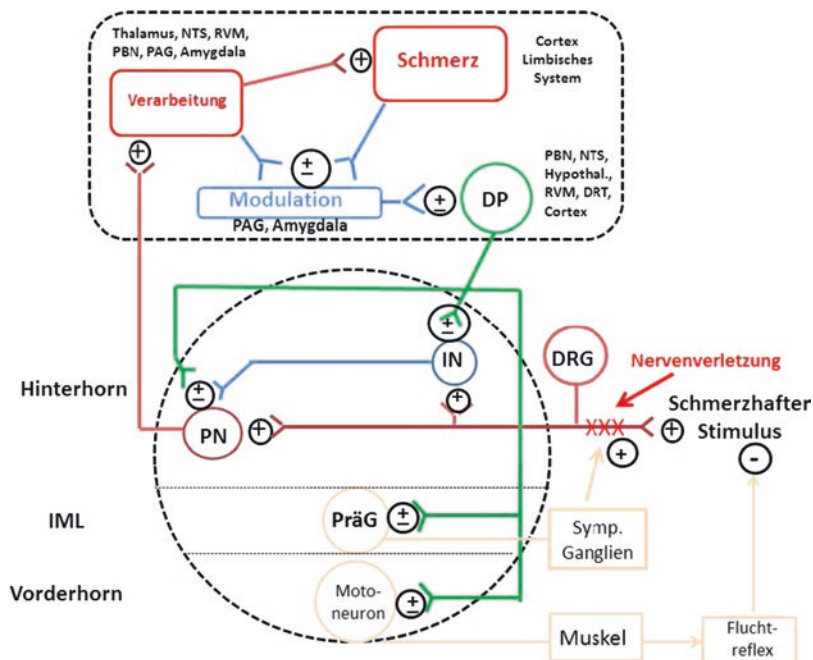
■ Deszendierende Hemmung

Im Bereich des Hinterhorns konvergieren nozizeptive Impulse aus den Viszera, der Haut und anderen Organen (■ Abb. 1.7). Sie unterliegen dort nicht nur einer Modulation auf der gleichen Segmentebene, sondern erfahren eine starke Modulation, hemmend oder erregend, durch absteigende Bahnen aus verschiedenen Zentren des Hirnstamms oder weiter zentral gelegenen Strukturen (MacMahon und Wall 1988). Hierbei können die deszendierenden Bahnen Einfluss nehmen auf

- Projektionsneurone direkt,
- präsynaptische Terminale der Afferenzen,
- erregende Interneurone,
- hemmende Interneurone und
- präsynaptische Terminale anderer deszendierender Axone (Willis und Coggeshall 2004, Fields und Basbaum 1999, Yaksh 1999).

An den einzelnen Effektorlokalisationen können sich nun die Transmitter an unterschiedliche Subtypen von Rezeptoren binden (z. B. Serotoninrezeptoren),

Abb. 1.7 PAF Primäre Affferenz = C- oder A δ Faser; PN= Projektionsneuron =WDR oder nozizeptives Neuron; DP=deszendierende Projektion inhibitorisch oder facilitatorisch; IN= interneuron exzitatorisch oder inhibitorisch



die wiederum aktivierend oder hemmend wirken (Barns und Sharp 1999). Weiterhin sollte auch berücksichtigt werden, dass die hemmende Kontrolle oder Modulation sowohl die oberflächlichen nozizeptiven Neurone als auch gleichzeitig die tieferen, WDR-Neurone, betreffen kann. Letztere sind für die Weiterleitung nozizeptiver als auch nicht-nozizeptiver Informationen verantwortlich, abhängig vom Stimulus (repetitive Stimuli führen zur Sensibilisierung) und der deszendierenden Kontrolle (Millan 2002). Weitere Möglichkeiten der deszendierenden Kontrolle entstehen durch die sogenannte Volumentransmission, d. h. durch die Wirkung von Neurotransmittern außerhalb des synaptischen Spalts und die Interaktionen von deszendierenden Bahnen mit Glia und immunkompetenten Zellen. Auch Gliazellen können durch die gängigen exzitatorischen und inhibitorischen Neurotransmitter beeinflusst werden (Watkins et al. 2001). Die Glia ist in der Lage, die neuronale acetylcholinerge Neurotransmission durch die Expression von Ach-bindendem Protein zu steuern (Smit et al. 2001) oder bestimmte neuronale NMDA-Rezeptoren zu modulieren (Daniels und Brown 2001). Zusätzlich können Gliazellen und immunkompetente (T)Zellen eine Vielzahl von pronozizeptiven Faktoren ausschütten wie z. B. Zytokine, Metalloproteinasen, NO, Prostaglandine u. v. m. (Abb. 1.7; Vanegas und Schaible 2001).

Deszendierende Bahnen beeinflussen aber nicht nur die nozizeptive Transmission im Hinterhorn, sondern üben ebenfalls einen modulatorischen Einfluss auf das autonome sympathische und parasympathische System und die Motorik aus. Dies erklärt z. B. autonome Wirkungen und Nebenwirkungen durch intrathekale Analgetika (Obstipation, Atemdepression) aber auch erwünschte Effekte der Rückenmarkstimulation auf das kardiovaskuläre System.

Monosynaptische Projektionen zum Hinterhorn sind von verschiedenen Hirnstammregionen aus beschrieben. Hierzu zählen verschiedene Kerne des Hypothalamus wie der paraventriculäre Kern (Vasopressin, Oxytocin, Dynorphin, Enkephalin), der tuberomammilläre Kern (Histamine, GABA, Galanin, Adenosin, Enkephalin), das hintere periventriculäre Areal (Dopamin, CGRP), und der Nucleus arcuatus (β -Endorphin, Melanocortin, CART – cocaine and amphetamine related transcript), der Nucleus parabrachialis im Hirnstamm (Noradrenalin), der Nucleus tractus solitarius (β -Endorphin, Galanin, OrphaninFQ), der Nucleus raphe magnus (Serotonin, GABA, Enkephalin, Glutamat, Galanin, Substanz P), die rostroventrale Medulla (Acetylcholin, GABA, Glycin, Enkephalin, Cholecystokinin) und das periventriculäre Grau (Cholecystokinin, Substanz P).

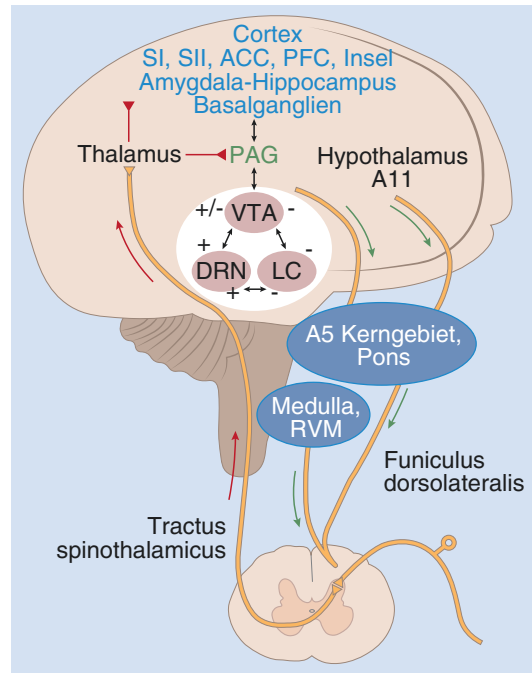
Der Hypothalamus ist eng und teilweise reziprok mit dem periaquäduktalen Grau (PAG) und der rostroventralen Medulla (RVM) verbunden (Jiang und Behbehani 2001).

- Stimulation im vorderen Hypothalamus supprimiert die Aktivität von WDR-Neuronen im Hinterhorn (Carstens 1986)
- Stimulation des lateralen Hypothalamus erzeugt eine Schmerzinhibition über glutamaterge Aktivierung von PAG und RVM, die eine noradrenerge deszendierende Hemmung initiieren (Cechetto und Saper 1988; Dafny et al. 1996)
- Injektion von Opioiden in den hinteren Hypothalamus, präoptischen Nucleus oder Nucleus arcuatus erzeugt Antinozizeption (Manning und Franklin 1998)
- Nachweis einer schmerzmodulierenden Projektion vom ventromedialen/dorsomedialen Hypothalamus zum PAG

Der Nucleus parabrachialis im dorsolateralen pontomesencephalen Tegmentum besitzt verschiedene Untereinheiten, die teilweise zu den oberflächlichen Laminae im spinalen und trigeminalen Hinterhorn projizieren. Eine Elektrostimulation dieses Kerns kann die Aktivität dieser Neurone unterdrücken (Beitz et al. 1987; Chiang et al. 1994; Yoshida et al. 1997). Kürzlich ist auch eine Projektion zur rostroventralen Medulla beschrieben (Roeder et al. 2016).

Der Nucleus tractus solitarius (NTS) ist eine wichtige Relaisstation für die Weiterleitung viszeraler Afferenzen. Er ist sowohl mit dem parabrachialen Kernkomplex als auch mit dem Hypothalamus, dem PAG und dem Hinterhorn verbunden (Randich und Meller 1994). Auch die therapeutisch eingesetzte Stimulation des N. vagus erreicht über den Nucleus tractus solitarius übergeordnete schmerzverarbeitende Zentren (Keller et al. 1987; Randich et al. 1990). Eine Stimulation des NTS im Tierexperiment erzeugte ebenfalls eine Antinozizeption (Morgan et al. 1989).

Die RVM ist eine wichtige Schaltstelle sowohl für die deszendierende Inhibition als auch Fazilitation. Verschiedene Neurone konnten in der RVM identifiziert werden. Sogenannte OFF-Zellen werden durch Opiode aktiviert und durch nozizeptive Reize inaktiviert. „On-Zellen“ dagegen werden durch Opiode inhibiert und durch Schmerzreize aktiviert und sind für die Bahnung von Schmerzen verantwortlich (Zhuo und



■ **Abb. 1.8** Anatomische Korrelate der deszendierenden Hemmung

Gebhart 1997; Gao und Mason 2000; Porreca et al. 2001). Während die noradrenerge deszendierende Hemmung (■ Abb. 1.8) überwiegend von den Kernen des dorsolateralen pontinen Tegmentums ausgeht (Locus coeruleus, Nucleus Kölliker-Fuse), führt die elektrische Stimulation der RVM zur spinalen Ausschüttung von Serotonin. Hier liegen sowohl pronozizeptive 5-HT₂- und 5-HT₃-Rezeptoren (Ali et al. 1996), als auch antinozizeptive 5-HT_{2a} und 5-HT₇-Rezeptoren (Dogrul et al. 2009).

Eine weitere wichtige Relaisstation ist das periaquäduktale Grau (PAG).

- GABA-Antagonisten (Bicucullin), Cannabinoide und μ -Agonisten induzieren im PAG eine deszendierende Hemmung (Fields und Basbaum 1978; Behbehani 1992; Bajic et al. 2001)
- Das PAG ist direkt verbunden mit serotonergen Neuronen der RVM (Cameron et al. 1995)
- Das PAG ist direkt verbunden mit der katecholaminergen A7-Zellgruppe über Substanz P-medierte Efferenzen (Yeomans und Proudfit 1992) mit konsekutiver deszendierender Hemmung von Hinterhornneuronen (Clark und Proudfit 1991)

- Das PAG mediert eine Antinozizeption nach elektrischer Stimulation der Insel und des orbitofrontalen Kortex (Burkey et al. 1999; Zhang et al. 1997).
- Elektrische Stimulation des PAG supprimiert nozizeptive Neurone im Hinterhorn (Mayer et al. 1971)
- Opiatinjektion in das PAG supprimiert Schmerzverhalten (Basbaum et al. 1976)

Absteigende noradrenerge, dopaminerge und serotoninerge Bahnen modulieren die Aktivität von Neuronen im Hinterhorn. Die noradrenergen Bahnsysteme nehmen ihren Ursprung in den noradrenergen Kernen A5, A6 (Locus coeruleus) und A7 (Jones 1991; Proudfit und Clark 1991). Stimulation der A6- und A7-Zellen führt zu einer Inhibition von Hinterhornzellen (Jones 1991). Song et al. konnten nachweisen, dass durch eine epidurale Rückenmarkstimulation die neuronale Aktivität im Locus coeruleus gesteigert wird (Song et al. 2013). Die systemische Gabe von $\alpha 2$ -Antagonisten vermindert die SCS-Effektivität, die Gabe von intrathekalem Clonidin kann sie in geringem Maße verstärken (Schechtmann et al. 2004, 2010). Allerdings scheint die Wirkung der SCS auf den Locus coeruleus keinen direkten inhibitorischen Effekt auf die Hinterhornneurone zu haben, da eine lokale Blockade mit $\alpha 2$ -Antagonisten den schmerzlindernden Effekt nicht beseitigt.

Während die Prinzipien der deszendierenden Hemmung und Bahnung für akute Schmerzen und Antinozizeption relativ gut im Tiermodell erforscht sind, gibt es deutlich weniger Daten bei chronischen Schmerzen. Man nimmt aber an, dass es zu einer entsprechenden Hochregulation beider Mechanismen kommt (Urban et al. 1996; Hurley und Hammond 2000; Hache et al. 2011).

1.3 Pathophysiologie

Dünne, nicht-mylinierte C-Fasern und dickere, myelinisierte A δ -Fasern, die für die Weiterleitung nozizeptiver Information nach chemischer, thermischer und mechanischer Information verantwortlich sind, enden in den oberflächlichen Lamina I (Zona marginalis) oder II (Substantia gelatinosa) oder tieferen Laminae V und VI nach Rexed des Hinterhorns (► Abschn. 1.2.3; ■ Abb. 1.9). Hierbei ist entscheidend, dass beide, oberflächliche und tiefe Neuronen, parallel aktiviert werden, um einen

Stimulus nicht nur zu lokalisieren, sondern als schmerzhaft zu empfinden.

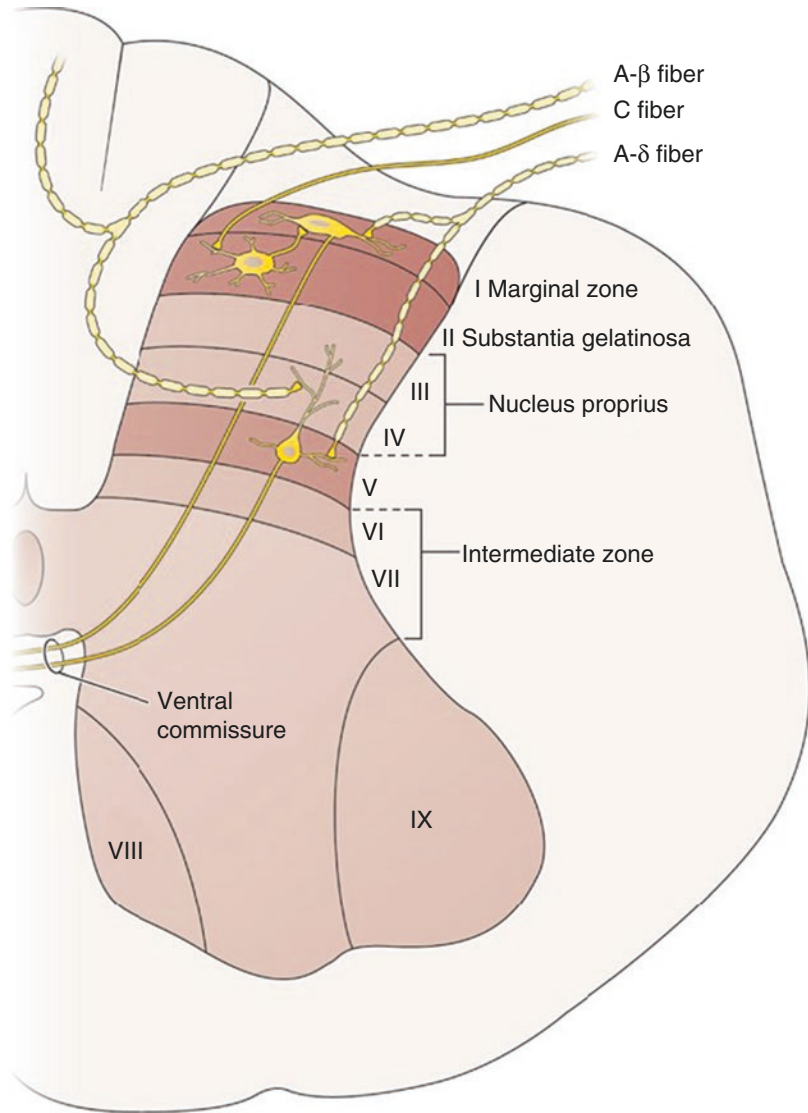
Man spricht von einer peripheren Sensibilisierung, wenn eine gesteigerte Erregbarkeit primärer Afferenzen auf unterschiedliche Stimuli besteht. Neben pathologischen Spontanentladungen von Nozizeptoren können ektope Entladungen und erniedrigte Schwellen für mechanische, chemische oder thermale Reize eine Rolle spielen.

Klinische Symptome der peripheren Sensibilisierung sind:

- Einschießende Spontanschmerzen (Spontanentladungen z. B. aus Amputationsneuronen, ektope Entladungen durch veränderte Expression von Ionenkanälen, z. B. TRP (transient receptor potential), Familie von Kationenkanälen)
- Einschießende Parästhesien (ektope Aktivität in A δ -Fasern), ausgelöst durch mechanischen Stress (Tinel-Zeichen)
- Hitzehyperalgesie und Hitzeallodynie (veränderte Expression von Vanilloidrezeptoren (TRPV1); dies bietet eine mögliche Erklärung der „brennenden Füße“ bei Polyneuropathien (Hong und Wiley 2005)
- Kältehyperalgesie/-allodynie (selten; auch hier kommt es zu veränderter Expression von Ionen Kanälen, z. B. TRPA1 (Kobayashi et al. 2005; Obata et al. 2005))

Nach einem Gewebetrauma, aber insbesondere nach Nervenverletzungen kommt es durch die kontinuierliche Überaktivität peripherer Afferenzen schließlich zu einer phänotypischen Veränderung von WDR-Neuronen mit einer veränderten Expression von Neurotransmittern und Rezeptoren. So exprimieren diese, eigentlich für nichtnozizeptive Reize verantwortlichen Neurone, nun Substanz P, das eigentlich nur in marklosen C-Fasern vorkommt. Zusätzlich projizieren sie nun in die oberflächlichen Laminae von Rexed. Hierdurch entsteht das Phänomen der mechanischen Allodynie (das Phänomen, dass ein „einfacher“ Berührungreiz nun schmerzhaft wahrgenommen wird). Die veränderte Projektion und die fehlende präsynaptische (inhibitorische) Kontrolle erklärt möglicherweise das verringerte Ansprechen auf Opiode (Arner und Meyerson 1988; Catheline et al. 2001). Man spricht nun von einer zentralen Sensibilisierung. Neben der Übererregbarkeit des postsynaptischen WDR-Neurons, spielen immunologische Veränderungen im Hinterwurzelganglion, im

■ **Abb. 1.9** Die Laminae von Rexed. Aus Martin 2012

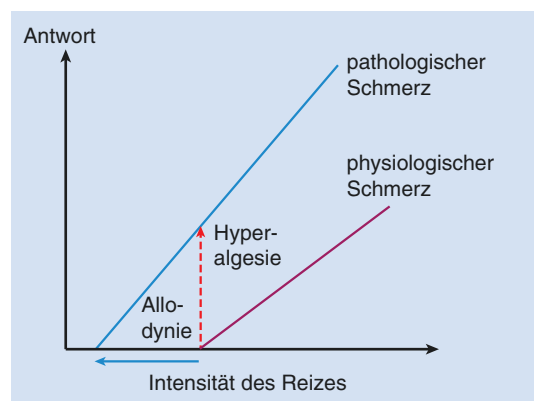


Hinterhorn, eine Veränderung der deszendierenden Inhibition und ein Ungleichgewicht exzitatorischer und inhibitorischer Neurotransmitter eine Rolle (■ Abb. 1.10).

Typische klinische Zeichen der zentralen Sensibilisierung sind:

- Mechanisch-dynamische Allodynie
- Pin-Prick Hyperalgesie (Ochoa und Yar-nitzky 1993)
- Dauerhafte Spontanschmerzen
- Erweiterung der rezeptiven Felder (Suzuki et al. 2000)

Klinisch wird sinnvollerweise zwischen sogenannten Minussymptomen (Hypästhesie, Hypalgesie,



■ **Abb. 1.10** Linkverschiebung der Reiz-Antwortkurve bei Schmerzchronifizierung

Thermhypästhesie) und Plussympptomen (Hyperalgesie, Allodynie) unterschieden. Während Minus-Symptome bislang nicht therapierbar sind, gibt es für die Plussympptome topische, orale, systemische und neuromodulatorische Therapieansätze.

Im Bereich des Thalamus besteht eine weitere Möglichkeit der Modulation nozizeptiven Inputs, z. B. über den inhibitorischen Einfluss des Nucleus reticularis thalami. Im VPL enden viele Spinothalamicusneuronen, die überwiegend zu den WDR-Neuronen, aber auch zu spezifischen nozizeptiven („High-threshold“) Neuronen (Willis et al. 2001; Giesler et al. 1981) gehören. Teilweise werden Kollaterale zum Nucleus centralis lateralis, aber auch zu Hirnstammstrukturen abgegeben (Giesler et al. 1981). Mikroableitungen bei Primaten und chronischen Schmerzpatienten zeigten, dass Neuronen im lateralen Thalamus auf Berührungs- und Schmerzreize reagierten (Kenshalo et al. 1980; Chung et al. 1986; Lenz et al. 1993, 1994). Stimulation im lateralen Thalamus kann die Aktivität von spinalen Spinothalamicusneuronen hemmen (Gerhart et al. 1983). Letztlich konnten auch nozizeptive Neuronen in S 1 (Area 1, Kenshalo et al. 2000), S 2 (Dong et al. 1989) und anderen subkortikalen Strukturen im Tierexperiment abgeleitet werden (Sikes et al. 1992).

Tierexperimentell konnte in einer sehr eleganten Arbeit gezeigt werden, dass sich die Balance erregender und inhibitorischer Neurotransmitter in der Insel bei chronischer Nervenläsion ändert und dass entsprechende Symptome wie mechanische und thermale Hyperalgesie durch eine Wiederherstellung dieser Balance (durch Mikroinjektionen von Glutamatantagonisten bzw. GABA- oder Glyzinagonisten) unterdrückt werden konnten (Watson 2016). Bildgebende Verfahren wie die MR-Spektroskopie werden inzwischen genutzt, um entsprechende Imbalancen darzustellen (► Abschn. 1.4).

Zentrale schmerzmodulierende Mechanismen können den nozizeptiven Input fördern oder blockieren. Die wichtigsten Strukturen für die absteigende Schmerzmodulation sind das PAG und die RVM. Beide Strukturen erfahren afferenten Input von höheren schmerzverarbeitenden Hirnstrukturen (Tracey und Mantyh 2007), die über Kognition und Affekt modulierend einwirken. Auf der anderen Seite werden PAG und RVM von nozizeptiven Afferenzen aus dem Rückenmark erreicht. Es wurde bereits oben die

Bedeutung der ON-Zellen (schmerzfördernd) und Off-Zellen (schmerzhemmend) hingewiesen. Insbesondere die deszendierende Bahnung scheint für die Entwicklung chronischer Schmerzen von Bedeutung zu sein (Porreca et al. 2001). Unklar ist bislang, über welche Projektion der nozizeptive Input die Aktivität der On- und Off-Zellen reguliert. Eine wichtige Rolle spielen der parabrachiale Kernkomplex und der Nucleus Kolliker-Fuse (Bernard et al. 1994; Bourgeois et al. 2001; Roeder et al. 2016). Bei vielen chronischen Schmerzzuständen (im Tierversuch) scheint die inhibitorische noradrenerge Kontrolle zu fehlen, da die spinale Applikation von α 2-Adrenorezeptor-Antagonisten schmerzfördernd wirkt, während die intrathekale Applikation von Clonidin (α 2-Agonist), obwohl nicht zugelassen bei Patienten mit chronischen Schmerzen, erfolgreich eingesetzt wird (Deer et al. 2012) und bei verschiedenen Formen der Spinalanästhesie appliziert wird (Yallapragada et al. 2016). Gleichzeitig scheint im serotonergen System die pronozizeptive Aktion über die 5-HT3-Rezeptoren zu überwiegen (Guo et al. 2014).

1.4 Schmerz und Bildgebung

Zahlreiche Studien mit nicht-invasiven funktionellen Bildgebungsverfahren haben unser Verständnis zur Schmerzperzeption und -verarbeitung in den letzten Jahrzehnten beeinflusst. Neuere Techniken, z. B. die Voxel-basierte Morphometrie konnten strukturelle Veränderungen bei chronischen Schmerzpatienten demonstrieren (Pan et al. 2015; Fritz et al. 2016). Durch die bessere Auflösung der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bedingt existieren nun erste Studien, die sich auch mit Veränderungen im Hirnstamm und Rückenmark beschäftigen (Stroman et al. 2016; Truini et al. 2016).

Positronenemissionstomographie (PET) und fMRT beschreiben nicht die neuronale Aktivität direkt, sondern „down-stream“ die metabolischen und hämodynamischen Veränderungen, die durch die neuronale Aktivität erzeugt werden. Bestimmte PET-Verfahren erlauben auch, die Bindungsfähigkeit bestimmter Substanzen (L-DOPA, Dynorphin u. a.) nachzuweisen. Die Magnetenzephalographie (MEG) ist ein relativ aufwändiges Verfahren, nicht überall verfügbar und erlaubt aufgrund der geringen Messtiefe

lediglich Aussagen zu Veränderungen des Kortex (■ Tab. 1.1; ■ Abb. 1.11).

Tracey (2008) hat auf die Problematik funktioneller Bildgebungsverfahren bei der Untersuchung von Schmerzpatienten hingewiesen. Da ein zeitlicher Verzug von 6–9 sec zwischen einem experimentellen Reiz und der hämodynamischen Reizantwort, z. B. in dem BOLD (blood oxygen dependent level) im fMRT bestehen, lässt sich nicht bestimmen, welche Hirnstruktur zunächst und welche dann in Folge aktiviert werden. Es lässt sich nur eine „allgemeine“ Aktivierung verschiedener Strukturen, die etwas mit der schmerzhaften Wahrnehmung oder Erfahrung zu tun haben, nachweisen. Diese wiederum hängen von unseren Emotionen, Erfahrungen und unserem Gedächtnis ab.

Da nach schmerzhafter Stimulation ein Netzwerk von Strukturen aktiviert wird, spricht man auch von einer Schmerzmatrix, die aus den Hauptkomponenten des lateralen Systems (S 1, S 2, lateraler Thalamus und hintere Inselregion) mit sensorisch-diskriminativer Funktion und dem medialen System (vordere Inselregion, vorderer

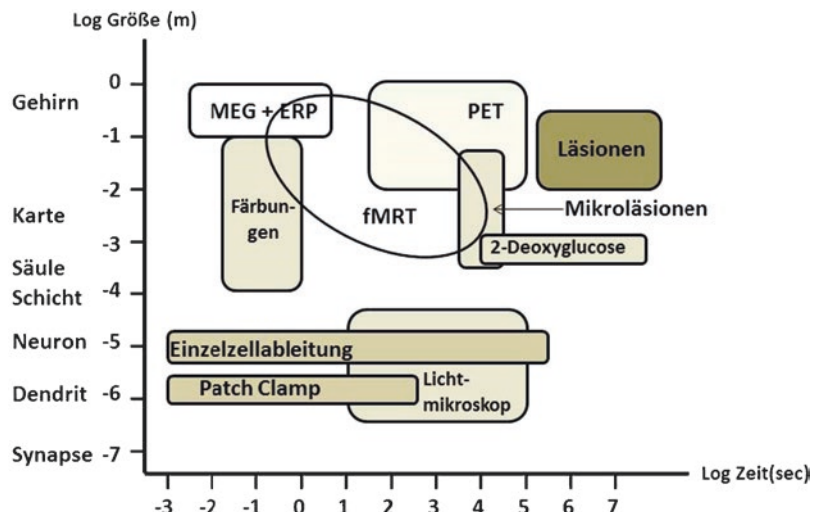
cingulärer Kortex (ACC) und präfrontaler Kortex (PFC) mit affektiv-emotionaler Bedeutung besteht (Albe-Fessard et al. 1985) (► Abschn. 1.2). Die ebenfalls beschriebene deszendierende Hemmung (► Abschn. 1.2) der Weiterleitung nozizeptiver Reize kann ebenfalls im „Bild“ dargestellt werden. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass es zu einer unterschiedlichen Aktivierung im PAG kommt, wenn gesunde Kontrollpersonen von akuten Schmerzreizen abgelenkt werden oder sich diesen aufmerksam zuwenden (Tracey et al. 2002). Kortikal wird dieses Phänomen möglicherweise über den cingulo-frontalen Kortex gesteuert (Valet et al. 2004). Der Einfluss von Stimmung und die Antizipation von Schmerzen können ebenfalls zur Schmerzmodulation beitragen. Die Antizipation und die Angst, Schmerzen zu erleiden, führen bekanntermaßen zu einer Schmerzverstärkung. Dies konnte in verschiedenen Studien nachgewiesen werden (Ploghaus et al. 1999; Porro et al. 2002; Fairhurst et al. 2007). Unter anderem spielen hier der dorsale ACC und der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) eine Rolle. Bei Patienten mit einer Depression ist neben Aktivierungen in der Amygdala und vorderen Insel (Giesecke et al. 2005) v. a. eine Aktivität des präfrontalen Kortex entscheidend (Schweinhardt et al. 2008).

Der PFC spielt eine wesentliche Rolle bei der Schmerzverarbeitung bei chronischen Schmerzen. So ist die Aktivität des medialen PFC streng mit der Intensität von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen korreliert (Baliki et al. 2006). Der laterale präfrontale Kortex könnte für die „Schmerzkontrolle“ wichtig sein, indem seine

■ Tab. 1.1 Temporale und spatiale Resolution der verschiedenen Messverfahren

Verfahren	Räumliche Auflösung	Zeitliche Auflösung
PET	>4 mm	Sekunden bis Minuten
f-MRT	2–4 mm	Mehrere Sekunden
MEG	2–3 mm	Millisekunden

■ Abb. 1.11 Zeitliche (temporale) und räumliche (spatiale) Auflösung gängiger Untersuchungsverfahren zur Bestimmung akuter und chronischer Schmerzen (je dunkler das Inset, desto invasiver die Methode). Mod. nach Tracey 2008



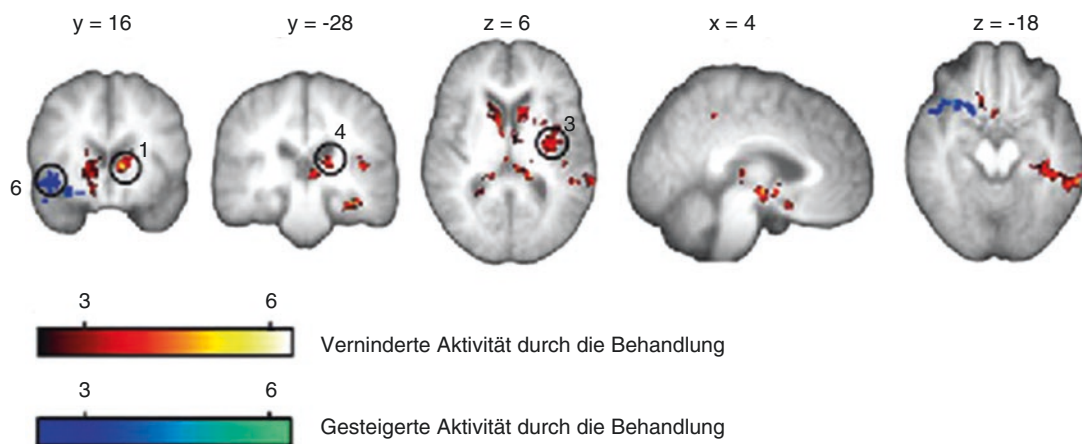
verstärkte Aktivierung zu einer Inhibition der funktionellen Konnektivität zwischen frontalem Kortex, medialem Thalamus und Hirnstamm führt (Lorenz et al. 2002; Wiech et al. 2006). Eine Verminderung der grauen Substanz, insbesondere des DLPFC bei chronischen Rückenschmerzpatienten wurde ebenfalls beschrieben (Apkarian et al. 2004). In einer interessanten Studie untersuchten Geha et al. (2007) die Aktivierung verschiedener Hirnareale bei Fluktuationen von Spontanschmerzen bei postherpetischer Neuralgie und führte Kontrolluntersuchungen 6 h und 2 Wochen nach erfolgreicher Therapie mit Lidocain-Pflastern durch. Zunächst zeigte sich eine Aktivierung in den verschiedenen, für die sensorisch-diskriminativen und affektiv-emotionalen Komponenten von Schmerzen relevanten Hirnareale, im Einzelnen: im Thalamus, der bilateralen S 2 und Inselregion, im vorderen Cingulum (BA 24 und 32), im bilateralen ventralen Striatum, der Amygdala und dem orbitofrontalen Kortex (BA 11) sowie Hypothalamus, linkem Temporallappen (BA 22) und Precuneus (BA 17). Nach Applikation von Lidocain-Pflastern war nach 6 h nur noch eine Aktivität in der bilateralen Insel, der rechten S 2 und rechten Amygdala nachweisbar, nach 2 Wochen nur noch in der linken S 2 und der rechten Amygdala. Die Abnahme der Aktivität in Thalamus, S 1, S 2 korrelierte nicht mit dem dokumentierten Schmerzurückgang in den angewandten Skalen. Dieser Effekt zeigte sich auch nur initial. Eine Abnahme der Aktivität dieser Regionen 2 Wochen nach der Behandlung war nicht mehr nachweisbar. Anders verhielt es

sich mit den insulären Regionen und dem ventralen Striatum; hier korrelierte die Aktivitätsabnahme mit der Schmerzreduktion. Warum es nach der 2-Wochen-Therapie sogar zu einer Aktivitätssteigerung bestimmter Inselregionen kommt, ist nicht abschließend geklärt und wird in der Arbeit ausführlich diskutiert (Modulation gustatorischer Reize, Änderung der Kognition; ■ Abb. 1.12).

Nach Seifert und Maihöfner (2009) sind 6 Mechanismen für die Entstehung chronischer (neuropathischer) Schmerzen verantwortlich:

1. Aktivitätszunahme in Arealen der Neuromatrix (Melzack 1999)
2. Rekrutierung zusätzlicher Regionen außerhalb der Neuromatrix
3. Kortikale Reorganisation und maladaptive Neuroplastizität
4. Neurochemische Veränderungen
5. Strukturelle Veränderungen
6. Unterbrechung der natürlichen Schmerzmodulationsmechanismen

In PET-Untersuchungen zeigten Patienten mit neuropathischen Schmerzen eine verminderte Aktivität im kontralateralen Thalamus und eine Aktivitätszunahme in der Insel, ACC, dem parietalen Assoziationskortex und PFC, aber nicht in S 1 oder S 2 (Laterre et al. 1988; Hsieh et al. 1995; Iadarola et al. 1995). Untersucht man Stimulus-induzierte Schmerzen, so zeigt sich bei der mechanischen Allodynie eine Aktivierung der Bestandteile des lateralen Schmerzsystems. Der ACC dagegen bleibt in den meisten Studien



■ Abb. 1.12 Beeinflussung schmerzverarbeitender subkortikaler Zentren durch die Applikation eines Lidocainpflasters. Aus Geha et al. 2007

ausgeschlossen (anders als bei Stimulus-induzierten Schmerzen von Kontrollpersonen) (Witting et al. 2006; Peyron et al. 1998). Bei der Untersuchung der Pin-Prick Hyperalgesie bei CRPS fand sich dagegen eine Aktivierung in allen Regionen der Schmerzmatrix und dem PFC (Maihöfner et al. 2005). Eine PFC-Aktivierung zeigte sich auch bei Untersuchungen zur thermalen Hyperalgesie bei Syringomyelie (Ducreux et al. 2006) und Kälte und Hitzestimuli bei Trigemineusneuropathie (Becerra et al. 2006). Interessanterweise ließ sich die Absenkung des Blutflusses im kontralateralen Thalamus nach perkutaner Chordotomie und Schmerzreduktion wieder normalisieren (Di Piero et al. 1991).

Die mögliche Rekrutierung von Hirnstrukturen außerhalb der typischen Schmerzmatrix betrifft u. a. die Einbeziehung des DLPFC (Lorenz et al. 2002; Ducreux et al. 2006) und verschiedener Hirnstammkerne (Tracey und Mantyh 2007).

Die Bedeutung der Veränderung der kortikalen Repräsentation und ihre Korrelation zur Schmerzintensität ist seit den Untersuchungen mit Phantomschmerzpatienten von Herta Flor und Kollegen (Elbert et al. 1994; Flor et al. 1995; Flor et al. 2001) bekannt. Ähnliche Untersuchungen wurden von der Erlanger Arbeitsgruppe von Maihöfner beim CRPS vorgelegt (Maihöfner et al. 2003, 2004, 2007) sowie von anderen Autoren beim Karpaltunnelsyndrom (Tecchio et al. 2002; Napadow et al. 2006).

Neurohumorale Veränderungen im Sinne einer verminderten Opioidbindungskapazität wurden bei Patienten mit Trigemineusneuropathie (Sprengrer et al. 2007; Jones et al. 1999) und Post-stroke pain (thalamisches Schmerzsyndrom) (Willoch et al. 1999, 2004; Maarrawi et al. 2007) dokumentiert. Mithilfe der Magnetresonanztomographie wurde eine Verminderung von N-Acetyl-Aspartat (NAA) als Surrogat für zelluläre Integrität bei Patienten mit postzosterischer Neuralgie, Schmerzen nach Rückenmarksverletzung und chronischen Rückenschmerzen im kontralateralen Thalamus festgestellt (Fukui et al. 2006; Pattany et al. 2002). Auch im DLPFC wurden bei Schmerzpatienten verminderte NAA-Konzentrationen gemessen (Grachev et al. 2000, 2002). In einer aktuellen Studie konnte kein Unterschied zwischen dem Verhältnis erregender Neurotransmitter (Glutamat) und hemmender Neurotransmitter (GABA) im ACC und der Insel zwischen einer Gruppe mit unspezifischen Rückenschmerzen und Kontrollpersonen gezeigt werden (Janetzki et al. 2016).

Hauptursache war die interindividuelle hohe Varianz in den untersuchten Regionen, die möglicherweise von anderen Faktoren wie Angst und Depression mitbestimmt war. Auf der anderen Seite war die Schmerzsensitivität (gemessen mit QST) bei Probanden eng mit dem Glutamatgehalt in den entsprechenden Regionen (Insel, Thalamus, ACC, DLPFC) korreliert (Zunhammer et al. 2016).

Die Voxel-basierte Morphometrie (VBM) erlaubt, kleine Volumenveränderungen insbesondere im Seitenvergleich zu detektieren. So zeigten sich Verminderungen der grauen Substanz im Thalamus bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen (Apkarian et al. 2004) und Phantomschmerzen (Draganski et al. 2006). Außerdem konnten Verminderungen der grauen Substanz im vorderen Cingulum, der Insel und im PFC nachgewiesen werden (Ruscheweyh et al. 2011; May 2008; Fritz et al. 2016). Diese Veränderungen scheinen mit der Dauer der Schmerzerkrankung und mit der Schmerzintensität korreliert zu sein. Es liegen auch Studien zur Fibromyalgie vor, die allerdings widersprüchlich sind.

Zukünftige Studien sollten mit größeren Patientenzahlen und definierten Läsionen bzw. Schmerzsyndromen (Schmerz nach Rückenmarksverletzung, Plexusausriss o. ä.) durchgeführt werden. Die Möglichkeit, nun MR-konditionale Stimulationssysteme zu nutzen, insbesondere, wenn sie keine Parästhesien erzeugen, erlaubt auch den Effekt der Neurostimulation zu evaluieren. Diese Studien werden bei besserer räumlicher Auflösung auch den Hirnstamm und das Rückenmark mit einschließen können.

1.5 Schmerzmessung

Die (semi)quantitative Bestimmung von Schmerzen ist heute in vielen Schmerzpraxen und -kliniken Routine. Hierbei wird versucht, ein subjektives, vielen Einflussfaktoren unterworfenes Sinneserlebnis mit objektiven quantitativen oder qualitativen Parametern zu erfassen. Dansie und Turk (2013) empfehlen bei der Bestimmung und Messung von Schmerzen, unterschiedliche Aspekte der betroffenen Person zu untersuchen:

- What is the extent of the patient's disease or injury (physical impairment)?
- What is the magnitude of the illness? That is, to what extent is the patient suffering, disabled, and unable to enjoy usual activities?

- Does the individual's behavior seem appropriate to the disease or injury, or is there any evidence of symptom amplification for any of a variety of psychological or social reasons (e. g. benefits such as positive attention, mood-altering medications, financial compensation)?

Neben einer ausführlichen Schmerzanamnese, in der nach Schmerzintensität, -lokalisation, -dauer, -charakter, Behinderung der täglichen Aktivität und der Entwicklung über die letzten Monate oder Jahre gefragt werden sollte, hat sich nach Dansie und Turk das „ACT-UP-Schema“ bewährt.

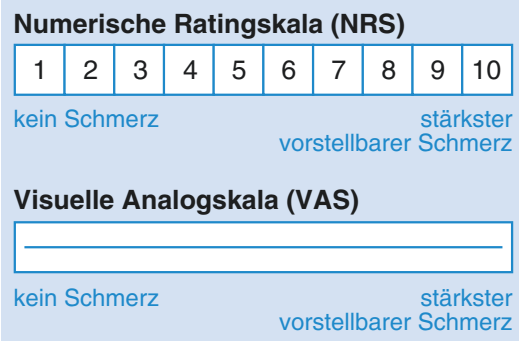
- Activities: how is your pain affecting your life (i. e. sleep, appetite, physical activities, and relationships)?
- Coping: how do you deal/cope with your pain (what makes it better/worse)?
- Think: do you think your pain will ever get better?
- Upset: have you been feeling worried (anxious)/depressed (down, blue)?
- People: how do people respond when you have pain?

■ Erfassung der Schmerzintensität

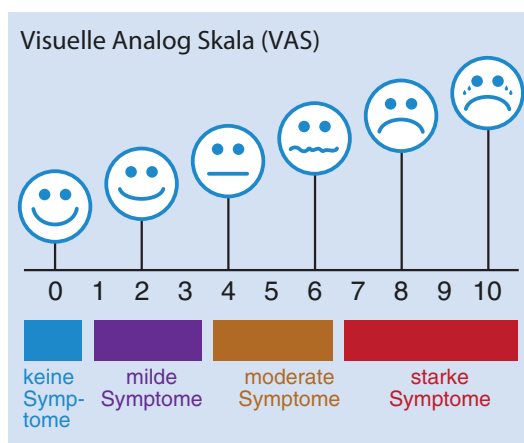
Mit eindimensionalen Messmethoden der Selbsteinschätzung kann relativ einfach die Schmerzintensität der Patienten erfasst werden. Am häufigsten wird die Numeric rating scale (NRS) (Price et al. 1994) genutzt, auf der Patienten gebeten werden, ihre Schmerzen zwischen 0=kein Schmerz und 10=maximal vorstellbarer Schmerz anzugeben. Deutlich ungenauer ist die Verbal rating scale (VRS) (Jensen et al. 1986), nach der der Patient seine Schmerzen in „mild“, „mäßig“ oder „stark“ einteilen soll.

Einer numerischen oder visuellen Analogskala (VAS), [Abb. 1.13](#), [Abb. 1.14](#), ist sicherlich der Vorzug zu geben. Lediglich Patienten, die die Nutzung kognitiv nicht nachvollziehen können, sollten mit der VRS befragt werden (bei Sprachbarrieren kann dies allerdings von Nachteil sein).

Etwas mehr Information erhält man, wenn man die Patienten auffordert, z. B. die Schmerzen der letzten Woche im Mittel aufzuzeichnen und zwar den geringsten, den durchschnittlichen und den maximalen Schmerz. Ebenso kann man die Patienten bitten, aufzuzeichnen, wie stark ihr Schmerz denn sein sollte, um „einigermaßen“ zufrieden zu sein.



■ **Abb. 1.13** Visuelle Analog- und numerische Ratingskala



■ **Abb. 1.14** Visuelle Analogskala für Kinder

Ein besseres Instrument ist die Nutzung papiergestützter oder elektronischer Tagebücher (Michalski et al. 2012, [Abb. 1.15](#); Hundert et al. 2014) für die Erfassung von Schmerzen aber auch für die Bewertung der durchgeführten Therapie (Kirrstetter et al. 2016).

Neben den relativ einfachen Assessmentinstrumenten haben sich mehrdimensionale Fragebögen etabliert, die die verschiedenen bio-psycho-sozialen Aspekte von Schmerzen zu erfassen suchen. Daneben wurden spezielle Fragebögen für die Erfassung neuropathischer Schmerzen entwickelt, z. B. „Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs“ (LANSS) (Bennett 2001), der vor allem in den angelsächsischen Ländern genutzt wird, der Fragebogen „DN4“, der in Frankreich oft zum Einsatz kommt (Bouhassira et al. 2005) und painDETECT ([Abb. 1.16](#)). Seit dem Jahr 2004 führt der Deutsche Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (DFNS) in Zusammenarbeit mit Pfizer

1.5 · Schmerzmessung

■ Abb. 1.15 Auf dem iPhone entwickeltes Schmerztagbuch



painDETECT SCHMERZ-FRAGEBOGEN

Datum: Patient: Name: Vorname:

Wie würden Sie Ihren Schmerz **jetzt** im Augenblick einschätzen?

kein 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 max

Wie stark war der **stärkste** Schmerz in den letzten 4 Wochen?

kein 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 max

Wie stark war der Schmerz in den letzten 4 Wochen im **Durchschnitt**?

kein 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 max

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

☐ Dauerschmerzen mit leichten Schwankungen ☐ ☐ Dauerschmerzen mit Schmerzzacken ☐ ☐ Schmerzzacken dazwischen schmerzfrei ☐ ☐ Schmerzzacken dazwischen Schmerzen

Bitte kennzeichnen Sie Ihren Hauptschmerzbereich

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. Brennesselein)?

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 Schmerzzacken?

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 ☐

(vom Arzt auszufüllen)

nie ☐ x 0 = 0 ☐ kaum ☐ x 1 = ☐ gering ☐ x 2 = ☐ mittel ☐ x 3 = ☐ stark ☐ x 4 = ☐ sehr stark ☐ x 5 = ☐

Score-Gesamtsumme von 35

R. Freynhagen, R. Baron, U. Gockel, T.R. Tölle, CurrMed Res Opin Vol 22, 2006, 1911-1920

©Pfizer Pharma GmbH 2010

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 Schmerzzacken +1 falls angekreuzt, oder

☐ Schmerzzacken dazwischen schmerzfrei +1 falls angekreuzt, oder

☐ Schmerzzacken dazwischen Schmerzen +1 falls angekreuzt

☐ Ausstrahlende Schmerzen ? +2 falls ja

Score-Endsumme

Screening-Ergebnis

auf das Vorliegen einer neuropathischen Schmerzkomponente

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.

DFNS

pain

R. Freynhagen, R. Baron, U. Gockel, T.R. Tölle, CurrMed Res Opin Vol 22, 2006, 1911-1920

©Pfizer Pharma GmbH 2010

■ Abb. 1.16 PainDETECT-Fragebogen

das painDETECT®-Projekt durch. In diesem Zeitraum wurden mehrere hunderttausend Patienten befragt und so eine der weltweit größten Schmerzdatenbanken zum neuropathischen Schmerz zusammengetragen (Freynhagen et al. 2006).

Während sich der PainDETECT-Fragebogen für die Abgrenzung neuropathischer Schmerzen

von nozizeptiven Schmerzen sehr gut eignet, erlaubt er nicht die Erfassung der einzelnen Plus- und Minussymptome auf individueller Basis (Vollert et al. 2016) und ersetzt nicht die subtile klinische Untersuchung (Mathieson et al. 2015). Eine Übersicht über die verschiedenen Messinstrumente gibt ■ Tab. 1.2.

■ Tab. 1.2 Übersicht über die verschiedenen Messinstrumente		
Messinstrument	Items	Bedeutung
Eindimensionale Messinstrumente		
Numerische Ratingskala	1	Schmerzintensität auf nummerierter Skala (0–10 oder 0–100)
Verbale Ratingskala	1	Schmerzintensität mit beschreibenden Worten (mild, mäßig, stark)
Visuelle Analogskala	1	Schmerzintensität: gemalte Linie begrenzt durch 0 und 10 (100), die keinen und den maximalen Schmerz darstellen
Gesichter-Schmerzskala	1	Schmerzintensität beschrieben durch Gesichtsausdrücke
Schmerzthermometer	1	Schmerzintensität dargestellt auf einem abgebildeten Thermometer
Schmerzqualität und -lokalisierung		
McGill Schmerzfragebogen	20	Schmerzqualität, Lokalisation, verstärkende und verringende Faktoren
Kurzform McGill Fragebogen (SF-MPQ-2)	22	wie oben
Neuropathische Schmerzskala (NPS)	10	neuropathische Schmerzeigenschaften
Regionale Schmerzskala	19	Schmerzverteilung
Schmerzinterferenz und Funktionalität		
Pain Disability Index (PDI)	7	Behinderung durch Schmerz und Interaktion mit Aktivitäten des täglichen Lebens
Brief Pain Inventory (BPI)	32	Interferenz der Schmerzen mit Aktivitäten des täglichen Lebens
Krankheitsspezifische Messinstrumente		
Western Ontario MacMaster Osteoarthritis Index	24	Schmerz und Funktion bei Osteoarthritis
Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)	20	Gesundheitszustand bei Patienten mit Fibromyalgie
Roland-Morris-Disability-Questionnaire (RDQ)	24	Schmerz und Behinderung bei Patienten mit Rückenschmerz

(Fortsetzung)

■ Tab. 1.2 (Fortsetzung)

Messinstrument	Items	Bedeutung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQL)		
Medical Outcomes Study short Form Health Survey (SF-36)	36	Mentale und physische Gesundheit
West-Haven-Yale-Multidimensional Pain-Inventory (MPI)	60	Schmerzstärke, Belastung, Aktivität, Stimmung, Unterstützung, Lebensqualität
EuroQOL (EQ-5D)	5	Gesundheitszustand, Schmerz und Stimmung
Sickness Impact Profile (SIP)	136	Physische und psychosoziale Dysfunktion
Psychosoziale Messinstrumente		
Beck Depression Inventory (BDI)	21	Depression
Profile of Mood States (POMS)	65	Stimmung und emotionale Belastbarkeit
Symptom Checklist-90 Revised (SCL-90R)	90	Verschiedene Domänen der psychischen Funktionen
Pain Catastrophizing Scale (PCS)	13	Katastrophisierende Gedanken bezogen auf den Schmerz
Coping Strategies Questionnaire	10	Coping-Strategien gegen chronische Schmerzen

Eine weitere wichtige Messmethode, insbesondere für die Erfassung sogenannter Plus- (Hyperalgesie, Allodynie) und Minussymptome (Hypästhesie, Hypalgesie) ist die quantitativ sensorische Testung (QST). Folgende Qualitäten werden klinisch und vor allem mit kalibrierten Instrumenten untersucht:

Minussymptome

- Taktile Hypästhesie (Wattestäbchen oder kalibrierte von Frey Haaren)
- Thermhypästhesie (Kalte/Warme Reagenzgläser oder mit einem Thermotester)
- Mechanische Hypalgesie (Nadel, Zahnstocher oder mit kalibrierten Nadelreizen)
- Kältehypalgesie und Hitzehypalgesie (Thermotester)

Plussymptome

- Mechanische Hyperalgesie (Nadel, Zahnstocher oder kalibrierte Nadelreize)
- Stumpfer Druck (Finger oder mit Druckalgotometer)

- Taktile Allodynie (Wattestäbchen, Pinsel)
- Kälte- und Hyperalgesie (Thermotester)

Die QST wurde bei vielen Schmerzerkrankungen mit neuropathischer Komponente untersucht (Maier et al. 2010; Flor et al. 2016). Das Ziel wird in Zukunft sein, unabhängig von der eigentlichen Grunderkrankung, Schmerzen anhand von Plus- und Minussymptomen einzuteilen und den Patienten eine Mechanismus-basierte Schmerztherapie anzubieten (Holbech et al. 2016).

1.6 Geschichte der Schmerztherapie

Eine Zeittafel ab dem 17. Jahrhundert mit den wichtigsten Daten zur Schmerztherapie zeigt

■ Tab. 1.3.

Tab. 1.3 Zeittafel mit den wichtigsten Daten zur Schmerztherapie

1662	Posthum wird „De Homine“ (1632) von Rene Descartes (1596–1650) publiziert mit der ersten genauen Beschreibung der Sinnesphysiologie
1622–1675	Thomas Willis lokalisiert den Affekt der Schmerzwahrnehmung in das Striatum und das Corpus Callosum
1624–1689	Thomas Sydenham empfiehlt „Laudanum“ (eine Mischung aus Opium, Safran, Sherry, Zimt und Gewürznelke) zur Schmerztherapie
1745	Entdeckung von Kondensatoren, um elektrische Energie zu speichern und gezielt zu entladen (Ewald Georg Kleist (1700–1748), später von Pieter van Musschenbroek (1692–1761) als Leydener Flaschen weiterentwickelt
1806	Synthetisierung des Morphiums („reine Mohnsäure“) durch Friedrich Wilhelm Adam Sertürner (1783–1841)
1826	Formulierung des Gesetzes der spezifische Sinnesenergien („Über die phantastischen Gesichtserscheinungen“) von Johannes Müller (1801–1858), dem Begründer der Spezifitätstheorie, später von Max von Frey (1852–1932) vertreten
1841	Erfindung der Injektionsspritze durch Charles-Gabriel Pravaz (1791–1853) zunächst aus Silber mit 5 mm Durchmesser und 1 cm ³ Inhalt, später aus Glas zur intravenösen Morphininjektion durch Alexander Wood (1817–1884)
1846	Erste Äthernarkose durch William Thomas Green Morton (1819–1868)
1847	Erste (Schwefel-)Äthernarkose durch Johann Ferdinand Heyfelder (1798–1869) in Erlangen. Im gleichen Jahr wurde die Dieffenbachflasche zur Narkose entwickelt (Johann Friedrich Dieffenbach 1792–1847)
1848	Erste Publikation zur Chloroformnarkose durch Aloys Martin (1818–1891)
1875/1876	Beschreibung des Einsatzes der aus der Weidenrinde gewonnenen Salizylsäure bei Gelenkschmerzen durch Buss und Neuralgien durch Hoffmann
1892	Einführung der lokalen Infiltrationsanästhesie durch Carl Ludwig Schleich (1859–1922)
1893	Beschreibung der Head'schen Zonen durch Henry Head (1861–1940) in seiner Doktorarbeit an der Universität Oxford („On the disturbances of sensation, with special reference to the pain of visceral disease.“)
1894	Erste Lokalanästhesie am Auge durch Carl Koller (1857–1944), publiziert in Lancet II; 990–992 und in „Vorläufige Mittheilung über locale Anästhesirung am Auge“. Beilageheft zu den Klinischen Wochenblättern für Augenheilkunde. 22, 1884, S. 60–63
1898	Intensitäts- oder Summationstheorie durch Alfred Goldscheider (1858–1935) zusammengefasst in „Die Bedeutung der Reize für Pathologie und Therapie im Lichte der Neuronlehre“
1899	Patentierung des Aspirins (synthetische Azetylsalizylsäure) durch die Firma Bayer Erste Spinalanästhesie durch August Bier (1861–1949) mit Kokain (Pantocain) und Nutzung der Quinckenadeln (Heinrich Quincke: 1841–1922)
1904	Einführung der Tropfenanästhesie durch Oskar Witzel (1856–1925), der 1906 eine Publikation mit dem Titel „Die Schmerzverhütung in der Chirurgie“ vorlegte
1911	Einführung des Plexusblocks axillär durch Georg Hirschel (1897–1963) und supraclavikulär durch Kulenkampff (1880–1963) Erste elektrisch getriebene (externe) Rollerpumpe durch Walter Straub (1874–1944)
1912	Erste Chordotomie durch William Gibson Spiller (1863–1940) indiziert und von Edward Martin (1859–1938) durchgeführt, aber bereits 1910 durch Arthur Schüller (1874–1957) beschrieben. Der Neurochirurg Charles Frazier lehnte die Durchführung damals ab.

(Fortsetzung)

■ **Tab. 1.3** (Fortsetzung)

1913	Alkoholinjektion in das Foramen ovale zur Behandlung der Trigeminusneuralgie durch Friedrich Ferdinand Härtel (1877–1940)
1926	Synthetisierung von Dilaudid (Dihydromorphon)
1931	Einführung der Elektrokoagulation des Ganglion Gasseri durch Martin Kirschner (1879–1942)
1947	Erste stereotaktische Operation durch den Neurologen Ernst Adolf Spiegel (1895–1985) und den Neurochirurgen Henry T. Wycis (1911–1972)
1952	Erste Tiefenhirnstimulation zur Schmerztherapie durch Robert G. Heath (1915–1999) und Walter A. Mickle
1965	Erste perkutane Chordotomie durch John F. (Sean) Mullan (1925–2015) Gate Control Theorie publiziert in Science durch Ronald Melzack (geb. 1929) und Patrick D. Wall (1925–2001)
1967	Erste Implantation eines Rückenmarksstimulators durch C. Norman Shealy (geb. 1932) Erste Publikation Peter Jannettas (1932–2016) zur Ursache eines neurovaskulären Konflikts bei der Trigeminusneuralgie (J Neurosurg)
1974	Beschreibung der Opiatrezeptoren durch Candace B. Pert (1946–2013) und Solomon Snyder (geb. 1938)
1979	Erste epidurale und intrathekale Applikation von Morphin zur Schmerztherapie
1991	Erste Motorkortex Stimulation durch Takashi Tsubokawa (1930–2010)
2006	Zulassung von Ziconotid als intrathekales Analgetikum

Literatur

- Albe-Fessard D, Berkley KJ, Kruger L, Ralston HJ 3rd, Willis WD Jr (1985) Diencephalic mechanisms of pain sensation. *Brain Res* 356: 217–296
- Ali Z, Wu G, Kozlov A, Barasi S (1996) The role of 5HT₃ in nociceptive processing in the rat spinal cord: results from behavioural and electrophysiological studies. *Neurosci Lett* 208: 203–207
- Apkarian AV, Hodge CJ (1989) Primate spinothalamic pathways: III. Thalamic terminations of the dorsolateral and ventral spinothalamic pathways. *J Comp Neurol* 288: 493–511
- Apkarian AV, Shi T (1994) Squirrel monkey lateral thalamus. I. Somatic nociresponsive neurons and their relation to spinothalamic terminals. *J Neurosci.* 14: 6779–6795
- Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, Levy RM, Harden RN, Parrish TB, Gitelman DR (2004) Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci* 24: 10410–10415
- Arner S, Meyerson BA (1988) Lack of effect of opioids on neuropathic and idiopathic forms of pain. *Pain* 33: 11–23
- Arner S, Meyerson BA (1991) Genuine resistance to opioids – fact or fiction. *Pain* 42: 116–118
- Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T (2010) European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological

treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 17: 1113–1123

- Augustine JR (1996) Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Brain Res Rev* 22: 229–244
- Bajic D, VanBockstaele J, Proudfit HK (2001) Ultrastructural analysis of ventrolateral periaqueductal gray projections to the A7 catecholamine cell group. *Neuroscience* 104: 181–197
- Baliki MN, Chialvo DR, Geha PY, Levy RM, Harden RN, Parrish TB, Apkarian AV (2006) Chronic pain and the emotional brain: specific brain activity associated with spontaneous fluctuations of intensity of chronic back pain. *J Neurosci* 26: 12165–12173
- Barnes NM, Sharp T (1999) A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology* 38: 1083–1152
- Basbaum AI, Clanton CH, Fields HL (1976) Opiate and stimulus-produced analgesia: functional anatomy of a medullospinal pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 73: 4685–4688
- Basbaum AI, Jessell T (2000) The Perception of Pain, in: Kandel ER, Schwartz J, Jessell T (Hrsg). *Principles of neuroscience*. New York, Appleton and Lange 2000: S 472–491
- Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D (2009) Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 139: 267–284
- Basbaum AI, Woolf CJ (1999) Pain. *Curr Biol* 9: R429–31

- Becerra L, Morris S, Bazes S, Gostic R, Sherman S, Gostic J, Pendse G, Moulton E, Scrivani S, Keith D, Chizh B, Borsook D (2006) Trigeminal neuropathic pain alters responses in CNS circuits to mechanical (brush) and thermal (cold and heat) stimuli. *J Neurosci* 26: 10646–10657
- Behbehani MM (1992) Functional characteristics of the midbrain periaqueductal gray. *Progr Neurobiol* 46: 575–605
- Beitz AJ, Clements JR, Ecklund IJ, Muliatt MM (1987) The nuclei of origin of brainstem enkephalin and cholecystokinin projections to the spinal trigeminal nucleus of the rat. *Neuroscience* 20: 409–420
- Bennett M (2001) The LANSS Pain Scale: The Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain* 92: 147–157
- Bernard JF, Besson JM (1990) The spino(trigemino)pon-toamygdaloid pathway: electrophysiological evidence for an involvement in pain processes. *J Neurophysiol* 63: 473–490
- Bernard JF, Huang GF, Besson JM (1994) The parabrachial area: electrophysiological evidence for an involvement in visceral nociceptive processes. *J Neurophysiol* 71: 1646–1660
- Bernard JF, Alden M, Besson JM (1993) The organization of the efferent projections from the pontine parabrachial area to the amygdaloid complex: a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin (PHA-L) study in the rat. *J Comp Neurol* 329: 201–229
- Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, Cunin G, Fermanian J, Ginies P, Grun-Overdyking A, Jafari-Schluep H, Lantéri-Minet M, Laurent B, Mick G, Serrie A, Valade D, Vicaut E (2005) Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 114: 29–36
- Bourgeois L, Monconduit L, Villanueva L, Bernard JF (2001) Parabrachial internal lateral neurons convey nociceptive messages from the deep laminae of the dorsal horn to the intralaminar thalamus. *J Neurosci* 21: 2159–2165
- Bronon JG, Rosenfeld JP (1982) Rostral trigeminal projections signal perioral facial pain. *Brain Res* 243: 395–400
- Brown AG, Fyffe RE, Noble R, Rose PK, Snow PJ (1980) The density, distribution and topographical organization of spinocervical tract neurones in the cat. *J Physiol* 300: 409–428
- Burke D, Fullen BM, Stokes D, Lennon O (2017) Neuropathic pain prevalence following spinal cord injury: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain* 21: 29–44
- Burkey AR, Carstens E, Jasmin L (1999) Dopamine reuptake inhibition in the rostral agranular insular cortex produces antinociception. *J Neurosci* 19: 4169–4179
- Cameron AA, Khan IA, Westlund KN, Willis WD (1995) The efferent projections of the periaqueductal gray in the rat: phaseolus vulgaris-leucoagglutinin study. Part II. Descending projections. *J Comp Neurol* 351: 585–601
- Carstens E (1986) Hypothalamic inhibition of rat dorsal horn neuronal responses to noxious skin heating. *Pain* 25: 95–107
- Casey KL, Minoshima S, Morrow TJ, Koeppe RA (1996) Comparison of human cerebral activation pattern during cutaneous warmth, heat pain, and deep cold pain. *J Neurophysiol* 76: 571–581
- Catheline G, Le Guen S, Besson JM (2001) Intravenous morphine does not modify dorsal horn touch-evoked allodynia in the mononeuropathic rat. A Fos study. *Pain* 92: 389–398
- Cechetto DF, Saper CB (1988) Neurochemical organization of the hypothalamic projection to the spinal cord in the rat. *J Comp Neurol* 272: 579–604
- Cheong C, Lee TJ (2014) Prevalence and healthcare utilization of herpes zoster and postherpetic neuralgia in South Korea: disparity among patients with different immune statuses. *Epidemiol Health* 36: e2014012
- Chiang CY, Hu JW, Sessle BJ (1994) Parabrachial area and nucleus raphe magnus-induced modulation of nociceptive and nonnociceptive trigeminal sub-nucleus caudalis neurons activated by cutaneous or deep input. *J Neurophysiol* 71: 2430–2445
- Chung JM, Lee KH, Surmeier DJ, Sorkin LS, Kim J, Willis WD (1986) Response characteristics of neurons in the ventral posterior lateral nucleus of the monkey thalamus. *J Neurophysiol* 56: 370–390
- Clark FM, Proudfit HK (1991) The projections of noradrenergic neurons in the A7 catecholamine cell group to the spinal cord demonstrated by anterograde tracing combined with immunocytochemistry. *Brain Res* 547: 279–288
- Classification of chronic pain (1994) Second edition, part III: pain terms, a current list with definitions and notes on usage, 209–214. IASP Task Force on Taxonomy, hrsg. von Merskey H, Bogduk N, IASP Press, Seattle
- Coggeshall RE, Chung K, Chung JM, Langford LA (1981) Primary afferent axons in the tract of Lissauer in the monkey. *J Comp Neurol* 196: 431–442
- Collins JJ, Grier HE, Sethna NF, Wilder RT, Berde CB (1996) Regional anesthesia for pain associated with terminal pediatric malignancy. *Pain* 65: 63–69
- Craig AD, Reiman EM, Evans A, Bushnell MC (1996) Functional imaging of an illusion of pain. *Nature* 384: 258–260
- Dafny N, Dong WQ, Prieto-Gomez C, Reyes-Vasquez J, Stanford J, Qiao JT (1996) Lateral hypothalamus: sites involved in pain modulation. *Neuroscience* 70: 449–460
- Daniels M, Brown DR (2001) Astrocytes regulate N-methyl—D-aspartate receptor subunit composition increasing neuronal sensitivity to excitotoxicity. *J Biol Chem* 276: 22446–22452
- Dansie EJ, Turk DC (2013) Assessment of patients with chronic pain. *Br J Anaesth* 111: 19–25
- Deer TR, Prager J, Levy R, Rathmell J, Buchser E, Burton A, Caraway D, Cousins M, De Andrés J, Diwan S, Erdek M, Grigsby E, Huntton M, Jacobs MS, Kim P, Kumar K, Leong M, Liem L, McDowell GC 2nd, Panchal S, Rauck R, Saulino M, Sitzman BT, Staats P, Stanton-Hicks M, Stearns L, Wallace M, Willis KD, Witt W, Yaksh T, Mekhail N (2012) Polyanalgesic Consensus Conference 2012: recommendations for the management of pain by intrathecal (intraspinous) drug delivery: report of an interdisciplinary expert panel. *Neuromodulation* 15: 436–64

- Dénomme F, Kroemer M, Montcuquet P, Nallet G, Thiery-Vuillemain A, Bazan F, Mouillet G, Villanueva C, Demarchi M, Stein U, Almotlak H, Chaigneau L, Curtit E, Meneveau N, Maurina T, Dobi E, Hon TN, Cals L, Mansi L, Verlut C, Pana-Katatali H, Caubet M, Paillard MJ, Limat S, Pivot X, Nerich V (2016) Prévalence et prise en charge de la douleur chez les patients présentant un cancer métastatique en Franche-Comté. *Bull Cancer* 103: 849–860
- De Toledo IP, Conti Réus J, Fernandes M, Porporatti AL, Peres MA, Takaschima A, Linhares MN, Guerra E, De Luca Canto G (2016) Prevalence of trigeminal neuralgia: A systematic review. *J Am Dent Assoc* 147: 570–576
- Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA (1995) Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 118: 279–306
- Di Piero V, Jones AK, Iannotti F, Powell M, Perani D, Lenzi GL, Frackowiak RS (1991) Chronic pain: a PET study of the central effects of percutaneous high cervical cordotomy. *Pain* 46: 9–12
- Dogrul A, Ossipov MH, Porreca F (2009) Differential mediation of descending pain facilitation and inhibition by spinal 5HT-3 and 5HT-7 receptors. *Brain Res* 1280: 52–59
- Dong WK, Salonen LD, Kawakami Y, Shiwaku T, Kaukoranta EM, Martin RF (1989) Nociceptive responses of trigeminal neurons in SII–7b cortex of awake monkeys. *Brain Res* 484: 314–324
- Ducreux D, Attal N, Parker F, Bouhassira D (2006) Mechanisms of central neuropathic pain: a combined psychophysical and fMRI study in syringomyelia. *Brain* 129: 963–976
- Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, Kalso EA, Loeser JD, Miaskowski C, Nurmikko TJ, Portenoy RK, Rice ASC, Stacey BR, Treede RD, Turk DC, Wallace MS (2007) Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain* 132: 237–251
- Elbert T, Flor H, Birbaumer N, Knecht S, Hampson S, Larbig W, Taub E (1994) Extensive reorganization of the somatosensory cortex in adult humans after nervous system injury. *Neuroreport* 5: 2593–2597
- Fairhurst M, Wiech K, Dunckley P, Tracey I (2007) Anticipatory brainstem activity predicts neural processing of pain in humans. *Pain* 128: 101–110
- Fields HL, Basbaum AI (1978) Brainstem control of spinal pain-transmission neurons. *Annu Rev Neurosci* 40: 217–248
- Fields HL, Basbaum AI (1999) Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: Wall PD, Melzack R (Hrsg) *Textbook on Pain*, 4. Aufl, Churchill Livingstone, Edinburgh, 309–329
- Flor H, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Pantev C, Birbaumer N, Larbig W, Taub E (1995) Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 375: 482–484
- Flor H, Denke C, Schaefer M, Grüsser S (2001) Effect of sensory discrimination training on cortical reorganisation and phantom limb pain. *Lancet* 357: 1763–1764
- Flor H, Rasche D, Islamian AP, Rolko C, Yilmaz P, Ruppolt M, Capelle HH, Tronnier V, Krauss JK (2016) Subtle sensory abnormalities detected by quantitative sensory testing in patients with trigeminal neuralgia. *Pain Physician* 19: 507–518
- Freyenhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR (2006) painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 22: 1911–1920
- Fritz HC, McAuley JH, Wittfeld K, Hegenscheid K, Schmidt CO, Langner S, Lotze M (2016) Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and anterior insular gray matter: results from a population-based cohort study. *J Pain* 17: 111–118
- Fukui S, Matsuno M, Inubushi T, Nosaka S (2006) N-Acetylaspartate concentrations in the thalami of neuropathic pain patients and healthy comparison subjects measured with (1)H-MRS. *Magn Reson Imaging* 24: 75–79
- Gao K, Mason P (2000) Serotonergic raphe magnus cells that respond to noxious tail heat are not on or off cells. *J Neurophysiol* 84: 1719–1725
- Geha PY, Baliki MN, Chialvo DR, Harden RN, Paice JA, Apkarian AV (2007) Brain activity for spontaneous pain of postherpetic neuralgia and its modulation by lidocaine patch therapy. *Pain* 128: 88–100
- Gemes G, Koopmeiners A, Rigaud M, Lirk P, Sapunar D, Bangaru ML, Vilceanu D, Garrison SR, Ljubkovic M, Mueller SJ, Stucky CL, Hogan QH (2013) Failure of action potential propagation in sensory neurons: mechanisms and loss of afferent filtering in C-type units after painful nerve injury. *J Physiol* 591: 1111–1131
- Gerhart KD, Yeziarski RP, Fang ZR, Willis WD (1983) Inhibition of primate spinothalamic tract neurons by stimulation in ventral posterior lateral (VPLc) thalamic nucleus: possible mechanisms. *J Neurophysiol* 49: 406–423
- Giesecke T, Gracely RH, Williams DA, Geisser ME, Petzke FW, Clauw DJ (2005) The relationship between depression, clinical pain, and experimental pain in a chronic pain cohort. *Arthritis Rheum* 52: 1577–1584
- Giesler GJ Jr, Yeziarski RP, Gerhart KD, Willis WD (1981) Spinothalamic tract neurons that project to medial and/or lateral thalamic nuclei: evidence for a physiologically novel population of spinal cord neurons. *J Neurophysiol* 46: 1285–1308
- Grachev ID, Fredrickson BE, Apkarian AV (2000) Abnormal brain chemistry in chronic back pain: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Pain* 89: 7–18
- González LCÁ (2015) El neurólogo frente al dolor en la demencia. *Neurología* 30: 574–585
- Grachev ID, Thomas PS, Ramachandran TS (2002) Decreased levels of N-acetylaspartate in dorsolateral prefrontal cortex in a case of intractable severe sympathetically mediated chronic pain (complex regional pain syndrome, type I). *Brain Cogn* 49: 102–113
- Guo W, Miyoshi K, Dubner R, Gu M, Li M, Liu J, Yang J, Zou S, Ren K, Noguchi K, Wei F (2014) Spinal 5-HT3 receptors mediate descending facilitation and contribute to behavioral hypersensitivity via a reciprocal neuronal signaling cascade. *Mol Pain* 10: 35. doi: [10.1186/1744-8069-10-35](https://doi.org/10.1186/1744-8069-10-35)
- Hache G, Coudore F, Gardier AM, Guiard BP (2011) Monoaminergic antidepressants in the relief of pain: potential therapeutic utility of triple reuptake inhibitors (TRIs). *Pharmaceuticals* 4: 285–342
- Hanani M (2005) Satellite glial cells in sensory ganglia: From form to function. *Brain Res Rev* 48: 457–476

- Heppelmann B, Messlinger K, Neiss WF, Schmidt RF (1990) Ultrastructural three-dimensional reconstruction of group III and group IV sensory nerve endings ("free nerve endings") in the knee joint capsule of the cat: evidence for multiple receptive sites. *J Comp Neurol* 292: 103–116
- Hirshberg RM, Al-Chaer ED, Lawand NB, Westlund KN, Willis WD (1996) Is there a pathway in the posterior funiculus that signals visceral pain? *Pain* 67: 291–305
- Hsieh JC, Belfrage M, Stone-Elander S, Hansson P, Ingvar M (1995) Central representation of chronic ongoing neuropathic pain studied by positron emission tomography. *Pain* 63: 225–236
- Holbech JV, Bach FW, Finnerup NB, Jensen TS, Sindrup SH (2016) Pain phenotype as a predictor for drug response in painful polyneuropathy—a retrospective analysis of data from controlled clinical trials. *Pain* 157: 1305–1313
- Hoy D, Bain C, Williams G, March L, Brooks P, Blyth F, Woolf A, Vos T, Buchbinder R (2012) A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis Rheum* 64: 2028–37
- Hong S, Wiley JW (2005) Early painful diabetic neuropathy is associated with differential changes in the expression and function of vanilloid receptor 1. *J Biol Chem* 280: 618–627
- Hu L, Zhang L, Chen R, Yu H, Li H, Mouraux A (2015) The primary somatosensory cortex and the insula contribute differently to the processing of transient and sustained nociceptive and non-nociceptive somatosensory inputs. *Hum Brain Mapp* 36: 4346–4360
- Hundert AS, Huguet A, McGrath PJ, Stinson JN, Wheaton M (2014) Commercially available mobile phone headache diary apps: a systematic review. *JMIR Mhealth Uhealth* 2: e36. doi: [10.2196/mhealth.3452](https://doi.org/10.2196/mhealth.3452)
- Hurley RW, Hammond DL (2000) The analgesic effects of supraspinal μ - and δ -opioid receptor agonists are potentiated during persistent inflammation. *J Neurosci* 20: 1249–1259
- Hylden JL, Hayashi H, Dubner R, Bennett GJ (1986) Physiology and morphology of the lamina I spinomesencephalic projection. *J Comp Neurol* 247: 505–515
- Iadarola MJ, Max MB, Berman KF, Byas-Smith MG, Coghill RC, Gracely RH, Bennett GJ (1995) Unilateral decrease in thalamic activity observed with positron emission tomography in patients with chronic neuropathic pain. *Pain* 63: 55–64
- Janetzki L, Gussew A, Malessa R, Habenicht U, Reichenbach JR, Strauß B, Borys C (2016) Hirnmetabolische Veränderungen bei chronischem Rückenschmerz. Studie unter Berücksichtigung von klinischen und psychischen Parametern. *Schmerz* 30: 134–140
- Jensen MP, Karoly P, Braver S (1986) The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain* 27: 117–126
- Jiang M, Behbehani MM (2001) Physiological characteristics of the projection pathway from the medial preoptic to the nucleus raphe magnus of the rat and its modulation by the periaqueductal gray. *Pain* 94: 139–147
- Jones AK, Kitchen ND, Watabe H, Cunningham VJ, Jones T, Luthra SK, Thomas DG (1999) Measurement of changes in opioid receptor binding in vivo during trigeminal neuropathic pain using [^{11}C] diprenorphine and positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 19: 803–808
- Jones EG (1985) *The thalamus*. New York; London; Plenum Press
- Jones SL (1991) Descending noradrenergic influences on pain. *Prog Brain Res* 88: 381–394
- Julius D, Basbaum AI (2001) Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 413: 203–210
- Keller JT, Beduk A, Saunders MC (1987) Central brainstem projections of the superior vagal ganglion of the cat. *Neurosci Lett* 75: 265–270
- Kenshalo DR Jr, Giesler GJ Jr, Leonard RB, Willis WD (1980) Responses of neurons in primate ventral posterior lateral nucleus to noxious stimuli. *J Neurophysiol* 43: 1594–1614
- Kenshalo DR Jr, Isensee O (1983) Responses of primate SI cortical neurons to noxious stimuli. *J Neurophysiol* 50: 1479–1496
- Kenshalo DR, Iwata K, Sholas M, Thomas DA (2000) Response properties and organization of nociceptive neurons in area 1 of monkey primary somatosensory cortex. *J Neurophysiol* 84: 719–729
- Kirrstetter AR, Brenig C, Gengenbacher M, Meier B, Ott A, Theiler R (2016) Erfahrungen bei der Messung der Ergebnisqualität in der interventionellen Schmerztherapie. *Schmerz*. 2016 Nov 21. [Epub ahead of print]
- Kobayashi K, Fukuoka T, Obata K, Yamanaka H, Dai Y, Tokunaga A, Noguchi K (2005) Distinct expression of TRPM8, TRPA1, and TRPV1 mRNAs in rat primary afferent neurons with adelta/c-fibers and colocalization with trk receptors. *J Comp Neurol* 493: 596–606
- Krames ES (2014) The role of the dorsal root ganglion in the development of neuropathic pain. *Pain Med* 15: 1669–1685
- Laterre EC, De Volder AG, Goffinet AM (1988) Brain glucose metabolism in thalamic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51: 427–428
- Lenz FA, Seike M, Lin YC, Baker FH, Rowland LH, Gracely RH, Richardson RT (1993) Neurons in the area of human thalamic nucleus ventralis caudalis respond to painful heat stimuli. *Brain Res* 623: 235–240
- Lenz FA, Gracely RH, Rowland LH, Dougherty PM (1994) A population of cells in the human thalamic principal sensory nucleus respond to painful mechanical stimuli. *Neurosci Lett* 180: 46–50
- Lorenz J, Cross DJ, Minoshima S, Morrow TJ, Paulson PE, Casey KL (2002) A unique representation of heat allodynia in the human brain. *Neuron* 35: 383–393
- Luccarini P, Cadet R, Duale C, Woda A (1998) Effects of lesions in the trigeminal oralis and caudalis subnuclei on different orofacial nociceptive responses in the rat. *Brain Res* 803: 79–85
- Maarrawi J, Peyron R, Mertens P, Costes N, Magnin M, Sindou M, Laurent B, Garcia-Larrea L (2007) Differential brain opioid receptor availability in central and peripheral neuropathic pain. *Pain* 127: 183–194
- McMahon SB, Wall PD (1988) Descending excitation and inhibition of spinal cord lamina I projection neurons. *J Neurophysiol* 59: 1204–1219
- Maier C, Baron R, Tölle TR, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Gierthmühlen J, Flor H, Geber C, Hüge V, Krumova EK, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Maihöfner C, Richter H, Rolke R, Scherens A, Schwarz A, Sommer C, Tronnier V, Uçeyler N, Valet M, Wasner G, Treede RD (2010) Quanti-

- tative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain* 150: 439–450
- Maihöfner C, Handwerker HO, Neundörfer B, Birklein F (2003) Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. *Neurology* 61: 1707–1715
- Maihöfner C, Handwerker HO, Neundörfer B, Birklein F (2004) Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrome. *Neurology* 63: 693–701
- Maihöfner C, Forster C, Birklein F, Neundörfer B, Handwerker HO (2005) Brain processing during mechanical hyperalgesia in complex regional pain syndrome: a functional MRI syndrome. *Pain* 114: 93–103
- Maihöfner C, Baron R, DeCol R, Binder A, Birklein F, Deuschl G, Handwerker HO, Schattschneider J (2007) The motor system shows adaptive changes in complex regional pain syndrome. *Brain* 130: 2671–2687
- Manning BH, Franklin KBJ (1998) Morphine analgesia in the formalin test: reversal by microinjection of quaternary naloxone into the posterior hypothalamic area or periaqueductal gray. *Behav Brain Res* 92: 97–102
- Martin JA (2012) *Neuroanatomy, text and atlas*, 4. Aufl, McGraw Hill, New York, S. 114
- Mathieson S, Maher CG, Terwee CB, Folly de Campos T, Lin CW (2015) Neuropathic pain screening questionnaires have limited measurement properties. A systematic review. *J Clin Epidemiol* 68: 957–966
- May A (2008) Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain* 137: 7–15
- Mayer DJ, Wolfle TL, Akil H, Carder B, Liebeskind JC (1971) Analgesia from electrical stimulation in the brainstem of the rat. *Science* 174: 1351–1354
- McNicol ED, Midbari A, Eisenberg E (2013) Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD006146
- Melzack R (1999) From the gate to the neuromatrix. *Pain* 1999 Suppl 6: S121–S126
- Michalski T, Bonsanto MM, Tronnier V, Meyer JU, Hofmann UG (2012) Service based adhoc networking for patient's pain diary on mobile devices. *Biomed Tech* 57 Suppl 1. pii: /j/bmte.2012.57.issue-s1-N/bmt-2012-4403/bmt-2012-4403.xml. doi: [10.1515/bmt-2012-4403](https://doi.org/10.1515/bmt-2012-4403)
- Millan MJ (2002) Descending control of pain. *Progr Neurobiol* 66: 355–474
- Miser AW, Dothage JA, Wesley RA, Miser JS (1987) The prevalence of pain in a pediatric and young adult cancer population. *Pain* 29: 73–83
- Morgan MM, Sohn JH, Lohof AM, Ben-Eliyahu S, Liebeskind JC (1989) Characterization of stimulation produced analgesia from the nucleus tractus solitarius in the rat. *Brain Res* 486: 175–180
- Napadow V, Kettner N, Ryan A, Kwong KK, Audette J, Hui KK (2006) Somatosensory cortical plasticity in carpal tunnel syndrome—a cross-sectional fMRI evaluation. *Neuroimage* 31: 520–530
- Nash PG, Macefield VG, Klineberg JJ, Gustin SM, Murray GM, Henderson LA (2010) Bilateral activation of the trigeminothalamic tract by acute orofacial cutaneous and muscle pain in humans. *Pain* 151: 384–393
- Nickel R, Raspe HH (2001) Chronischer Schmerz: Epidemiologie und Inanspruchnahme. *Schmerz* 72: 897–906
- Obata K, Katsura H, Mizushima T, Yamanaka H, Kobayashi K, Dai Y, Fukuoka T, Tokunaga A, Tominaga M, Noguchi K (2005) TRPA1 induced in sensory neurons contributes to cold hyperalgesia after inflammation and nerve injury. *J Clin Invest* 115: 2393–2401
- Ochoa JL, Yarnitsky D (1993) Mechanical hyperalgesias in neuropathic pain patients: dynamic and static subtypes. *Ann Neurol* 33: 465–472
- Onofrio BM, Campa HK (1972) Evaluation of rhizotomy. Review of 12 years' experience. *J Neurosurg* 36: 751–755
- Pan PL, Zhong JG, Shang HF, Zhu YL, Xiao PR, Dai ZY, Shi HC (2015) Quantitative meta-analysis of grey matter anomalies in neuropathic pain. *Eur J Pain* 19: 1224–1231
- Paolucci S, Iosa M, Toni D, Barbanti P, Bovi P, Cavallini A, Candeloro E, Mancini A, Mancuso M, Monaco S, Pieroni A, Recchia S, Sessa M, Strambo D, Tinazzi M, Cruccu G, Truini A (2016) Neuropathic pain special interest group of the Italian Neurological Society. Prevalence and time course of post-stroke pain: a multicenter prospective hospital-based study. *Pain Med* 17: 924–930
- Papanicolaou GD, McCabe SJ, Firrell J (2001) The prevalence and characteristics of nerve compression symptoms in the general population. *J Hand Surg Am* 26: 460–466
- Pattany PM, Yezierski RP, Widerström-Noga EG, Bowen BC, Martinez-Arizala A, Garcia BR, Quencer RM (2002) Proton magnetic resonance spectroscopy of the thalamus in patients with chronic neuropathic pain after spinal cord injury. *AJNR Am J Neuroradiol* 23: 901–915
- Patterson JT, Head PA, McNeill DL, Chung K, Coggeshall RE (1989) Ascending unmyelinated primary afferent fibers in the dorsal funiculus. *J Comp Neurol* 290: 384–390
- Perl ER (2007) Ideas about pain, a historical view. *Nat Rev Neurosci* 8: 71–80
- Peyron R, García-Larrea L, Grégoire MC, Convers P, Lavenne F, Veyre L, Froment JC, Mauguière F, Michel D, Laurent B (1998) Allodynia after lateral-medullary (Wallenberg) infarct. A PET study. *Brain* 121: 345–356
- Ploghaus A, Tracey I, Gati JS, Clare S, Menon RS, Matthews PM, Rawlins JN (1999) Dissociating pain from its anticipation in the human brain. *Science* 284: 1979–1981
- Porreca F, Burgess SE, Gardell SE, Vanderah TW, Malan TP, Ossipov MH, Lappi DA, Lai J (2001) Inhibition of neuropathic pain by selective ablation of brainstem medullary cells expressing mu-opioid receptor. *J Neurosci* 21: 5281–5288
- Porro CA, Baraldi P, Pagnoni G, Serafini M, Facchin P, Maieron M, Nichelli P (2002) Does anticipation of pain affect cortical nociceptive systems? *J Neurosci* 22: 3206–3214
- Price DD, Bush FM, Long S, Harkins SW (1994) A comparison of pain measurement characteristics of mechanical visual analogue and simple numerical rating scales. *Pain* 56: 217–226
- Proudfit HK, Clark FM (1991) The projections of locus coeruleus neurons to the spinal cord. *Prog Brain Res* 88: 53–83
- Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC (1997) Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 277: 968–971
- Randich A, Meller ST (1994) Role of the nucleus of the solitary tract (NTS) in pain control. In: Barraco IRA (Hrsg) *Nucleus of the solitary tract*. CRC Press, Boca Raton, 407–414

- Randich A, Ren K, Gebhart GF (1990) Electrical stimulation of cervical vagal afferents. II. Central relays for behavioral antinociception and arterial blood pressure decreases. *J Neurophysiol* 64: 1115–1124
- Rayment C, Hjermstad MJ, Aass N, Kaasa S, Caraceni A, Strasser F, Heitzer E, Fainsinger R, Bennett MJ; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) (2013) Neuropathic cancer pain: prevalence, severity, analgesics and impact from the European Palliative Care Research Collaborative-Computerised Symptom Assessment study. *Palliat Med* 27: 714–721
- Redgrave P, Telford S, Wang S, McHaffie JG, Stein BE (1996) Functional anatomy of nociceptive neurones in rat superior colliculus. *Prog Brain Res* 107: 403–415
- Ren K, Dubner R (2010) Interactions between the immune and nervous systems in pain. *Nature Med* 16: 1267–1276
- Rexed B (1952) The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the cat. *J Comp Neurol* 96: 414–495
- Roeder Z, Chen Q, Davis S, Carlson JD, Tupone D, Heinricher MM (2016) Parabrachial complex links pain transmission to descending pain modulation. *Pain* 157: 2697–2708
- Ruscheweyh R, Deppe M, Lohmann H, Stehling C, Flöel A, Ringelstein EB, Knecht S (2011) Pain is associated with regional grey matter reduction in the general population. *Pain* 152: 904–911
- Schechtmann G, Wallin J, Meyerson BA, Linderöth B (2004) Intrathecal clonidine potentiates suppression of tactile hypersensitivity by spinal cord stimulation in a model of neuropathy. *Pain* 139: 136–145
- Schechtmann G, Lind G, Winter J, Meyerson BA, Linderöth B (2010) Intrathecal clonidine and baclofen enhance the pain relieving effect of spinal cord stimulation: a comparative placebo-controlled, randomized trial. *Neurosurgery* 67: 173–181
- Schley MT, Wilms P, Toepfner S, Schaller HP, Schmelz M, Konrad CJ, Birbaumer N (2008) Painful and nonpainful phantom and stump sensations in acute traumatic amputees. *J Trauma* 65: 858–864
- Schmidt R, Schmelz M, Forster C, Ringkamp M, Torebjörk E, Handwerker H (1995) Novel classes of responsive and unresponsive C nociceptors in human skin. *J Neurosci* 15: 333–341
- Schweinhardt P, Kalk N, Wartolowska K, Chessell I, Wordsworth P, Tracey I (2008) Investigation into the neural correlates of emotional augmentation of clinical pain. *Neuroimage* 40: 759–766
- Seifert F, Maihöfner C (2009) Central mechanisms of experimental and chronic neuropathic pain: findings from functional imaging studies. *Cell Mol Life Sci* 66: 375–390
- Shmigel A, Foley R, Ibrahim H (2016) Epidemiology of chronic low back pain in US adults: Data from the 2009–2010 National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Care Res* 68: 1688–1694
- Sikes RW, Vogt BA (1992) Nociceptive neurons in area 24 of rabbit cingulate cortex. *J Neurophysiol* 68: 1720–1732
- Smit AB, Syed NI, Schaap D, Van Minnen J, Klumperman J, Kits KS, Lodder H, Van der Schors RC, Van Elk R, Sörgegrader B, Brejc K, Sixma TK, Geraerts WPM (2001) A glia-derived acetylcholine-binding protein that modulates synaptic transmission. *Nature* 411: 261–268
- Snider WD, McMahon SB (1998) Tackling pain at the source: new ideas about nociceptors. *Neuron* 20: 629–632
- Song Z, Ansah OB, Meyerson BA, Pertovaara A, Linderöth B (2013) Exploration of supraspinal mechanisms in effects of spinal cord stimulation: role of the locus coeruleus. *Neuroscience* 253: 426–434
- Sprenger T, Henriksen G, Valet M, Platzer S, Berthele A, Tölle TR (2007) Positronenemissionstomographie (PET) in der Schmerzforschung. Von der Struktur zur Aktivität des Opiatrezeptorsystems *Schmerz* 21: 503–513
- Stroman PW, Bosma RL, Cotoi AI, Leung RH, Kornelsen J, Lawrence-Dewar JM, Pukall CF, Staud R (2016) Continuous descending modulation of the spinal cord revealed by functional MRI. *PLoS One* 11: e0167317
- Suzuki R, Kontinen VK, Matthews E, Williams E, Dickenson AH (2000) Enlargement of the receptive field size to low intensity mechanical stimulation in the rat spinal nerve ligation model of neuropathy. *Exp Neurol* 163: 408–413
- Sykes MT, Coggeshall RE (1973) Unmyelinated fibers in the human L4 and L5 ventral roots. *Brain Res* 63: 490–495
- Tecchio F, Padua L, Aprile I, Rossini PM (2002) Carpal tunnel syndrome modifies sensory hand cortical somatotopy: a MEG study. *Hum Brain Mapp* 17: 28–36
- Tillmann B (2016) *Atlas der Anatomie*, 3. Aufl. Springer, Heidelberg
- Tracey I (2008) Imaging pain. *Br J Anaesth* 101: 32–39
- Tracey I, Mantyh PW (2007) The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron* 55: 377–391
- Tracey I, Ploghaus A, Gati JS, Clare S, Smith S, Menon RS, Matthews PM (2002) Imaging attentional modulation of pain in the periaqueductal gray in humans. *J Neurosci* 22: 2748–2752
- Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH, Jones AK (1999) The cortical representation of pain. *Pain* 79: 105–111
- Truini A, Barbanti P, Pozzilli C, Cruccu G (2013) A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. *J Neurol* 260: 351–367
- Truini A, Tinelli E, Gerardi MC, Calistri V, Iannuccelli C, La Cesa S, Tarsitani L, Mainero C, Sarzi-Puttini P, Cruccu G, Caramia F, Di Franco M (2016) Abnormal resting state functional connectivity of the periaqueductal grey in patients with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 34(2 Suppl 96): S129–33
- Urban MO, Jiang MC, Gebhart GF (1996) Participation of central descending nociceptive facilitatory systems in secondary hyperalgesia produced by mustard oil. *Brain Res* 737: 83–91
- Vainio A, Auvinen A (1996) Prevalence of symptoms among patients with advanced cancer: an international collaborative study. *Symptom Prevalence Group. J Pain Symptom Manage* 12: 3–10
- Valet M, Sprenger T, Boecker H, Willloch F, Rummeny E, Conrad B, Erhard P, Tölle TR (2004) Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the mid-brain during pain—an fMRI analysis. *Pain* 109: 399–408
- van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J (2007) Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 18: 1437–1449
- Vanegas H, Schaible HG (2001) Prostaglandins and cyclooxygenases in the spinal cord. *Progr Neurobiol* 64: 327–363

- Van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N (2014) Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies. *Pain* 155: 64–662
- Vollert J, Kramer M, Barroso A, Freynhagen R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kuehler BM, Maier C, Mainka T, Reimer M, Segerdahl M, Serra J, Solà R, Tölle TR, Treede RD, Baron R (2016) Symptom profiles in the painDETECT questionnaire in patients with peripheral neuropathic pain stratified according to sensory loss in quantitative sensory testing. *Pain* 157: 1810–1818
- Wall PD, Devor M (1983) Sensory afferent impulses originate from dorsal root ganglia as well as from the periphery in normal and nerve injured rats. *Pain* 17: 321–339
- Watkins LR, Milligan ED, Maier SF (2001) Glial activation: a driving force to pathological pain. *Trends Neurosci* 24: 450–455
- Watson CJ (2016) Insular balance of glutamatergic and GABAergic signaling modulates pain processing. *Pain* 157: 2194–2207
- Welsch P, Sommer C, Schiltenswolf M, Häuser W (2015) Opioids in chronic non-cancer pain: Are opioids superior to non-opioid analgesics? A systematic review and meta-analysis of efficacy and harms of randomized head to head comparisons of opioid versus non opioid analgesics in studies of at least four weeks duration. *Schmerz* 29: 85–95
- Wiech K, Kalisch R, Weiskopf N, Pleger B, Stephan KE, Dolan RJ (2006) Anterolateral prefrontal cortex mediates the analgesic effect of expected and perceived control over pain. *J Neurosci* 26: 11501–11509
- Willis WD, Coggeshall RE (2004) Sensory mechanisms of the spinal cord, Vol. 2, 3. Aufl, Plenum Press, New York, 595
- Willis WD, Kenshalo DR Jr, Leonard RB (1979) The cells of origin of the primate spinothalamic tract. *J Comp Neurol* 188: 543–573
- Willis WD, Westlund KN (1997) Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *J Clin Neurophysiol* 14: 2–31
- Willis WD Jr, Zhang X, Honda CN, Giesler GJ Jr (2001) Projections from the marginal zone and deep dorsal horn to the ventrobasal nuclei of the primate thalamus. *Pain* 92: 267–276
- Willoch F, Tölle TR, Wester HJ, Munz F, Petzold A, Schwaiger M, Conrad B, Bartenstein P (1999) Central pain after pontine infarction is associated with changes in opioid receptor binding: a PET study with ¹¹C-diprenorphine. *AJNR Am J Neuroradiol* 20: 686–690
- Willoch F, Schindler F, Wester HJ, Empl M, Straube A, Schwaiger M, Conrad B, Tölle TR (2004) Central post-stroke pain and reduced opioid receptor binding within pain processing circuitries: a [¹¹C]diprenorphine PET study. *Pain* 108: 213–220
- Witting N, Kupers RC, Svensson P, Jensen TS (2006) A PET activation study of brush-evoked allodynia in patients with nerve injury pain. *Pain* 120: 145–154
- Yallapragada SV, Vemuri NN, Shaik MS (2016) Effect of adding clonidine to intrathecal bupivacaine on the quality of subarachnoid block: A prospective randomized double-blind study. *Anesth Essays Res* 10: 451–454
- Yaksh TL (1999) Central pharmacology of nociceptive transmission, in: Wall PD, Melzack R (Hrsg) Textbook on Pain, 4. Aufl, Churchill Livingstone Edinburgh, 253–308
- Yeomans DC, Proudfit HK (1992) Antinociception induced by microinjection of Substance P into the A7 catecholamine cell group in the rat. *Neuroscience* 49: 681–691
- Yoshida A, Chen K, Moritani M, Yabuta NH, Nagase Y, Take-mura M, Shigenaga N (1997) Organization of the descending projections from the parabrachial nucleus to the trigeminal sensory nuclear complex and spinal dorsal horn in the rat. *J Comp Neurol* 383: 94–111
- Zhang YQ, Tang HS, Yuan B, Jia H (1997) Inhibitory effects of electrically evoked activation of ventrolateral orbital cortex on the tail-flick reflex are mediated by periaqueductal gray in rats. *Pain* 72: 127–135
- Zhuo M, Gebhart GF (1997) Biphasic modulation of spinal nociceptive transmission from the medullary raphe nuclei in the rat. *J Neurophysiol* 78: 746–758
- Zunhammer M, Schweizer LM, Witte V, Harris RE, Bingel U, Schmidt-Wilcke T (2016) Combined glutamate and glutamine levels in pain-processing brain regions are associated with individual pain sensitivity. *Pain* 157: 2248–2256

Neuroläsionelle Verfahren

2.1 Thermo-/Kryorhizotomie der Gelenkfacetten – 33

- 2.1.1 Einleitung – 33
- 2.1.2 Technik und Ausführung – 33
- 2.1.3 Tipps und Tricks – 38
- 2.1.4 Indikationen und Ergebnisse – 38

2.2 Kryoläsion – 40

2.3 Gekühlte Radiofrequenzläsion – 42

2.4 Gepulste Radiofrequenzläsion – 42

2.5 Thermokoagulation bei Gesichtsschmerzen – 43

2.6 Neurotomie (Neurektomie), Rhizotomie, Thermo-/Kryoläsionen an spinalen und peripheren Nerven – 43

- 2.6.1 Einleitung – 43
- 2.6.2 Technik und Ausführung – 44
- 2.6.3 Tipps und Tricks – 44
- 2.6.4 Indikationen und Ergebnisse – 44

2.7 Injektion von Neurolytika – 45

- 2.7.1 Einleitung – 45
- 2.7.2 Technik und Ausführung – 45
- 2.7.3 Tipps und Tricks – 48
- 2.7.4 Indikationen und Ergebnisse – 48

2.8 DREZ-Läsion – 48

- 2.8.1 Einleitung – 48
- 2.8.2 Technik und Ausführung – 49
- 2.8.3 Tipps und Tricks – 52
- 2.8.4 Indikationen und Ergebnisse – 52
- 2.8.5 Komplikationen – 56

2.9 Chordotomie – 57

- 2.9.1 Einleitung – 57
- 2.9.2 Technik und Ausführung – 58
- 2.9.3 Tipps und Tricks – 60
- 2.9.4 Indikationen und Ergebnisse – 60

2.10 Zentrale ablativ Verfahren – 62

- 2.10.1 Cingulotomie – 62
- 2.10.2 Indikationen und Ergebnisse – 63
- 2.10.3 Thalamotomie – 63

Literatur – 64

Neuroläsionelle Verfahren sind heute durch die Modulationsverfahren weit in den Hintergrund gedrängt worden. Zum einen durch ihr Risiko, zusätzliche neurologische Ausfälle zu verursachen, und zum anderen durch die Möglichkeit, neue Schmerzen auszulösen. Dennoch gibt es für einzelne Krankheitsbilder oder Schmerzformen eine Indikation, läsionelle Verfahren anzuwenden. So ist die perkutane Chordotomie in erfahrenen Händen immer noch ein ausgezeichnetes Verfahren, um einseitige Malignom-bedingte Schmerzen, z. B. durch eine tumorbedingte Plexusinfiltration zu behandeln. Die Thermokoagulation des Ganglion Gasseri gilt weiterhin als weniger invasive Alternative zur mikrovaskulären Dekompression bei der Trigeminusneuralgie und hat insbesondere bei der multiple-Sklerose-induzierten Trigeminusneuralgie ihren Stellenwert. Thermische Verfahren (Hitze oder Kälte) können weit entfernt vom Soma des Neurons bei (überwiegend) sensiblen Nerven zumindest temporäre Schmerzlinderung erzeugen (Gelenkfacetten, periphere Nerven wie z. B. N. infrapatellaris oder N. cutaneus femoris lateralis). Beim Einsatz neuroläsioneller Verfahren ist die Patientenselektion ganz entscheidend. Die Aufklärung muss immer das Risiko eines zusätzlichen neurologischen Defizits beinhalten und weniger invasive Therapien müssen ausgeschöpft sein.

2.1 Thermo-/Kryorhizotomie der Gelenkfacetten

2.1.1 Einleitung

Bereits 1911 hat Goldthwaite die Bedeutung der Facettengelenke für den Rückenschmerz erkannt. Später wurde der Begriff Facettensyndrom eingeführt (Putti 1927; Ghormley 1933). Die Vorstellung, dass Rücken- und pseudoradikuläre Beinschmerzen durch eine Überbeanspruchung der kleinen Wirbelgelenke ausgelöst werden und die Tatsache, dass die sensible Versorgung der Facettengelenke 1956 durch Pedersen et al. (1956) erstmals ausführlich beschrieben wurde, haben Rees animiert, seit Anfang der 60er-Jahre eine offene Rhizolyse des Ramus posterior auszuführen. Er konnte dabei über eine Erfolgsrate bei 998 von 1000 Patienten berichten (Rees 1971). Die Ausbildung größerer paraspinaler Hämatome mit der offenen Methode hat Shealy (1975) veranlasst, eine perkutane Methode mit

der Möglichkeit von Radiofrequenzläsionen zu entwickeln. Seit dieser Zeit wird dieser Eingriff in leicht modifizierter Form von Anästhesiologen, interventionellen Schmerztherapeuten und Neurochirurgen durchgeführt. Bereits frühzeitig (Oudenhoven 1974; McCulloch und Organ 1977) kristallisierte sich heraus, dass Patienten mit mechanisch bedingten Schmerzen von dieser Methode am besten profitieren; Patienten nach spinalen Operationen oder bei Rentenbegehren deutlich schlechter (■ Tab. 2.1).

Die Prävalenz an einem lumbalen Facettensyndrom zu erkranken, beträgt 15 % in der jüngeren und 40 % in der älteren Bevölkerung (Dreyfuss et al. 2000).

2.1.2 Technik und Ausführung

Auf die Anatomie der zervikalen, thorakalen und lumbalen Facettengelenke und ihrer nervalen Versorgung sowie auf die Veränderungen bei akuten und chronischen Schmerzen (Substanz P, CGRP, TNF α u. a.) soll hier nicht näher eingegangen werden, sondern es wird auf die entsprechende Literatur verwiesen (Beaman et al. 1993; Bogduk et al. 1982; Ishikawa et al. 2005; Masini et al. 2005; Yamashita et al. 1993). Erwähnt werden soll allerdings, dass der Ramus dorsalis unter anderem auch die Mm. multifidi segmental versorgt und seine Ausschaltung elektromyographisch erfasst werden kann (Hides et al. 1996; Dreyfuss et al. 2000). Bei der Hitze- oder Kältedenervierung der Gelenkfacetten hängt der Erfolg der therapeutischen Maßnahme von der geeigneten Patientenselektion und dem postoperativen Assessment, insbesondere aber von der korrekten

■ **Tab. 2.1** Ergebnisse der Facettendenervation. Nach McCulloch und Organ 1977

Patientengruppe	Anzahl	Erfolg	Miss- erfolg
Mechanischer Rückenschmerz ohne Nachweis eines Bandscheibenvorfalles	46	31	15
Postoperative Schmerzen	14	3	11
Rentenbegehren, Haftungsansprüche	32	11	21

Technik ab. Viele Therapieversager in den entsprechenden Publikationen sind mit hoher Wahrscheinlichkeit einer insuffizienten operativen Technik geschuldet (z. B. Koagulation der Gelenkfacette und keine gezielte Ausschaltung beider das Gelenk versorgender Nerven (Bogduk et al. 1987).

Patienten sollten im Rahmen einer Stufendiagnostik für diesen Eingriff ausgewählt werden. Es wird ein typischer Provokationstest bei Reklination (und Besserung bei Inklinaton), der Ausschluss anderer Ursachen (mit MRT) und Blockaden (z. B. in das Iliosakralgelenk) und mindestens eine positive gezielte Testblockade mit geringen Volumina (0,5–1 ml) pro Gelenk gefordert. Verblindete Kochsalzinjektionen führen wir lediglich bei „yellow-flag-Patienten“ durch, d. h. Patienten, die den Eingriff fordern, bei Rentenbegehren oder Unsicherheit, ob der Schmerz alleine von den Gelenkfacetten kommt. Das Risiko eines falsch-positiven Ergebnisses einer einmaligen Blockade liegt in der Literatur bei 38 % (Schwarzer

et al. 1994). Dennoch halten wir eine regelmäßige verblindete Injektion mit Verum und Kochsalz bei unserem Vorgehen nicht für erforderlich.

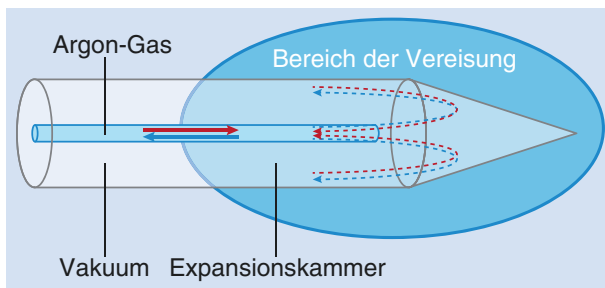
Nach entsprechender mündlicher und schriftlicher Aufklärung wird der Eingriff entweder in Lokalanästhesie oder bevorzugt in Analgosedierung im Operationssaal durchgeführt. Der Patient wird auf dem Bauch gelagert. Vor dem Eingriff wird geprüft, ob die zu behandelnden Gelenke Artefakt-frei im Röntgen in beiden Ebenen dargestellt werden können und der C-Bogen frei schwenkbar ist. Eine Neutralelektrode wird im Bereich des lateralen Oberschenkels platziert (■ Abb. 2.1).

Die geplanten Einstichstellen werden mit Scandicain 1 % infiltriert (insbesondere, wenn für eine Kryoläsion kleine Stichinzisionen notwendig sind) und das OP-Feld steril abgewaschen. Kryoläsionssonden haben in der Regel eine nicht isolierte stumpfe oder scharfe Spitze von ca. 3 mm Länge und einen Durchmesser von 1,3 oder 2 mm (■ Abb. 2.2).

■ **Abb. 2.1** Lagerung des Patienten und korrekte Einstellung der kleinen Wirbelgelenke unter dem Röntgenbildwandler



a



b



■ **Abb. 2.2** **a** Aufbau einer Kryoläsionssonde; **b** Eisbildung an der Elektrodenspitze. Mit freundlicher Genehmigung der Firma inomed© Medizintechnik GmbH, Teningen

Für eine Thermoläsion sollten entweder Elektroden von 18–22 G mit nicht isolierten Spitzen von 2 mm, 5 mm, 7 mm oder 10 mm Spitze verwendet werden. Bei den Elektroden mit kürzeren Spitzen empfiehlt es sich, gegebenenfalls nach dem Zurückziehen eine 2. Läsion durchzuführen.

Vorgehen bei lumbaler Denervation

Die genaue anatomische Beschreibung der Rami mediales und ihre Beziehung zur Gelenkfacette bzw. zu den jeweiligen Processus articulares (Bogduk und Long 1979) hat zu einer Modifikation der ursprünglichen Technik von Shealy geführt (Bogduk und Long 1980). Die Läsionselektroden müssen hierbei parallel zum Nerv platziert werden (Abb. 2.3), um ein entsprechendes Koagulationsvolumen zu erreichen und die Nerven ausreichend zu schädigen.

Die Rami mediales L1–L4 entspringen aus den Rami dorsales. Sie verlaufen, bevor dieser die Wurzel des Processus transversus erreicht, in der Grube zwischen Processus transversus und Processus articularis und geben dann unter dem mamillo-akzessorischen Ligament verlaufend die Rami articulares zum darüber- und darunterliegenden Gelenk ab (Bogduk 1981). Das bedeutet, dass das Facettengelenk LWK3/4 durch die Rami mediales von L2 und L3 versorgt wird, das lum-

bosakrale Gelenk durch die Rami mediales L4 und L5 (Abb. 2.4). Unter C-Bogenkontrolle wird die Thermoläsionselektrode (oder Kryoläsionssonde) in die knöcherne Grube zwischen Processus articularis superior und Processus transversus platziert. Im Bereich des Sacrums wird die Läsion des Ramus **dorsalis** (nicht medialis) L5 im Bereich der Ala sacri (Dreyfuss et al. 1997) und des Ramus von S1 oberhalb lateral des Foramens S1 ausgeführt.

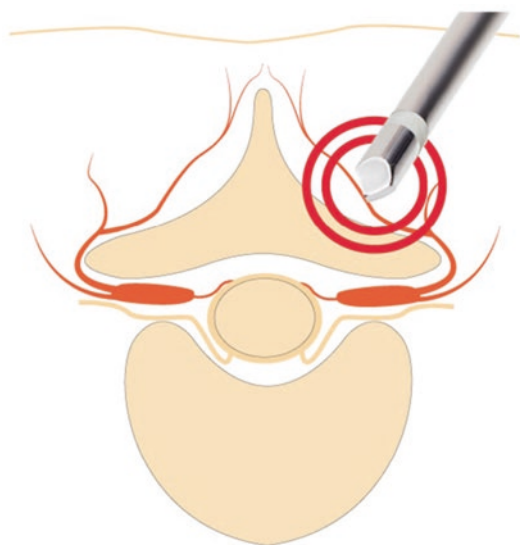
Bevorzugt werden heute 18-G-Kanülen benutzt, um die Rami mediales sicher zu erreichen. Gegebenenfalls sollte eine zweite Läsion parallel zur ersten durchgeführt werden. Um die Rami mediales zu treffen, ohne dass die Kanüle vom mamillo-akzessorischen Gelenk abgelenkt wird, ist eine Punktion von 25–30° kaudal und 15–20° lateral erforderlich. Der C-Bogen kann entsprechend eingestellt werden (Abb. 2.5; Abb. 2.6).

Bei radiologisch korrekter Nadellage in beiden Ebenen, d. h. im seitlichen Strahlengang in der Mitte des Gelenks, vor dem Neuroforamen und im anterior-posterioren Strahlengang die Deckplatte nicht überschreitend, sollte eine 50-Hz-Stimulation ausgeführt werden, um einerseits einen „Memoryschmerz“ auszulösen und andererseits eine Wurzelstimulation (mit Ausstrahlung in das Bein) auszuschließen. Auf eine 5-Hz-Stimulation kann in der Regel verzichtet werden. Bei nicht voroperierten oder vorbehandelten Patienten kann mit der 5-Hz-Stimulation eine entsprechende Aktivierung im M. multifidus beobachtet werden.

Die typischen Stimulationsparameter für die präläsionelle Teststimulation sind

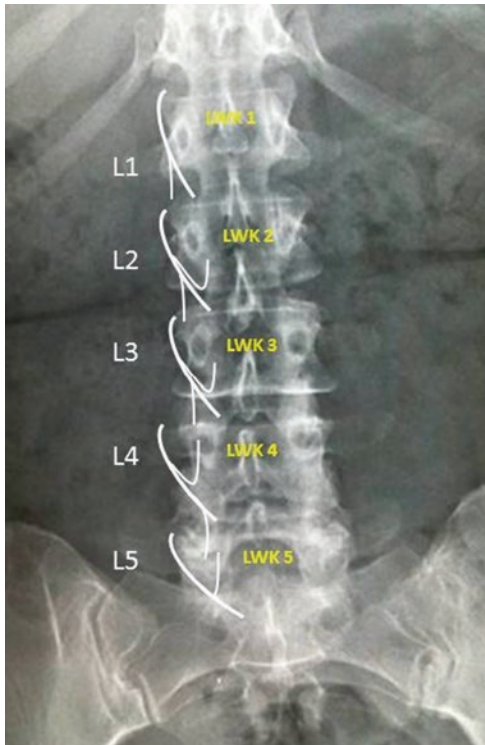
- Motorisch: 2 Hz, 1 ms Pulsbreite, 1–2 Volt
- Sensibel: 50 Hz, 1 ms, 0,2–0,5 Volt (beim Ersteingriff, bei wiederholten Eingriffen auch bis 1–1,5 Volt)
- Impedanz 300–600 Ohm

Entscheidet man sich für die Durchführung einer Kryoläsion kann diese unter laufender Stimulation vorgenommen werden, während der Patient über ein Verschwinden des Memoryschmerzes berichtet. Die Kryoläsion sollte für 2 min bei -60 bis -80 °C pro Gelenk ausgeführt werden. Die Thermoläsion ist deutlich schmerzhafter und wird ebenfalls über 2 min bei 75–85 °C ausgeführt. Eine vorherige Injektion eines Lokalanästhetikums an das Gelenk sollte bei beiden

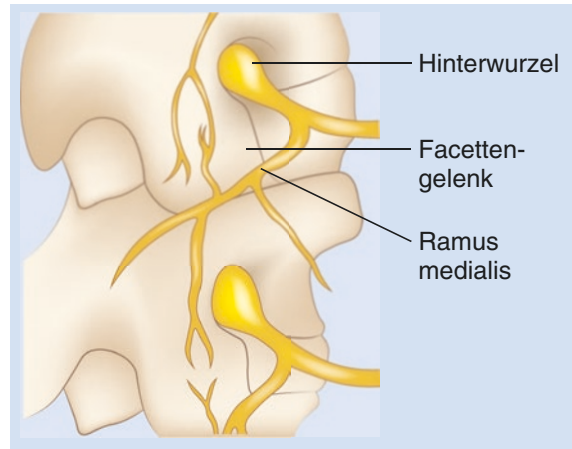


■ **Abb. 2.3** Die Elektroden müssen so platziert werden, dass das Koagulations- oder Vereisungsvolumen den Ramus medialis erreicht. Mit freundlicher Genehmigung der Firma inomed© Medizintechnik GmbH, Teningen

a



b



■ Abb. 2.4 Innervation der Gelenkfacetten: **a** Ap-Röntgen und **b** Ansicht von schräg hinten

Verfahren aber **nicht** durchgeführt werden, um die Wirkung der Vereisung oder Koagulation nicht zu beeinträchtigen (Ableitung der Wärme bzw. Kälte durch das Anästhetikum).

Technik der thorakalen Denervation

Im Thorakalbereich sind die Rami mediales deutlich schwieriger zu erreichen. In einer anatomischen Studie zeigte sich, dass bei CT-gestützter oder fluoroskopischer Kontrolle lediglich 60 % der Nadelspitzen Kontakt zu nervalem Gewebe hatten (Stolker et al. 1994). Deshalb wird von einigen Autoren eine 2-Nadel-Technik empfohlen.

Vorgehen bei zervikaler Denervation

Zu beachten ist zunächst die Ausbreitung der Schmerzen („referred pain“) bei der Affektion der unterschiedlichen Gelenkfacetten (Dwyer et al. 1990; ■ Abb. 2.7).

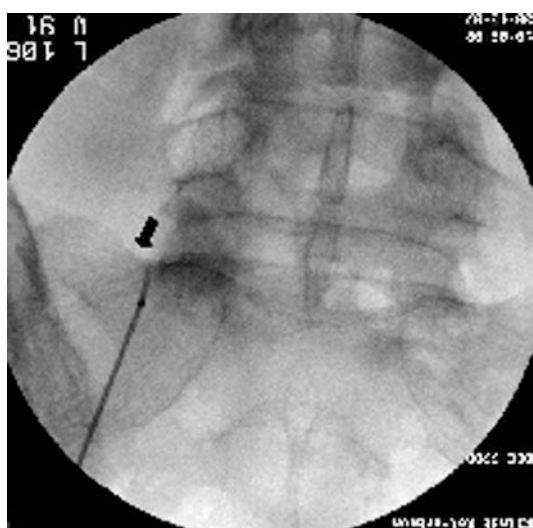
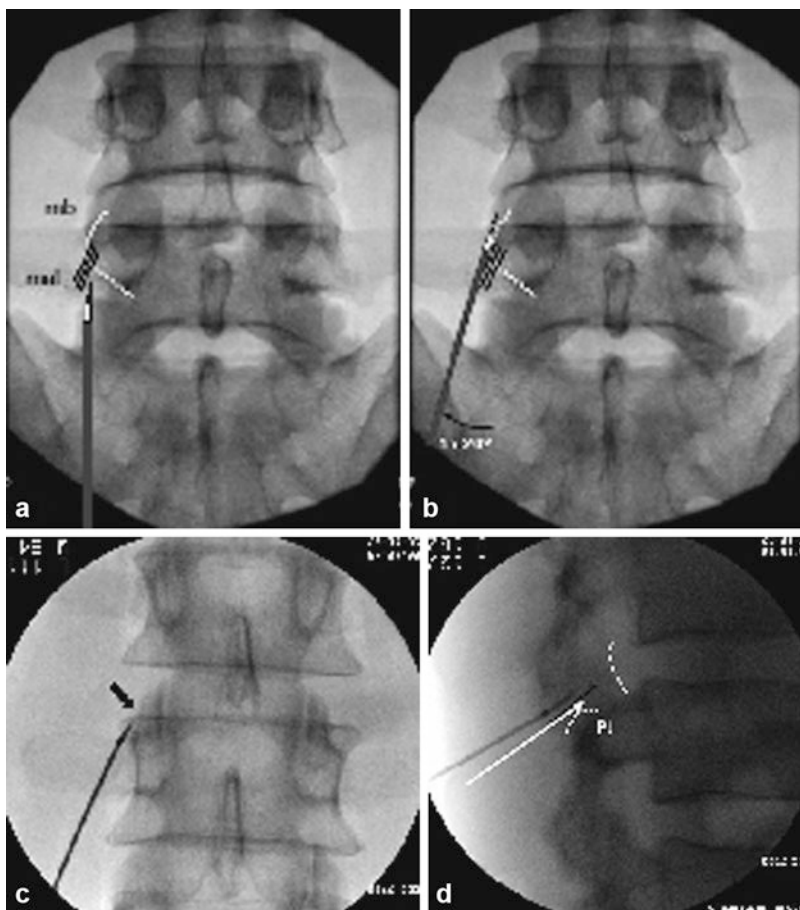
Die Rami mediales entspringen im Zervikalbereich ebenfalls aus den Rami dorsales und ziehen anschließend um den Gelenkpfeiler herum, um nach kranial und kaudal jeweils ein Facettengelenk zu versorgen. So wird das Facettengelenk HWK4/5 von den Rami mediales aus C4 und C5 versorgt

(Bogduk, 1982). Die Variabilität des Nervenverlaufs nimmt nach kaudal zu, sodass dort eventuell ebenfalls 2 parallele Läsionen durchgeführt werden müssen. Bei den zervikalen Radiofrequenzläsionen unterhalb von C3 sollte die Elektrodenlage in der Grube zwischen Prozessus transversus und der lateralen Säule des Gelenkfortsatzes liegen. Eine parasagittale horizontale Positionierung kann schwierig sein, sodass auch hier eher eine Punktion von schräg unten (ca. 30–40°) vorgenommen werden sollte. Auch hier ist ein leicht lateraler Zugang (15–20°) zu bevorzugen, um die Kanüle besser an den Nerven „anzuschmiegen“ (■ Abb. 2.8).

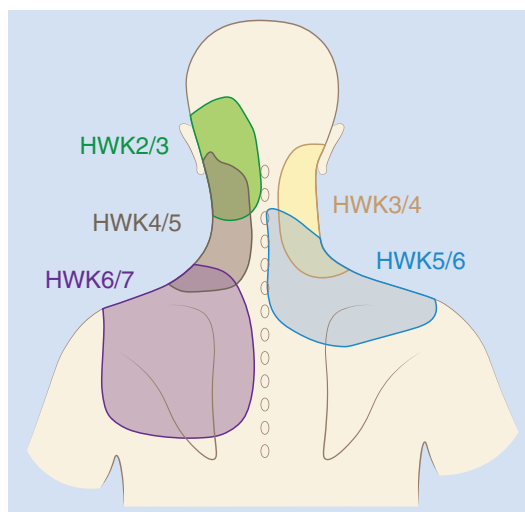
Im Zervikalbereich empfiehlt sich vor der Läsion eine Schrägaufnahme zur Beurteilung der Nadellage in Bezug auf das Neuroforamen. Entsprechend des Vorgehens im Lumbalbereich sollte nach einer Teststimulation eine Thermoläsion bei 80–85 °C über 90–120 sec erfolgen.

In Höhe HWK2/3 ist zu berücksichtigen, dass der oberflächliche Anteil des Ramus zum 3. Okzipitalnerven wird, der die Schädelbasis und die hintere Kopfhaut mit versorgt. Bei Läsionen dieses Nerven wurde eine postoperative Ataxie als Komplikation berichtet (Lord et al. 1995).

■ **Abb. 2.5** a-d Die Abbildung zeigt die korrekte Platzierung der Läsionskanülen, um den Ramus medialis zu erreichen von kaudal und ca. 15–20° von lateral. Aus ISIS 2004, mit freundlicher Genehmigung von Dr. B. Kniesel

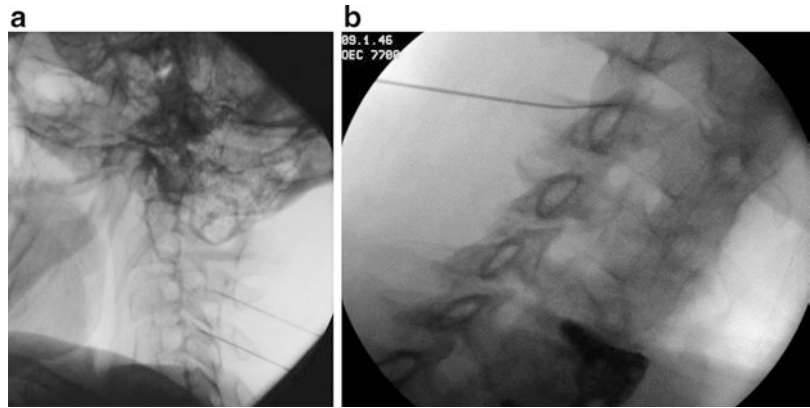


■ **Abb. 2.6** Für die Platzierung im Bereich des Ramus dorsalis kann auf eine Lateralisierung der Kanülenlage verzichtet werden. Mit freundlicher Genehmigung von Dr. B. Kniesel



■ **Abb. 2.7** Schmerzausstrahlung bei zervikaler Facettenaffektion

Abb. 2.8 **a** Thermokoagulation der Facette HWK3/4. Aus Tronnier/Rasche 2009; **b** laterale Positionierung der Läsionselektrode. Mit freundlicher Genehmigung von Dr. B. Kniesel



2.1.3 Tipps und Tricks

- Vor einer Facettendenervation sollte die Patientenselektion streng mit mindestens einer diagnostischen Blockade, bei Unsicherheit mit einem komparativen Block (z. B. Scandicain 1 % vs. Bupivacain 0,5 %) erfolgen.
- Einmalige Blockaden sind mit einem hohen falsch positiven Risiko behaftet.
- Blockaden der Rami mediales sind intraartikulären Blockaden überlegen.
- Kleine Volumina eines Lokalanästhetikums (keine „Überschwemmungen“ erzeugen) sollen gewählt werden.
- Optimale Lagerung und Röntgendurchleuchtung sind essenziell für den Erfolg der Eingriffe.
- Die Durchführung unter sterilen Voraussetzungen ist dringend zu empfehlen.
- Eine sorgfältige Kontrolle der Nadellage in allen Ebenen ist erforderlich.
- Eine intraoperative Teststimulation ist hilfreich (Memoryschmerz, Ausschluss Wurzelläsion).

2.1.4 Indikationen und Ergebnisse

In verschiedenen Übersichten wird für die therapeutischen Interventionen (Facettenblockaden, Thermodenervationen) der **lumbalen** Facettengelenke eine moderate Evidenz beschrieben (Datta et al. 2009; Geurts et al. 2001). Blockaden des Ramus medialis sind intraartikulären Blockaden, hinsichtlich Effektivität und Risikominimierung, überlegen (Boswell et al. 2005, 2007a). Die Evidenz für den therapeutischen Effekt von kom-

parativen (Verum und Placebo oder kurz und langwirkendes Lokalanästhetikum) Blockaden des Ramus medialis bei lumbalen Facettenschmerz ist stark (Level II), für intraartikuläre Injektionen moderat (Level III) (Boswell et al. 2007b; ■ Tab. 2.2). Andere Autoren (North et al. 1996) sind eher skeptisch bezüglich des prädiktiven Werts einer Blockade des Ramus medialis.

In einer randomisierten verblindeten Studie konnten Van Kleef und Mitarbeiter zeigen, dass ein signifikanter schmerzlindernder Effekt durch die lumbale Facettendenervation erzielt werden kann (Van Kleef et al. 1999). So gaben nach 6 Monaten 19 % vs. 47 % und nach 12 Monaten 13 % vs. 47 % der Patienten eine mehr als 50%ige Schmerzreduktion an. Oh und Shim (2004) untersuchten in einer kontrollierten randomisierten Studie 49 Patienten mit chronischem Rückenschmerzen mit einer Pathologie auf der gleichen Höhe und erfolgloser intradiskaler Laserablation (IDET). Die Patienten wurden in eine Radiofrequenzläsionsgruppe (RF-Gruppe) und eine Lidocaingruppe (Sham-Gruppe) randomisiert. Nach 4 Monaten zeigten die RF-Patienten eine Verbesserung von durchschnittlich 11,3 Punkten auf der Schmerzskala des SF-36 ($p < 0,05$) und eine Steigerung von 12,4 ($p < 0,05$) auf der Aktivitätsskala. Die Werte auf der VAS verbesserten sich um 3,32 Punkte ($p = 0,001$).

Eine weitere kontrolliert-randomisierte Studie zeigte nach 6 Monaten einen positiven Effekt auf Schmerz, Lebensqualität und andere Parameter. Eingeschlossen waren lediglich Patienten, die auf 2–3 vorherige Blockaden positiv reagierten (Nath et al. 2008). 2 randomisierte Studien zeigten keinen Effekt (Leclaire et al. 2001; Van Wijk et al. 2005), wurden aber wegen methodischer Mängel (u. a.

■ **Tab. 2.2** Evidenz für therapeutischen Erfolg nach Boswell et al. 2007b; * je nach diagnostischem Vorgehen

Therapeutische Maßnahme	Evidenzlevel Kurzzeiteffekt <3 Monate	Evidenzlevel Langzeiteffekt >3 Monate
Intraartikuläre Injektion		
- Zervikal	Niedrig (IV)	Niedrig (IV)
- Thorakal	Nicht analysiert	Nicht analysiert
- Lumbal	Mäßig (Level III)	Mäßig (Level III)
Ramus medialis Block		
- Zervikal	Mäßig	Mäßig
- Thorakal	Mäßig	Mäßig
- Lumbal	Mäßig	Mäßig
Thermo Facettendenervation		
- Zervikal	Stark (Level II)	Mäßig–stark*
- Thorakal	Nicht analysiert	Nicht analysiert
- Lumbal	Stark	Mäßig
Kryoläsion	Nicht analysiert	Nicht analysiert
Gepulste Radiofrequenz	Nicht analysiert	Nicht analysiert

Anzahl der Blockaden, Beurteilung des therapeutischen Effekts der Blockaden nach zu kurzer Zeit, etc.) kritisiert (Falco et al. 2012; Van Zundert et al. 2012). Eine aktuelle Arbeit (Falco et al. 2012) analysierte unterschiedliche randomisierte Studien anhand der Cochrane-Kriterien und der U.S. Preventative Services Task Force und trennte die Ergebnisse nach Kurzzeiterfolgen (< 6 Monaten) und Langzeiterfolgen (12 Monate). Eine bedeutende Schmerzreduktion in diesen Arbeiten bedeutete mindestens eine 3-Punktverbesserung auf einer 11-teiligen Skala (0–10) bzw. 50 % Schmerzreduktion und eine Verbesserung des funktionellen Status um 40 %. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass eine starke Evidenz für den therapeutischen Kurz- und Langzeiteffekt der Radiofrequenzdenervation vorliegt, eine mäßige bis starke Evidenz für Facettenblockaden (Ramus medialis) und eine begrenzte Evidenz für intraartikuläre Injektionen oder die gepulsten Radiofrequenzverfahren an den lumbalen Facettengelenken. Eine ähnliche Bewertung wird von Van Kleef et al. abgegeben (2010).

Die Evidenz für Blockaden des Ramus medialis bei **thorakalem** Facettenschmerz ist moderat (Level III), für intraartikuläre Injektionen niedrig (Level IV) (Boswell et al. 2007b). Stolker und

Kollegen berichteten nach durchschnittlich 31 Monaten nach thorakaler Facettendenervation, dass 44 % von 40 Patienten schmerzfrei waren und 39 % eine mindestens 50%ige Schmerzreduktion erfuhren (Stolker et al. 1993). Manchikanti et al. (2006) berichten in einer prospektiven Outcome-Studie von 55 Patienten, von denen noch nach 3 Jahren 69 % eine mehr als 50%ige Schmerzreduktion empfanden (76 % nach 12 Monaten, 71 % nach 24 Monaten). In einer Folgestudie untersuchten diese Autoren, ob die Gabe eines Kortikosteroids die Wirkung erhöht (Manchikanti et al. 2008). Dies war aber nicht der Fall. Es stellt sich die Frage, ob es gerechtfertigt ist, aufgrund dieser beiden Studien eine Level I–IIa Evidenz (nach den Kriterien der Agency for Health Care Research and Quality – AHCQR) für die Wirksamkeit aufzustellen (Atluri et al. 2008).

Manchikanti und Kollegen (2004) konnten in einer prospektiven Outcome-Studie von 100 Patienten mit einem **zervikalen** Facettensyndrom (diagnostiziert mit komparativen Blocks) zeigen, dass nach 3 Monaten 92 % der Patienten eine mehr als 50%ige Schmerzreduktion aufwiesen, nach 6 Monaten 82 % und nach 1 Jahr immerhin noch 56 %. Auch andere Outcome-Variablen, wie funktioneller Status und Arbeitsfähigkeit, besserten sich signifikant.

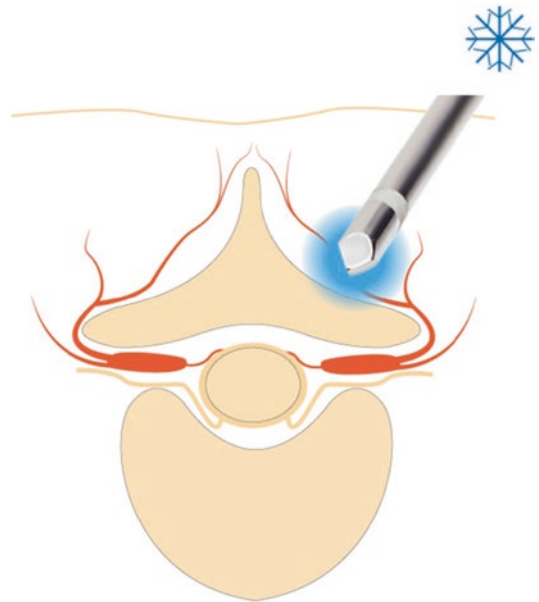
Susan Lord et al. (1996) untersuchte den Effekt der zervikalen Facettendenervation nach doppelt verblindeten, placebo-kontrollierten Blockaden. Es zeigte sich zunächst, dass in der Verumgruppe durchschnittlich 263 Tage vergingen, in denen eine 50%ige Schmerzreduktion bestand, während diese in der Placebogruppe lediglich für 8 Tage anhielt. Im direkten Vergleich waren nach 3 Monaten noch 50 % der mit einem Lokalanästhetikum blockierten Patienten deutlich schmerzgelindert gegenüber 67 % nach einer Denervation. Nach 6 und 12 Monaten dagegen lag das Verhältnis bei lediglich 8 % gegenüber 58 %.

In weiteren randomisierten verblindeten Studien (Stovner et al. 2004; Haspelslagh et al. 2006) zur Behandlung zervicogener Kopfschmerzen durch eine Denervation der Facetten C2–C6 zeigte sich kein Unterschied zwischen der denervierten Gruppe und der Kontrollgruppe, bzw. keine Überlegenheit gegenüber einer Infiltration in den N. occipitalis major.

2.2 Kryoläsion

Die Anwendung von Kälte zur Schmerzbehandlung existiert seit vielen hundert Jahren. Inzwischen konnte man nachweisen, dass ein Vereisen von Nerven zu einem Funktionsverlust führt, eine Regeneration ohne Narbenbildung aber in der Regel möglich ist. Im Falle einer zu raschen Vereisung können intrazelluläre Eiskristalle entstehen und Proteinschäden oder Schäden an den Zellorganellen auftreten. Im Falle einer zu langsamen Vereisung entstehen die Kristalle eher extrazellulär, sodass es zu keiner Zerstörung der Nervenzellen kommt. Kryoprobe basieren auf dem sogenannten Joule-Thompson-Effekt: unter Druck stehendes Gas, das aus einer kleinen Öffnung entweichen kann, kühlt sich bei Ausdehnung ab. Typischerweise haben Kryoprobe einen coaxialen Aufbau, ein Thermocouple an der Spitze zum Temperaturmonitoring und die Möglichkeit der elektrischen Stimulation. Benutzt werden Gase wie N_2O oder CO_2 , um die erforderlichen Temperaturen von -50 bis -70 °C an der Spitze zu erzielen (Abb. 2.9).

Der interventionelle Zugang an der Wirbelsäule geschieht unter Röntgendurchleuchtung, ähnlich wie bei den Thermoläsionen. Bei Läsionen an peripheren Nerven (Interkostalnerven, Abdominalnerven oder peripheren Trigemina) nutzt man die integrierte Möglichkeit der



■ Abb. 2.9 Graphische Darstellung der Vereisung (Kryoläsion). Mit freundlicher Genehmigung der Firma inomed© Medizintechnik GmbH, Teningen



■ Abb. 2.10 Markierung der Facettengelenke neben der Mittellinie und der jeweiligen Einstichstelle lateral

Elektrostimulation, um den Nerv zu identifizieren und bei gleichzeitiger Stimulation zu vereisen. Die Läsionen werden in der Regel über 60–120 sec ausgeführt. Experimentelle Untersuchungen mit Agargel und ein Größenvergleich der Läsionen unter unterschiedlichen Läsionsbedingungen wurden von Birkenmaier et al. (2010) ausgeführt (Abb. 2.10, Abb. 2.11, Abb. 2.12, Abb. 2.13, Abb. 2.14).



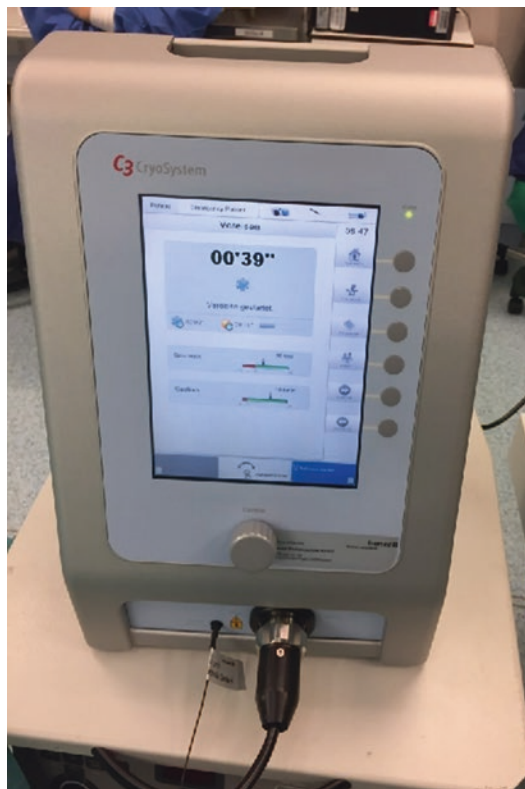
■ **Abb. 2.11** Schmale Hautinzision; rechts unten im Bild die Kryosonde



■ **Abb. 2.12** Anzielen des Ramus medialis im Winkel zwischen Wirbelkörper lateral und Oberkante des Processus transversus



■ **Abb. 2.13** Platzierung der Kryosonde bei ausgeprägter Facettenhypertrophie; durch die intraoperative Teststimulation muss ein „Memory-Schmerz“ ausgelöst werden



■ **Abb. 2.14** Läsionsgenerator: Durchführung der Läsion für 2 min bei -60 bis -80 °C

Zur Kryoläsion der lumbalen Facettengelenke liegen nur unkontrollierte Studien vor. Die therapeutische Wirkdauer ist kürzer als bei der Thermoläsion. In einer prospektiven Studie sind nach einem Jahr die Ergebnisse bei Patienten ohne Voroperation deutlich besser als nach spinalen Operationen (85 % versus 46 % mit mehr als 50 % Schmerzreduktion) (Bärlocher et al. 2003). In einer anderen Studie erlitten lediglich 5 von 52 Patienten innerhalb von 13 Monaten ein Schmerzrezidiv (Schuster et al. 1982). Randomisierte Studien liegen dagegen zur Behandlung von Postthorakotomieschmerzen vor. Hier scheint die Schmerzreduktion mit der einer epiduralen Anästhesie vergleichbar zu sein (Ju et al. 2008). Eine randomisiert-kontrollierte Studie bei Postherniotomieschmerzen zeigte allerdings keinen Effekt (Callesen et al. 1998). Technische Modifikationen sind beschrieben, wie CT-gestützte (Staender et al. 2005) oder Laser-geführte Kryorhizotomien (Andres et al. 2010), die zu einer deutlichen Abnahme der Bestrahlungsdosis und möglicherweise besseren Genauigkeit führen. Im Outcome

der Patienten wurde aber kein Unterschied festgestellt.

Birkenmaier et al. (2007) konnten in einer prospektiven Studie mit 46 Patienten zeigen, dass sich der Schmerz nach Kryoläsion der Facettengelenke von präoperativ 7,7 auf der VAS nach 3 Wochen und nach 12 Wochen auf 3,2, nach 6 Monaten auf 3,0 und nach einem Jahr auf 4,2 reduzierte.

2.3 Gekühlte Radiofrequenzläsion

Um das Läsionsvolumen zu erhöhen wurden gekühlte Läsionselektroden entwickelt (Goldberg et al. 1996; Lorentzen 1996; Malik et al. 2011; Tronnier et al. 2016). Kommerziell erhältlich sind die Geräte von Baylis Medical Inc. Montreal Kanada bzw. Kimberly Clark Health Care, Roswell, GA, USA (SInergy) oder Halyard Deutschland GmbH, Weinheim (Coolief) sowie der G4 Generator der Firma Cosman (Koglek MTC GmbH, Österreich), bei dem 4 Elektroden unabhängig angesteuert werden können.

Klinisch wird die gekühlte RF-Läsion bei Facettensyndrom (Malik et al. 2011) und bei Schmerzen des Iliosakralgelenks eingesetzt (Kapural et al. 2008; Ho et al. 2013). Die Läsionen bei sakro-iliakalen Schmerzen werden lateral der S1 Wurzel sowie lateral der Neuroforamina von S2 und S3 bei 60 °C über 120–150 sec gesetzt. In der Studie von Kapural zeigten 16 von 27 Patienten eine klinische Besserung für 3–4 Monate, in der Studie von Ho 15 von 20 Patienten nach 2 Jahren. In der letzten Studie ist unklar, ob wiederholte Läsionen stattgefunden hatten.

Patel führte eine randomisierte Studie mit 51 Patienten durch (Patel 2016). Nach einer Randomisierungsphase von 3 Monaten konnten die initial mit Placebo behandelten Patienten in die Verumgruppe wechseln. Nach 6 und 12 Monaten zeigte sich eine anhaltende Besserung mit einer durchschnittlichen Senkung der NRS um 2,7 Punkte, einer Senkung des ODI um 13,9 Punkte und eine Steigerung des SF-36 um 15,8. Hier wurde zusätzlich eine Läsion des dorsalen Asts von L5 durchgeführt.

Cheng verglich die gekühlte Läsion (n=62) mit einer bipolaren Läsion (n=31) (Cheng et al. 2016) und fand eine deutlichere Schmerzreduktion nach 3, 6 und 12 Monaten in der Gruppe, die bipolar behandelt wurde. Außerdem gelang es ihm, die Exposition von Röntgenstrahlen deutlich zu reduzieren. Die Läsionen (2×85 °C mit je 150 sec) wurden mit dem G4-Generator von Cosman durchgeführt. Dabei wurden die Pole der Elektroden jeweils so gewählt, dass ein Läsionsstreifen generiert wurde (▣ Abb. 2.15).

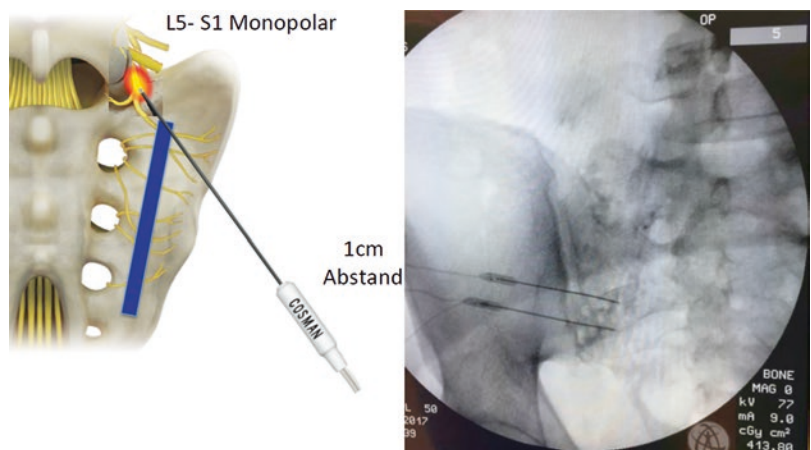
2.4 Gepulste Radiofrequenzläsion

Da bei diesem Verfahren keine wirkliche Läsion gesetzt wird, wird es als gepulste RF-Behandlung im Abschnitt Stimulation abgehandelt.

Fazit für die Praxis

■ Thermo- und Kryokoagulationen der Facettengelenke sind einfach durchzuführende Interventionen an der Wirbelsäule. Man sollte immer die doppelte Nervenversorgung der Gelenke berücksichtigen.

▣ **Abb. 2.15** Denervierung des Iliosakralgelenks mit Hilfe bipolarer RF-Technik (mit freundlicher Genehmigung von Walter Koglek)



- Kryoläsionen haben den Vorteil, dass man unter Stimulation, die einen Memory-Schmerz auslösen sollte, die Läsion durchführen kann und der Patient direkt eine Schmerzlinderung verspürt.
- Die Thermoläsion ist im Allgemeinen etwas schmerzhafter als die Kryoläsion. Manche Patienten erfahren kurz nach der Operation eine 1- bis 2-tägige Schmerzverstärkung.
- Der Effekt der Thermoläsion scheint etwas länger anzuhalten als der einer Kryoläsion.
- Die gekühlte oder bipolare Radiofrequenzläsion scheint bei Schmerzen des Iliosakralgelenks (und vorheriger erfolgreicher Testblockade) hilfreich zu sein.

2.5 Thermokoagulation bei Gesichtsschmerzen

Dieses Verfahren wird in ► Kap. 5 dieses Buches abgehandelt.

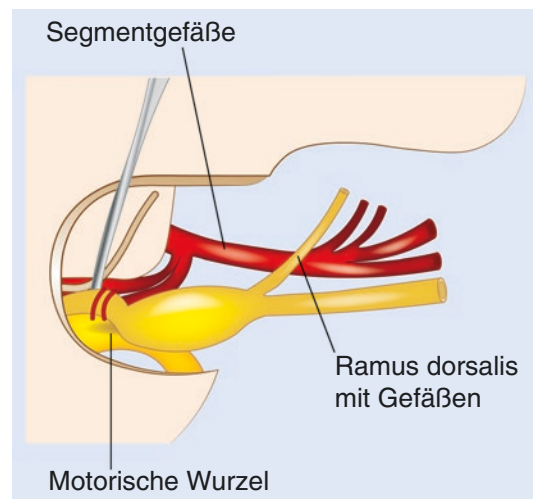
2.6 Neurotomie (Neurektomie), Rhizotomie, Thermo-/Kryoläsionen an spinalen und peripheren Nerven

2.6.1 Einleitung

Das Durchtrennen (Neurotomie) oder Entfernen (Neurektomie) peripherer Nerven zur Schmerztherapie hat eine lange Tradition. Ambroise Paré (1510–1590) hat die ersten dokumentierten Nervendurchtrennungen nach Schussverletzungen durchgeführt und Weir Mitchell (1829–1914) hat, basierend auf den Erfahrungen des amerikanischen Bürgerkriegs, den Begriff Kausalgie geprägt (Mitchell 1872). Die chirurgische Freilegung und Durchtrennung eines Nerven ist zwar in der Regel einfach und sogar in Lokalanästhesie durchführbar, die Konsequenz ist jedoch eine komplette Anästhesie (bei proximalen Nerven) und Hypalgesie bei distalen Nerven. Handelt es sich um gemischte periphere Nerven, sind auch Störungen der Motorik und Propriozeption zu erwarten. Vor einer geplanten Nervenresektion oder -durchtrennung sollte immer eine anästhesiologische Blockade des Nerven erfolgen, um den Effekt auf die Schmerzlinderung abzuschätzen und um dem Patienten zu demonstrieren, mit welchen Ausfällen er zu rechnen hat. Die Risiken

einer Neurotomie oder Neurektomie sind die Entwicklung neuer Schmerzen durch Narbenneurome oder Deafferentierungsschmerzen und der fehlende Langzeiteffekt (Onofrio und Campa 1972). Distale sensorische Neurome können in ca. 50 % der Fälle durch Neuromresektion, proximale Nervenresektion und Nervenverlagerungen behandelt werden (Burchiel et al. 1993). Bei Patienten, die diese Eingriffe bereits (mehrmals) hinter sich haben oder an proximalen Neuromen leiden sollten eher Stimulationstechniken angewandt werden (PNS, SCS).

Die Entdeckung von Charles Bell (1774–1842) Anfang des 19. Jahrhunderts, dass die hintere (dorsale) Nervenwurzel sensible Information weiterleitet und die vordere für die motorische Innervation verantwortlich ist, hat bereits 1896 zur Beschreibung intraduraler Wurzeldurchtrennungen durch Robert Abbe (1851–1928) geführt. 1966 wurde die extradurale Wurzeldurchtrennung durch William Beecher Scoville (1906–1984; Scoville 1966) und 1974 die perkutane Rhizotomie durch Sumio Uematsu (1934–1994) beschrieben (■ Abb. 2.16). 1959 berichteten Bohm und Franksson (1959) über die Durchtrennung sakraler Fasern zur Behandlung der Coccygodynie und 1964 Crue und Todd über den Eingriff bei Beckentumoren bei bereits ausgefallener Blasen-Mastdarm-Funktion (Crue und Todd 1964). Echols konnte 1969 aus seiner Serie von Rhizotomien bei 159 Patienten 62 Fälle mit einem Failed-Back-Surgery-Syndrom zeigen. Dabei wurde einmal die Hinterwurzel von C5 und C6, 3-mal die C6 Wurzel, 16-mal die L5 Wurzel,



■ Abb. 2.16 Extraduraler Zugang zur Spinalwurzel

18-mal die S1 Wurzel und 19-mal die L5 und S1 Wurzel rhizotomiert. Eine Besserung erzielte er lediglich bei 25 von 62 (40 % keine Schmerzlinderung). Ein Follow-up der Gesamtgruppe wurde nicht angegeben. Sensorische Defizite wurden bei Einzeldurchtrennungen nicht beobachtet (vom Autor durch die segmentale Überlappung begründet) und bei der Durchtrennung von 2 benachbarten Wurzeln als „surprisingly small“ bezeichnet (Echols 1969). Die Feststellung, dass in der vorderen Nervenwurzel ebenfalls unmyelinisierte C-Fasern verlaufen, hat zu einem modifizierten Eingriff, nämlich der Ganglionektomie (Smith 1970; Osgood et al. 1976) geführt. Wegen nicht zufriedenstellender Langzeitergebnisse und des Risikos neuer Deafferentierungsschmerzen wurden beide Verfahren weitestgehend aufgegeben (Loeser 1972).

2.6.2 Technik und Ausführung

Das operative Vorgehen einer Kryo-/Thermoläsion am Nervus infrapatellaris soll hier exemplarisch gezeigt werden (Abb. 2.17). Infrapatellaris-Neuropathien nach Knieoperationen sind relativ häufig. Es werden chronische neuropathische Schmerzen



■ Abb. 2.17 Aufsuchen des N. saphenus zur Kryoläsion mithilfe der Ultraschallsonde

nach Knieendoprothesen in 13–23 % der Fälle noch nach einem Jahr berichtet (Drosos et al. 2015). Diese Patienten leiden nach einer Operation an neuropathischen Schmerzen unterhalb des Knies und um das Knie herum im Versorgungsgebiet des N. infrapatellaris. Ein eindeutiges Neurom lässt sich häufig nicht tasten, dennoch sollte man immer nach einem positiven Hoffmann-Tinel'schen Zeichen suchen. Das Setzen eines Leitungsblocks mit kleinem Volumen (1 ml) sollte den Schmerz im entsprechenden Areal beseitigen.

Nach einer kleinen Stichinzision wird versucht mit einer Nervenstimulation (50 Hz, 1 ms Impulsbreite, bis 0,5 Volt) den Schmerz zu erzeugen. Anschließend wird dieses Areal mit einer Radiofrequenzelektrode oder einer Kryosonde (75–80 °C über 60 sec oder -60 bis -80 °C für 120 sec) ausgeschaltet. Eine fächerförmige Läsion im umliegenden Gewebe verhindert das schnelle Wiederauftreten von Schmerzen.

2.6.3 Tipps und Tricks

- Das Aufsuchen von Narbenneuromen, z. B. nach Leistenoperationen oder Traumata kann durch Ultraschall-Lokalisation (oberflächliche Nerven 5–12 MHz Linear Array Transducer) erleichtert werden.
- Die Kryoläsion ist für den Patienten deutlich angenehmer als eine Hitzeläsion.
- Patienten mit chronischer postzosterische Neuralgie profitieren nur teilweise von einer Ganglionektomie. Die Allodynie ist in der Regel beseitigt; jedoch nicht der chronische (Brenn)schmerz.
- Bei perkutanen Thermorhizotomien (z. B. Postthorakotomiesyndrom) sollte die Höhe vorher durch Blockaden bestätigt werden. Wegen der segmentalen Überlappung sollten die Läsionen mindestens 2 Höhen darüber und darunter mitausgeführt werden.

2.6.4 Indikationen und Ergebnisse

In den größeren Serien der offenen Rhizotomie (aus den 70er- bis 90er Jahren) wurden bei Malignompatienten zufriedenstellende Ergebnisse in 28–79 % der Fälle erzielt (Saris et al. 1986; Arbit et al. 1989). Das Follow-up war jedoch durchschnittlich unter einem Jahr. Die Mortalität betrug

in einer Arbeit (Sindou et al. 1976) bis zu 20 %. Andere Risiken betrafen zusätzliche neurologische Defizite, u. a. bei Beeinträchtigung der spinalen Durchblutung durch Unterbindung der Segmentarterien. Bei nichtmalignen Schmerzen ist die Erfolgsquote in den größeren Serien mit 19–76 % angegeben. Die größte Serie mit 211 Patienten legen Onofrio und Campa vor und berichteten von 37 % der Patienten mit zufriedenstellenden Ergebnissen und einem Follow-up von mehreren Monaten bis Jahren. In dieser Studie zeigte 1 von 5 Patienten eine Besserung bei thorakaler Zosterneuralgie und lediglich 5 von 18 Patienten eine Besserung ihrer malignen Schmerzen. Das Risiko der Entstehung von Deafferentierungsschmerzen kann dagegen bis zu 53 % betragen (Pagni et al. 1993).

Auch die Ergebnisse der perkutanen Thermoakoagulation im Bereich der Spinalnerven oder Hinterwurzelganglien sind enttäuschend. Obwohl die Technik relativ einfach ist und nach vorheriger gezielter Blockade und intraoperativer Teststimulation das operative Risiko relativ gering ist, zeigen sich in der Arbeit von Van Kleef et al. (1993) nach initialem Erfolg bei 75 % der Patienten bereits nach 6 Monaten Schmerzrezidive bei knapp der Hälfte der Patienten.

Fazit für die Praxis

- Kryo- und Thermoläsionen an distalen peripheren Nerven können ausgeführt werden, da sie nur zu einer partiellen Schädigung des meist sensiblen Nerven führen. Der Eingriff muss in der Regel nach einigen Monaten wiederholt werden.
- Offene (extra- oder intradurale) Rhizotomien und Ganglionektomien sollten heute nicht mehr ausgeführt werden. Für Karzinompatienten sind sie zu invasiv und für Patienten mit chronischen nicht-malignen Schmerzen sind die Langzeitergebnisse enttäuschend.
- Perkutane Thermoakoagulationen der Hinterwurzel oder des Ganglions sind weniger invasiv aber zeigen ebenfalls keine Langzeitwirkung.

zum einen an der relativ kurzen Wirkdauer (ca. 3–6 Monate) und dem Risiko zusätzlicher unerwünschter Nebenwirkungen. Anästhesiologen, Neurochirurgen und interventionelle Schmerztherapeuten sollten mit den unterschiedlichen Techniken vertraut sein, um diese auch gegen andere Verfahren abzuwägen.

Die neurolytische Wirkung von Phenol wurde erstmals von Doppler (1926) beschrieben. Er nutzte Phenol, um damit Gefäße zu „bestreichen“ und über die sympatholytische Wirkung eine Vasodilatation zu erreichen.

Die intrathekale Chemoneurolyse geht auf Dogliotti (1931) zurück, der zunächst hochprozentigen Alkohol benutzt hatte. Später wurde Phenol, meist in Verbindung mit Glycerin (z. B. als 5%iges Phenolglycerin) eingesetzt. Die Hoffnung, dass es unter Phenol nur zu einer selektiven Ausschaltung von C-Fasern kommt, hat sich histologisch nicht bestätigt (Stewart und Lourie 1963; Smith 1964). Neurolytische Substanzen wirken eher auf das neurale Axon als auf das Soma; deshalb ist ihre Wirkung auch nur von beschränkter Dauer.

Andere neurolytische Blockaden werden je nach Organlokalisierung an den in [Tab. 2.3](#) aufgeführten Stellen vorgenommen.

Mandl (1950) postulierte bereits 1950, dass Phenol für die dauerhafte Ausschaltung des Sympathikus besser geeignet sei als Alkohol. Haxton (1949) setzte Phenol zur paravertebralen Blockade bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit ein und Maher (1955) nutzte es erstmals 1955 zur Behandlung von Karzinomschmerzen. Maher setzte dabei eine hyperbare Lösung im Gegensatz zum hypobaren Alkohol ein und folgte: „...it is easier to lay a carpet than to paper a ceiling“ („Es ist leichter einen Teppich zu verlegen, als eine Decke zu tapezieren“). Ab 1959 wurde Phenol auch zur Behandlung der Spastik eingesetzt (Kelley und Gautier-Smith 1959; Nathan 1959).

2.7 Injektion von Neurolytika

2.7.1 Einleitung

Neurolytische Blockaden mit Alkohol oder Phenol werden heute nur noch bei Patienten mit Karzinomschmerzen und in Ausnahme bei der chronischen Pankreatitis ausgeführt. Dies liegt

2.7.2 Technik und Ausführung

Da Alkohol leichter (hypobar) ist als Liquor, muss der Patient so gelagert werden, dass die höchstgelegenen dorsalen Nervenwurzeln intrathekal geschädigt werden ([Abb. 2.18](#)).

Phenol dagegen ist schwerer als Liquor (hyperbar), sodass hier die zu schädigenden dorsalen

Tab. 2.3 Stellen für neurolytische Blockaden. Modifiziert nach Christo und Mazloomdoost 2008

Ganglion cervicale superius	Auge, Ohr, Gesicht
Ganglion stellatum	Kopf-Hals Bereich, obere Extremität, Zunge, Larynx, Pharynx
Thorakaler Sympathikus	Oberer: obere Extremität Mittlerer: Thorax, Herz, Pleura, Oesophagus, Bronchi, Perikard Unterer: Abdomen, Blase, Uterus
Plexus coeliacus (Nn. splanchnici)	Pankreas, abdominelle Gefäße, Oesophagus bis Colon transversum, Leber, Nebenniere, Ureter
Lumbaler Sympathikus	Haut und Gefäße der unteren Extremität, Ureter, Niere, Testes
Plexus hypogastricus	Uterus, Blase, Ovarien, Vagina, Prostata, Testes, Colon descendens bis sigmoideus
Ganglion impar	Perineum, Rektum, Anus, Vagina, distale Urethra, Vulva

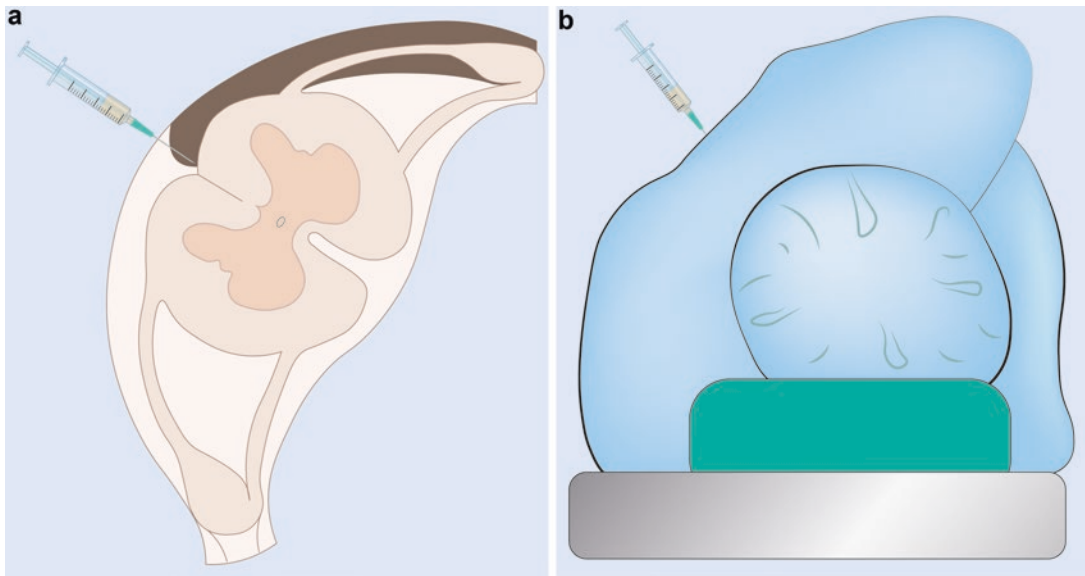


Abb. 2.18 **a** Intrathekale Injektion von Alkohol; **b** Lagerung des Patienten; der hypobare Alkohol steigt im Intrathekalraum nach oben und erreicht die obenliegende Hinterwurzel

Wurzeln bei der Lagerung den tiefsten Punkt einnehmen sollten (Abb. 2.19).

Bei Patienten mit inoperablen Tumoren im Rektum oder Urogenitalbereich (und ausgefallener Blasen-Mastdarmfunktion!) kann im Sitzen der Zwischenwirbelbereich LWK5/SWK1 aufgesucht werden und das Phenol tropfenweise in den Kaudalsack gefüllt werden bis eine ausreichende Analgesie (und Hyp- bzw. Anästhesie) erreicht ist. Hierzu genügen in der Regel 1–2 ml (Tronnier et al. 1988). Typischerweise werden Konzentrationen von 5 % genutzt. Höhere Konzentrationen (10 %) verursachen motorische

Ausfälle, niedrigere Dosen (3,3 %) sind ineffektiv (Maher 1957).

Wegen der hohen Bedeutung für Karzinompatienten mit Pankreastumoren soll der Plexus-coeliacus-Block an dieser Stelle näher beschrieben werden. Ursprünglich von Kappis (1919) erstmals erwähnt, hat sich die Blockade und die Neurolyse des Plexus coeliacus und der Nn. splanchnici seit den 60er-Jahren des vorigen Jahrhunderts durchgesetzt.

Der Plexus coeliacus liegt unterhalb des Crus diaphragmae vor und seitlich der Aorta abdominalis (Abb. 2.20). Er ist hinsichtlich Größe

2.7.3 Tipps und Tricks

- Phenol ist besser steuerbar als Alkohol. Steriles Phenolglyzerin (5 %) kann in der hauseigenen Apotheke in Ampullen hergestellt werden.
- Auf die Lagerung der Patienten ist zu achten, da nur die Hinterwurzeln ausgeschaltet werden sollen.
- Der Wirkungseintritt ist nach 5–10 Minuten zu beobachten.
- Sollte ein transaortaler Plexusblock durchgeführt werden, sind aortale Aneurysmen, ausgeprägte Wandverkalkungen und murale Thromben auszuschließen.

Üblicherweise wird zunächst ein Block mit einem Lokalanästhetikum durchgeführt. Vor Injektion der neurolytischen Substanz (10–15 ml) sollte die korrekte Nadellage und die Verteilung der Flüssigkeit mit einem Kontrastmittel überprüft werden. Nach dem Eingriff sollte der Patient ca. 30 min auf dem Bauch liegen, um eine Verteilung des Neurolytikums in Rückenmarksnähe zu vermeiden.

2.7.4 Indikationen und Ergebnisse

Die intrathekale Phenolgabe erzielt in 50–60 % der Fälle gute klinische Ergebnisse mit einer deutlichen Schmerzlinderung und der Möglichkeit, einen Teil der Analgetika zu reduzieren (Stovner und Endresen 1972; Kühner und Assmus 1975; Papo und Visca 1976). In einer großen Studie (n=1908) profitierten 78–84 % der Patienten von einer intrathekalen Neurolyse, allerdings lediglich 19–24 % der Patienten mit viszerale Schmerzen (Gerbershagen 1981). Die Wirkdauer beträgt ca. 3–4 Monate, bleibende Komplikationen sind bei Alkohol höher (aufgrund der besseren Verteilung im Liquor) als bei Phenol und werden in der Literatur bis 13 % angegeben. In der Studie von Gerbershagen werden mit Phenol temporäre Paresen bei 4,3 % und temporäre Blasen-Mastdarmstörungen in 6,4 % berichtet. Permanente Paresen wurden bei 0,2 % der Patienten und permanente Blasen-Mastdarm-Störungen bei 0,3 % beobachtet.

Die Blockade des Plexus coeliacus ist eine äußerst erfolgreiche Maßnahme bei Patienten mit abdominellen Tumoren (Pankreas, Gallengang, Leber). So sind 70–90 % der Patienten nach einem

Plexusblock komplett oder partiell schmerzfrei bis zum Zeitpunkt ihres Todes (Eisenberg et al. 1995). Schwerwiegende Komplikationen nach Plexus-coeliacus-Blockade sind sehr selten (Risiko einer Paraplegie durch Vasospasmus der Arteria von Adamkiewicz) (Woodham und Hanna 1989; Davies 1993). Das Paraplegierisiko wird mit einer Häufigkeit von 1:700 angegeben. Andere Risiken sind Hypotonie, Diarrhö und Hämaturie (Nierenverletzung).

Fazit für die Praxis

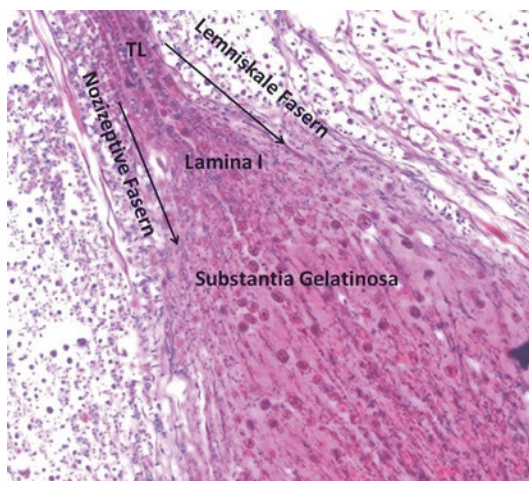
Die intrathekale Phenolapplikation ist bei umschriebenen bzw. lokalisierten Schmerzen oder bei Schmerzen im Urogenitalbereich bei entsprechendem Ausfall der Blasen-Mastdarmfunktion eine einfache und wenig belastende Therapie bei Patienten im Endstadium ihrer Krebserkrankung.

2.8 DREZ-Läsion

2.8.1 Einleitung

Die in den Sechziger-Jahren entwickelte „Gate-Control-Theorie“ war nicht nur für die Neurostimulation eine wegweisende Hypothese, sondern erweckte auch das erneute Interesse an läsionellen Eingriffen im Bereich des Hinterhorns. Heute ist die Radiofrequenzläsion oder die Variante der mikrochirurgischen Durchtrennung der medialen Schmerzfaser im Bereich des Hinterhorns, der sogenannte DREZ („dorsal root entry zone“) der einzige offene Schmerzeingriff am Rückenmark, der bei nicht-malignen Schmerzen (selten auch bei malignen Schmerzen) und der Spastik noch gelegentlich durchgeführt wird. Diese neuroläsionelle Operation wird bei sogenannten zentralen Schmerzsyndromen eingesetzt, bei denen es entweder direkt zu einer Schädigung des Rückenmarks gekommen ist (z. B. traumatischer Wurzelausriss) oder bei sekundären Veränderungen des Hinterhorns durch rückenmarksnähe Schädigungen (Strahlenplexopathie). Folge dieser Läsionen sind nachweisbare pathologische Spontanentladungen in Hinterhornneuronen (Guenot et al. 2002; Lombard et al. 1979; Ovelmen-Levitt et al. 1984) oder Thalamusneuronen (Lenz et al. 1989; Rinaldi et al. 1991).

Beschrieben wurde das Verfahren Mitte der 1970er-Jahre durch Nashold und Sindou (Nashold und Ost Dahl 1979; Sindou 1972). Bei



■ **Abb. 2.21** Hinterhorn mit Lissauer Trakt (TL) und Substantia gelatinosa

dieser Operation werden entweder unter Sicht die schmerzleitenden Fasern lateral in der Wurzeintrittszone mit einem Spezialskalpell durchtrennt (posteriore Rhizidiotomie nach Sindou) oder es wird eine Thermoläsion der Lamina I nach Rexed (Zona marginalis) und Substantia gelatinosa (Lamina II und III) sowie Laminae IV und V im Hinterhorn durchgeführt (■ Abb. 2.21; nach Nashold). Dadurch soll ein Gleichgewicht zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Interneuronen auf die tieferen Spinothalamicus-Neurone wiederhergestellt werden.

Initial wurden die Eingriffe im Bereich des zervikalen Plexus durchgeführt, später auch am lumbosakralen Plexus (Moossy et al. 1987; Sampson et al. 1995) und an der Wurzeintrittszone des Nervus trigeminus („Nucleus caudalis trigemini DREZ“) (Nashold et al. 1986; Bernard et al. 1987; Sampson und Nashold, 1992). Am erfolgreichsten war der Eingriff bei Patienten mit lumbalen oder zervikalen Plexusausrissen, bei denen sich in 30–90 % der Fälle chronische Schmerzen entwickeln. Eine weitere Indikation ist der segmentale Schmerz im Übergangsbereich einer kompletten oder inkompletten Querschnittsläsion. Der infraläsionelle Schmerz wird dagegen durch dieses Verfahren nicht beeinflusst (Sindou et al. 2001; Falci et al. 2002). Später wurde der Eingriff auch für andere Indikationen wie Phantomschmerzen und postzosterische Neuralgien eingesetzt, allerdings mit wesentlich schlechterem Ergebnis. Technische Varianten wurden später entwickelt, bei denen die Läsionen mit Laser

(Levy et al. 1983; Powers et al. 1984) oder Ultraschall (Kandel et al. 1987; Dreval et al. 1993) ausgeführt wurden. Diese Verfahren haben sich jedoch nicht durchgesetzt.

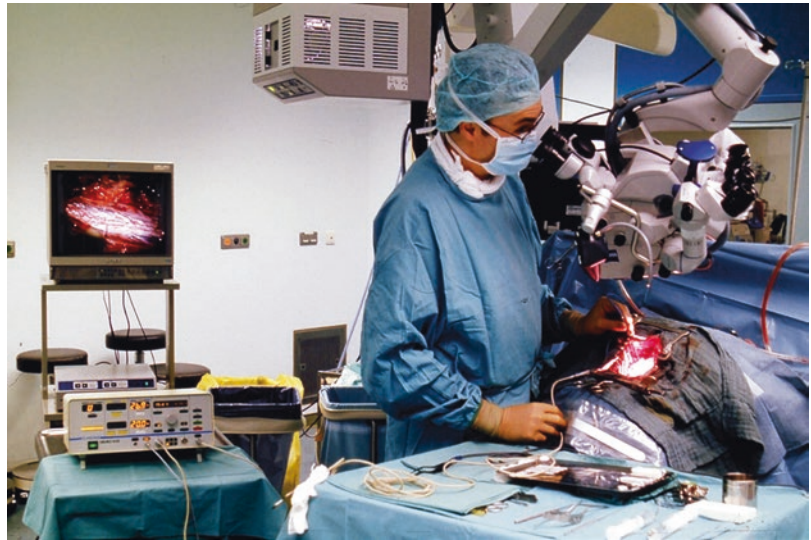
2.8.2 Technik und Ausführung

Operation bei intakter Wurzeintrittszone zervikal (z. B. Phantomschmerz, Strahlenplexopathie)

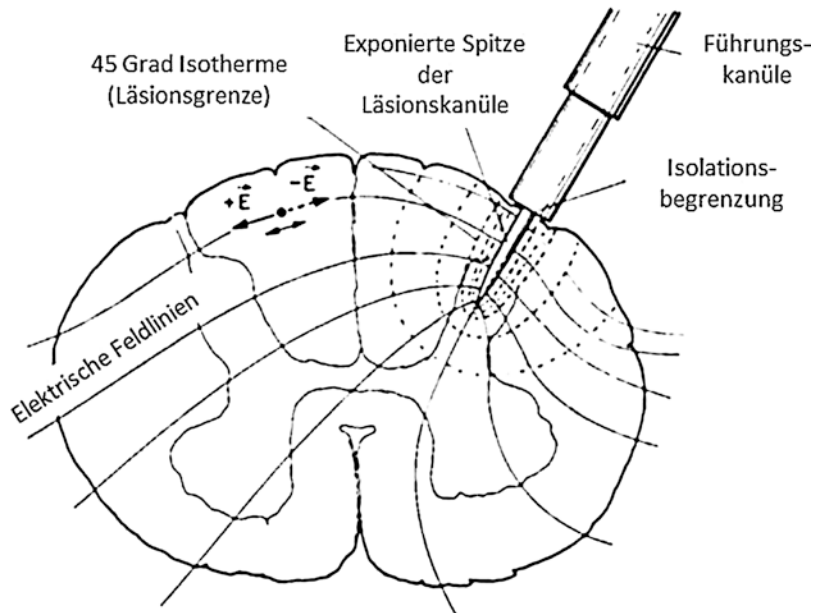
Dieser Eingriff ist relativ einfach und elegant, da die anatomischen Zielstrukturen gut darzustellen sind. Der Patient wird in Concorde-Position gelagert, der Kopf in eine Kopfhalterung eingespannt (■ Abb. 2.22). Die Neutralelektrode sollte ipsilateral zur Läsion am Oberarm angebracht werden (je nach Technik). Zunächst wird eine Hemilaminektomie ausgeführt, die bis ein Segment oberhalb und unterhalb der geplanten Ausschaltung reichen sollte. Nach Eröffnung der Dura können durch intraoperative Stimulation der sensiblen und Vorderwurzeln (dann muss allerdings das Ligamentum Denticulatum eröffnet werden) die mögliche Intaktheit der sensiblen und motorischen Wurzeln geprüft werden. Die Mittellinie und der Sulcus dorsolateralis kann in der Regel leicht identifiziert werden. In der Sindou-Technik werden die anatomisch intakten sensiblen Wurzeln hoch (nach dorsal) und medial gehalten und dann mit einem Mikroskalpell (z. B. gebogenes Diamantmesser) Inzisionen medial im Wurzelverlauf (Tiefe ca. 2 mm, Winkel ca. 30–35°) unter dem OP-Mikroskop ausgeführt. Danach wird der Sulcus eröffnet und mit einer feinen bipolaren Pinzette im Abstand von ungefähr 1 mm kurze Läsionen ausgeführt (ca. 5 sec bei 20 Watt). Größere über den Sulcus ziehende Gefäße sollten geschont werden.

Wird die Nashold-Technik benutzt und das zugehörige Kit (NTCD Nashold Thermocouple DREZ Electrode Kit, Cosman Medical Inc., Burlington USA; Koglek MTC, München; oder DREZ Kit Elekta, Stockholm, Schweden), werden ebenfalls unter Schonung der Rückenmarkgefäße im Abstand von 1–2 mm Radiofrequenzläsionen (jeweils 15–20 sec bei 65–70 °C) durchgeführt. Die Läsionselektrode ist so isoliert, dass die Läsion nicht tiefer als 2 mm reicht (Durchmesser der Spitze 0,25 mm und der Isolation 0,6 mm). Aber auch hier sollte der Sulcus vorsichtig geöffnet werden, um den Beginn des Hinterhorns (graue Substanz) zu

■ **Abb. 2.22** Patient liegt in Bauchlage mit eingespanttem Kopf. Der Eingriff wird mikrochirurgisch ausgeführt; links ist der Läsionsgenerator (N50, Fa. Leibinger, jetzt inomed) zu sehen. Aus Tronnier und Rasche 2009



■ **Abb. 2.23** Einstichrichtung der Läsionselektrode mit typischer Wärmeverteilung der Radiofrequenzläsion. Aus Cosman et al. 1984; mit freundlicher Genehmigung von Prof. Eric Cosman Sr.



sehen. Auch die Nashold-Läsionselektrode sollte in einem Winkel von ca. 30° eingestochen werden (■ Abb. 2.23, ■ Abb. 2.24). Da es sich hier um eine monopolare Läsion handelt, muss bei dem Nashold-Verfahren eine Neutralelektrode platziert werden. Entscheidend ist bei beiden Verfahren, die Läsionen möglichst weit nach kranial (segmentale Überlappung!) auszuführen, ohne eine zusätzliche Schädigung zu erzeugen. Das heißt es wird bei einer Wurzelläsion C6–C8 die Läsion bis unmittelbar unter die C5-Wurzel hin ausgeführt. Ein neurophysiologisches Monitoring mit MEPs und SSEPs wird empfohlen.

Operation bei Wurzelausriss zervikal

Bei dieser Indikation ist die DREZ-Läsion wesentlich anspruchsvoller als bei der vorhergehenden, da typischerweise im Operationsbereich ausgeprägte Vernarbungen, eine Atrophie und Torquierung des Rückenmarks vorliegen. Das läsionelle Vorgehen ist prinzipiell das Gleiche, allerdings sollte man wegen der schwierigeren Identifikation der Hinterstränge und der Pyramidenbahn eher zurückhaltender mit den Läsionen sein (60°, manuell nicht tiefer als 2 mm). Obwohl der Sulcus dorsolateralis auch über eine Hemilaminektomie erreicht werden kann, wird allen

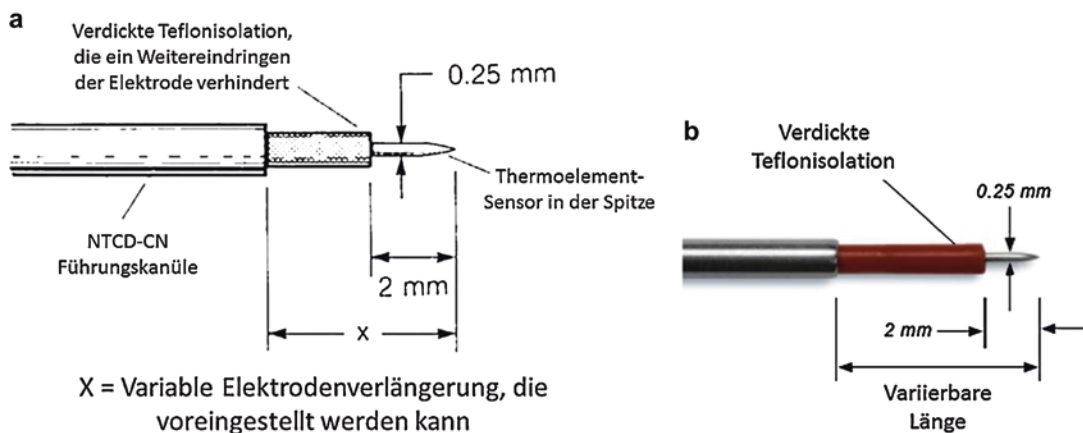


Abb. 2.24 Nashold-Läsionselektrode. **a** Aus Cosman et al. 1984 mit freundlicher Genehmigung Prof. Eric Cosman Sr. **b** Mit freundlicher Genehmigung von Boston Scientific© 2017 Boston Scientific Corporates or its affiliates. Alle Rechte vorbehalten

„Anfängern“ geraten, eher eine Laminoplastie oder Laminektomie durchzuführen. Die Orientierung an der intakten Gegenseite hilft enorm. Der Zugang zum Sulcus ist durch gliotische oder mikrozystische Veränderungen deutlich erschwert. Besondere Vorsicht muss man walten lassen, um piaie Blutgefäße nicht zu verletzen. Hier ist ein elektrophysiologisches Monitoring unbedingt zu empfehlen.

Operation bei Querschnittsverletzung thorakal

Der Eingriff sollte nur durchgeführt werden, wenn der segmentale Schmerz den infraläsionellen Schmerz deutlich übersteigt. Dem Patienten ist nicht geholfen, wenn der segmentale Schmerz gebessert, das sensible Niveau des Querschnitts nach oben „gewandert“ ist, der infraläsionelle Schmerz aber fort dauert.

Dieser Eingriff ist wegen der ausgeprägten bilateralen Narbenbildung noch schwieriger auszuführen. Wichtig ist es, das Rückenmark bis 3 Segmente in das Gesunde hinein darzustellen und die bilaterale Läsion bis 2–3 Segmente oberhalb der eigentlichen Läsion hin auszuführen. Diese Tatsache limitiert den Eingriff im zervicothorakalen Übergang manchmal, da dort bei Patienten mit begleitenden Plexusteilausschüssen die partielle (auch sensible) Restfunktion unbedingt erhalten bleiben muss. Besteht unterhalb der Läsion ein kompletter sensomotorischer Querschnitt können die Läsionen auch „großzügiger“ durchgeführt werden (mehr Hitze, Tiefe 3–4 mm).

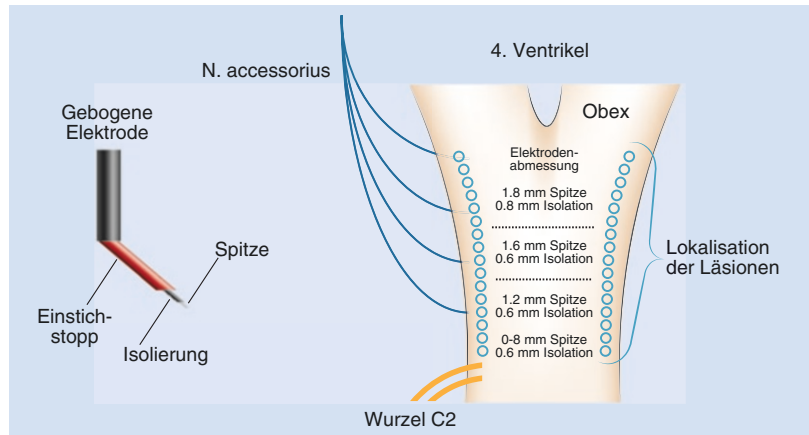
Operation bei lumbosakralen Plexusauriss

Hier ist der Zugang typischerweise über eine Laminektomie BWK11–LWK2 (kontralaterale Kontrolle). Zunächst wird das Filum terminale identifiziert und die Wurzel L1 und L2, die im Operationssitus den Spinalkanal verlassen. Anschließend kann man in der Regel die übrigen Wurzeln des Konus identifizieren. Auch hier kann die intraoperative Stimulation der Wurzeln, falls vorhanden (oder die der Gegenseite), hilfreich sein. Muss die urogenitale Funktion erhalten bleiben, sollte parallel eine Zystomanometrie und eine Drucksonde im analen Sphinkter platziert werden. Im Konusbereich muss vor allem auf die Gefäßversorgung geachtet werden. Die dorsolaterale Arterie überquert immer wieder den Sulcus. Sie wird aus den radikulären Arterien gespeist und kann bis zu 0,5 mm dick sein. Sie bildet eine Anastomose mit dem absteigenden Ast der Arterie von Adamkiewicz und muss deshalb geschont werden.

Läsion der DREZ des Nucleus caudalis nervi trigemini

Die Lagerung des Patienten erfolgt ebenfalls in Bauch- oder Concorde-Lage. Nach Mittellinien-schnitt bis zum Dornfortsatz HWK4 werden die muskulären Schichten (Musculus trapezius, Musculus semispinalis und splenius capitis und die tiefen Musculus rectus capitis und Musculi obliqui) präpariert. Es wird eine Laminektomie von HWK1 und HWK2 aus geführt. Eventuell reicht auch eine Hemilaminektomie des HWK2

Abb. 2.25 Anatomische Landmarken für die DREZ des N. trigemius pars caudalis



aus. Wegen einer ausreichenden Duraeröffnung sollte aber der gesamte Bogen von HWK1 entfernt werden. Zusätzlich kann eine subokzipitale Kraniektomie bis unter den Sinus transversus ausgeführt werden. Danach typische Y-förmige Eröffnung der Dura und Darstellung des Obex (Cave: Sinus occipitalis). Die betroffene Seite muss vom Obex bis zum Unterrand der Wurzel C2 dargestellt sein. Wichtige anatomische Landmarke ist die Wurzeintrittszone des N. accessorius (Abb. 2.25). Die DREZ-Läsionen werden nun vom Unterrand von C2 in 1-mm-Abständen mit unterschiedlichen Spezialelektroden (mit einem Durchmesser von 0,25 mm; Abb. 2.22) bis oberhalb der N.-accessorius-Fasern im Sulcus intermediolateralis ausgeführt (Sandwell und El-Naggar 2011). Die motorischen Fasern des N. accessorius und N. hypoglossus treten mehr ventralwärts ein. Wichtig ist, dass die Elektrode senkrecht zur Medulla gehalten wird. Die Isolation der Elektrode ist so beschaffen, dass eine Schonung des direkt oberhalb des Nucleus caudalis gelegenen Tractus spinocerebellaris möglichst erreicht werden soll. Ziel ist eine Läsion der deszendierenden Trigeminafasern und Second-order-Neurone. Wichtig ist die Somatotopie der 3 trigeminalen Repräsentationen. V1 liegt am weitesten ventral und V3 dorsal.

2.8.3 Tipps und Tricks

- Am besten ist der Wurzelaustriss mit T2-gewichteten MR-Aufnahmen und einer (CT-) Myelographie nachzuweisen (Abb. 2.26).
- Die DREZ-Läsion hilft in der Regel gut gegen den paroxysmalen Schmerz und die Allodynie, nicht gegen den konstanten (Brenn)Schmerz.

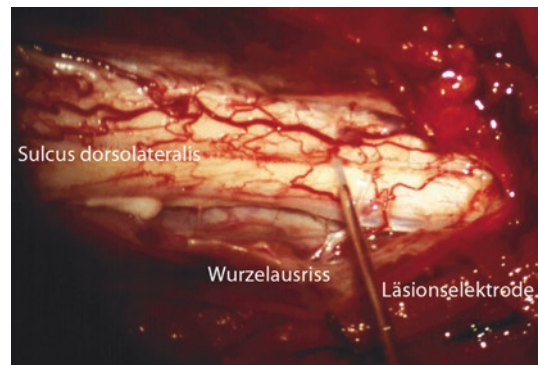


Abb. 2.26 Mikroskopischer Blick bei Wurzelaustriss; eine Laminektomie verbessert die anatomische Übersicht

- Bei der Behandlung des segmentalen Schmerzes nach Querschnittsläsionen muss die DREZ-Läsion bis 2–3 Segmente oberhalb der ursprünglichen Läsion ausgeführt werden, wegen der segmentalen Überlappungen, d. h. der sensible Querschnitt steigt um 1–2 Segmente nach oben. Dies kann lediglich bei thorakalen Läsionen durchgeführt werden.

2.8.4 Indikationen und Ergebnisse

1984 hat Nashold die Ergebnisse seiner ersten 100 Patienten publiziert (Nashold et al. 1984). Tab. 2.4 gibt auch die von anderen Autoren gewonnenen Ergebnisse bei den unterschiedlichen Indikationen wieder.

Die besten Langzeiterfolge dieses Eingriffs werden bei Patienten mit Plexusaustrissen oder peripheren Plexusläsionen erzielt. Sindou et al. (2005) berichteten über eine Serie von 55 Patienten, von denen 44 Patienten länger als 1 Jahr

■ **Tab. 2.4** Ergebnisse der DREZ Operation , modifiziert nach Nashold et al. 1984

Diagnose	Anzahl	Schmerzlinderung	Keine Schmerzlinderung	Follow-up
Diagnose	Anzahl	Schmerzlinderung	Keine Schmerzlinderung	Follow-up
Periphere				
Neuropathie	4	3	1	1 Jahr
Ulnaris	1	1		6 Monate
Medianus	2	2		6 Monate
Trigeminus				
Traumatische Amputation (Arm)	2	1	1	1 Jahr
Chirurgische Amputation (Bein)	8	5	3	2 Jahre
Paraplegie	28	15	13	5 Jahre
Quadriparese	1	1		1 Jahr
Plexus brachialis				
Dehnungsverletzung	1	1	14	1 Jahr
Neuritis	1	1		1 Jahr
Strahlenplexopathie	1	1		1 Jahr
Ausriss	37	23		8 Jahre
Infektion	1	1		6 Monate
Lumbosakraler Plexusausriss	1	1		1 Jahr
Postrhizotomie	1		1	1 Jahr
Postzosterische Neuralgie	7	4	3	1 Jahr
Postthorakotomie	2	1	1	1Jahr
Conus Tumor	2	2		1 Jahr

(im Mittel 6 Jahre, 1–13 Jahre Zeitspanne) nach der Operation beurteilt werden konnten. 34 % dieser Patienten waren komplett schmerzfrei ohne Medikamente, 32 % waren zu 50–75 % schmerzgelindert und benötigten zusätzliche Analgetika; 34 % der Patienten zeigten kein zufriedenstellendes Ergebnis und hatten lediglich eine durchschnittliche Schmerzreduktion um 28 %. Auch Kanpolat berichtet über eine durchschnittlich 6-jährige Nachbeobachtungszeit (Kanpolat et al. 2008), wobei er die Ergebnisse nicht nach Schmerzätiologie unterschieden hat (14 Patienten mit Plexusausriss, 17 mit Schmerzen bei Querschnittslähmung, 7 mit Tumorf infiltration, 4 mit Phantomschmerzen und 2 mit postzosterischer Neuralgie). Die Rate der Patienten mit exzellenter und guter Schmerzunterdrückung sank innerhalb eines Jahres von 77 % auf 69 %. Eine Angabe des Langzeiterfolgs fehlt in der Publikation. Samii et al. (2001) beschreiben 47 Fälle mit Plexusausriss, die in den Jahren 1980–1998 behandelt wurden. 39 Patienten konnten im Schnitt 14 Jahre später nachbeobachtet werden. Initial zeigte sich eine deutliche Schmerzreduktion bei 75 % der Patienten; 14 Jahre später zeigten noch 63 % einen vergleichbaren Effekt. Die übrigen publizierten Daten sind überwiegend 20–30 Jahre alt (■ Tab. 2.5).

Übereinstimmend sind die Ergebnisse bei Ausriss des Plexus brachialis am besten. Postoperativ zeigen sich allerdings permanente diskrete neurologische Ausfälle in 23 % der Fälle (Thomas und Kitchen, 1994). Hierbei handelt es sich überwiegend um Paresen der

Übereinstimmend sind die Ergebnisse bei Ausriss des Plexus brachialis am besten. Postoperativ zeigen sich allerdings permanente diskrete neurologische Ausfälle in 23 % der Fälle (Thomas und Kitchen, 1994). Hierbei handelt es sich überwiegend um Paresen der

Tab. 2.5 DREZ-Läsionen bei Ausriss des Plexus brachialis

Autor	Anzahl Patienten	Gebesert	Kommentar
Thomas und Sheehy (1983)	19	10	Follow-up: 7–32 Monate; 10 Patienten >75 % Schmerzreduktion; 6 Patienten 25–75 % Schmerzreduktion
Dieckmann und Veras (1984)	9	7	Follow-up 2–15 Monate
Samii und Morin-glane (1984)	22	20	Follow-up wenige Monate bis 3 Jahre
Wiegand und Winkel-müller (1985)	7	5	Follow-up 1–34 Monate
Ishijima et al. (1987)	19	14	2 Patienten innerhalb des 1 Monats an gastrointestinalen Blutungen verstorben; 12 der 14 Patienten völlig schmerzfrei
Powers et al. (1988)	6	6	Argon oder CO ₂ Laser
Young (1990)	22	15	Unterschiedliche Läsionselektroden und CO ₂ Laser; kein Follow-up genannt
Dreval (1993)	123	118	64 Patienten erhielten neben der Ultraschall-Läsion zusätzlich eine mikrochirurgische DREZ-Läsion
Thomas und Kitchen (1994)	44	30	Follow-up durchschnittlich 63 Monate 30 Patienten >75 % Schmerzreduktion, 5 Patienten 25–75 % Schmerzreduktion
Rath et al. (1996)	14	10	1 schmerzfreier Patient erlitt 5 Tage postoperativ einen Myokardinfarkt Follow-up 3–151 Monate (durchschnittlich 76 Monate)
Chen et al. (2003)	34	25	15 Patienten erhielten zusätzlich nervale Rekonstruktionsmaßnahmen
Awad et al. (2013)	19	10	84 % würden den Eingriff nochmals durchführen lassen; Follow-up im Schnitt 4,9 Jahre

ipsilateralen unteren Extremität, Gangataxien (Läsion des Tractus spinocerebellaris) und Blasen-Mastdarmstörungen.

Wesentlich seltener sind Ausrisse des lumbalen Plexus. Meist geschieht dies im Rahmen komplexer Becken- und Sakralfrakturen oder nach Schussverletzungen (Moossy et al. 1987; Sampson et al. 1995; Spaic et al. 1999). Auch im Bereich des lumbalen Plexus zeigen DREZ Läsionen vielversprechende Langzeitergebnisse (Tab. 2.6).

Weniger erfolgreich (ca. 50–60 %) sind die Ergebnisse bei Patienten mit schmerzhaften Querschnittsyndromen (Nashold und Bullitt, 1981; Friedman und Nashold, 1986; Mehta et al. 2013), wobei als Indikation lediglich die Schmerzen im Übergangsbereich der Querschnittsläsion zählen (Tab. 2.7).

Eine Beeinflussung der infraläsionellen Schmerzen ist in der Regel nicht möglich (Rath et al. 1996,

Spaic et al. 2002). Eine Studie wurde prospektiv kontrolliert durchgeführt (Falci et al. 2002). Die Patienten wurden in 2 Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe wurde mithilfe der Bestimmung spontaner neuronaler Entladungen operiert. Hierzu wurde unter Sicht des Mikroskops eine monopolare Mikroelektrode in die DREZ vorgeschoben und die Spontanentladungen abgeleitet. In der zweiten Gruppe wurde zusätzlich zu der Messung der Spontanentladungen auch die evozierten Antworten (transkutane C-Faser-Stimulation) bestimmt und in den entsprechenden Abschnitten die DREZ-Läsion ausgeführt. Interessanterweise zeigten sich pathologische Überaktivitäten bei Schmerzen in den Füßen in der DREZ von L1, Schmerzen in den Beinen in Höhe der DREZ in Th 11 und 12, bei Schmerzen in der Leiste und Anogenitalregion in Höhe Th 8–10. Teilweise zeigte sich die neuronale Hyperaktivität

Tab. 2.6 DREZ-Läsion des Conus medullaris

Autor	Anzahl Patienten	Gebessert	Kommentar
Moossy et al. (1987)	6	5	Komplett schmerzfrei oder lediglich NSAID notwendig, 2 Patienten 2-mal operiert
Sampson et al. (1995)	35	21	Follow-up 1–619 Wochen (durchschnittlich 3 Jahre) 54 % schmerzfrei, 20 % benötigten noch NSAID
Spaic et al. (1999)	6	6	4 Patienten schmerzfrei, 2 um 80 % gebessert, alle erhielten vorher eine Omentumtransplantation zur Verbesserung der neurologischen Funktion nach Schussverletzung
Spaic et al. (2002)	22	19	Follow-up 13 bis 50 Monate

Tab. 2.7 DREZ-Ergebnisse bei zentralen Schmerzen nach Querschnittsläsion

Autor	Anzahl Patienten	Gebessert	Kommentar
Nashold und Bullitt (1981)	13	6	Exzellente Schmerzreduktion bei 5 von 13 Patienten; 6 Patienten ca. 50 % Schmerzreduktion; nicht differenziert zwischen segmentalem und infraläsionellem Schmerz
Wiegand und Winkelmüller (1985)	15	8	Nicht differenziert zwischen Segmentschmerz und infraläsionellem Schmerz; Follow-up: 5–34 Monate
Friedman und Nashold (1986)	56	50	74 % mit Segmentschmerz; 20 % mit infraläsionellem Schmerz
Rath et al. (1996)	22	11	3 Patienten wurden reoperiert mit Ausdehnung der Läsion um weitere 2 Segmente nach kranial; 11 von 16 Patienten mit Segment-schmerz zeigten ein gutes Behandlungsergebnis, nur 1 Patient von 6 mit diffusen infraläsionellen Schmerzen
Spaic et al. (2002)	4	0	Patienten mit infraläsionellem Schmerz
Falci et al. (2002)	41	35	- Gruppe (n=9) mit Ableitung spontaner Aktivität: 5 Patienten von 9 mit 100 % Schmerzfreiheit; 2 mit 50–100 % Schmerzreduktion (Follow-up 6–7 Jahre) - Gruppe mit Ableitung spontaner und evozierte Überaktivität: 84 % mit 100 % Schmerzreduktion, 88 % mit 50–100 % Reduktion; alle 6 Patienten mit Segmentschmerz 100 % schmerzfrei (Follow-up 1–6 Jahre)

3–5 Segmente oberhalb der eigentlichen Läsion. Bei entsprechender ausgiebiger DREZ-Läsion gelang es den Autoren, v. a. bei Patienten in der 2. Gruppe, eine komplette Schmerzfreiheit bei 84 % dieser Patienten zu erreichen. Diese hohe Rate an Erfolgen ist bislang nicht repliziert worden. Möglicherweise reicht aber die bislang übliche Tech-

nik der Ausdehnung der Läsion 2 Segmente oberhalb des betroffenen Rückenmarksegments nicht aus.

Für die übrigen Indikationen, wie Postamputations- und Phantomschmerzen (Nashold et al. 1976; Saris et al. 1985) oder die postzosterische Neuralgie (Friedman et al. 1984; Rath et al. 1996;

Liu et al. 2015), liegen nur kleine Serien und Fallberichte vor, sodass zur Effektivität keine Aussage gemacht werden kann. In der Studie von Friedman und Kollegen profitierten 8 von 12 Patienten (Follow-up 6–21 Monate), wobei hier bis auf einen Patienten nur thorakale Zosterneuralgien behandelt wurden. Eine Behandlung der von Schmerzen in den Extremitäten ist wegen unvermeidbaren Unterbrechung der Afferenz nicht möglich. Die Behandlung von Stumpf- und/oder Phantomschmerzen war ebenfalls enttäuschend (Wiegand und Winkelmüller 1985, Saris et al. 1985).

Bereits frühzeitig wurde aufgrund des ähnlichen anatomischen Aufbaus DREZ-Läsionen an der Wurzeintrittszone des N. trigeminus (Pars caudalis) bei Patienten mit Trigemineusneuropathie oder Anästhesia/Dysaesthesia dolorosa ausgeführt (Bernard et al. 1987). Wegen der hohen Rate an postoperativen Gangataxien durch Läsionen des Tractus spinocerebellaris wurden neue Elektroden speziell für diese Operation entwickelt (Young et al. 1989; Nashold et al. 1994). Basierend auf den früheren Techniken der Traktotomie (Sjöquist 1938, Hitchcock 1970; Schvarcz 1977) und den anatomischen Untersuchungen von Kerr (1970) wurde erstmals eine DREZ-Läsion im Bereich des Nucleus caudalis nervi trigemini 1982 durch Nashold et al. (1992) ausgeführt (■ Tab. 2.8).

Unterschiedliche Autoren berichten von einer guten Wirksamkeit bei postzosterischer Neuralgie im Trigemineusareal oder bei Trigemineusneu-

ropathie (Bernard et al. 1987; Kanpolat et al. 2008; Chivukula et al. 2015).

Patienten mit einer spastischen Komponente der oberen oder unteren Extremität und begleitenden Schmerzen können als ultima ratio mit einer DREZ-Läsion behandelt werden, zuvor sollten allerdings weniger invasive Methoden (z. B. intrathekale Baclofengabe) zum Einsatz kommen (Sindou et al. 1986; Sindou und Jeanmonod 1989). Bei den Patienten in der Studie von Sindou und Jeanmonod, die an einer spastischen Symptomatik der unteren Extremität litten, wurde in mehr als 90 % der begleitende Schmerz ausgeschaltet. Die Spastik besserte sich in 75 % der Fälle. Das Follow-up betrug im Durchschnitt 3 Jahre und 4 Monate. Bei Patienten mit behindernder Spastik der oberen Extremität waren die Schmerzen nach dem Eingriff bei 9 Patienten verschwunden und bei 3 Patienten gebessert (Sindou et al. 1986).

2.8.5 Komplikationen

Die anatomische Nähe zu den Pyramidenbahnen und zum Nucleus cuneatus sowie dem Tractus spinocerebellaris ist für die beobachteten Komplikationen verantwortlich. Elektrophysiologisches Monitoring kann das Risiko, insbesondere der Paresen, mindern. Auch das Auftreten neuer neuropathischer Schmerzen im Randbereich bei

■ Tab. 2.8 Ergebnisse des Nucleus Caudalis nervi trigemini			
Autor	Anzahl Patienten	Gebessert	Kommentar
Bernard et al. (1987)	18	11	Follow-up zwischen 10 und 48 Monaten
Sampson und Nashold (1992)	2	2	Ursache waren eine AVM und ein pontiner Infarkt. Ein Patient war 3 Jahre schmerzfrei, der zweite 4 Monate um 50 % gebessert; danach als Folge der AVM-Resektion gestorben
Gorecki und Nashold (1995)	46(35)	26	Nur bei 35 von 46 komplette Krankenunterlagen
Bullard und Nashold (1997)	25	17	Nach 3 Monaten bei 17 von 25 gute bis exzellente Schmerzreduktion; nach 1 Jahr 68 % (12 von 18 Patienten)
Delgado-Lopez et al. (2003)	6	2	Zustand nach kraniofazialen Operationen mit Trigemineusneuropathie
Kanpolat et al. (2008)	11	7	Nach 1 Jahr noch bei 69 % zufriedenstellende Ergebnisse

Querschnittslähmungen ist beschrieben (Kumagi et al. 1992).

Bei der DREZ im Bereich des Nucleus caudalis nervi trigemini sind die Komplikationen erfahrungsgemäß höher. So geben 60 % der Patienten initial ataktische Störungen an. Permanente Störungen sind in 17 % beschrieben (Bullard und Nashold 1997). Das Risiko der Ataxie ist dadurch bedingt, dass insbesondere weiter kranial der Tractus spinocerebellaris direkt oberhalb des Tractus caudalis liegt. Demzufolge wurden die Nucleus caudalis Elektroden in den letzten Jahren weiter modifiziert. Weiter sind temporäre Doppelbilder, Hemiparesen und in Einzelfällen ein Brown-Sequard-Syndrom beschrieben.

Fazit für die Praxis

Für alle aufgeführten Indikationen liegen nur historische Fall-Kontroll-Studien vor. Der gute Initialerfolg lässt in den Folgejahren deutlich nach. Im Rahmen einer prospektiven Studie mit der Indikation Plexus-ausschnitt (Sindou et al. 2005) waren unmittelbar nach dem Eingriff 94,6 % der Patienten schmerzfrei, nach 3 Monaten lediglich 60 %, obwohl weitere 20 % eine zufriedenstellende Schmerzreduktion angaben. 1 Jahr später waren nur noch 34 % der Patienten völlig schmerzfrei. Bei den Patienten mit einer Spastik und begleitenden Schmerzsymptomatik sollte vor einer DREZ-Läsion der Versuch einer intrathekalen Baclofentherapie erfolgen.

2.9 Chordotomie

2.9.1 Einleitung

Bis in die 70er-Jahre des vorherigen Jahrhunderts war die perkutane Chordotomie der häufigste schmerzchirurgische Eingriff zur Beseitigung meist unilateraler malignom-bedingter Schmerzen. Fortschritte in der Pharmakotherapie mit der Entwicklung von retardierten Opiaten), transdermalen Applikationen, Koanalgetika und zuletzt auch die Anwendung neuroaugmentativer Verfahren wie die intrathekale Medikamentenapplikation haben diesen Eingriff verdrängt, so dass heute nur noch wenige Neurochirurgen in der Lage sind, Chordotomien überhaupt durchzuführen. Eine Umfrage an deutschen Kliniken ergab die in ■ Tab. 2.9 wiedergegebenen Ergebnisse.

Die Idee einer gezielten Ausschaltung der Schmerzbahn ohne Schädigung der epikritischen

■ Tab. 2.9 Anzahl durchgeführter Chordotomien in Deutschland (Quelle: R. Becker, Sektionstagung Schmerz der DGNC, Würzburg 2000)

Jahr	Anzahl Patienten	Anzahl Kliniken
1980–1985	178	7
1985–1990	100	10
1990–1995	29	6
1995–1999	12	5

oder propriopathischen Sensibilität ist nur aufgrund der getrennt verlaufenden Bahnen der Oberflächen- und Tiefensensibilität (Fasciculus gracilis (Goll) und cuneatus (Burdach)) und der segmental kreuzenden Schmerzbahn mit Projektion zum kontralateralen Thalamus im Tractus spinothalamicus anterior möglich (Hodge und Apkarian 1990). Brown-Sequard hat bereits in seinen experimentellen Arbeiten (1850) zeigen können, dass eine Durchtrennung des vorderen Rückenmarksquadranten zu einer verminderten kontralateralen Schmerzwahrnehmung unterhalb der Läsion führt und interessanterweise zu einer verstärkten ipsilateralen Schmerzwahrnehmung. Der Begriff Chordotomie stammt von Schüler (1910). Unabhängig voneinander führten Spiller und Martin (Spiller 1905; Spiller und Martin, 1912) und Foerster (1913) die ersten Chordotomien zur Schmerzbeseitigung durch. Die Kenntnis der engen Lagebeziehungen zur Pyramidenbahn, der Bahnen zu Blase und Mastdarm und der Somatotopie der schmerzleitenden Fasern ist für die Durchführung essenziell. Heute wird zwischen einem Tractus spinothalamicus lateralis (neospinothalamicus) und einem Tractus spinothalamicus anterior (paleospinothalamicus oder spinoreticularis) unterschieden. Während der Tractus spinothalamicus lateralis monosynaptisch zum Thalamus verläuft, zieht der Tractus spinothalamicus anterior polysynaptisch über Hirnstammkerne bilateral zu den intralaminären Thalamuskernen. Letzterem wird die Weiterleitung des affektiv-emotionalen Schmerzempfindens zugesprochen (Hodge und Apkarian 1990; Bowsher 1976).

Zunächst wurden die Chordotomien offen durchgeführt: Für Schmerzen in der unteren Extremität in Höhe BWK1–3; sollten Schmerzen in der oberen Extremität beseitigt werden, in Höhe HWK1–2. Den thorakalen Eingriff führte man teilweise in Lokalanästhesie in Bauch- oder Seitenlage durch. Bei einseitigen Chordotomien

wurden später nur noch Hemilaminektomien ausgeführt (Hamby 1954). Bewährt hat sich die intraoperative elektrophysiologische Kontrolle (Poletti 1988). Die zervikale offene Chordotomie wurde wegen des Risikos des Blutdruckabfalls und der Atemstörungen in Intubationsnarkose in sitzender Position (Schwartz 1962, 1967) oder über einen ventralen Zugang (Cloward 1964) ausgeführt. Der ventrale Zugang wurde für Schmerzen der unteren Extremität zwischen HWK4 und HWK5 angewandt, für Schmerzen der oberen Extremität zwischen HWK2 und HWK3.

1963 wurde die perkutane Chordotomie von Mullan als Alternative zu der bis dahin durchgeführten offenen Vorderseitenstrangdurchtrennung, eingeführt. Als Radiofrequenzmethode wird sie seit 1965 (Rosomoff et al. 1965, Rosomoff 1974) angewandt. Auch hier gab es in der Folgezeit Modifikationen, um beispielsweise das Risiko von pulmonalen Komplikationen zu reduzieren (Lin et al. 1966, Crue et al. 1968, Tenicela et al. 1968)

2.9.2 Technik und Ausführung

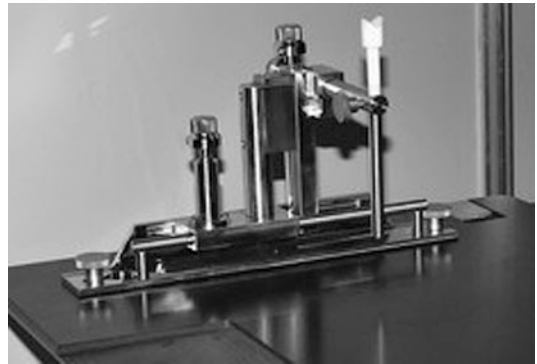
Die Technik der offenen Chordotomie wird im Folgenden nicht beschrieben, da der Eingriff aufgrund seiner Invasivität und Komplikationsträchtigkeit heute obsolet ist.

Für die perkutane Chordotomie sollte ein Radiofrequenzgerät mit der Möglichkeit der Impedanzmessung und Stimulation, ein Chordotomie-Elektrodensatz (z. B. Diros, Cosman, Koglek MTC oder Wolverson-X-Ray Ltd.) und ein Durchleuchtungsgerät zur Verfügung stehen. Der Kopf wird in einer Kopfschale gerade gelagert und mit Pflasterstreifen oder Fixomull fixiert. Eine scharfe Fixierung (Batzdorf und Weingarten, 1970) ist nicht notwendig, ebenso wenig wie das ursprünglich von Radionics bzw. OWL angebotene Zielgerät (■ Abb. 2.27).

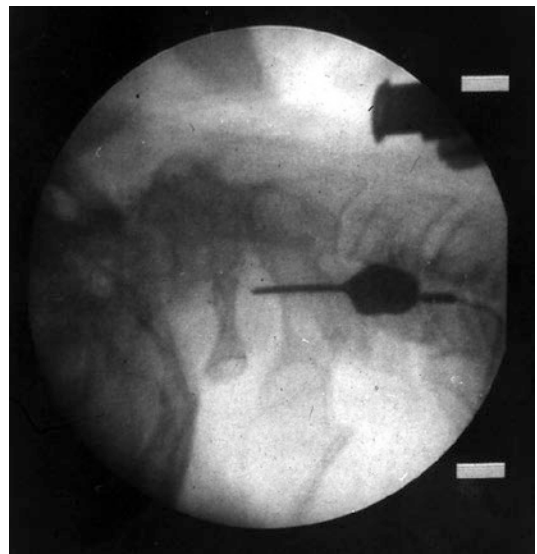
Der Eingriff sollte unter Analgosedierung stattfinden und, wenn keine Parese in der betroffenen unteren Extremität besteht, unter EMG-Kontrolle.

Der Patient muss so gelagert werden, dass unter seitlicher Durchleuchtung der Zwischenwirbelraum HWK1/2 dargestellt und unter anterior-posteriorer Durchleuchtung das Atlanto-Axialgelenk beidseits darstellbar ist (■ Abb. 2.28).

Die Punktionsstelle der Haut liegt 1 cm unter und hinter dem Mastoidfortsatz kontralateral zur

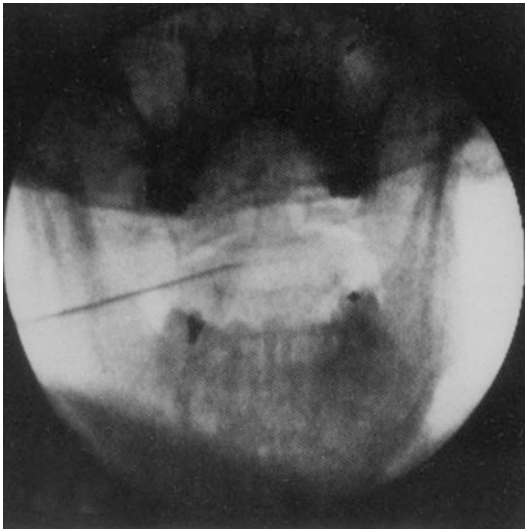


■ Abb. 2.27 Zielgerät mit Höheneinstellung der seitlichen Nadelhalterung



■ Abb. 2.28 Nadellage bei der Chordotomie im seitlichen Strahlengang. Aus Tronnier und Rasche 2009

Schmerzseite, die Punktionsrichtung ist horizontal. Die Haut wird mit einem kurzwirksamen Lokalanästhetikum infiltriert. Dann wird die Elektrode mit Mandrin vorsichtig in Richtung des vorderen Abschnitts (Tractus spinothalamicus) des Spinalkanals vorgeschoben. Der Patient gibt in der Regel den duralen Schmerz beim Eindringen in den Subarachnoidalraum an. Anschließend werden 1–2 ml Kontrastmittel eingefüllt, die sich ventral des Ligamentums denticulatum verteilen. Die Nadel sollte knapp ventral des Ligaments liegen. Die Füllung des Spinalkanals mit Luft ist unsicherer (5–15 ml) und wird vom Patienten schlechter vertragen. Im Falle der Luftfüllung sollte die Nadel knapp (2 mm) dorsal der Luftfüllung liegen (■ Abb. 2.29).



■ **Abb. 2.29** Korrekte Nadellage in anterior-posteriorer Richtung

In der anterior-posterioren Richtung sollte die Nadel nicht die mediale Grenze des Dens axis überschreiten. Nach Entfernung des Mandrins und Einführung der Elektrode wird zunächst die Impedanz gemessen. Liegt diese zwischen 180 und 350 Ohm, liegt die Nadel im Liquor und muss korrigiert werden. Werden Widerstände um 400–800 Ohm gemessen, ist die intramedulläre Lage sicher (Fox und Green, 1969; Gildenberg et al. 1969, Taren et al. 1969). Es schließt sich die intraoperative Teststimulation an (■ Tab. 2.10).

Gewünscht ist eine kontralaterale Wärme- oder Kälteempfindung, die das schmerzhafte Gebiet maskiert. Ist vor allem die kontralaterale Hand betroffen (wegen der Somatotopie im vorderen Quadranten des Rückenmarks), liegt die Elektrode korrekt. Stimuliert man hier mit höheren Intensitäten, können auch kontralaterale Schmerzen erzeugt werden. Führt man eine

■ **Tab. 2.10** Näherungswerte für die motorische und sensible Stimulation. Mod. nach Tasker und Organ 1973

Stimulationsfrequenz	Stimulationsintensität	Stimulationsantwort	Elektrodenlokalisierung
2 Hz	0–10 Volt	Keine	Technisches Problem; Lage sicher nicht im vorderen Quadranten
2 Hz	<1 Volt	Kontralaterales Zucken der Nackenmuskulatur	Im kontralateralen Vorderhorn; Elektrode deutlich zu tief
2 Hz	<1 Volt	Ipsilaterales Zucken der Nackenmuskulatur	Elektrode zu tief; im ipsilateralen Vorderhorn
2 Hz	1–3 Volt	Ipsilaterales Zucken der Nackenmuskulatur und kontralaterale sensorische Empfindungen	Elektrode korrekt; im vorderen Quadranten
2 Hz	1–3 Volt	Ipsilaterales Zucken von Arm und Bein	Elektrode zu dorsal; in der Pyramidenbahn
100 Hz	0–1 Volt	Keine	Technisches Problem; Elektrode nicht im Rückenmark
100 Hz	0–1 Volt	Dystones Verziehen der Nackenmuskulatur	Elektrode zu tief; im Vorderhorn
100 Hz	0–1 Volt	Ipsilaterale dystone Bewegung von Arm und Bein	Elektrode zu distal; in der Pyramidenbahn
100 Hz	0–1 Volt	Kontralaterale Wärme- oder Kälteempfindung, Parästhesien v. a. in der kontralateralen oberen Extremität	Optimale Lage; im vorderen Quadrant

begleitende EMG-Messung durch, wird die zu nahe Lokalisation der Elektrode an der Pyramidenbahn durch stimulationsinduzierte Muskelaktivität auffällig.

Nach elektrophysiologischer Kontrolle wird dann eine Läsion bei 75 °C über 60 sec ausgeführt. Je nach Größe der unisolierten Elektrodenspitze (typischerweise 2 mm) sollten mehrere Läsionen (in der Regel 2) gemacht werden um eine Tiefe von 4–5 mm abzudecken. Der transversale Durchmesser im C1- bis C2-Segment beträgt durchschnittlich 10,96 mm (9–14 mm) (Kanpolat et al. 1995). Manche Autoren bevorzugen eine schrittweise Erhöhung der Temperatur mit jeweiligem klinischem Untersuchungsbefund zwischen den einzelnen Läsionen (Lahuerta et al. 1994).

Die unter anderem von Kanpolat favorisierte Methode der CT-gesteuerten Chordotomie (Fenstermaker et al. 1995; Kanpolat et al. 1989, 1993) eignet sich zwar gut zur Demonstration der Elektrodenposition, ist aber unhandlich bei Korrekturen der Elektrodenlage innerhalb der Bohrung des CT. Offene Chordotomien bei nicht-malignom bedingten Schmerzen (Tomyz et al. 2014) sind heute abzulehnen.

2.9.3 Tipps und Tricks

Chordotomien sollten in Analgosedierung durchgeführt werden. Zum einen sind die Patienten häufig aufgrund ihrer Schmerzen nicht in der Lage, still zu liegen. Außerdem ist ein kontinuierliches kardiorespiratorisches Monitoring hilfreich.

2.9.4 Indikationen und Ergebnisse

Indikationen für die perkutane Chordotomie sind therapieresistente unilaterale Extremitätenschmerzen bei malignen Grunderkrankungen. Mittellinienschmerzen und Schmerzen des Rumpfes werden weniger gut beeinflusst, obwohl eine Publikation über gute Ergebnisse bei Malignomschmerzen durch Pleuramesotheliome berichtet (Jackson et al. 1999). In einer retrospektiven Untersuchung wurden 53 Patienten (52 Männer) erfasst. Die durchschnittliche Opiatdosis lag vor dem Eingriff bei 100 mg (0–1000 mg); nach der Chordotomie bei 20 mg (0–520 mg). 38 % der Patienten konnten die Opiate ganz absetzen und 83 % ihre Opiatdosis halbieren. Das Überleben der Patienten betrug im Mittel 13 Wochen (0,3–52 Wochen). 4 Pati-

enten erlitten eine leichte ipsilaterale Schwäche und 2 Patienten unangenehme Dysästhesien.

Randomisierte Studien zur Chordotomie existieren nicht. Teilweise wurden die Daten prospektiv erhoben (Ischia et al. 1984a, 1984b, 1984c) und retrospektiv publiziert. Lediglich eine prospektive Serie (Raslan 2008) ist publiziert worden, die VAS, den Karnofsky Score, ADL und die Schlafdauer im Verlauf bewertet. 6 Monate nach der Chordotomie (C6/C7 anterior) sind bei diesen Outcome-Variablen signifikante Verbesserungen bei allen 41 Patienten beschrieben worden.

Rosomoff publizierte 1974 die größte Einzelserie mit 789 Patienten. Die Mehrzahl der Patienten hatten Schmerzen malignen Ursprungs; auch bilaterale Chordotomien waren eingeschlossen. Initial waren 90 % der Patienten, nach 3 Monaten 84 %, nach 12 Monaten 60 % und nach 24 Monaten nur noch 40 % der Patienten schmerzfrei (Rosomoff 1974).

Lahuerta und Kollegen berichten über 122 Chordotomien bei 100 Patienten (Lahuerta et al. 1985). 95 Patienten litten an Karzinomschmerzen. Eine komplette Schmerzfreiheit wurde bei 64 % dieser Patienten erzielt. Eine Schmerzreduktion konnte bei 23 % erreicht werden und bei 13 % wurde keine Besserung erzielt. Die Mortalität betrug 6 %. Alle Patienten starben innerhalb der ersten Woche nach dem Eingriff an respiratorischen Störungen. 5 Patienten, die an einem Bronchialkarzinom litten erhielten eine unilaterale Chordotomie; eine Patientin mit einem Mammakarzinom eine bilaterale Chordotomie. Bei insgesamt 10 Patienten wurde eine bilaterale Chordotomie ausgeführt. In 12 Fällen wurde die Chordotomie wegen eines Schmerzrezidivs wiederholt. Von den 5 Patienten mit nicht-malignen Schmerzen profitierte nur einer völlig und 2 partiell. In ■ Tab. 2.11 sind die angegebenen Komplikationen aufgeführt.

Lahuerta hat später seine Serie nochmals um 46 Patienten auf 181 Chordotomien ergänzt. Dort berichtet er über bei 89 % seiner Patienten über eine komplette (66 %) oder zufriedenstellende (23 %) Schmerzfreiheit bis zu 9 Monate (Lahuerta et al. 1994). Interessanterweise zeigten 69 % der Patienten mit Malignomschmerzen eine signifikante Besserung, während nur 17 % der Patienten mit nicht-malignen Schmerzen profitierten. Die Mortalität betrug 6 %. Ein Horner-Syndrom trat bei allen Patienten auf. In knapp 70 % der Patienten wurde eine leichte Schwäche des Beins beobachtet.

■ **Tab. 2.11** Komplikationen bei 122 Chordotomien, teilweise bilateral ; teilweise Rechordotomien (nach Lahuerta et al. 1985)

Initiale ipsilaterale Schwäche	69 %
Ipsilaterale Schwäche nach 1 Monat	4 %
Zunahme der Schmerzen auf der Gegenseite	25 %
Initiale Blasenentleerungsstörung	19 %
Langzeitprobleme mit der Blase	3 %
Kopfschmerzen (postmyelographisch)	14 %
Schmerzen im ipsilateralen C2-Dermatom	12 %
Dysästhesien	6 %
Kontralaterale Schwäche	6 %
Reversible Atemstörungen (Dyspnoe)	4 %

■ **Tab. 2.12** Vergleich der C1/C2-Chordotomie mit dem anterioren Vorgang in Höhe C6/C7 (nach Lin et al. 1966)

Chordotomie Ergebnis (Follow-up 2 Wochen–7 Monate)	C1–C2 lateral	C6–C7 anterior
Exzellent	67 %	41 %
Gut	19 %	33 %
Mäßig	9 %	18 %
Schlecht	5 %	7 %

Lin vergleicht in seiner Serie von 60 Chordotomien bei 46 Patienten den hohen C1/C2 Zugang mit dem von ihm propagierten anterioren Zugang in Höhe C6/7 (Lin et al. 1966). Das Outcome bezeichnete er als „exzellent“, wenn die Patienten komplett schmerzfrei waren, „gut“, wenn gelegentlich Analgetika eingenommen werden mussten, „mäßig“ bei weiterer regelmäßiger Einnahme von geringeren Dosen von Analgetika und „schlecht“, wenn der Eingriff keinerlei Besserung erzielte (■ Tab. 2.12).

Ischia und Kollegen haben ihre Patientenserie mit bestimmten Malignomerkkrankungen (Knochenmetastasen, Pancoasttumoren) vollständig bis zum Tode der Patienten verfolgt (Ischia et al. 1984a–c) und später nochmals eine retrospektive Zusammenfassung der prospektiv erhobenen

Daten publiziert (Ischia et al. 1985). Insgesamt beschreiben sie 119 Patienten mit einer initialen zufriedenstellenden Schmerzreduktion oder Schmerzfreiheit in 92 % der Fälle, die allerdings bis zum Zeitpunkt des Todes (nach durchschnittlich einem Jahr) auf 30 % sinkt.

Amano et al. (1991) haben die unilaterale hohe Chordotomie mit bilateralen Eingriffen verglichen und konnten zeigen, dass nach bilateralen Eingriffen 76 % der Patienten schmerzfrei waren und 19 % eine deutliche Schmerzreduktion erlebten. Nach dem unilateralen Eingriff waren es jeweils 64 % und 18 %. Allerdings nahmen Komplikationen wie Blasenfunktionsstörungen und Paresen der unteren Extremitäten sowie pulmonale Komplikationen bei bilateralen Eingriffen deutlich zu (Jack und Lloyd 1983; Rosomoff 1969, Krieger und Rosomoff 1974).

Lorenz und Kollegen haben die Ergebnisse aus den 60er- und 70er-Jahren aus Deutschland bei 2616 Patienten vorgestellt (■ Tab. 2.13; Lorenz et al. 1975).

Lorenz fasste ein Jahr später nochmals die Ergebnisse bei dann 3742 Eingriffen zusammen und beschreibt eine initiale Schmerzreduktion von 75–96 % (Lorenz 1976). Sindou berichtet über mehr als 5000 Patienten. Von diesen litten mehr als 2000 an malignom-bedingten Schmerzen. 6 Monate nach dem Eingriff erfuhren noch 75 % der Patienten und nach einem Jahr 40 % eine zufriedenstellende Schmerzlinderung (Sindou et al. 1990). Dies entspricht im Wesentlichen der oben beschriebenen Einzelserie von Rosomoff und anderen Autoren

Die hohe Komplikationsrate, auch der perkutanen Chordotomie, machen diese Eingriffe heute zum „ultima ratio“-Eingriff bei unilateralen, eher die untere Extremität betreffenden malignom-bedingten Schmerzen. Bilaterale Chordotomien sollten nicht mehr durchgeführt werden. Braun und Demirel beschreiben in ihrer Monographie ausführlich die möglichen temporären und permanenten Ausfälle (Braun und Demirel 1982). Neben den durch die anatomische Nähe der Pyramidenbahn bedingten und durch Hitzeödem erzeugten ipsilateralen Paresen (4–17 % temporär; 0,5–3 % permanent), geben sie an, dass bei jedem 6. Patienten Blasenstörungen auftreten können, die oft wochenlang anhalten sowie Potenzstörungen. Besonders störend sind die in 1–5 % auftretenden Dysästhesien im analgetischen Bereich. Auch gelegentliche Ataxien der

Tab. 2.13 Ergebnisse der 60er- und 70er-Jahre. Nach Lorenz et al. 1975

Erfolg und Komplikationen	Spannbreite	Durchschnitt
Initiale Schmerzfreiheit	80–96 %	85 %
Langzeiteffekt	42–75 %	60 %
Mortalität	0–4,6 %	3,0 %
Respiratorische Probleme	0–4,6 %	3,5 %
Blasenstörungen	1,5–15 %	7,6 %
Vorübergehende Schwäche	4–17 %	7,6 %
Permanente Parese	0–3 %	1,0 %
Ataxie	0–28,3 %	4,0 %
Dysästhesie	0–5 %	–
Horner-Syndrom	0–50 %	–
Hypotension	0–3,3 %	2,2 %

ipsilateralen Extremität sind beschrieben (Tractus spinocerebellaris) (Lorenz et al. 1975; Wepsic 1976). Insgesamt wird in der Literatur eine Mortalität von 2–8 % angegeben, wobei hier auch bilaterale Chordotomien mit deutlich erhöhtem pulmonalem Risiko (Kuperman et al. 1971) und Patienten in sehr schlechtem präoperativen Zustand mit einbezogen wurden.

Fazit für die Praxis

Heute wird die perkutane Chordotomie nur noch in wenigen Zentren angeboten, weil die Methode von den meisten Neurochirurgen nicht mehr beherrscht wird. Das Indikationsspektrum mit unilateralen Schmerzen maligner Ursache ist stark eingeschränkt. Bei Versagen medikamentöser oder anästhesiologischer Techniken kann der wenig invasive und belastende Eingriff jedoch zu einer deutlichen Schmerzlinderung und Verbesserung der Lebensqualität führen; auch durch die dann ermöglichte Reduktion der Opiateinnahme. Die Komplikationsrate ist allerdings hoch.

Weitere neuroläsionelle Verfahren, auf die hier nicht eingegangen wurde wie die extralemniskale Traktotomie, Mittellinienmyelotomie, Mesenzephalotomie oder die Hypophysektomie gelten heute als obsolet.

2.10 Zentrale ablative Verfahren

Diese Verfahren wie die trigeminale Traktotomie (Kunc 1965; Schwarcz 1975), Mesenzephalotomie (Wycis und Spiegel 1962; Shieff und Nashold 1988) oder präfrontale Leukotomie sind heute wegen ihrer Invasivität, ihrer unsicheren Wirksamkeit und ihren neurologischen und psychologischen Nebenwirkungen zu Recht verlassen und gelten auch für die Therapie malignom-assoziierten Schmerzen als obsolet.

Auf 2 Verfahren soll allerdings etwas näher eingegangen werden, da die zugrunde liegenden pathophysiologischen Vorgänge für heutige Modulationsverfahren von Bedeutung sind.

2.10.1 Cingulotomie

Begrifflich werden die Cingulektomie (offene Resektion der vorderen 4 cm des cingulären Kortex (BA 24)) von der Cingulumotomie, der stereotaktischen Ausschaltung der subcingulären weißen Substanz (Foltz und White 1962; Turnbull 1972) und der Cingulotomie (stereotaktische kortikale und subkortikale Ausschaltung) voneinander getrennt. Die erste offene Cingulektomie wurde von Le Beau beschrieben (Le Beau 1954). Später wurden die Eingriffe stereotaktisch durchgeführt (Foltz und White 1962, Ballantine et al. 1967). Bereits früh war klar, dass dieser Eingriff eher die emotionale Komponente des Schmerzes beeinflusst. So beschreiben Foltz und White in ihrem Artikel: “Cingulotomy is thought to produce pain relief by significantly altering the patient’s emotional reaction to his or her painful situation.” Aus diesem Grund wurde die Cingulotomie auch mit anderen Eingriffen, die auf die Durchtrennung des afferenten Schmerzleitungssystems abzielten, kombiniert (Parhad 1953; Turnbull 1972).

Das Cingulum ist reziprok sowohl mit limbischen Strukturen, wie dem orbitofrontalen Kortex als auch mit extralimbischen Strukturen verbunden, die für die affektive Schmerzkomponente und das Schmerzgedächtnis eine wichtige Rolle spielen (White et al. 1960). In pathoanatomischen Untersuchungen hatte man festgestellt, dass bei den typischen präfrontalen Lobotomien der Fasciculus cinguli mit durchtrennt wurde. Entsprechend beschrieben Freeman und Watts bei einigen ihrer Patienten postinterventionell eine deutliche Schmerzreduktion (Meyer 1949;

Freeman und Watts 1946). Experimentell konnte gezeigt werden, dass Cingulotomien einen Morphinentzug positiv beeinflussen (Foltz und White 1957). In neueren funktionellen Bildgebungsstudien zeigt sich bei Patienten mit chronischen Schmerzen im anterioren Cingulum und in anderen Strukturen der Schmerzmatrix auffällige Verminderungen der grauen Substanz (May 2008; Ruscheweyh et al. 2011) und erste therapeutische Versuche mit einer Implantation von Tiefenelektroden zur Behandlung der affektiven Schmerzkomponente sind publiziert (Boccard et al. 2014).

2.10.2 Indikationen und Ergebnisse

■ Tab. 2.14 fasst die wesentlichen Studien, in denen auch das Follow-up beschrieben wurde, zusammen.

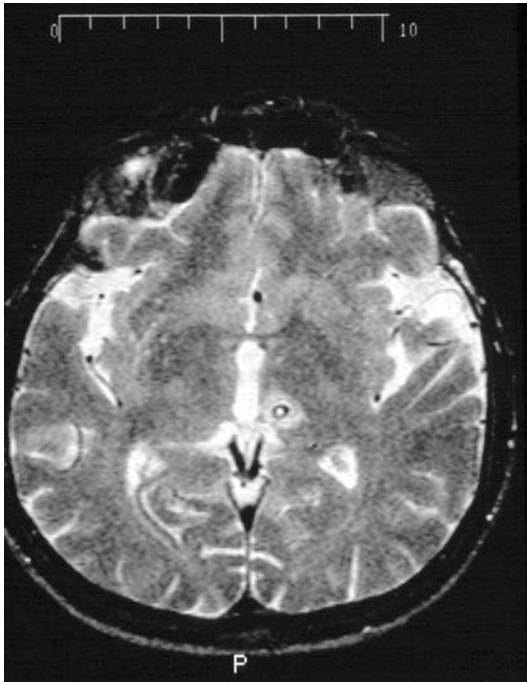
Es zeigt sich in den meisten Serien, dass etwa die Hälfte der Patienten von dem Eingriff profitiert. Häufig wurden die Eingriffe jedoch mit anderen läsionellen Eingriffen kombiniert. Offensichtlich ist, dass der Effekt im Laufe der Zeit nachlässt. Es bleibt zu prüfen, ob die Stimulation im Bereich des Cingulum zu längeren Erfolgen führt.

2.10.3 Thalamotomie

Die mediale Thalamotomie wurde entwickelt unter der Vorstellung, dass dort ebenfalls Anteile des Tractus spinothalamicus enden und dass dort Läsionen möglich sind, ohne die Somatosensorik zu beeinflussen (Bowsheer 1957; ■ Abb. 2.30). Die dichtesten Endigungen des Tractus spinothalamicus finden sich medial in den intralaminären und medialen Thalamuskernen (Nucleus centralis

■ Tab. 2.14 Ergebnisse der bilateralen Cingulotomie

Autor	Anzahl Patienten	Schmerz	Erfolg	Follow-up
Foltz & White (1962)	16	6 Patienten mit malignomassoziierten Schmerzen 10 mit Schmerzen benigner Ursache	6/10 mit benignem Schmerz; 4/5 mit malignem Schmerz	3 Monate bis 7 Jahre
Foltz & White (1968)	35	24 Patienten mit benignen Schmerz 11 mit malignen Schmerzen	18/24 mit benignem Schmerz 9/11 mit malignem Schmerz	1–8 Jahre
Broager & Olesen (1972)	17	17 Patienten mit benignen Schmerzen	9/17	3–13 Jahre
Wilson & Chang (1974)	23	4 Patienten mit benignem Schmerz 19 mit malignem Schmerz	Kein Langzeiterfolg	1–51 Monate
Hurt & Ballantine (1974)	68	36 Patienten mit benignem Schmerz, 32 mit malignem Schmerz	8/36 mit benignem Schmerz; 12/32 mit malignem Schmerz	6 Monate bis 9 Jahre bzw. 4 Tage bis 6 Jahre
Voris & Whistler (1975)	29	22 Patienten mit benignen Schmerzen; 7 mit malignen Schmerzen	15/22 mit benignem Schmerz; alle mit malignem Schmerz	1 Monat bis 1 Jahr bzw. bis 3 Jahre, allerdings teilweise kombiniert mit anderen Eingriffen
Pillay & Hasselbusch (1992)	10	8 Patienten mit malignen Schmerzen 2 Patienten mit neuropathischen Schmerzen	4/8 mit malignem Schmerz 1 Patient mit neuropathischem Schmerz	Durchschnittlich 13 Monate



■ **Abb. 2.30** CM-Thalamotomie bei Schädelbasismetastasen

lateralis; Nucleus Centré median (CM) und Nucleus parafascicularis (PF)) (Mehler et al. 1960; Boivie 1979; Mantyh 1983). Diese projizieren zum Nucleus caudatus und Putamen und diffus zum Kortex (Sadikot et al. 1990, 1992; Goldman-Rakic und Porrino 1985).

In der klinischen Praxis wurde am häufigsten der mediale Thalamus (CM-PF-Komplex) mithilfe von Radiofrequenzläsionen ausgeschaltet (Richardson 1974; Sano 1977; Niizuma et al. 1982). Der stereotaktische Zielpunkt lag in den meisten Studien 5 mm vor der hinteren Kommissur, 4 mm oberhalb der AC-PC-Linie und 8–10 mm lateral der Mittellinie. Dougherty berichtet in einer Übersicht, dass von 913 Patienten in der Literatur zumindest initial 661 (73 %) eine Schmerzreduktion erfuhren. Nach zirka einem Jahr zeigte sich vor allem bei Patienten mit nicht-malignen Schmerzen bei 25 % der Patienten ein Schmerzrezidiv (Dougherty et al. 2002). Die publizierten Serien sind allerdings sehr heterogen. Die Eingriffe werden teilweise kombiniert und das Follow-up häufig nicht spezifiziert. Jeanmonod et al. (1993) wählten einen anderen Zielpunkt (Nucleus centralis lateralis), basierend auf intraoperativen Mikroableitungen. Von 45 Patienten zeigte sich in 2/3 der Fälle eine

Schmerzreduktion von 50–100 %, 29 % waren komplett schmerzfrei. Das durchschnittliche Follow-up betrug 14 Monate (bis maximal 3 Jahre). Die Autoren berichten, dass evozierte Schmerzen besser respondieren als ein konstanter Deafferentierungsschmerz.

Literatur

Literatur zu 2.1–2.4

- Andres RH, Graupner T, Bärlocher CB, Augsburg A, Fandino J (2010) Laser-guided lumbar medial branch kryorhizotomy. *J Neurosurg Spine* 13: 341–345
- Atluri S, Datta S, Falco FJE, Lee M (2008) Systematic review of diagnostic utility and therapeutic effectiveness of thoracic facet joint denervations. *Pain Physician* 11:611–629
- Bärlocher CB, Krauss JK, Seiler RW (2003) Kryorhizotomy: an alternative technique for lumbar medial branch rhizotomy in lumbar facet syndrome. *J Neurosurg* 98:14–20
- Beaman DN, Graziano GP, Glover RA, Woitys EM, Chang V (1993) Substance P innervation of lumbar spine facet joints. *Spine* 18:1044–1049
- Birkenmaier C, Veihelmann A, Trouillier H, Hausdorf J, Devens C, Wegener B, Jansson V, von Schulze PC (2007) Percutaneous cryodenervation of lumbar facet joints: A prospective clinical trial. *Int Orthop* 31:525–530
- Birkenmaier C, Terzis A, Wegener B, Melcher C, Fottner A, Hausdorf J, Schmitt-Sody M, Jansson V (2010) The gel box - a testing device for the characterization of cryo- and radiofrequency lesions employed in interventional pain therapy. *Pain Physician* 13:263–271
- Bogduk N (1981) The mamilloaccessory ligament. Its anatomical and neurosurgical significance. *Spine* 6:162–167
- Bogduk N (1982) The clinical anatomy of the cervical dorsal rami. *Spine* 2:48–52
- Bogduk M, Long DM (1979) The anatomy of the so called articular nerves and their relationship to facet denervation in the treatment of low back pain. *J Neurosurg* 51:172–177
- Bogduk N, Long DM (1980) Percutaneous lumbar medial branch neurotomy. A modification of facet denervation. *Spine* 5:193–200
- Bogduk N, Wilson AS, Tynan W (1982) The human lumbar dorsal rami. *J Anat* 134:383–397
- Bogduk N, Macintosh J, Marsland A (1987) Technical limitations to the efficacy of radiofrequency neurotomy for spinal pain. *Neurosurgery* 20: 529–535
- Boswell MV, Colson JD, Spillane WF (2005) Therapeutic facet joint interventions. A systematic review of their role in chronic spinal pain management and complications. *Pain Physician* 8:101–114
- Boswell MV, Colson JD, Sehgal N, Dunbar E, Epter R (2007a) A systematic review of therapeutic facet joint interventions in chronic spinal pain. *Pain Physician* 10:229–253
- Boswell MV, Trescot AM, Datta S, Schultz DM, Hansen HC, Abdi S, Sehgal N, Shah RV, MD, Singh V, Benyamin RM,

- Patel VB, Buenaventura RM, Colson JD, Cordner HJ, Epter RS, Jasper JF, Dunbar EE, Atluri SL, Bowman RC, Deer TR, Swicegood JR, Staats PS, Smith HS, Burton AW, Kloth DS, Giordano J, Manchikanti L (2007b) Interventional techniques: evidence-based practice guidelines in the management of chronic spinal pain. *Pain Physician* 10: 7–111
- Callesen T, Bech K, Thorup J, Andersen J, Roikjaer O, Kehlet H (1998) Cryoanalgesia: effect on postherniorrhaphy pain. *Anesth Analg* 87:896–899
- Cheng J, Chen SL, Zimmerman N, Dalton JE, LaSalle G, Rosenquist R (2016) A new radiofrequency ablation procedure to treat sacroiliac joint pain. *Pain Physician* 19:603–615
- Chua WH, Bogduk N (1995) The surgical anatomy of thoracic facet denervation. *Acta neurochir* 136:140–144
- Datta S, Lee M, Falco FJ, Bryce DA, Hayek SM (2009) Systematic assessment of diagnostic accuracy and therapeutic utility of lumbar facet joint interventions. *Pain Physician* 12:437–460
- Dreyfuss P, Schwarzer AC, Lau P, Bogduk N (1997) Specificity of lumbar medial branch and L5 dorsal ramus blocks. *Spine* 22:895–902
- Dreyfuss P, Halbrook B, Pauza K, Joshi A, McLarty J, Bogduk N (2000) Efficacy of radiofrequency neurotomy for chronic lumbar zygapophysial joint. *Spine* 25:1270–1277
- Dwyer A, Aprill C, Bogduk N (1990) Cervical zygapophysial joint pain patterns I: A study in normal volunteers. *Spine* 15: 453–457
- Falco FJE, Manchikanti L, Datta S, Sehgal N, Geffert S, Onyewu O, Zhu J, Coubarous S, Hameed M, Ward SP, Sharma M, Hameed H, Singh V, Boswell MV (2012) An update of the effectiveness of therapeutic lumbar facet joint interventions. *Pain Physician* 15:E909–E953
- Geurts JW, van Wijk RM, Stolker RJ, Groen GJ (2001) Efficacy of radiofrequency procedures for the treatment of spinal pain: A systematic review of randomized clinical trials. *Reg Anesth Pain Med* 26:394–400
- Ghormley RK (1933) Low back pain with special reference to the articular facets with presentation of an operative procedure. *JAMA* 101:1773–1777
- Goldberg S, Gazelle GS, Solbiati L, Rittman WJ, Mueller PR (1996) Radiofrequency tissue ablation: increased lesion diameter with a perfusion electrode. *Acad Radiol* 3:636–644
- Goldwaite GE (1911) The lumbosacral articulation. An explanation of many cases of lumbago sciatica and paraplegia. *Boston Med Surg* 164:365–372
- Hamann W, Abou-Sherif S, Thompson S, Hall S (2006) Pulsed radiofrequency applied to dorsal root ganglia causes a selective increase in ATF3 in small neurons. *Eur J Pain* 10:171–176
- Haspelslagh SR, Van Suijlekom HA, Lamé IE, Kessels AG, van Kleef M, Weber WE (2006) Randomised controlled trial of cervical radiofrequency lesions as a treatment for cervicogenic headache [ISRCTN07444684]. *BMC Anesthesiol* 6:1
- Hides JA, Richardson CA, Jull GA (1996) Multifidus muscle recovery is not automatic after resolution of acute first-episode low back pain. *Spine* 21:2763–2769
- Ho KY, Hadi MA, Pasutharnchat K, Tan KH (2013) Cooled radiofrequency denervation for treatment of sacroiliac joint pain: two-year results from 20 cases. *J Pain Res* 6:505–511
- Ishikawa T, Miyagi M, Ohtori S, Aoki Y, Ozawa T, Doya H, Saito T, Moriya H, Takahashi K (2005) Characteristics of sensory DRG neurons innervating the lumbar facet joint in rats. *Eur J Spine* 14: 559–564
- Ju H, Feng Y, Yang BX, Wang J (2008) Comparison of epidural analgesia and intercostal nerve cryoanalgesia for postthoracotomy pain control. *Eur J Pain* 12:378–384
- Kapural L, Nageeb F, Kapural M, Cata JP, Narouze S, Mekhail N (2008) Cooled radiofrequency system for the treatment of chronic pain from sacroiliitis: the first case-series. *Pain Pract* 8:348–354
- Leclaire R, Fortin L, Lambert R, Bergeron YM, Rossignol M (2001) Radiofrequency facet joint denervation in the treatment of low back pain: a placebo-controlled clinical trial to assess efficacy. *Spine* 26:1411–1416
- Lord SM, Barnsley L, Bogduk N (1995) Percutaneous radiofrequency neurotomy in the treatment of cervical zygapophysial joint pain: a caution. *Neurosurgery* 36: 732–739
- Lord SM, Barnsley L, Wallis BJ, McDonald GJ, Bogduk N (1996) Percutaneous radiofrequency neurotomy for chronic cervical zygapophysial joint pain. *N Engl J Med* 335:1721–1726
- Lorentzen T (1996) A cooled needle electrode for radiofrequency tissue ablation: thermodynamic aspects of improved performance compared with conventional needle design. *Acad Radiol* 3:556–563
- Malik K, Benzon HT, Walega D Water-cooled radiofrequency: a neuroablative or neuromodulatory modality with broader applications? *Case Rep Anesthesiol* (2011) 2011: 263101. doi 0.1155/2011/263101.
- Manchikanti L, Manchikanti KN, Damron KS, Pampati V (2004) Effectiveness of cervical medial branch blocks in chronic neck pain: A prospective outcome study. *Pain Physician* 7:195–202
- Manchikanti L, Manchikanti KN, Manchukonda R, Pampati V, Cash KA (2006) Evaluation of therapeutic thoracic medial branch block effectiveness in chronic thoracic pain: A prospective outcome study with minimum 1-year follow up. *Pain Physician* 9:97–105
- Manchikanti L, Singh V, Falco FJ, Cash KM, Pampati V (2008) Effectiveness of thoracic medial branch blocks in managing chronic pain. A preliminary report of a randomized, double-blind, controlled trial: *Clinical Trial NCT 00355706*. *Pain Physician* 11:491–504
- Manzini M, Paiva WS, Araujo AS Jr (2005) Anatomical description of the facet joint innervation and its implications in the treatment of recurrent back pain. *J Neurosurg Sci* 49:143–146
- McCulloch JA, Organ LW (1977) Percutaneous radiofrequency lumbar rhizolysis (rhizotomy). *CMAJ* 116:30–32
- Nath S, Nath CA, Pettersson K (2008) Percutaneous lumbar zygapophysial (Facet) joint neurotomy using radiofrequency current, in the management of chronic low back pain: a randomized double-blind trial. *Spine* 33:1291–1298
- North RB, Kidd DH, Zahurak M, Piantadosi S (1996) Specificity of diagnostic nerve blocks: a prospective, randomized study of sciatica due to lumbosacral spine disease. *Pain* 65:77–85

Oh WS, Shim JC (2004) A randomized controlled trial of radiofrequency denervation of the ramus communicans nerve for chronic discogenic low back pain. *Clin J Pain* 20:55–60

Oudenhoven RC (1974) Articular rhizotomy. *Surg Neurol* 2:275–278

Patel N (2016) Twelve-month follow-up of a randomized trial assessing cooled radiofrequency denervation as a treatment for sacroiliac region pain. *Pain Pract* 16:154–167

Pedersen HE, Blunck CFJ, Gardner E (1956) Anatomy of lumbosacral posterior rami and meningeal branches of spinal nerves (sinuvertebral nerve). *J Bone Joint Surg* 38:377–391

Putti V (1927) New conceptions in the pathogenesis of sciatic pain. *Lancet* 2(2):53–60

Rees WS (1971) Multiple bilateral subcutaneous rhizolysis of segmental nerves in the treatment of intervertebral disc syndrome. *Ann Gen Pract* 26:126–127

Schuster GD (1982) The use of cryoanalgesia in the painful facet syndrome. *J Neurol. Orthop Surg* 3:271–274

Schwarzer AC, Aprill CN, Derby R, Fortin J, Kine G, Bogduk N (1994) The false-positive rate of uncontrolled diagnostic blocks of the lumbar zygapophysial joints. *Pain* 58:195–200

Shealy CN (1975) Percutaneous radiofrequency denervation of spinal facets: Treatment for chronic pain and sciatica. *J Neurosurg* 43:448–451

Smith FP (1970) Trans-spinal ganglionectomy for relief of intercostal pain. *J Neurosurg* 32: 574–577

Staender M, Maerz U, Tonn JC, Steude U (2005) Computerized tomography-guided kryorhizotomy in 76 patients with lumbar facet joint syndrome. *J Neurosurg Spine* 3:444–449

Stolker RJ, Vervest AC, Groen GJ (1993) Percutaneous facet denervation in chronic thoracic spinal pain. *Acta neurochir* 122:82–90

Stolker RJ, Vervest ACM, Groen GJ (1994) Parameters in electrode positioning in thoracic percutaneous facet denervation: an anatomical study. *Acta neurochir* 128:32–39

Stovner LJ, Kolstad F, Helde G (2004) Radiofrequency denervation of facet joints C2–C6 in cervicogenic headache: a randomized, double-blind study, sham controlled study. *Cephalalgia* 24:821–830

Tronnier HT, Mattmüller R, Krüger TB, Weihberger O (2016) Development and evaluation of a cooled RF-lesion electrode which yields increased lesion size and energy delivery. *Biomed Tech* 61:116

Tzaan W, Tasker R (2000) Percutaneous radiofrequency facet rhizotomy-experience with 118 procedures and reappraisal of its value. *Can J Neurol Sci* 27:125–130

Van Kleef M, Barendse GA, Kessels A, Voets HM, Weber WE, de Lange S (1999) Randomized trial of radiofrequency lumbar facet denervation for chronic low back pain. *Spine* 24:1937–1942

Van Kleef M, Vanelderen P, Cohen SP, Lataster A, Van Zundert J, Mekhail N (2010) Pain originating from the lumbar facet joints. *Pain Pract*. 10:459–469

Van Wijk RM, Geurts JW, Wynne HJ, Hammink E, Buskens E, Lousberg R, Knappe JT, Groen GJ (2005) Radiofrequency denervation of lumbar facet joints in the treatment of chronic low back pain: a randomized, double-blind, sham lesion-controlled trial. *Clin J Pain* 21:335–344

Van Zundert J, Vanelderen P, Kessels A, van Kleef M (2012) Radiofrequency treatment of facet related pain: evidence and controversies. *Curr Pain Headache Rep* 16:19–25

Yamashita T, Cavanaugh JM, Ozaktay MC, Avarnov AI, Getchell TV, King AL (1993) Effect of Substance P on mechanosensitive units of tissues around and in the lumbar facet joint. *J Clin Orthop Res* 11:205–214

Literatur zu 2.6

Abbe R (1896) Intradural section of the spinal nerves for neuralgia. *Boston Med Surg J* 135:329–335

Arbit E, Galichich JH, Burt M, Mallya K (1989) Modified open thoracic rhizotomy for treatment of intractable chest wall pain of malignant etiology. *Ann Thorac Surg* 48:820–823

Bohm E, Franksson C (1959) Coccygodynia and sacral rhizotomy. *Acta Chir Scand* 116:268–274

Burchiel KJ, Johans TJ, Ochoa J (1993) The surgical treatment of painful traumatic neuromas. *J. Neurosurg* 78:714–719

Crue BL Jr, Todd EM (1964) A simplified technique of sacral rhizotomy for pelvic pain. *J Neurosurg* 835–837

Drosos GI, Triantafilidou T, Ververidis A, Agelopoulou C, Vogiatzaki T, Kazakos K (2015) Persistent post-surgical pain and neuropathic pain after total knee replacement. *World J Orthop*. 6:528–536

Echols DH (1969) Sensory rhizotomy following operation for ruptured intervertebral disc. A review of 62 cases. *J Neurosurg* 31:335–338

Loeser JD (1972) Dorsal rhizotomy for the relief of chronic pain. *J Neurosurg* 36:745–750

Mitchell SW (1872) Injuries of nerves and their consequences. Lippincott 1872

Onofrio BM, Campa HK (1972) Evaluation of rhizotomy. Review of 12 years experience. *J. Neurosurg* 36:751–754

Osgood CP, Dujovny MD, Faille R, Abassy M (1976) Microsurgical ganglionectomy for chronic pain syndromes. *J Neurosurg* 45:113–115

Pagni CA, LaMotte M, Canavero S (1993) How frequent is anesthesia dolorosa following spinal posterior rhizotomy? A retrospective analysis of fifteen patients. *Pain* 54: 323–327

Saris SC, Silver JM, Vieira JF, Nashold BS Jr (1986) Sacrococcygeal rhizotomy for perineal pain. *Neurosurgery* 19:789–793

Scoville WB (1966) Extradural spinal sensory rhizotomy. *J Neurosurg* 25:94–95

Sindou M, Fischer G, Mansuy L (1976a) Posterior spinal rhizotomy and selective posterior rhizidiotomy. In: Krayenbühl H, Maspes PE, Sweet WH (Hrsg), *Prog Neurol Surg* 7: 201–250

Uematsu S, Udvarhelyi GB, Benson DW, Siebens AA (1974) Percutaneous radiofrequency rhizotomy. *Surg Neurol* 2:319–325

Van Kleef M, Spaans F, Dingemans W, Barends G, Floor E, Sluijter ME (1993) Effects and side-effects of a percutaneous thermal lesion of the dorsal root ganglion in patients with cervical pain syndrome. *Pain* 52:49–53

Literatur zu 2.7

Christo PJ, Mazloomdoost D (2008) Interventional pain treatments for cancer pain. *Ann NY Acad Sci* 1138:299–328

Davies DD (1993) Incidence of major complications of neurolytic coeliac plexus block. *J R Soc Med* 86:264–266

- Dogliotti AM (1931) Traitement des syndromes douloureux de la peripherie par l'alcoolisation sub-arachnoïdienne. *La Presse Méd* 67: 1249–1252.
- Doppler K (1926) Die Sympathikodiaphterese (chemische Sympathikusausschaltung) an der Arteria femoralis. *Med Klin* 22:1954–1956
- Eisenberg E, Carr DB, Chalmers FC (1995) Neurolytic celiac plexus block for treatment of cancer pain: a meta-analysis. *Anesth Analg* 80:290–295
- Gerbershagen HU (1981) Neurolysis. Subarachnoid neurolytic blockade. *Acta Anaesthesiol Belg* 32:45–57
- Haxton HA (1949) Chemical sympathectomy. *Brit Med J* 1:1026–1028
- Kappis M (1919) Sensibilität und locale Anästhesie im chirurgischen Gebiet der Bauchhöhle mit besonderer Berücksichtigung der Splanchnikanästhesie. *Beitr Klin Chir* 115:161–175
- Kelley RE, Gauthier-Smith PC (1959) Intrathecal phenol in the treatment of reflex spasms and spasticity. *Lancet* 2:1102–1105
- Kühner A, Assmus H (1975) Intrathecal application of phenol in the treatment of intractable pain. *Adv. Neurosurg* 3:256–260
- Lillemoe KD, Cameron JL, Kaufman HS, Yeo CJ, Pitt HA, Sauter PK (1993) Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer. A prospective randomized trial. *Ann Surg* 217:447–455
- Maher RM (1955) Relief of pain in intractable cancer. *Lancet* 1:18–20
- Maher RM (1957) Neurone selection in relief of pain: further experiences with intrathecal injections. *Lancet* 272:16–19
- Mandl F (1950) Aqueous solution of phenol as substitute to alcohol in sympathetic block. *J Int Coll Surg* 13:566–568
- Nathan PW (1959) Intrathecal phenol to relieve spasticity in paraplegia. *Lancet* 2:1099–1102
- Papo I, Visca A (1976) Intrathecal phenol in the treatment of pain and spasticity. *Prog Neurol Surg* 7:56–130
- Smith MC (1964) Histological findings following intrathecal injections of phenol solutions for relief of pain. *Brit J Anaesth* 36:387–405
- Stewart WA, Lourie H (1963) An experimental evaluation of the effects of subarachnoid injection of phenol-pantopaque in cats: a histological study. *J Neurosurg* 20:64–72
- Stovner J, Endresen R (1972) Intrathecal phenol for cancer pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 16:17–21
- Tronnier V, Miltner FO, Wörner U (1988) Schmerztherapie bei einem inoperablen Rezidiv eines Rektumkarzinoms. *Schmerz* 2:96–98
- Waldman SD (2001) (Hrsg) Interventional pain management, 2. Ausg, Saunders Philadelphia
- Woodham MJ, Hanna MH (1989) Paraplegia after coeliac plexus block. *Anesthesia* 44:487–489
- Bernard EJ, Nashold BS Jr, Caputi F, Moossy JJ (1987) Nucleus caudalis DREZ lesions for facial pain. *Br J Neurosurg* 1: 81–92
- Bullard DE, Nashold BS Jr (1997) The caudalis DREZ for facial pain. *Stereotact Funct Neurosurg* 68:168–174
- Chen HJ, Lu K, Yeh MC (2003) Combined dorsal root entry zone lesions and neural reconstruction for early rehabilitation of brachial plexus avulsion injury. *Acta neurochir* 87(Suppl):95–97
- Chivukula I, Tempel ZJ, Chen CJ, Shin SS, Gande AV, Moossy JJ (2015) Spinal and nucleus caudalis dorsal root entry zone lesioning for chronic pain: efficacy and outcomes. *World Neurosurg* 84: 494–504
- Cosman ER, Nashold BS Jr, Ovelman-Levitt J (1984) Theoretical aspects of radiofrequency lesions in the dorsal root entry zone lesion. *Neurosurgery* 15:945–950
- Delgado-López P, García-Salazar F, Mateo-Sierra O, Carrillo-Yagüe R, Llauredó G, López E (2003) Trigeminal nucleus caudalis dorsal root entry zone radiofrequency thermocoagulation for invalidating facial pain. *Neurocirurgia* 14:25–32
- Dieckmann G, Veras G (1984) High frequency coagulation of dorsal root entry zone lesion in patients with deafferentation pain. *Acta neurochir Suppl* 33:445–450
- Dreval ON (1993) Ultrasonic DREZ-operations for treatment of pain due to brachial plexus avulsion. *Acta neurochir* 122:76–81
- Falci S, Best L, Bayles R, Lammertse D, Starnes C (2002) Dorsal root entry zone microcoagulation for spinal cord injury-related central pain: operative intramedullary electrophysiological guidance and clinical outcome. *J Neurosurg (Spine 2)* 97: 193–200
- Friedman AH, Nashold BS Jr (1986) DREZ lesions for relief of pain related to spinal cord injury. *J Neurosurg* 65:465–469
- Friedman AH, Nashold BS Jr. Ovelmen-Levitt J (1984) Dorsal root entry zone lesions for the treatment of postherpetic neuralgia. *J Neurosurg* 60: 1258–1262
- Gorecki JP, Nashold BS Jr (1995) The Duke experience with nucleus caudalis DREZ operation. *Acta neurochir (Suppl)* 64:128–131
- Guenot M, Bullier J, Sindou M (2002) Clinical and electrophysiological expression of deafferentation pain alleviated by dorsal entry zone lesions in rats. *J Neurosurg* 97:1402–1409
- Hitchcock ER (1970) Stereotactic trigeminal tractotomy. *Ann Clin Res* 2:131–135
- Ishijima B, Shimoji K, Shimizu H, Takahashi H, Suzuki I (1988) Lesions of spinal and trigeminal dorsal root entry zone for deafferentation pain. *Appl Neurophysiol* 51:175–187
- Kandel EL, Ogleznev KJA (1987) Dreval ON. Destruction of posterior entry zone as a method for treating chronic pain in traumatic injury to the brachial plexus. *Vopr Neurochir* 6:20–27
- Kanpolat Y, Tuna H, Bozkurt M, Elhan AH (2008) Spinal and nucleus caudalis dorsal root entry zone operations for chronic pain. *Neurosurgery* 62 (ONS Suppl 1): 235–244
- Kerr FWL (1970) The fine structures of subnucleus caudalis of the trigeminal nerve. *Brain Res* 23:129–145
- Kumagi Y, Shimoji K, Honma T, Uchiyama S, Ishijima B, Hokari T, Fujioka H, Fukuda S, Ohama E (1992) Problems related to dorsal entry zone lesions. *Acta neurochir* 115: 71–78

Literatur zu 2.8

- Awad AJ, Forbes JA, Jermakowicz W, Eli IM, Blumenkopf B, Konrad P (2013) Experience with 25 years of dorsal root entry zone lesioning at a single institution. *Surg Neurol Int* 2013 May 17;4:64. doi:<https://doi.org/10.4103/2152-7806.112182>

- 2
- Lenz FA, Kwan HC, Dostrovsky JO et al (1989) Characteristics of the bursting pattern of action potentials that occurs in the thalamus of patients with central pain. *Brain Res* 496:357–360
- Levy WJ, Nutkiewicz A, Ditmore M, Watts C (1983) Laser-induced dorsal root entry zone lesions for pain control: report of three cases. *J Neurosurg* 59:884–886
- Liu M-X, Zhong J, Zhu J, Xia L, Dou N-N (2015) Treatment of postherpetic neuralgia using DREZotomy guided by spinal cord stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 93: 178–181
- Lombard MC, Nashold BS Jr, Albe-Fessard D et al (1979) Deafferentation hypersensitivity in the rat after dorsal rhizotomy: a possible animal model of chronic pain. *Pain* 6: 163–174
- Mehta S, Orenczuk K, McIntyre A, Willems G, Wolfe DL, Hsieh JT, Short C, Loh E, Teasell RW, Research Team SCIRE (2013) Neuropathic pain post spinal cord injury part 2: systematic review of dorsal root entry zone procedure. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*. 19:78–86
- Moosy JJ, Nashold BS Jr, Osborne D, Friedman A (1992) Conus medullaris nerve root avulsions. *J Neurosurg* 66:835–841
- Nashold BS (1981) Modification of DREZ lesion technique. (Letter. *J Neurosurg* 55:1012
- Nashold BS Jr, Bullitt E (1981) Dorsal root entry zone lesions to control central pain in paraplegics. *J Neurosurg* 55: 414–419
- Nashold BS Jr, El-Naggar A, Abdulhak MM, Ovelmen-Levitt J, Cosman E (1992) Trigeminal nucleus caudalis dorsal entry zone: a new surgical approach. *Stereotact Funct Neurosurg* 59:45–51
- Nashold BS Jr, Moosy J, Higgins AC, Blumenkopf MB, Friedman AH (1984) The DREZ operation. In: *Modern Technics in Surgery, Neurosurgery*, vol. 35. Futura Publishing Company, New York, S 1–17
- Nashold BS, Ost Dahl PH (1979) Dorsal entry zone lesions for pain relief. *J Neurosurg* 51:59–69
- Nashold BS Jr, El-Naggar AO, Ovelmen-Levitt J, Abdul-Hak M (1994) A new design of radiofrequency lesion electrodes for use in the caudalis nucleus DREZ operation. *J Neurosurg* 80:1116–1120
- Nashold BS Jr, El Naggar AO (1992) Dorsal root entry zone (DREZ) lesioning. In: Rengachary SS, Wilkins RH (Hrsg) *Neurosurgical Operative Atlas*, Bd 2. Williams and Wilkins, Baltimore, S 9–24
- Nashold BS Jr, Urban B, Zorub D (1976) Phantom pain relief by focal destruction of the substantia gelatinosa of Rolando. *Advances in Pain Research and Therapy Vol 1*, Bonica JJ Albe-Fessard D (Hrsg), Raven Press New York S. 960–963
- Ovelmen-Levitt J, Johnson B, Bedenbaugh P et al (1984) Dorsal root rhizotomy and avulsion in the cat: a comparison of long term effects on dorsal horn neuronal activity. *Neurosurgery* 15: 921–927
- Powers SK, Barbaro NM, Levy RL (1988) Pain Control with Laser-produced dorsal root entry zone lesions. *Appl Neurophysiol* 51:243–254
- Powers SK, Adams JE, Edwards SB, Boggan JE, Hosobuchi Y (1984) Pain relief from dorsal root entry zone lesions made with argon and carbon dioxide microsurgical lasers. *J Neurosurg* 61:841–847
- Rath SA, Braun V, Soliman N, Antoniadis G, Richter H-P (1996) Results of DREZ coagulations related to plexus lesions, spinal cord injuries and postherpetic neuralgia. *Acta neurochir* 138: 364–369
- Rinaldi PC, Young RF, Albe-Fessard D et al (1991) Spontaneous neuronal hyperactivity in the medial and intralaminar thalamic nuclei of patients with deafferentation pain. *J Neurosurg* 74:415–421
- Samii M, Bear-Henney S, Lüdemann W, Tatagiba M, Blömer U (2001) Treatment of refractory pain after brachial plexus avulsion with dorsal root entry zone lesions. *Neurosurgery* 48: 1269–1277
- Samii M, Moringlane JR (1984) Thermocoagulation of the dorsal root entry zone for the treatment of intractable pain. *Neurosurgery* 15:953–955
- Sampson JH, Cashman RE, Nasold BS, Friedman AH (1995) Dorsal root entry zone lesions for intractable pain after lesions to the conus medullaris and cauda equine. *J Neurosurg* 82:28–34
- Sandwell SE, El-Naggar AO (2011) Nucleus caudalis lesioning: Case report of chronic traumatic headache relief. *Surg Neurol Int* 2:128
- Saris SC, Iacono RP (1985) Nashold BS Jr. Dorsal entry zone lesions for post-amputation pain *J Neurosurg* 62:72–76
- Schvarcz JR (1977) Postherpetic craniofacial dysesthesiae: their management by stereotactic trigeminal tractotomy. *Acta neurochir*. 38:65–72
- Sindou M (1972) Etude de la jonction radico-médullaire postérieure: la radiculotomie postérieure sélective dans la chirurgie de la douleur. These medicale, Lyon
- Sindou M, Blondet E, Emery E, Mertens P (2005) Microsurgical lesioning in the dorsal entry zone for pain due to plexus avulsion: a prospective series of 55 patients. *J Neurosurg* 102:1018–1028
- Sindou M, Mifsud JJ, Boisson D, Goutelle A (1986a) Selective posterior rhizotomy in the dorsal root entry zone for treatment of hyperspasticity and pain in the hemiplegic upper limb. *Neurosurgery* 18:587–595
- Sindou M, Jeanmonod D (1989) Microsurgical DREZotomy for the treatment of spasticity and pain in the lower limbs. *Neurosurgery* 24:655–670
- Sindou M, Fischer G, Mansuy L (1976b) Posterior spinal rhizotomy and selective posterior rhizidiotomy. *Progr Neurol Surg* 7: 201–250
- Sindou M, Mifsud JJ, Boisson D (1986b) Selective posterior rhizidiotomy in the dorsal root entry zone for treatment of hyperspasticity and pain in the hemiplegic upper limb. *Neurosurgery* 18:587–595
- Sindou M, Mertens P, Wael M (2001) Microsurgical DREZotomy for pain due to spinal cord and/or cauda injuries: long-term results in a series of 44 patients. *Pain* 92: 159–171
- Sjöquist O (1938) Studies on pain conduction in trigeminal nerve. A contribution to the treatment of facial pain. *Acta Psychiatr Neurol Suppl* 1938(17):9–139
- Spaic M, Petkovic S, Tadic R, Minic L (1999) Drez surgery on conus medullaris (after failed implantation of vascular omental graft) for treating chronic pain due to spine (gunshot) injuries. *Acta neurochir* 141:1309–1312
- Spaic M, Markovic N, Tadic R (2002) Microsurgical DREZotomy for pain of spinal cord and cauda equine injury origin: clinical characteristics of pain and implications for surgery of 26 patients. *Acta neurochir* 144: 453–462

- Thomas DGT, Sheehy JPR (1983) Dorsal root entry zone lesions (Nashold's procedure) for pain relief following brachial plexus avulsion. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 46:924–928
- Thomas DGT, Kitchen ND (1994) Long term follow up of dorsal entry zone lesion in brachial plexus avulsion. *J Neurosurg Neurol Psychiatr* 57:737–738
- Tronnier V, Rasche D (2009a) Neurodestruktive Verfahren in der Schmerztherapie. *Schmerz* 23:531–541
- Wiegand H, Winkelmüller W (1985) Behandlung des Deafferentierungsschmerzes durch Hochfrequenzläsion der Hinterwurzeintrittszone. *Deutsch Med Wschr* 110:216–220
- Young JN, Nashold BS Jr., Cosman ER (1989) A new insulated caudalis nucleus DREZ electrode. *J Neurosurg* 70:283–284
- Young RF (1990) Clinical experience with radiofrequency and laser DREZ lesions. *J Neurosurg* 72:715–720
- Hodge CJ Jr, Apkarian AV (1990) The spinothalamic tract. *Crit Rev Neurobiol* 5:363–397
- Ischia S, Ischia A, Luzzani A, Toscano D, Steele A (1985) Results up to death in the treatment of persistent cervico-thoracic (Pancoast) and thoracic malignant pain by unilateral percutaneous cervical cordotomy. *Pain* 21:339–355
- Ischia S, Luzzani A, Ischia A, Maffezzoli G (1984a) Bilateral percutaneous cervical cordotomy: immediate and long-term results in 36 patients with neoplastic disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47:141–147
- Ischia S, Luzzani A, Ischia A, Magon F, Toscano D (1984b) Subarachnoid neurolytic block (L5–S1) and unilateral percutaneous cervical cordotomy in the treatment of pain secondary to pelvic malignant disease. *Pain* 20:139–149
- Ischia S, Luzzani A, Ischia A, Pacini L (1984c) Role of unilateral percutaneous cervical cordotomy in the treatment of neoplastic vertebral pain. *Pain* 19:123–131
- Jack TM, Lloyd JW (1983) Long-term efficacy of surgical cordotomy in intractable non-malignant pain. *Ann R Coll Surg Engl* 65:97–102
- Jackson MB, Pounder D, Price C, Matthews MW, Neville E (1999) Percutaneous cervical cordotomy for the control of pain in patients with pleural mesothelioma. *Thorax* 54:238–241
- Kanpolat Y, Deda H, Akyar S, Bilgic S (1989) CT-guided percutaneous cordotomy. *Acta neurochir. (Suppl)* 46:67–68
- Kanpolat Y, Akyar S, Caglar S, Unlü A, Bilgic S (1993) CT-guided percutaneous selective cordotomy. *Acta neurochir* 123:92–97
- Kanpolat Y, Akyar S, Caglar S (1995) Diametral measurements of the upper spinal cord for stereotactic pain procedures. Experimental and clinical study. *Surg Neurol* 43:478–483
- Krieger AJ, Rosomoff HL (1974) Sleep-induced apnea. 1. A respiratory and autonomic dysfunction syndrome following bilateral percutaneous cervical cordotomy. *J Neurosurg* 40:168–180
- Kuperman AS, Fernandez RB, Rosomoff HL (1971) The potential hazard of oxygen after bilateral cordotomy. *Chest* 59:232–235
- Lahuerta J, Bowsher D, Lipton S, Buxton PH (1994) Percutaneous cervical cordotomy: a review of 181 operations on 146 patients with a study on the location of pain fibers in the C2 –spinal cord segment of 29 cases. *J Neurosurg* 80:975–985
- Lahuerta L, Lipton S, Wells JCD (1985) Percutaneous cervical cordotomy and complications in a recent series of 100 patients. *Ann R Coll Surg Engl* 67:41–44
- Lin PM, Gildenberg PL, Polakoff PP (1966) An anterior approach to percutaneous lower cervical cordotomy. *J Neurosurg* 25:553–560
- Lorenz R, Grumme T, Herrmann HD, Pallese H, Steude U, Zierski J (1975) Percutaneous cordotomy. *Adv Neurosurg* 3:178–185
- Lorenz R (1976) Methods of percutaneous spinothalamic tract section. *Adv Neurosurg* 3:123–154
- Mullan S, Harper PK, Hekmatpanah H, Torres H, Dobbin G (1963) Percutaneous interruption of spinal pain tracts by means of a strontium needle. *J Neurosurg* 20:931–939

Literatur zu 2.9

- Amano K, Kawamura H, Tanikawa T, Kawabatake H, Iseki H, Iwata Y, Taira T (1991) Bilateral versus unilateral percutaneous high cervical cordotomy as a surgical method of pain relief. *Acta Neurochir Suppl* 52:143–145
- Batzdorf U, Weingarten SM (1970) Percutaneous cordotomy. A simplified approach to the management of intractable pain. *Californ Med* 112:21–26
- Bowsher D (1976) Role of the reticular formation in response to noxious stimulation. *Pain* 2:361–378
- Braun W, Demirel T (1982) Einführung in die Schmerzchirurgie. Stuttgart, Hippokrates Verlag 1982:81–84
- Brown-Sequard E (1850) De la transmission des impressions sensitives dans la moelle épinière. *C R Hebd Seanc Acad Sci Paris* 1:700–701
- Cloward RB (1964) Cervical cordotomy by the anterior approach. Technique and advantages. *J Neurosurg* 21:19–25
- Crue BL, Todd EM, Carregal EJA (1968) Posterior approach for high cervical percutaneous radiofrequency cordotomy. *Confin Neurol* 30:41–52
- Fenstermaker RA, Sternau LL, Takaoka Y (1995) CT-assisted percutaneous anterior cordotomy: technical note. *Surg Neurol* 43:147–149
- Foerster O (1913) Vorderseitenstrangdurchschneidung zur Beseitigung von Schmerzen. *Berl. Klin Wochenschr* 50:1499
- Foerster O, Gagel O (1932) Die Vorderseitenstrangdurchschneidung beim Menschen. Eine klinisch-pathologisch-anatomische Studie. *Z ges Neurol Psychiat* 138:1–92
- Fox JL, Green AC (1969) Electrical resistance in percutaneous cordotomy. *Acta Neurochir* 20:53–58
- Gildenberg PL, Zanes C, Flitter M, Lin PM, Lautsch EV, Truex RC (1969) Impedance measuring device for detection of penetration of the spinal cord in anterior percutaneous cordotomy: Technical note. *J Neurosurg* 30:87–92
- Hamby WB (1954) A modified technique for spinothalamic cordotomy. *J Neurosurg* 11:378–385

- Poletti CB (1988) Open cordotomy and medullary tractotomy. In: Schmidek HH, Sweet WH (Hrsg) *Operative Neurosurgical Techniques, Indications, Methods, and Results*. Grune & Stratton, Orlando, S 1557–1571
- Raslan AM (2008) Percutaneous computed tomography-guided radiofrequency ablation of upper spinal cord pain pathways for cancer-related pain. *Neurosurgery* 62(3 Suppl 1):226–234
- Rosomoff HL, Carroll F, Brown J, Sheptak P (1965) Percutaneous radiofrequency cervical cordotomy: technique. *J Neurosurg* 23:639–644
- Rosomoff HL (1969) Bilateral percutaneous cervical radiofrequency cordotomy. *J Neurosurg* 31:41–46
- Rosomoff HL (1974) Percutaneous radiofrequency cervical cordotomy for intractable pain. *Advances in Neurology* 4:683–688
- Schüller A (1910) Über operative Durchtrennung der Rückenmarksstränge (Chordotomie). *Wien Med Wschr* 60:2291–2296
- Schwartz HG (1962) High cervical cordotomy. *Technique and Results*. *Clin Neurosurg* 8:282–293
- Schwartz HG (1967) High cervical cordotomy. *J Neurosurg* 26:452–455
- Sindou M, Jeanmonod D, Mertens P (1990) Ablative neurosurgical procedures for the treatment of chronic pain. *Neurophysiol Clin* 20: 399–423
- Spiller WG (1905) The location within the spinal cord of the fibers for temperature and pain sensations. *J Nerv Ment Dis* 32:318–320
- Spiller WG, Martin E (1912) The treatment of persistent pain of organic reason in the lower part of the body by division of the anterolateral column of the spinal cord. *JAMA* 58:1489–1490
- Taren JA, Davis R, Cosby EC (1969) Target physiologic corroboration in stereotactic cervical cordotomy. *J Neurosurg* 30: 569–584
- Tasker RR, Organ LW (1973) Percutaneous cordotomy: physiological identification of target site. *Confin Neurol* 35:110–117
- Tenicela R, Rosomoff HL, Feist J, Safar P (1968) Pulmonary function following percutaneous cervical cordotomy. *Anesthesiology* 29:7–16
- Tomycz L, Forbes J, Ladner T, Kahn E, Maris A, Neimat J, Konrad P (2014) Open thoracic cordotomy as a treatment option for severe, debilitating pain. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 75:126–132
- Tronnier V, Rasche D (2009b) Neurodestruktive Verfahren in der Schmerztherapie. *Schmerz* 23:531–541
- Wepsic JG (1976) Complications of percutaneous cordotomy for pain. *Clin Neurosurg* 23:454–464
- Boivie J (1979) An anatomical reinvestigation of the termination of the spinothalamic tract in the monkey. *J Comp Neurol* 186:343–369
- Bowsher D (1957) Termination of the central pain pathway in man: the conscious appreciation of pain. *Brain* 80:606–622
- Broager B, Olesen K (1972) Psychosurgery in sixty-three cases of open cingulectomy and fourteen cases of prehypothalamic cryolesion. In: Hitchcock E, Laitinen L, Vaernet K (Hrsg) *Psychosurgery*. Charles Thomas, Springfield, IL, S 253–257
- Dougherty PM, Lee J-I, Dimitriou T, Lenz FA (2002) Medial thalamotomy. In: Burchiel KJ (Hrsg). *Surgical management of pain*, Thieme Verlag, S 795–802
- Foltz EL, White LE Jr (1957) Experimental cingulotomy and modification of morphine withdrawal. *J Neurosurg* 14:655–670
- Foltz EL, White LE Jr (1962) Pain "relief" by frontal cingulotomy. *J Neurosurg* 19:89–100
- Foltz EL, White LE (1968) The role of rostral cingulotomy in pain relief. *Int J Neurol* 6:353–373
- Freeman W, Watts JW (1946) Pain of organic disease relieved by prefrontal lobotomy. *Lancet* 1:953–955
- Goldman-Rakic PS, Porrino LJ (1985) The primate mediodorsal (MD) nucleus and its projection to the frontal lobe. *J Comp Neurol* 242:535–560
- Hurt RW, Ballantine HT Jr (1974) Stereotactic anterior cingulate lesions for persistent pain: a report on 68 cases. *Clin Neurosurg* 21:334–351
- Jeanmonod D, Magnin M, Morel A (1993) Thalamus and neurogenic pain: physiological, anatomical and clinical data. *Neuroreport* 4: 475–478
- Kunc Z (1965) Treatment of essential neuralgia of the 9th nerve by selective tractotomy. *J Neurosurg* 23:494–500
- Le Beau J (1954) Anterior cingulectomy in man. *J Neurosurg* 11:268–276
- Mantyh PW (1983) The spinothalamic tract in the primate: a re-examination using wheatgerm agglutinin conjugated to horseradish peroxidase. *Neuroscience* 9:847–862
- May A (2008) Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain* 137:7–15
- Mehler WR, Feferman ME, Nauta WJ (1960) Ascending axon degeneration following anterolateral cordotomy. An experimental study in the monkey. *Brain* 83:718–750
- Meyer M (1949) A study of efferent connexions of the frontal lobe in the human brain after leucotomy. *Brain* 72:265–296
- Niizuma H, Kwak R, Ikeda S, Ohyama H, Suzuki J, Saso S (1982) Follow-up results of centromedian thalamotomy for central pain. *Appl Neurophysiol* 45:324–325
- Parhad MB (1953) Bilateral cingulo-tractotomy. *J Neurosurg* 10:483–489
- Pillay PK, Hassenbusch SJ (1992) Bilateral MRI-guided stereotactic cingulotomy for intractable pain. *Stereotact Funct Neurosurg* 59:33–38
- Richardson DE (1974) Thalamotomy for intractable pain. *Acta neurochir Suppl* 21:77–88
- Ruscheweyh R, Deppe M, Lohmann H, Stehling C, Flöel A, Ringelstein EB, Knecht S (2011) Pain is associated with regional grey matter reduction in the general population. *Pain* 152:904–911

Literatur zu 2.10

- Ballantine HT Jr, Cassidy WL, Flanagan NB, Marino R Jr (1967) Stereotaxic anterior cingulotomy for neuropsychiatric illness and intractable pain. *J Neurosurg* 26:488–495
- Boccard SG, Pereira EA, Moir L, Van Hartevelt TJ, Kringelbach ML, FitzGerald JJ, Baker IW, Green AL, Aziz TZ (2014) Deep brain stimulation of the anterior cingulate cortex: targeting the affective component of chronic pain. *Neuroreport* 25:83–88

- Sadikot AF, Parent A, François C (1990) The centre médian and parafascicular thalamic nuclei project respectively to the sensorimotor and associative-limbic striatal territories in the squirrel monkey. *Brain Res* 510: 161–165
- Sadikot AF, Parent A, Smith Y, Bolam JP (1992) Efferent connections of the centromedian and parafascicular thalamic nuclei in the squirrel monkey: a light and electron microscopic study of the thalamostriatal projection in relation to striatal heterogeneity. *J Comp Neurol* 320:228–242
- Sano K (1977) Intralaminar thalamotomy (thalamolaminotomy) and postero-medial hypothalamotomy in the treatment of intractable pain. *Progr. Neurol Surg* 8:50–103
- Shieff C, Nashold BS Jr (1988) Thalamic pain and stereotactic mesencephalotomy. *Acta Neurochir Suppl* 42:239–242
- Schvarcz JR (1975) Stereotactic trigeminal tractotomy. *Confin Neurol* 37:73–77
- Turnbull IM (1972) Bilateral cingulotomy combined with thalamotomy or mesencephalic tractotomy for pain. *Surg Gynecol Obstet* 134:958–962
- Voris HC, Whisler WW (1975) Results of stereotaxic surgery for intractable pain. *Confin Neurol* 37:86–96
- White JC, Sweet WH, Hackett TP (1960) Radiofrequency leucotomy for relief of pain: coagulation of medial frontal white fibers in stages by means of inlying electrodes. *Arch Neurol* 2: 317–330
- Wilson DH, Chang AE (1974) Bilateral anterior cingulotomy for the relief of intractable pain. Report of 23 patients. *Confin Neurol* 36:61–68
- Wycis HT, Spiegel EA (1962) Long-range results in the treatment of intractable pain by stereotaxic midbrain surgery. *J Neurosurg* 19:101–107

Neurostimulationsverfahren

3.1 Periphere Nervenstimulation (PNS) – 75

- 3.1.1 Einleitung – 75
- 3.1.2 Technik und Ausführung – 75
- 3.1.3 Indikationen und Ergebnisse – 76
- 3.1.4 Komplikationen – 77
- 3.1.5 Tipps und Tricks – 77

3.2 Transkutane Nervenstimulation (TENS) – 81

3.3 Perkutane elektrische Nervenstimulation (PENS) – 81

3.4 Periphere Feldstimulation (PFNS), insbesondere Okzipitalnervenstimulation – 83

- 3.4.1 Einleitung – 83
- 3.4.2 Technik und Ausführung – 83
- 3.4.3 Tipps und Tricks – 85
- 3.4.4 Indikationen und Ergebnisse – 85
- 3.4.5 Komplikationen – 87

3.5 „Konventionelle“ epidurale Rückenmarkstimulation (spinal cord stimulation – SCS) – 87

- 3.5.1 Einleitung – 87
- 3.5.2 Indikationen und Ergebnisse – 89

3.6 Andere Formen der Rückenmarkstimulation – 99

- 3.6.1 Einleitung – 99
- 3.6.2 Indikationen und Ergebnisse – 100
- 3.6.3 Technik und Ausführung – 103
- 3.6.4 Komplikationen – 103

3.7 Dorsal-root-ganglion-Stimulation – 108

- 3.7.1 Einleitung – 108
- 3.7.2 Technik und Ausführung – 108
- 3.7.3 Tipps und Tricks – 108
- 3.7.4 Indikation und Ergebnisse – 109

3.8 Gepulste Radiofrequenzbehandlung – 110

- 3.8.1 Einleitung – 110
- 3.8.2 Indikationen und Ergebnisse – 110
- 3.8.3 Technik und Ausführung – 111

3.9 Tiefenhirnstimulation (Deep brain stimulation – DBS) bei neuropathischen Schmerzen – 111

- 3.9.1 Einleitung – 111
- 3.9.2 Technik und Ausführung – 116
- 3.9.3 Tipps und Tricks – 119
- 3.9.4 Indikationen und Ergebnisse – 120
- 3.9.5 Komplikationen – 120

3.10 Tiefe Hirnstimulation bei chronischem Cluster-Kopfschmerz – 129

- 3.10.1 Einleitung – 129
- 3.10.2 Technik und Ausführung – 131
- 3.10.3 Indikationen und Ergebnisse – 131
- 3.10.4 Tipps und Tricks – 133

3.11 Motorkortex-Stimulation (MCS) – 133

- 3.11.1 Einleitung – 133
- 3.11.2 Technik und Ausführung – 134
- 3.11.3 Tipps und Tricks – 136
- 3.11.4 Indikationen und Ergebnisse – 137

Literatur – 140

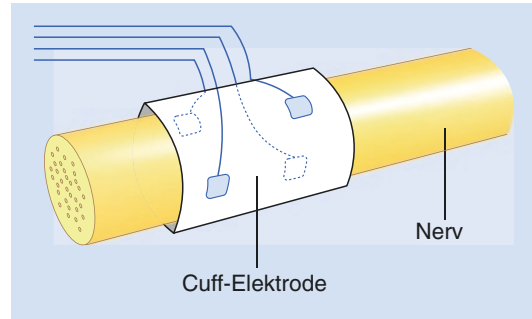
3.1 · Periphere Nervenstimulation (PNS)

Neuromodulatorische oder neuroaugmentive Eingriffe (Veränderung der Funktion durch elektrische Stimulation oder gezielte Medikamentenapplikation) haben in der letzten Hälfte des vorigen Jahrhunderts die bis dahin durchgeführten läsionellen Verfahren weitgehend abgelöst. Insbesondere die Reversibilität der Eingriffe, der Schwerpunkt auf der Modulation und nicht Zerstörung der Nervenfunktion und ein besseres Verständnis chronischer Schmerzen auf peripherer und zentraler Ebene haben diese Eingriffe besonders attraktiv gemacht. Neue Stimulationsverfahren (nicht-invasive oder invasive) und die Veränderung der Stimulationsparameter in den letzten 5–10 Jahren sind hinzugekommen.

3.1 Periphere Nervenstimulation (PNS)

3.1.1 Einleitung

Neuropathische Schmerzen entstehen nach Läsionen des somatosensorischen peripheren oder zentralen Nervensystems. 1965 wurde durch Melzack und Wall die sogenannte Gate-Control-Theorie entwickelt, die postulierte, dass durch die Stimulation myelinisierter A- β -Fasern die Weiterleitung nozizeptiver Impulse auf der Segmentebene des Rückenmarks zum Gehirn blockiert werden kann (Melzack und Wall 1965). Klinisch wurden bereits wenig später Elektroden an peripheren Nerven, zunächst im Selbstversuch, offen oder perkutan platziert (Wall und Sweet 1967; Sweet und Wepsic 1968). Damalige Indikationen waren vor allem das Failed-back-surgery-Syndrom und periphere Nervenläsionen (CRPS II), insbesondere der unteren Extremität. Man glaubte, dass eine periphere Stimulation im Bereich des N. ischiadicus Schmerzen lindern könne, nachdem tierexperimentell nachgewiesen werden konnte, dass eine pathologische Hyperaktivität in der sensiblen Hinterwurzel bzw. von Spinothalamicusneuronen im Rückenmark durch eine Stimulation am peripheren Nerven unterdrückt werden konnte (Chung et al. 1984; Igelzi und Nyquist 1979; Wall und Gutnick 1974). In der Anfangszeit wurden Cuff-Elektroden um die betroffenen Nerven geschlungen oder die Nerven an Plattenelektroden fixiert, was allerdings zu erheblichen Narbenbildungen und deutlich erschwerten Revisionsoperationen führte (Gybel



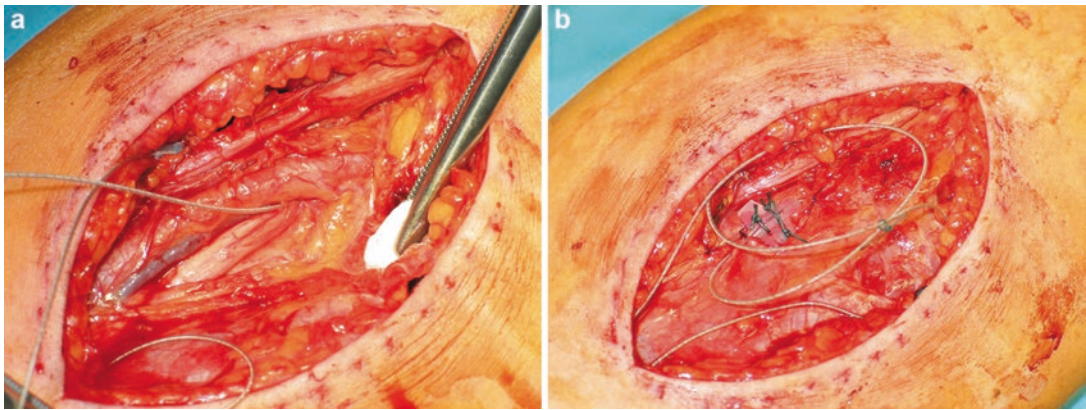
■ Abb. 3.1 Multi-Kontakt-Cuff-Elektrode

und Kuypers 1987; Nashold et al. 1982; Urban und Nashold 1982; ■ Abb. 3.1).

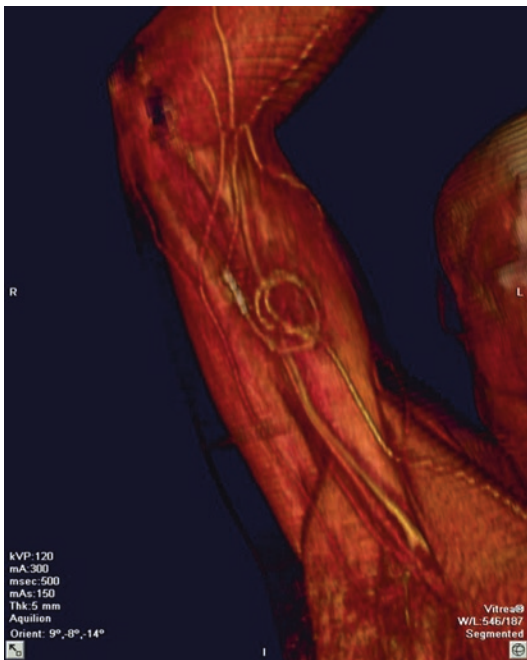
Heute wird die PNS vor allem zur Stimulation des N. occipitalis maior bei verschiedenen Kopfschmerzformen (chronische Migräne, Okzipitalisneuralgie, chronischer Cluster-Kopfschmerz u. a), bei Postherniotomieschmerzen und nach Verletzungen größerer Nerven (Nn. medianus, ulnaris, peroneus) angewandt (Buschmann und Oppel 1999; Monti 2004). Man unterscheidet 2 Techniken: Die direkte sub-epineurale Implantation am Nerven (■ Abb. 3.2) und die perkutane Implantation in der Nähe der Nerven (► Abschn. 3.4). Es existieren keine kontrollierten Studien (außer bei den verschiedenen Kopfschmerzformen) zu dieser Therapieform, lediglich retrospektive Fallserien, in denen unterschiedliche Erfolge berichtet werden. Nebenwirkungen der PNS sind motorische (Mit)Stimulation bei gemischten Nerven, das Risiko von Elektrodenmigrationen und -brüchen oder der Extensionskabel, insbesondere, wenn die Elektroden über Gelenke geleitet werden müssen. Ein weiteres Risiko sind Hauterosionen über Elektroden oder Extensionskabel.

3.1.2 Technik und Ausführung

Die Technik der direkten Nervenstimulation entspricht den Techniken der peripheren Nerven Chirurgie. Die Elektrode muss proximal der Läsion platziert werden. Eine präoperative Testblockade des Nerven an der Stelle der geplanten Implantation ist ein guter Prädiktor. Das Epineurium sollte sparsam gespalten werden und eine vierpolige Stabelektrode von distal nach proximal über einige Zentimeter eingeführt werden. Danach erfolgt der Verschluss und eine



■ **Abb. 3.2a,b** a Subepineurale Platzierung einer Stäbchenelektrode im Bereich des N. medianus; b Fixierung der Elektrode und subkutane Schlaufenbildung



■ **Abb. 3.3** CT-Angiographie-Rekonstruktion mit indirekter Darstellung einer Medianus-PNS. Mit freundlicher Genehmigung von Dr. D. Klase

vorsichtige Fixierung der Elektrode am Epineurium. Wichtig ist, dass die Elektrode(n) im subkutanen Gewebe in eine oder zwei Schlaufen gelegt werden, damit eine mögliche Traktion durch Gelenkbewegungen kompensiert wird (■ Abb. 3.3). Nach Möglichkeit sollte zwischen Elektrode und dem Impulsgeber maximal ein Gelenk liegen. Bei Infrapatellarisneuropathie kann der Impulsgeber direkt subkutan im Bereich des Oberschenkels implantiert werden.

3.1.3 Indikationen und Ergebnisse

Das erste kommerziell erhältliche System wurde bereits vor der Beschreibung der Gate-Control-Theorie von Shelden bei 3 Patienten mit Trigeminusschmerzen 1962 implantiert. Hierbei wurden bipolare Elektroden im Bereich des N. mandibularis platziert und mit einer Frequenz von über 10 kHz stimuliert. 1 der 3 Patienten gab noch eine signifikante Besserung nach 2,5 Jahren an (Shelden 1966). Die erste größere Serie wurde von Long publiziert (Long 1976). Ohne Angabe eines Follow-ups beschreibt er seine Ergebnisse wie in ■ Tab. 3.1 dargestellt.

Der mangelnde Erfolg bei der Ischiadicusstimulation lag daran, dass es sich bei den meisten Patienten um Patienten mit einem Failed-Back-Surgery-Syndrom gehandelt hat und die Stimulation distal der Läsion erfolgte. In einer Parallelpublikation (Campbell und Long 1976) werden Nachbeobachtungszeiträume zwischen 3 und 16 Monaten angegeben. Long et al. (1981) haben ihre 10-Jahres-Daten dann später nochmals zusammengefasst (■ Tab. 3.2).

In der Serie von Sweet (1976) wurde untersucht, ob ein Lidocainblock ein sinnvoller Prädiktor ist oder nicht. Es zeigten sich bei den 52 Patienten die Ergebnisse in ■ Tab. 3.3.

In verschiedenen Studien (Waisbrod et al. 1985; Weiner 2003) zeigte sich außerdem, dass Schmerzen nach Nervenreplantationen in der Regel schlecht beeinflusst wurden. Interessant ist eine relativ aktuelle belgische Publikation. Die Autoren untersuchten 5 von 11 Patienten nach, die in den 70er- und 80er-Jahren erfolgreich stimuliert

■ **Tab. 3.1** Klinische Erfahrungen von Long 1976

Stimulierter Nerv	Anzahl Patienten	Komplette Schmerzreduktion	Partielle Schmerzreduktion	Kein Erfolg
Plexus brachialis	10	8	1	1
N. ulnaris	7	7	0	0
N. medianus	2	1	0	1
N. peronäus	1	1	0	0
N. ischiadicus	17	0	6	11

wurden (Kupers et al. 2011). Das Follow-up betrug zwischen 18 und 29 Jahren. Ein Patient war zwischenzeitlich verstorben, ein Patient verweigerte die Teilnahme an der Studie, bei den übrigen war nach Versagen der Hardware zwischenzeitlich ein SCS-System implantiert wurden. Bei den untersuchten Patienten war dreimal der N. ulnaris stimuliert und 2-mal der N. medianus mit anhaltenden Erfolg stimuliert worden.

2 spezielle Indikationen der peripheren Nervenstimulation sollen erwähnt werden. Die **Stimulation des Ganglion sphenopalatinum** wurde zunächst in kleineren Serien beim Cluster-Kopfschmerz und der Migräne eingesetzt (Ansarinia et al. 2010; Tepper et al. 2009). Insbesondere zur Behandlung des Cluster-Kopfschmerzes basierte die Idee auf einer Beeinflussung parasympathischer Fasern, um neben den autonomen Begleitsymptomen möglicherweise auch den Schmerz zu beeinflussen. Inzwischen hat eine kontrollierte Studie den schmerzlindernden Effekt nachgewiesen (Schoenen et al. 2013). Langzeitergebnisse über 24 Monate liegen inzwischen vor (Barloese et al. 2016; Jürgens et al. 2016). Ähnliche pathophysiologische Grundlagen gelten für die Stimulation des N. vagus. Hier existieren allerdings bislang nur experimentelle Studien (Kirchner et al. 2000) und kleine Fallserien mit implantierten Elektroden. Ob die transkutane Stimulation des N. vagus wirklich erfolgversprechend ist, muss noch gezeigt werden (Hord et al. 2003; Mausek 2005).

3.1.4 Komplikationen

Eine häufige, die Therapie einschränkende Nebenwirkung ist die Kostimulation motorischer Fasern die zu Muskelkontraktionen führt (Long 1976),

außerdem lokale Schmerzen und in der Anfangszeit mit den Cuff-Elektroden Narbenneurome oder lokale Verwachsungen (Nielson et al. 1976; Picaza et al. 1978).

3.1.5 Tipps und Tricks

- Eine möglichst atraumatische operative Darstellung des betroffenen Nervs proximal der ursprünglichen Läsion ist notwendig.
- Lokale Blockaden sind genauso wie TENS unsichere Prädiktoren für einen Erfolg oder Misserfolg einer PNS.
- Die knappe Eröffnung des Subepineuriums und das Verschieben einer Stabelektrode von distal nach proximal erfolgt vor der Fixierung der Elektrode am Epineurium.
- Maximal ein Gelenk sollte sich zwischen Elektrode und Impulsgeber befinden.
- Durch Testung sollten sich die geeigneten Parameter finden, um eine rein sensible Stimulation zu erzeugen.
- In der Regel ist keine Dauerstimulation erforderlich.

Fazit für die Praxis

- Die PNS ist gut geeignet für Patienten mit CRPS II.
- Die Elektroden müssen proximal der Läsion platziert werden können.
- Für das CRPS I gibt es heute bessere Alternativen (SCS oder DRG Stimulation).
- Inzwischen ist das Verfahren der direkten Stimulation durch die subkutane periphere Feldstimulation (PFNS), insbesondere, wenn kleinere Nerven (N. infrapatellaris, N. inguinalis etc.) betroffen sind, weitgehend abgelöst worden.

Tab. 3.2 Literaturübersicht der direkten peripheren Nervenstimulation

Autor	Anzahl Patienten	Indikation	Ergebnisse	Follow-up	Kommentar
Campbell und Long 1976	33	Plexus Brachialis 7	3 schlecht, 1 gut, 1 mäßig	12–44 Monate	Impulsbreite 200 µs, unterschiedliche Frequenzen und Intensitäten
		Medianus 2	1 sehr gut, 1 technischer Fehler (Allergie)	8–10 Monate	
		Ulnaris 5	5 sehr gut	12–68 Monate	
		Ischiadicus 19	15 schlecht, 4 mäßig	9–54 Monate	
Sweet 1976	69	Traumatisches CRPS II 31 Stumpf/Phantom 6 iatrogenes CRPS II 10 Postzoster-Neuralgie 5 iatrogenes Nervenwurzel-Trauma 5 Trigeminusneuropathie 4 unterschiedliche 8	Beste Resultate bei Stimulation des N. superficialis radialis (rein sensorisch!), schlechteste Ergebnisse mit N. ischiadicus		Lidocainblock nicht sinnvoll als Prädiktor, temporärer Erfolg wegen möglicher Narbenbildung
Picaza et al. 1975	23	Plexus 1	Gut	6–20 Monate	RF-System der Fa. Medtronic (Myelostat); 8 Patienten nutzten Frequenz <10 Hz, 10 Patienten 10–50 Hz, 2 Patienten 50–120 Hz; 3 stimulierten subthreshold, 3 treshold und 15 supratreshold; 10 kontinuierlich und 10 periodisch
		Ulnaris 7	6 gut bis sehr gut, 1 mäßig		
		Occipitalis 2	2 gut		
		Peronäus 1	Gut		
		Ischiadicus 11	4 gut, Rest mäßig bis schlecht		
		Pudendus+obturator 1	Schlecht		
Picaza et al. 1977/78	37/59	Plexus 2	Beide schlecht (<25 % Besserung)	Alle mehr als 12 Monate	37 von 59 mit einer Nachbeobachtung von mehr als einem Jahr; präoperative Austestung mit TENS
		Ulnaris 7	4 (>75 %), 1 50–75 %, 1 25–50 %, 1 <25 %		
		Occipitalis 6	2 >75 %, 1 50–75 %, 225–50 %, 1 <25 %		
		Femoralis 4	1 50–75 %, 3 <25 %		
		Ulnaris +Ischiadicus 2	1 25–50 %, 1 <25 %		
		Peronäus und ischiadicus 2	1 50–75 %, 1 <25 %		

Law et al. 1980	22	CRPS II (posttraumatisch)	13 „erfolgreich“	9–88 Monate	Langzeituntersuchung der 1976 publizierten Patienten
Long et al. 1981	33	CRPS II	7 von 8 sehr gut	1–3 Jahre	
		Plexusstimulation	2 von 7 sehr gut		
		Ischiadicus	2 von 19 sehr gut		
Nashold et al. 1982	35	Ischiadicus 17	31 % erfolgreich	4–9 Jahre	
		Medianus 11 Ulnaris 6	52,6 % erfolgreich		
		Ulnaris und Medianus 1			
Waisbrod et al. 1985	19	Ischiadicus 4	3 sehr gut, 1 schlecht	Durchschnittlich 11,5 Monate (4–29)	Elektrophysiologie (SSEP, EMG), repetitive Blocks, perkutane Teststimulation mit 1 HZ
		Femorialis 3	1 sehr gut, 1 gut		
		Medianus 3	2 sehr gut, 1 schlecht		
		Tibialis posterior 2	2 gut		
		Peronäus 2	1 gut, 1 schlecht		
		Ulnaris 2	2 sehr gut		
		Femorialis lateralis 1	1 sehr gut		
Strege et al. 1994	24	Occipitalis 1	1 sehr gut	Mindestens 12 Monate	Resume-Elektrode und X-TREL (Medtronic)
		Intercostalis 1	1 sehr gut		
		Ulnaris 15 Medianus 4	18 gut bis sehr gut		
		Radialis superficialis 2 Radialis 2 Plexus brachialis 1	6 Versager (3 davon bereits in der Testphase)		
		CRPS I (30)	19 mehr als 50 % Besserung		
Hassenbusch et al. 1996	30/32			1–4 Jahre	Resume-Elektrode (Medtronic); präoperative Teststimulation für 2–4 Tage, teilweise wurde 2. Elektrode implantiert

(Fortsetzung)

Tab. 3.2 (Fortsetzung)						
Autor	Anzahl Patienten	Indikation	Ergebnisse	Follow-up	Kommentar	
Buschmann und Oppel 1999	52	CRPS II, Phantomschmerz	82 % gut	3,2 Jahre	Subepineural	
Eisenberg et al. 2004	46	Ischiadicus 10	8 gut, 2 schlecht	3–16 Jahre	Cuff-Elektrode (Avery) Resume und Symmix (Medtronic)	
		Femoralis 10	6 gut, 4 schlecht			
		Tibialis posterior 4	4 gut			
		Peronäus 4	2 gut, 2 schlecht			
		Femoris lateralis 2	2 gut			
		Medianus 6	4 gut, 2 schlecht			
		Ulnaris 4	4 gut			
		Radialis 2	2 gut			
Kupers et al. 2011	5/11	Intercostalis 3	3 gut	18–29 Jahre	Multimodales Assessment der PNS-Wirkung mit QST, LEP und PET	
		Occipitalis 1	1 gut			
		Ulnaris 3 Medianus 2	Alle sehr gut			

Tab. 3.3 Erfahrung von Sweet (1976) über den prädiktiven Wert von präoperativen Nervenblocks

Kein Besserung Block, keine Besserung Stimulation	5
Keine Besserung Block, Besserung Stimulation	1
Besserung Block, temporäre Besserung Stimulation	8
Besserung Block, anhaltende Besserung Stimulation	13
Besserung Block, kein Effekt der Stimulation	25

3.2 Transkutane Nervenstimulation (TENS)

Auf die anatomischen und physiologischen Grundlagen der transkutanen Nervenstimulation mit ihren zahlreichen Varianten soll hier nicht näher eingegangen werden. Die Ergebnisse sind für verschiedene Schmerzsyndrome und die jeweils angewandte Technik sehr unterschiedlich (► Kap. 7). Während in einem Cochrane-Review eine Überlegenheit der TENS gegenüber Sham-Stimulation bei akuten Schmerzen beschrieben wurde, gibt es für chronische Schmerzen bislang keine eindeutigen Ergebnisse (Johnson et al. 2015). Für die Behandlung des chronischen Rückenschmerzes konnte in einer Metaanalyse aus dem Jahre 2002 (Brosseau et al. 2002) keine Empfehlung für oder gegen den Einsatz von TENS ausgesprochen werden. Rubinsky beschreibt in seinem Evidenz-basierten Review (Rubinsky und Miyasaki 2010), dass 2 Studien (Klasse 1 – Studien mit hoher Evidenz) keinen Effekt beim chronischen Rückenschmerz zeigten (Deyo et al. 1990; Warke et al. 2006), 2 Studien (Klasse 2) fanden allenfalls einen moderaten Effekt (Marchand et al. 1993, Tulgar et al. 1991) während eine weitere „Klasse-2“-Studie ebenfalls keinen Effekt für TENS und Sham-TENS nachweisen konnte (Al-Smadi et al. 2003). Für die diabetische Polyneuropathie liegen 2 Studien vor, die einen moderaten Effekt der TENS gegenüber Sham-TENS belegten (Kumar und Marshall 1997; Forst et al. 2003). Cruccu fasst das Ergebnis in den europäischen Leitlinien wie folgt zusammen: „Zusammenfassend kann man feststellen, dass die konventionelle Hochfrequenz-TENS wahrscheinlich besser wirkt als

Placebo (Level C), aber schlechter wirkt als die akupunkturähnliche TENS oder andere Stimulationsverfahren (Level B)“ (Cruccu et al. 2007).

3.3 Perkutane elektrische Nervenstimulation (PENS)

Die perkutane elektrische Nervenstimulation (PENS) soll an dieser Stelle erwähnt werden, da aktuell eine Reihe von kommerziell erhältlichen Geräten auf den Markt kommen, die sich dieses Wirkprinzips bedienen. Bei der PENS werden Akupunkturnadeln gezielt in Dermatome oder Myotome gestochen, um dort periphere Afferenzen zu erregen (Ghonomie et al. 1999a). Dabei handelt es sich nicht um die typischen Akupunkturlinien der traditionellen chinesischen Medizin (TCM). An diese Nadeln kann man Strom mit unterschiedlichen Frequenzen anlegen (Ghonomie et al. 1999b). Zur Therapie des Rückenschmerzes wirken alternierende Frequenzen von 15 und 30 Hz besser als eine 4-Hertz- oder 100-Hz-Stimulation. Gerade für den chronischen Rückenschmerz konnte in randomisierten Studien ein klinischer Effekt nachgewiesen werden (Ghonomie et al. 1999a; Weiner et al. 2003). In der Studie von Weiner wurde eine aktive PENS-Therapie mit Physiotherapie mit einer Sham-PENS- und Physiotherapie verglichen. Nach 3 Monaten war die kombinierte PENS/Physiotherapie der alleinigen Physiotherapie signifikant überlegen. In der ersten Studie von Ghonomie wurde PENS mit TENS und einem Flexion-Extensionsprogramm in einer randomisierten Studie verglichen. In dieser Studie wurde mit 4 Hertz und einer Impulsbreite von 0,5 ms stimuliert. Die VAS der Patienten (n=60) nach PENS betrug im Durchschnitt 3,4, während Sham-PENS und TENS mit 5,5 bzw. 5,6 deutlich schlechter abschnitten. Nach dem Übungsprogramm gaben die Patienten einen VAS-Score von 6,4 an. Jede Behandlung wurde 3-mal täglich für jeweils 3 Wochen angewandt.

Ähnliche Ergebnisse wurden für die diabetische Neuropathie (Hamza et al. 2000) und andere neuropathische Schmerzen (Raphael et al. 2011; Rossi et al. 2016) publiziert.

Eine weitere Kombination zwischen einer PNS und einem PFNS-System stellt der sogenannte StimRouter™ (Bioness Inc., Valencia, USA) dar. Es handelt sich hier um eine implantierbare Elektrode



■ **Abb. 3.4** Subkutane Elektrode des Bioness-Systems (mit freundlicher Genehmigung Produktkatalog StimRouter™, Bioness Inc.)

■ **Abb. 3.5** StimRouter Radiofrequenzstimulator (mit freundlicher Genehmigung Produktkatalog StimRouter™, Bioness Inc.)



■ **Abb. 3.6** Externer Impulspulstransmitter (mit freundlicher Genehmigung Produktkatalog Stim Router™, Bioness Inc.)

mit einem Stimulationsende (■ Abb. 3.4; ■ Abb. 3.5). Diese wird an einen peripheren Nerv oder zumindest in die Nähe perkutan über einen kleinen Hautschnitt platziert.

Das Receiverende wird subkutan platziert. Ein externes Radiofrequenzsystem (EPT – external pulse transmitter; ■ Abb. 3.6) übermittelt über eine aufklebbares Elektrodenpflaster die entsprechenden Parästhesie-erzeugenden Impulse (■ Abb. 3.7).

Mit dem Handprogrammiergerät, kann der EPT mit unterschiedlichen Programmen eingestellt werden. Das System ist unter bestimmten Voraussetzungen MR-konditional, abhängig von der spezifischen Absorptionsrate (SAR) und dem Abstand von der Bohrung des Magneten.

In einer prospektiven randomisierten doppelt-verblindeten Studie wurde das Implantat an 94 Patienten getestet (Deer et al. 2016). Nach 3 Monaten lag die Response Rate (NRS-Absenkung mindestens 30 %, keine Änderung der



■ **Abb. 3.7** Applizierter RF-Stimulator im Bereich der Extremität (mit freundlicher Genehmigung Produktkatalog Stim Router™, Bioness Inc.)

Analgetikaeinnahme, BPI und Quality of Life SF 12v2) in der Stimulationsgruppe bei 38 % und bei der Kontrollgruppe (sham) bei 10 % ($p=0,0048$). Die Nebenwirkungen bestanden überwiegend in lokalen Hautirritationen. Eine Bewertung des



■ Abb. 3.8 Pajunk MultiStim Sensor (Produktbroschüre)

Implantats kann sicherlich erst erfolgen, wenn klinische Daten nach mindestens 24 Monaten publiziert sind.

Ein vergleichbares nicht invasives Verfahren ist der sogenannte Pajunk MultiStim Sensor (Johnson und Goebel 2016; ■ Abb. 3.8). Ein ursprünglich für die Nervendetektion entwickeltes Stimulationsgerät (z. B. für einen Plexusblock) wurde hierfür verwendet. Mithilfe von Niederfrequenzströmen (1–2 Hertz) und variabel einstellbaren Rechteckimpulsen und Stimulationsintervallen werden gezielt sensible Nerven stimuliert. 13 von 21 Patienten mit CRPS II (Pudendusneuralgie, Ulnarisneuropathie und Postthorakotomieschmerz) zeigten initial Erfolg. Lediglich 5 Patienten konnten nach 3,5 Jahren nachuntersucht und befragt werden. Diese zeigten mindestens eine 2-Punkt Verbesserung (max. 3 und 4 Punkte bei 2 Patienten) auf der visuellen Analogskala. Dies kann daher sicherlich nur als Pilotstudie gewertet werden. Eine randomisierte Studie ist nun geplant (Johnson et al. 2016).

3.4 Periphere Feldstimulation (PFNS), insbesondere Okzipitalnervenstimulation

3.4.1 Einleitung

Die subkutane Nervenstimulation oder Feldstimulation ist eine in den letzten Jahren entwickelte Technik. Bereits 1982 wurden erste Versuche mit der perkutanen Nervenstimulation durch Urban und Nashold unternommen (Urban und Nashold 1982). Allerdings konnte sich das Verfahren gegenüber der

direkten PNS und insbesondere der SCS zum damaligen Zeitpunkt nicht durchsetzen. Einen Durchbruch erzielten dann Weiner und Reed 1999 mit der perkutanen Implantation zur Therapie der Okzipitalneuralgie (Weiner und Reed 1999). Dies führte rasch dazu, dass andere Indikationen im Gesichtsbereich wie die Trigemini-neuropathie (Johnson und Burchiel 2004) und postzosterische Schmerzen (Dunteman 2002, Upadhyay et al. 2010) mithilfe der peripheren subkutanen Stimulation behandelt wurden. Auch Beobachtungen zu anderen Körperregionen wie die Leiste bei Postherniotomieschmerzen (Stinson et al. 2001), Thorax- und Rückenschmerzen (Mitchell et al. 2016) sind in retrospektiven Fallserien oder Einzelfallberichten publiziert worden. Für die verschiedenen Kopfschmerzformen gibt es wissenschaftlich begründete Arbeiten, retrospektive und prospektive Untersuchungen (Burns et al. 2008; Saper et al. 2011; Serra und Marchioretto 2012, Silberstein et al. 2012), sowie Leitlinienempfehlungen (Jürgens et al. 2011). Allerdings existieren noch keine standardisierten Implantations- und Stimulationsprotokolle. Im Gegensatz zur PNS und SCS werden bei der PFNS (peripheral nerve field stimulation) Elektroden dort implantiert, wo sich der Schmerz Dermatombezogen äußert. Durch die subkutane Elektrodenlage werden primäre Afferenzen stimuliert, die dann zum jeweiligen Rückenmarksegment projizieren (■ Abb. 3.9).

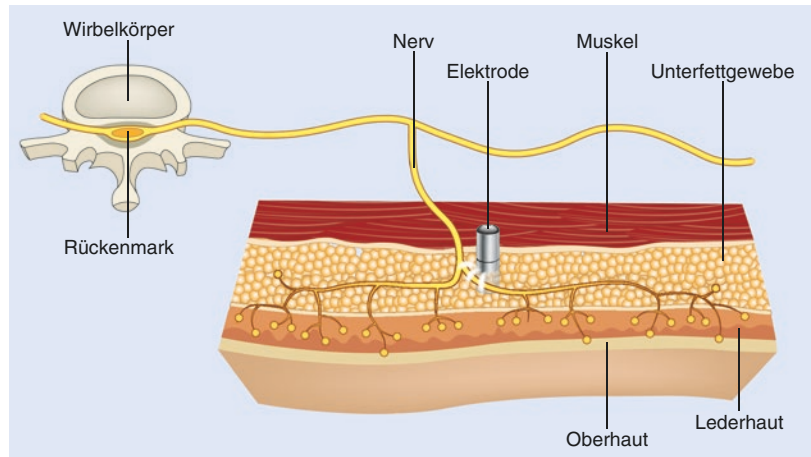
Zunächst wurde die PFNS „fälschlicherweise“, als invasive TENS bezeichnet. Inzwischen konnten experimentelle Studien zeigen, dass sich der Mechanismus der PFNS von der TENS unterscheidet (Matsuo et al. 2014; Vera-Portocarrero et al. 2013). Experimentelle, auf mathematischen Modellen beruhende Arbeiten, die sich mit der Elektrodenanordnung, Polung und einem möglichen Cross-talk zwischen zwei Elektroden beschäftigen, sind ebenfalls publiziert (Falco et al. 2009; Morch et al. 2014; Frahm et al. 2016).

Die PFNS bei Kopfschmerzsyndromen und Gesichtsschmerzen wird in ► Kap. 6 abgehandelt.

3.4.2 Technik und Ausführung

Der Eingriff kann in Lokalanästhesie durchgeführt werden. Momentan werden noch die gängigen Elektrodenmodelle für die epidurale Rückenmarkstimulation benutzt, die ein hohes Migrationsrisiko haben. Allerdings wird von verschiedenen Firmen an neuen Elektrodenmodellen

Abb. 3.9 Positionierung der Elektrode im subkutanen Fettgewebe epifaszial, um die peripheren Afferenzen zu stimulieren



gearbeitet, die kleine Verankerungsmechanismen aufweisen.

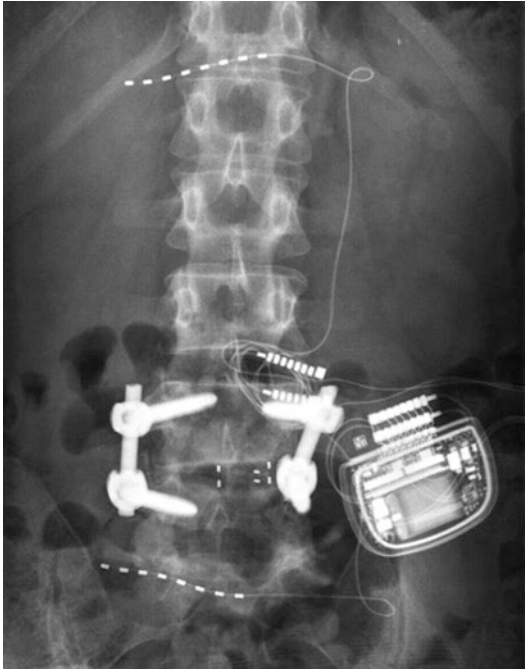
Wichtig ist die exakte Platzierung der Elektroden im subkutanen Gewebe. Zum einen, um die peripheren Afferenzen sicher zu erreichen und zum anderen, um eine Erosion der Elektroden durch die Haut zu verhindern. Abhängig von der Schmerzlokalisierung und der Größe des Schmerzareals, werden 1 oder 2 Elektroden implantiert. Hilfreich ist, vor dem Eingriff auf der Haut des Patienten das schmerzhafte Areal zu markieren und die Elektrode in die Mitte dieses Areals zu implantieren. Je kleiner das schmerzhafte Areal ist, umso erfolgreicher ist die Therapie. Winkelmüller empfiehlt bei einem Areal von ungefähr der Größe eines Handtellers eine Elektrode zu nutzen. Ist das Areal größer sollten 2 oder mehrere Elektroden implantiert werden (Winkelmüller et al. 2016). Gewöhnlich werden heutzutage für den Nacken und Rückenbereich 8-polige oder 4-polige Elektroden mit großem Abstand zwischen den Polkontakten gewählt. Bei der Stimulation einzelner Nerven (z. B. N. supraorbitalis) können auch 4-polige Elektroden mit konventionellem Abstand benutzt werden. Es empfiehlt sich, vorher die Tuohynadel entsprechend den anatomischen Gegebenheiten zurecht zu biegen. Dort, wo die Haut punktiert wurde, wird anschließend ein ca. 5 mm großer Hautschnitt ausgeführt, um die Elektrode an der darunterliegenden Faszie zu verankern. Von diesem Schnitt aus kann man die Elektrode dann ebenfalls mit einer Extension ausleiten und austesten. Andere Autoren nutzen zuerst eine Extra-Testelektrode, die später durch eine permanente Elektrode ersetzt wird (Paicius et al. 2007).



Abb. 3.10 Direkte Stimulation des N. saphenus und subkutane Infrapatellarisstimulation (Pfeil). Aus Tronnier 2013

Insbesondere Anästhesisten nutzen gerne den intraoperativen Ultraschall zur Nervenlokalisierung (Ilfeld et al. 2016, 2017).

Es empfiehlt sich, die Elektrodenlage im Röntgenbild zu dokumentieren, wobei man hier Standardeinstellungen berücksichtigen sollte (Abb. 3.10).



■ **Abb. 3.11** Zwei PFNS-Elektroden zur Behandlung des Rückenschmerzes bei Failed-back-surgery-syndrom

Die Programmierung ist im Nacken/Rückenbereich in der Regel monopolar mit einem oder mehreren Negativkontakten (Kathoden), die zum Impulsgenerator (Anode) verschaltet werden (■ Abb. 3.11). Die Stimulationsparameter werden individuell angepasst. Gewöhnlich werden weite Impulsbreiten (150–450 μ s) und höhere Intensitäten benötigt, sodass überwiegend wiederaufladbare Impulsgeneratoren implantiert werden müssen. Die Frequenz liegt im Bereich von 5–80 Hz (Winkelmüller et al. 2016).

3.4.3 Tipps und Tricks

- Es muss eine strenge Patientenselektion erfolgen, unter Beachtung der umschriebenen Schmerzausdehnung.
- Eingriff unter sterilen Kautelen (OP-Bereich mit Laminar-Airflow).
- Einzeichnen des Schmerzareals, insbesondere im Nacken- und Rückenbereich, aber auch beim N. infrapatellaris oder N. ilioinguinalis).
- Vorbiegen der Tuohynadel entsprechend den anatomischen Gegebenheiten.
- Gute Fixierung der Elektrode.
- Röntgen unter Standardbedingungen, um auch kleinere Dislokationen zu erkennen.

3.4.4 Indikationen und Ergebnisse

Einzelberichte und kleine Serien ($n < 10$) sind für neuropathische Schmerzen im Gesichts- (Feletti et al. 2013, Johnson und Burchiel 2004) (► Kap. 6) und im Leistenbereich bei chronischem Leisten- und Postthorakotomieschmerz oder Postthorakotomieschmerzen publiziert (Stinson et al. 2001; Rosendal et al. 2013; Rauchwerger et al. 2008; Al Tamimi et al. 2008; Barolat 2011; Mironer und Monroe 2013; Lepski et al. 2013; Theodosiasis et al. 2010; Mitchell et al. 2016). In der Studie von Mitchell wurden 20 Patienten subkutan implantiert und getestet. 17 Patienten konnten 12 Monate nachbeobachtet werden. Die Patienten hatten vor der Implantation durchschnittlich 7,75 Punkte auf der numerischen „Pain-Rating-Skala“ und 2,25 Punkte 12 Monate postoperativ. 1 Patient profitierte nicht von der Stimulation, 1 Patient wurde vor Ablauf von 12 Monaten explantiert wegen Schmerzen im Impulsgeberbereich und 1 Patient wegen wiederholter Infektionen trotz guter Schmerzkupierung. Die meisten Patienten litten an posttraumatischen Schmerzen (Arbeitsunfälle u. a.), nur 3 an neuropathischen thorakalen Schmerzen.

Die ersten Versuche, den axialen Rückenschmerz mithilfe subkutaner Elektroden zu behandeln, stammen von Paicius und Kollegen (2007). In dieser Arbeit werden die Resultate von 6 Patienten berichtet. Obwohl im Titel von Langzeitresultaten gesprochen wird, ist das Follow-up dieser Patienten nicht explizit genannt (■ Tab. 3.4).

In der Arbeit von McRoberts wurden 4 verschiedene Stimulationstechniken (Sham-Stimulation, Niederfrequenzstimulation, unterschwellige und Standardstimulation) eingesetzt (McRoberts et al. 2013). Von 44 in dieser Multicenterstudie eingeschlossenen Patienten erhielten 32 Patienten eine Teststimulation, 23 wurden mit einem Permanentsystem implantiert. Letztlich profitierten nach 1 Jahr etwa die Hälfte der Patienten hinsichtlich einer Schmerzreduktion und Verbesserung von Lebensqualitätsparametern (SF-36).

Eine „Hybrid“-Stimulation mit einem SCS-System zur Therapie der Beinschmerzen beim FBSS und einer PFNS zur Behandlung der Rückenschmerzen wurde von Mironer et al. (2011), Hamm-Faber et al. (2015) und Van Gorp et al. (2016) publiziert. In der Studie von Mironer wurden 20 Patienten mit einem SCS-System und einer PFNS versorgt (Mironer et al. 2011). Sie konnten

Tab. 3.4 Literaturübersicht über die subkutane Feldstimulation und die Hybridstimulation (PFNS und SCS)

Autor	Anzahl Patienten	Indikation	Ergebnis	Follow-up	Kommentar
Paicuis et al. 2007	6	Chronischer Rückenschmerz, 5 von 6 Patienten mit vorausgegangenen Operationen	Besserung um mindestens 2 Punkte auf der VAS, teilweise bis zu acht Punkten	?	Teststimulation, 50 % Schmerzreduktion erforderlich, mehrere Lokalisationen, 4-polige und 8-polige Elektroden, typischerweise Stimulation um 30 Hz
Verrills et al. 2009	13/14	12 Patienten mit FBSS	Besserung um mehr als 4 Punkte auf der VAS bei 11 von 13 Patienten	12 Monate	8-polige Elektroden
Sator-Katzenschlager et al. 2010	111	37 Patienten mit FBSS 29 Patienten mit Rückenschmerzen 15 Patienten mit Nackenschmerzen 12 Patienten mit Postzosterischer Neuralgie	Alle besser als 50 % auf der VAS	3 Monate	Sehr heterogenes Krankengut, kurzes Follow-up; 13 % Dislokation 5 % Elektrodenbruch 6 % Infektion
Verrills et al. 2011	100	Verschiedene Diagnosen	Rückgang von ca. 4 Punkten auf der 11-teiligen NRS	8,1 (1-23) Monate	Heterogenes Krankengut; prospektive Studie
Yakovlev et al. 2011	18	FBSS („postlaminectomy“)	Mehr als 50 % Schmerzreduktion	12 Monate	
McRoberts et al. 2013	23/32	Chronischer Rückenschmerz	Nach 1 Jahr > 50 % Schmerzreduktion mit Verumstimulation	12 Monate	Vergleich subthreshold-, Niederfrequenz-, Sham- und Verumstimulation
Kloimstein et al. 2014	105/118	Chronischer Rückenschmerz	Reduktion um ca. 3,5 auf der VAS	6 Monate	Prospektiv, multicenter, allerdings nach 6 Monaten nur noch 74 evaluiert; insgesamt n=65 Hybrid und n=45 PFNS allein; Bewertung mit Oswestry, BDI und SF-12
Mironer et al. 2011	20 und 20	FBSS	79 % der Patienten bevorzugten Kombination aus PFNS und SCS		2-teilige prospektive Studie mit einem Hybridsystem
Hamm-Faber et al. 2015	10/11	FBSS	Signifikante Besserung des Beinschmerzes durch SCS und signifikante Besserung des Rückenschmerzes durch PFNS nach 12 Monaten bei 9 von 10 Patienten	46 Monate	Hybridsystem (Octad für SCS; QuadPlus für PFNS). 4 Patienten entwickelten neue Schmerzen (ISG oder durch fortschreitende Degeneration)
Van Gorp et al. 2016	52	FBSS	43 % mit PFNS zeigten Schmerzreduktion über 50 % im Rücken versus 4 % ohne PFNS		Randomisierte Studie mit PFNS als Add-On

entscheiden, welche Kombination (SCS oder PFNS alleine oder SCS mit PFNS) sie bevorzugten. Weitere Patienten testeten, ob eine Kombinationsbehandlung mit der SCS als Anode und der PFNS als Kathode geschaltet (und vice versa) eine bessere Schmerzreduktion ergab als eines der beiden Systeme alleine. Knapp 80 % der Patienten entschieden sich für eine Kombination. Eine entsprechende Kathoden-/Anoden-Kombination erzeugte eine größere Abdeckung des Rückens. In der Studie von Van Gorp wurde bei Patienten, die bereits ein SCS-System erhalten hatten zusätzlich eine PFNS implantiert, wenn die Schmerzreduktion im Rücken unter 50 % lag (Van Gorp et al. 2016). Danach wurden sie randomisiert (PFNS On versus PFNS Off) und nach 3 Monaten evaluiert. Es zeigten sich über 40 % der Patienten mit einer PFNS zufrieden, während lediglich 4 % ohne PFNS eine Schmerzreduktion im Rücken über 50 % angaben.

Für die Behandlung chronischer Iliosakralschmerzen liegen ebenfalls erste erfolgreiche Fallberichte vor (Guentchev et al. 2015; Chakraborty et al. 2016), kontrollierte Studien existieren jedoch noch nicht.

Ähnliches gilt für Fallberichte bei Patienten mit postzosterischen Schmerzen (Kouroukli et al. 2009; Zibly et al. 2014). Hier ist allerdings anzumerken, dass die Stimulation lediglich im allodynischen Areal und nicht im anästhetischen Areal erfolgversprechend sein kann, da zumindest ein Teil der primären Afferenzen noch erhalten sein muss.

Fallberichte oder kleine Serien mit erfolgreicher Therapie viszeraler Schmerzen durch eine schmerz-projektionsbezogene PFNS (unter anderem chronische Pankreatitis) wurden publiziert (Khan et al. 2005; Paicius et al. 2006; Barolat 2011; Goroszeniuk und Khan 2011).

3.4.5 Komplikationen

Das Risiko der Elektrodendislokationen oder von Elektrodenbrüchen ist noch relativ hoch (ca. 15 %). Verbesserungen des Elektrodendesigns sind dringend erforderlich.

Fazit für die Praxis

Es handelt sich hierbei um ein minimal-invasives Verfahren, das bei CRPS II und zur Behandlung chronischer Nacken- und Rückenschmerzen erfolgreich ist. Trotz der relativ einfachen Implantation

sollten strenge Kriterien bei der Patientenselektion und eine sorgfältige Operationstechnik angewandt werden. Problematisch ist das Risiko von Elektrodennmigration, Elektrodenbruch und Hauterosionen. Dies kann sicherlich durch ein verbessertes Elektrodendesign reduziert werden. Langzeitstudien über 12 Monate sind dringend erforderlich.

3.5 „Konventionelle“ epidurale Rückenmarkstimulation (spinal cord stimulation – SCS)

3.5.1 Einleitung

Obwohl das Verfahren der „konventionellen“ (im Gegensatz zur epiduralen Stimulation mit neuen Parametern) oder „tonischen“ (Stimulation typischerweise mit 50–80 Hz) epiduralen Rückenmarkstimulation bereits seit fast 50 Jahren zur Anwendung kommt, sind erst in den letzten Jahren aussagekräftige Studien publiziert worden, die zu bestimmten Indikationen Evidenz-basierte Daten liefern und damit Empfehlungsgrade ermöglichen. Bereits 2003 wurde eine deutsche Expertenempfehlung zur Neuromodulation publiziert (Harke et al. 2003), die aufgrund der damals schlechten Studienlage nur das Niveau einer S1-Leitlinie erreicht hat. 2010 wurde eine S3-Leitlinie entwickelt (Tronnier et al. 2011), die aktuell überarbeitet wurde.

Es existieren nur wenige experimentelle Studien zur Wirkungsweise der SCS und ihrer Beeinflussung somatosensorischer Funktionen, insbesondere von Schmerzen. In den 70er- und 80er-Jahren wurde eine Reihe von Studien an narkotisierten Tieren durchgeführt, bei denen akute Schmerzreize gesetzt wurden. Später wurden tierexperimentelle Studien mit kompletten oder partiellen Nervenläsionen beschrieben. Diese Studien gaben Hinweise auf spinale und supraspinale Wirkmechanismen; unsicher ist aber, ob diese Tiermodelle den chronischen Schmerz beim Menschen mit all seinen Facetten widerspiegeln. Man geht davon aus, dass der Wirkmechanismus der SCS nur entfaltet werden kann, wenn die Hinterstränge des Rückenmarks intakt oder weitgehend intakt sind. Die Initiierung von Kribbelparästhesien im betroffenen schmerzhaften Areal ist Grundvoraussetzung für einen schmerzlindernden Effekt. Deshalb sind verblindete randomisierte Studien mit der „konventionellen“ SCS bislang nicht möglich, sodass auf andere

Studiendesigns zurückgegriffen werden muss (optionale Crossover-Studien, Studien mit und ohne SCS zuzüglich der Basistherapie, in der Regel „best medical treatment“ oder „conventional medical treatment“). Das Verständnis der Wirkungsweise ist allerdings entscheidend für die konsequente klinische und technische Weiterentwicklung der Therapie.

Tierexperimentelle Daten

Die ersten tierexperimentellen Studien wurden bei intaktem nozizeptiven System ausgeführt und spiegelten die „humane“ Wirklichkeit chronischer Schmerzen nicht wieder (Handwerker et al. 1975; Shetter und Atkinson 1977; Dubuisson 1989). Erst Mitte der 90er-Jahre wurden Tiermodelle neuropathischer Schmerzen genutzt (Bennett und Xie 1988; Seltzer et al. 1990). Nach Läsionen peripherer Nerven, zum Beispiel des N. ischiadicus, entwickelt ein Teil der Tiere eine taktile Allodynie bzw. sensible Hypersensitivität, messbar mit von-Frey-Filamenten. Diese Hypersensitivität kann durch SCS beeinflusst werden, wobei der Effekt die eigentliche Stimulationsdauer typischerweise überdauert. Da das Phänomen der taktilen Allodynie eine Funktion von A β -Fasern ist und zusätzlich die Schwelle der frühen Phase des Flexorreflexes durch die SCS erhöht wird, kann von einer Beeinflussung von A β -Fasern durch die SCS ausgegangen werden (Meyerson et al. 1995). Weiter konnte gezeigt werden, dass die durch eine partielle Nervenläsion entstandene gesteigerte Spontanfeuerungsrate und Feuerungsrate auf evozierte Stimuli von Hinterhornneuronen durch SCS supprimiert werden kann (Guan et al. 2010; Yaknitsa et al. 1999). Dies bedeutet, dass die SCS sowohl die Hyperexzitabilität von WDR-Neuronen und gleichzeitig die taktile Hypersensitivität (Allodynie) reduziert. Auch die Langzeitpotenzierung (LTP – long-term potentiation) durch wiederholte C-Faser Stimulation konnte durch SCS reduziert werden (Wallin et al. 2003). Mikrodialyseuntersuchungen im Hinterhorn des Rückenmarks von Ratten zeigten, dass Tiere mit einer taktilen Allodynie dort verminderte GABA-Konzentrationen aufwiesen. Bei SCS-Respondern stiegen die GABA-Spiegel wieder an, mit gleichzeitiger Normalisierung der Schmerzschwellen (Duggan und Foong 1985; Stiller et al. 1996; Cui et al. 1996; Janssen et al. 2012). Ähnliche Veränderungen sind für Adenosin, Acetylcholin und Serotonin beschrieben (Cui et al. 1997b; Linderorth

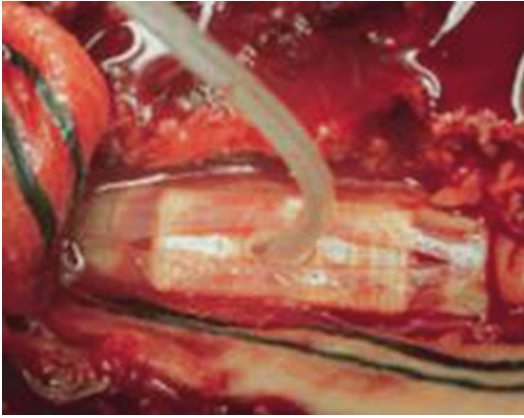
et al. 1992; Schechtmann et al. 2008; Song et al. 2008; 2009; 2011), während die Glutamatkonzentration durch eine präsynaptische GABA-Hemmung eher sinkt (Cui et al. 1997a).

Humanexperimentelle Daten

Bereits frühzeitig konnte beobachtet werden, dass akute nozizeptive Schmerzen nicht durch SCS unterdrückt werden (Nashold und Friedman 1972). In klinisch experimentellen Untersuchungen mit Patienten konnte eine Veränderung des nozizeptiven Flexorreflexes unter SCS beobachtet werden (Garcia-Larrea et al. 1989; Lindblom und Meyerson 1975). Ein Anstieg der Schwellenwerte mechanischer Schmerzreize im betroffenen Areal konnte durch quantitativ sensorische Testungen belegt werden (Kemler et al. 2001; Rasche et al. 2006). Es konnte bei Patienten mit CRPS I gezeigt werden, dass durch SCS die Allodynie beseitigt oder reduziert werden kann (Harke et al. 2005). Weiterhin zeigten Studien von Lind et al. (2004, 2008), dass Patienten von einer kombinierten SCS und intrathekalen GABA-Gabe (Baclofen) profitierten.

Supraspinale Einflüsse wurden bereits in den 70er-Jahren postuliert (Bantli et al. 1975). So konnten Saadé und Mitarbeiter zeigen, dass auch nach Transsektion unterhalb des Stimulationsorts eine Schmerzreduktion tierexperimentell auftrat. Dies sprach für eine zusätzlich orthodrome Aktivierung der aufsteigenden Hinterstränge (Saadé et al. 1985, 1986; El-Khoury et al. 2002; Barchini et al. 2012). Die Gruppe um Linderorth konnte schließlich zeigen, dass es durch die SCS zu einer Aktivierung sogenannter Off-Zellen in der rostro-ventralen Medulla kommt, die zu einer Inhibition der Weiterleitung nozizeptiver Signale führt (Song et al. 2013).

Bei Patienten zeigte sich in funktionellen bildgebenden Untersuchungen eine reduzierte kortikale Erregbarkeit und eine Deaktivierung Schmerz-verarbeitender subkortikaler Areale (Rasche et al. 2005; Schlaier et al. 2007; Moens et al. 2012; Nagamachi et al. 2006; Kishima et al. 2010), wobei die Ergebnisse nicht völlig einheitlich sind. Problematisch ist die gleichzeitige Erzeugung wahrnehmbarer Parästhesien. Daher sollten diese Untersuchungen dringend mit den neuen „parästhesiefreien“ Stimulationsparametern wiederholt werden, um den zentralen Wirkmechanismus besser zu verstehen.



■ **Abb. 3.12** Subdurale Anlage einer SCS-Sonde über eine Laminektomie. Aus Tronnier et al. 2013

Nach der Formulierung der Gate-Control-Theorie im Jahre 1965 wurde das erste Rückenmarkstimulationssystem bereits 1967 implantiert. Damals erfolgte die Implantation intradural mit einer Plattenelektrode über eine Laminektomie (Shealy et al. 1967a, b; ■ Abb. 3.12)

Heute werden ca. 40.000 Geräte (inklusive Impulsgeberaustausch) pro Jahr implantiert. Die mit den Implantaten verbundenen hohen Kosten sind nur bei richtiger Indikationsstellung und ausreichender kritischer Testphase gerechtfertigt.

3.5.2 Indikationen und Ergebnisse

Indikationen für die epidurale Rückenmarkstimulation sind neuropathische und vaskulopathische Schmerzen peripherer Ursache. Dies bedeutet, dass neuropathische Schmerzen, die durch eine Schädigung des Rückenmarks selbst (Querschnittsläsion, Z.n. Operationen von Rückenmarkstumoren, Syringomyelie, Nervenwurzel-/Plexusausausriss) nicht auf eine Rückenmarksstimulation ansprechen. Hier müssen zentrale (tiefe Hirn- oder kortikale Stimulation) Stimulationsverfahren eingesetzt werden. Die Elektroden werden typischerweise über das Hinterhorn der betroffenen Seite platziert. Bei bilateralen Schmerzen werden 2 Stabelektroden platziert. Es kann aber auch gelingen, bilaterale Schmerzen mit einer in der Mittellinie gelegenen Stabelektrode oder Plattenelektrode zu lindern. Die typischen Stimulationsparameter sind 40–80 Hz, Impulsbreiten von 210–450 μ s und Stimulationsintensitäten von 3,6 bis 8,5 mA, einer Ladung von 1,2 bis 5 μ C/Impuls und einer Ladungsdichte von 49–387 μ C/s (Miller et al. 2016).

Anwendung bei neuropathischen Schmerzen

Klassische Indikationen für die konventionelle epidurale Rückenmarkstimulation (SCS) sind:

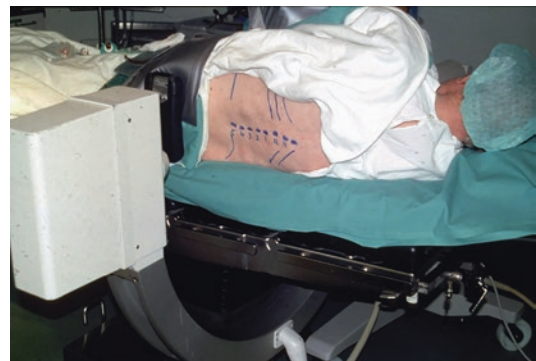
- radikuläre Schmerzen im Bereich der oberen und unteren Extremität,
- CRPS I (Complex regionales Schmerzsyndrom I, früher Reflexdystrophie, Morbus Sudeck),
- Polyneuropathien,
- CRPS II (Complex regionales Schmerzsyndrom II, früher Kausalgie),
- Phantom- und Stumpfschmerzen.

Technik und Ausführung

Die Elektroden werden für die Behandlung von Schmerzen der unteren Extremität typischerweise in Höhe BWK11/12 gelegt, bei Schmerzen der oberen Extremität in Höhe des Wurzelabgangs der betroffenen schmerzhaften Radikulopathie.

Der Eingriff wird in Bauchlage oder in Seitenlage (kontralateral zum Schmerz) ausgeführt (■ Abb. 3.13). Nur wenige Autoren beschreiben die perkutane Platzierung der Elektrode im Sitzen. Im Folgenden wird die Platzierung in Seitenlage beschrieben.

Der Eingriff kann in Lokalanästhesie durchgeführt werden, eine Analgosedierung in Anästhesie-standby ist aber vorzuziehen, da gerade für Patienten mit chronischen Schmerzen die Punktion sehr unangenehm sein kann. Der C-Bogen wird über den Patienten geschwenkt, dabei ist darauf zu achten, dass die Röntgenröhre vor dem Patienten platziert wird, damit die Hände des Operators nicht direkt im Strahlengang liegen. Der Patient ist soweit wie möglich mit einer Bleischürze abzudecken. Außerdem sollte die Durchleuchtung so



■ **Abb. 3.13** Seitenlagerung des Patienten, anterior-posteriore Durchleuchtung

eingestellt sein, dass der Dornfortsatz mittig zu den Pedikeln zu liegen kommt (■ Abb. 3.14).

Die Haut wird an der Nadeleinstichstelle mit einem kurz- und langwirksam wirkenden Lokalanästhetikum betäubt (■ Abb. 3.15). Die Einstichstelle der Haut sollte ungefähr 2 cm neben der

Mittellinie und 1–1,5 Wirbelkörper unterhalb des geplanten Durchtritts durch das Ligamentum flavum liegen (■ Abb. 3.16). In Seitlagerung (kontralateral zum Schmerz) kann von „oben“ punktiert werden und die Mittellinie im Bereich des Flavums oder epidural gekreuzt werden (■ Abb. 3.17).

Die Öffnung der Tuohykanüle soll nach dorsal zeigen, damit die Elektrode dorsal epidural der Cauda zu liegen kommt. Mithilfe des gebogenen Stilets kann die Elektrode dann vorsichtig nach kranial vorgeschoben werden und gleichzeitig manövriert werden (■ Abb. 3.18).

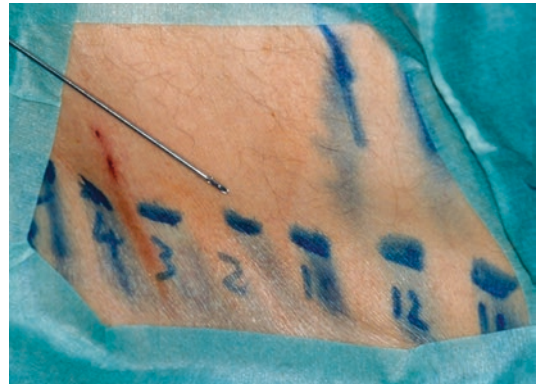
Für die intraoperative Teststimulation sollte der Patient möglichst wach sein. Die Einstellung der Parameter sollte stufenweise und vorsichtig erfolgen. Je nach Dicke der über dem Hinterhorn



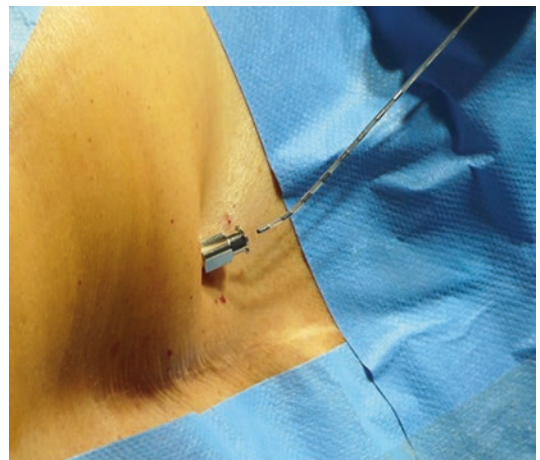
■ Abb. 3.14 Um das interlaminiäre Fenster gut punktieren zu können, sollte bei der Röntgeneinstellung auf die Position der Pedikel zu den Dornfortsätzen geachtet werden und eventuelle Torsionen durch die Lagerung ausgeglichen werden.



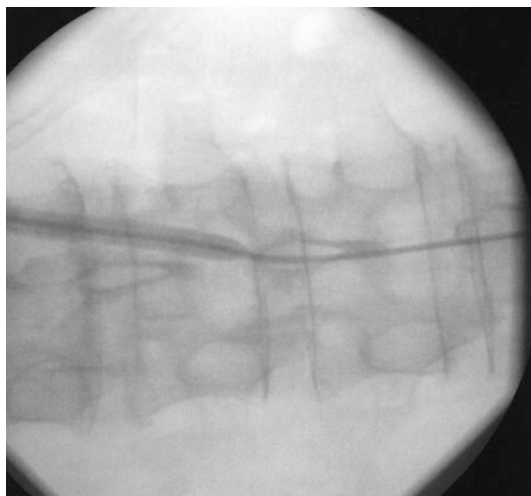
■ Abb. 3.15 Lokale Injektion eines Scandicain-/Carbostesin-Gemischs



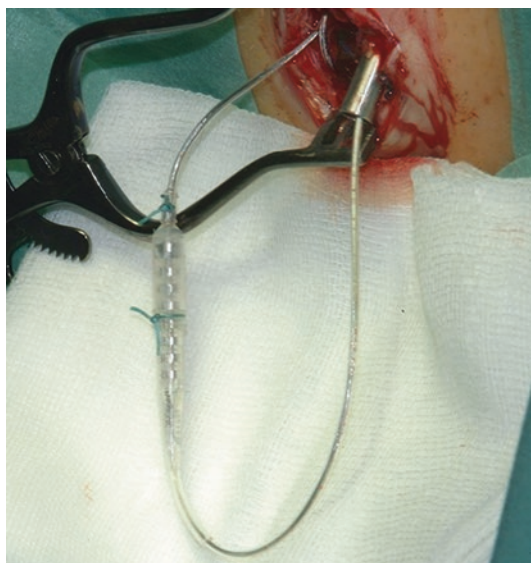
■ Abb. 3.16 Geplante Punktionsrichtung. Einstich in die Haut 2 cm lateral des Dornfortsatzes LWK4 um das Fenster LWK2/3 zu punktieren.



■ Abb. 3.17 Mit der „Loss-of-resistance“-Technik, wird der Epiduralraum punktiert. Die Elektrode wird durch beigefügten gebogenen Mandrin an der Spitze leicht gebogen, was die Manövrierfähigkeit deutlich erhöht



■ **Abb. 3.18** Die Elektrode kommt knapp neben der Mittellinie zu liegen und kann dann nach kranial bis in Höhe BWK10 vorgeschoben werden.



■ **Abb. 3.19** Die Elektrode ist mit dem Extensionskabel über einen Konnektor verbunden

liegenden Liquorschicht und abhängig vom jeweiligen Wurzeintritt kann der Patient unterschiedlich starke Kribbelparästhesien verspüren.

Man versucht typischerweise mit den mittleren Polen einer 4- oder 8-poligen Elektrode das gewünschte Stimulationsergebnis zu erzielen. Bei späteren geringen kraniokaudalen Dislokationen kann dann durch eine Umprogrammierung der Polkontakte möglicherweise wieder eine ausreichende Schmerzmaskierung und -reduktion erzielt werden (■ Abb. 3.19). Bei Lateralverlagerung muss

in der Regel die Elektrodenlage operativ revidiert werden. Bei bilateralen Schmerzen können 2 Elektroden implantiert werden. Hier empfiehlt es sich, die Punktionskanüle der ersten Elektrode noch in situ zu belassen, um eine Schädigung der Elektrode durch die Punktion für die zweite Elektrode zu verhindern. Wenn die Elektrode optimal platziert ist, das heißt wenn die nutzbare Intensität eine relativ große Spannbreite von zirka 1 Volt oder 1 mA hat (das bedeutet: zwischen gerade spürbarer Parästhesie und schmerzhafter nicht mehr tolerabler Parästhesie sollte ein großes Intensitätsintervall liegen), wird die Lage radiologisch dokumentiert und der Mandrin der Elektrode unter Durchleuchtungskontrolle entfernt. Die typischen sonstigen Stimationsparameter sind 210 μ s und 40–70 Hz.

Über der liegenden Nadel wird anschließend ein Hautschnitt ausgeführt und eine subkutane Tasche gebildet, um die überschüssige Elektrodenlänge und den Konnektor zum Extensionskabel aufzunehmen. Nun wird auch die Punktionskanüle unter Röntgenkontrolle entfernt und die Elektrode mit speziellen Verankerungsmechanismen fest an der Muskelfaszie fixiert. Diese Fixierung sollte immer paraspinal erfolgen. Im Falle einer Testphase wird das Extensionskabel dann nach außen geleitet (■ Abb. 3.20).

Nach erfolgreicher Testreizung wird der alte Hautschnitt wieder eröffnet, der Konnektor des Extensionskabels dargestellt. Das temporäre Extensionskabel wird entfernt und die Elektrode entweder



■ **Abb. 3.20** Impulsgeberimplantation nach Durchziehen der Elektrode oder des Extensionskabels vom paraspinalen Schnitt am Rücken in den Abdominalbereich mithilfe eines speziellen Tunnelierbestecks.



■ **Abb. 3.21** Die subkutane Tasche sollte nicht tiefer als 1–1,5 cm unter Haut liegen, um eine suffiziente Programmierung zu garantieren

direkt oder, bei anderen Modellen, über ein permanentes Extensionskabel, an den Impulsgeber angeschlossen. Für den Impulsgeber wird ebenfalls eine ausreichend große subkutane Tasche gebildet (■ Abb. 3.21). Diese Tasche kann im Bereich des Mittelbauchs oder im Gefäßbereich für Elektrodenimplantationen im thorakolumbalem Bereich angelegt werden, bei zervikalen Implantationen auch subklavikulär.

Indikation und Ergebnisse

Für die ersten 3 Indikationen liegen randomisierte kontrollierte Studien (Kemler et al. 2000; North et al. 2005; Kumar et al. 2007; Slangen et al. 2014; de Vos et al. 2014) und Leitlinienempfehlungen (Tronnier et al. 2011; Attal et al. 2016) vor.

■ Polyneuropathien, insbesondere diabetische Polyneuropathie

Diabetes ist aufgrund des zunehmenden Alters der Bevölkerung und der veränderten Lifestyle-Gewohnheiten (Bewegungsarmut und Ernährungsverhalten) weltweit ein zunehmendes Problem. Die Spätkomplikationen sind in der Regel schwer zu therapieren. Neben renalen und retinalen Problemen ist insbesondere die Zunahme arterieller obstruktiver Erkrankungen in den Extremitäten und die diabetische Polyneuropathie zu nennen (Orchard und Strandness 1993; Leibson et al. 2004). Während bereits seit den 80er-Jahren bekannt ist, dass die SCS die periphere Durchblutung in den unteren und oberen Extremitäten bei

der arteriellen Verschlusskrankheit, Morbus Raynaud und anderen Erkrankungen steigert, liegt nur eine experimentelle Studie zur Besserung der Durchblutung bei diabetischen Ratten vor (Wu et al. 2007). Zur Verbesserung der klinischen Evidenz der Wirkungsweise bei diabetischer Polyneuropathie konnten allerdings einige neuere Studien beitragen (Pluijms et al. 2011a, b). Insbesondere 2 kontrollierte niederländische Studien (Slangen et al. 2014; de Vos et al. 2014) haben dazu geführt, dass die diabetische Polyneuropathie als Indikation für die SCS in die europäische Leitlinie (Attal et al. 2016) aufgenommen wurde.

Anwendung bei vaskulopathischen Schmerzen

Hier werden vorwiegend folgende Krankheitsbilder behandelt:

- Therapierefraktäre periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)
- Morbus Raynaud (Devulder et al. 2011), Winiwarer-Buerger-Krankheit
- Therapierefraktäre Angina pectoris

Seit der Erstbeschreibung zur Therapie vaskulopathischer Schmerzen durch Cook et al. (1976) gibt es ebenfalls eine Reihe von tierexperimentellen Studien, die den Effekt der SCS belegen, auch wenn es kein Tiermodell für die pAVK oder Angina gibt (Linderroth et al. 1991, 1994; Wu et al. 2008). Für die Verbesserung der Schmerzen und Durchblutung werden folgende Mechanismen angenommen

- Verminderung des Sympathikotonus (α_1 -mediert),
- antidrome Aktivierung über die Hinterwurzel und distale Freisetzung vasoaktiver Peptide (calcitonin-gene related peptide – CGRP) und Stickstoffoxid (NO) (Croom et al. 1997; Tanaka et al. 2003),
- Aktivierung von ERK (extracellular-signal regulated kinase) und AKT (Serin/Threoninspezifische Proteinkinase) in GABA-ergen Neuronen (Wu et al. 2008),
- Depolarisation des TRPV1-Rezeptors; dies führt ebenfalls zur distalen CGRP und NO Freisetzung (Wu et al. 2006), der Effekt ist möglicherweise abhängig von der gewählten SCS Frequenz (500 Hz besser als 50 Hz) (Gao et al. 2010).

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit bezeichnet einen Verschluss oder eine hochgradige Einengung der distalen Aorta, der Becken- und/

oder Beinarterien. Die Prävalenz liegt in Deutschland bei den über 70-Jährigen bei 20 % (Diehm et al. 2004), wobei nur ein Teil der Patienten an klinischen Symptomen leidet.

Bei der pAVK sind die klassischen Indikationen das Stadium III und IV nach Fontaine, wobei im Stadium IV die Ulzerationen kleiner als 3 cm sein sollten.

Stadien nach Fontaine

- Stadium I: es liegen keine Beschwerden vor (asymptomatische pAVK)
- Stadium II: Beschwerden beim Gehen (Claudatio intermittens)
 - bei Gehstrecke > 200 Meter (Stadium IIa)
 - bei Gehstrecke < 200 Meter (Stadium IIb)
- Stadium III: Ruheschmerzen
- Stadium IV: Absterben des Gewebes (Ulkus, Gangrän), kleine Wunden heilen nicht mehr ab

Klinisch unterscheidet man die Claudicatio intermittens mit belastungsabhängigen Schmerzen (Stadium I, II) und die „Critical limb ischemia“ (Stadium III und IV). Ab Stadium III und IV besteht unmittelbare Amputationsgefahr (Norgren et al. 2007; Bradbury et al. 2010).

Diskutiert wird heute in Fachkreisen, ob die SCS bereits im Stadium IIb eingesetzt werden sollte. Grundsätzlich sollte eine operative oder interventionelle revaskularisierende Maßnahme durchgeführt werden, da ansonsten das Risiko einer Amputation bei 25–30 % liegt (Dormandy und Rutherford 2000). Zur Basistherapie gehört ein strukturiertes Gefäßtraining, eine Nikotinkarenz bei Rauchern und gegebenenfalls eine gute Einstellung des Blutzuckers bei Diabetes mellitus. Zur Sekundärprävention werden Thrombozytenaggregationshemmer verordnet. Häufig können die multimorbiden Patienten einer Operation nicht zugeführt werden, sodass eine symptomatische Therapie mit Analgetika, Vasodilanzien und Antikoagulanzen erfolgt bis eine Amputation unumgänglich ist. Wünschenswert wäre es, wenn zumindest in dieser Phase von kardiologischer und gefäßchirurgischer Seite eine SCS berücksichtigt werden würde. Auf der anderen Seite könnte man postulieren, dass bereits eine reine Schmerztherapie in früherem Stadium ein Gefäß- bzw. Lauftraining ermöglicht und somit eine mögliche Amputation auf einen späteren Zeitpunkt verschieben könnte.

Indikation und Ergebnisse

In klinisch gut durchgeführten Studien und Monographien (Tallis et al. 1983; Fiume et al. 1989; Jacobs et al. 1990; Bunt et al. 1991; Mingoli et al. 1993; Horsch und Claeys 1994a, 1994b, 1995; Jivegard et al. 1995; Tesfaye et al. 1996; Kumar et al. 1997; Claeys et al. 1998) mit der Erhebung objektiver Parameter wie partieller Sauerstoffdruckmessung, Messung der durchbluteten Kapillaren oder der Hauttemperatur (Augustinsson et al. 1985; Broseta et al. 1986; Jacobs et al. 1990) ist die klinische Besserung der Schmerzsymptomatik (60–82 %) und Durchblutung beschrieben.

In der Studie von Jivegard und Kollegen (1995) zeigte sich, dass 62 % der Patienten mit SCS nach 18 Monaten ihre Extremitäten noch erhalten konnten, in der Kontrollgruppe waren es nur 45 % ($p > 0,05$). Die Schmerzen waren signifikant vermindert im Vergleich zur Kontrollgruppe, die nur analgetisch behandelt wurde.

In einer niederländischen Studie wurden 120 Patienten 5 Jahre lang nachuntersucht. Am Ende der Studie lebten noch jeweils 67 bzw. 68 % der Studienteilnehmer. Der Extremitätenerhalt betrug nach 2 Jahren 60 % in der SCS-Gruppe und 46 % in der Kontrollgruppe (Ubbink et al. 1999). Experimentell konnte gezeigt werden, dass die Verbesserung des Sauerstoffpartialdrucks nach ca. 9–10 Tagen nachweisbar ist und dass eine 20%ige Steigerung mit einer deutlichen Schmerzreduktion und dem Erhalt der Extremitäten einhergeht (Petrakis und Sciacca 1999). Eine weitere randomisierte Studie wies jedoch nach, dass nach 2 Jahren keine Verbesserung des Extremitätenerhalts durch SCS zu verzeichnen war, auch wenn die SCS-Gruppe deutlich weniger Analgetika benötigte (Klomp et al. 1999).

In einer italienischen Registerstudie (Tedesco und D’Addato 2004) wurden von 250 eingeschlossenen Patienten 194 implantiert, 109 konnten nach einem Jahr nachuntersucht werden. In der Gruppe mit Fontaine Stadium III betrug die Erhaltungsrate der unteren Extremität 82 %. Die klinisch erhobenen Parameter besserten sich deutlich, mehr als 70 % erfuhren eine mehr als 50%ige Schmerzreduktion. Ubbink fasste die Daten zur pAVK 2004 noch einmal zusammen und stellte den Nutzen in einer Graphik dar (Ubbink et al. 2004; ■ Abb. 3.22). Entscheidend scheint zu sein, wie viele Patienten in der Studie mit eingeschlossen sind, da sich bei

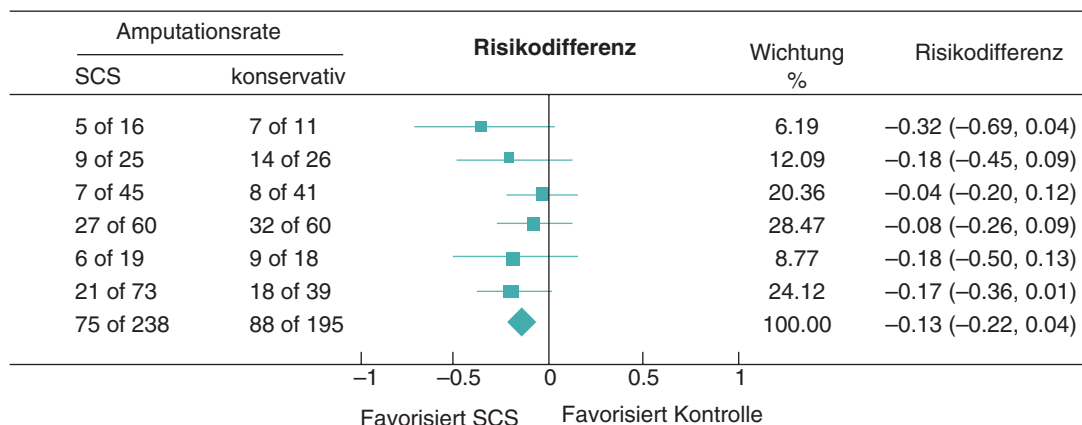


Abb. 3.22 Hier zeigt sich, dass in der SCS-Gruppe weniger Patienten im Beobachtungszeitraum amputiert werden müssen (die Studie von Klomp et al. findet sich in Zeile 4 wieder). Mod. nach Ubbink et al. 2004

diesen die schmerzfreie Gehstrecke im Gegenteil zu den Stadium-III-Patienten häufig nicht bessert (Ghajar et al. 1998).

Technik und Ausführung

Die Elektroden werden genauso wie bei neuropathischen Schmerzen der unteren Extremität in Höhe BWK 11–12 gelegt. Bei den häufig auch durch eine zerebrale Durchblutungsstörung beeinträchtigten Patienten genügt intraoperativ eine Maskierung des schmerzhaften Areal. Auf eine Testphase kann bei eindeutigem intraoperativen Effekt verzichtet werden, zumal häufig gerade bei diesen Patienten die Infektionsgefahr erhöht ist, vergleichbar mit den Patienten mit Angina pectoris (Di Pede et al. 2003). In einer britischen Studie (Ghajar et al. 1998) wird berichtet, dass die Platzierung der aktiven Elektroden in Höhe D8–10 eher zu einer Vasokonstriktion führt. Systematische Untersuchungen hierzu liegen aber nicht vor.

Anwendung bei therapierefraktärer Angina

Die therapierefraktäre Angina stellt ebenfalls eine ausgezeichnete Indikation für eine hochthorakale oder zervikothorakale SCS dar (Augustinsson et al. 1995; Jessurun et al. 1996; Eliasson et al. 1996; Dejongste et al. 1994; Gündüz et al. 2016). Leider erreichen viele der Patienten gar nicht erst den Neurochirurgen oder interventionellen Schmerztherapeuten sondern bleiben in den Händen von Kardiologen. Dies zeigt sich auch in einer aktuellen Studie, wo sich trotz des langsamen Patientenrecruitments eine Tendenz

zur Überlegenheit der SCS-therapierten Gruppe im Vergleich zur „usually-care“-Gruppe zeigte (Eldabe et al. 2016).

Die ersten Berichte mit der transkutanen und später epiduralen Stimulation stammen von Mannheimer und Kollegen (1985) aus Schweden und Murphy und Giles aus Australien (1987).

Der genaue Wirkmechanismus ist bislang nicht geklärt. Folgende Hypothesen werden aufgestellt:

- Direkte Inhibition der Nozizeption am Herzen (Chandler et al. 1993)
- Indirekte Inhibition über eine Verbesserung der Durchblutung (Mannheimer et al. 1993)
- Protektive Katecholaminausschüttung im Sinne eines „ischemic preconditioning“ (Sanada und Kitakaze 2004; Southerland et al. 2007)
- Inhibition des intrinsischen kardialen Nervensystems (ICN) (Foreman et al. 2000; Armour et al. 2002), mit Verminderung der durch das ICN ausgelösten, ischämiebedingten Arrhythmien (Issa et al. 2005; Lopshire et al. 2009, Odenstedt et al. 2011)

In einer tierexperimentellen Studie mit einem akuten Verschluss der LAD zeigte sich kein Effekt der SCS im Sinne der Durchblutungssteigerung oder Redistribution des Blutvolumens (Kingma et al. 2001; Southerland et al. 2007), allerdings entspricht dieses Modell nicht dem der chronischen Angina. In einer späteren Studie wurde ein Modell mit einem sich zunehmend verengendem Metallring in der linken Arteria circumflexa gewählt. Unter Stressbedingungen (Tachykardie durch

externes Pacing oder Angiotensin-II-Gabe, entwickelten sich im EKG ST-Hebungen, die durch gleichzeitige SCS vermindert werden konnten (Cardinal et al. 2004).

Technik und Ausführung

Typischerweise werden die Elektroden über BWK1–3 platziert (Punktion des Spinalkanals in Höhe BWK6). Allerdings scheint auch eine hochzervikale Stimulation die Angina-pectoris-Beschwerden zu beheben (Gonzalez-Darder et al. 1991). Wichtig ist auch hier die Maskierung des von der Angina betroffenen Gebiets. Über eine Aktivierung der Hinterstränge konnte eine chemisch evozierte Hyperaktivität thorakaler Neurone inhibiert werden (Meller und Gebhart 1992; Qin et al. 2008). Möglicherweise spielt hier ein Dynorphin-medierter Mechanismus eine Rolle (Ding et al. 2008).

Tipps und Tricks

- Bei Patienten mit implantierten Schrittmachern und Defibrillatoren ist eine Kombination mit konventioneller SCS prinzipiell möglich, sollte aber individuell von einem Kardiologen ausgetestet werden. Wenn das SCS-System bipolar programmiert ist, sollten keine Interaktionen mit den kardialen Implantaten auftreten, allerdings kann die EKG-Ableitung überlagert werden.
- Bislang liegen keine Erfahrungen mit den neuen Stimulationsparametern vor (Burst, High-frequency) sodass momentan die gleichzeitige Anwendung kontraindiziert ist.
- Die typischen Parameter sind 1–5 Volt, 70–120 Hz und 200–300 μ s. Patienten mit pAVK sollten chronisch stimuliert werden. Bei Patienten mit Angina kann ein zyklischer Modus oder sogar eine on-demand Stimulation durchgeführt werden (Claeys 1999; Norrsell et al. 2000).
- Bei Patienten und pAVK berechtigt ein TpiO_2 unter 20 mmHg und das Bestehen kleinerer Ulzerationen eine SCS-Implantation ohne Testung.

Indikationen und Ergebnisse

Dabei sollte berücksichtigt werden, dass die SCS nicht nur die Häufigkeit und Intensität der Anginaattacken reduziert, sondern auch zu

verminderter Nitrateinnahme und Krankenhausaufenthalt führt (Buchser et al. 2006; Yu et al. 2004). Diese Daten wurden in einer Metaanalyse mit 270 Patienten aus 7 randomisierten Studien bestätigt (Taylor et al. 2009). Es zeigte sich im direkten Vergleich mit den Ergebnissen der Bypass-Chirurgie oder der perkutanen Laser-Revaskularisation kein Unterschied (Mannheimer et al. 1998). Im Vergleich zu einer Gruppe ohne Stimulation war jedoch eine Zunahme der Leistungsfähigkeit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität beobachtet worden. Die Kosten 2 Jahre nach SCS sind geringer als nach einer Bypass-Operation.

Einer der Kritikpunkte der „Gegner“ der SCS bei therapierefraktärer Angina ist, dass die SCS die Warnsignale eines drohenden Infarkts kuptiert. In einer prospektiven Studie konnten Anderson und Mitarbeiter jedoch zeigen (Andersen et al. 1994), dass während einer Beobachtungsphase von 37 Monaten, 10 von 50 Patienten einen Herzinfarkt erlitten. Neun dieser 10 Patienten konnten den präkordialen Schmerz des Infarkts klar von der „üblichen“ Angina trennen. Die Krankenhauseinweisungen und die Häufigkeit und Intensität der Anginaattacken unterschied sich bei diesen 10 Patienten nicht von den anderen 40 Patienten ohne Infarkt. Patienten mit therapierefraktärer Angina leiden in der Regel an einer fortgeschrittenen koronaren Herzkrankheit. Viele Patienten benötigen deshalb einen Schrittmacher oder Defibrillator und es stellte sich die Frage, ob eine Kombinationstherapie kontraindiziert ist. In einzelnen Berichten hat sich gezeigt, dass eine monopolare SCS mit dem Schrittmachersystem interagieren kann, bei einem bipolaren Stimulationsmodus jedoch keine Gefahr besteht (Andersen et al. 1990; Iyer et al. 1998; Capelle et al. 2005). Problematischer kann die Implantation eines Defibrillators mit „Sensing“ Funktion sein, da fälschlicherweise SCS-Signale als Herzrhythmus detektiert werden könnten (Schimpf et al. 2003). Allerdings konnten andere Arbeitsgruppen in prospektiven Studien zeigen, dass beide Systeme störungsfrei nebeneinander aktiv sein können.

Im Falle einer geplanten SCS-Implantation bei ICD oder umgekehrt ist in jedem Falle ein erfahrener Kardiologe hinzuziehen und eine Testung unter allen Vorsichtsmaßnahmen vorzunehmen (Eckert und Horstkotte 2009; Eckert et al. 2006). In einer aktuellen Metaanalyse werden 12 randomisierte kontrollierte Studien bewertet (Pan et al. 2016).

Diese zeigen einen Trend zur Reduktion der Häufigkeit der Anginaattacken, und des Nitratverbrauchs in der SCS-Gruppe. Die Belastungszeit und Behandlungszufriedenheit nimmt zu, VAS-Scores und Krankheitswahrnehmung nehmen ab. Allerdings wird eine signifikante Besserung in der Anginastabilität nicht beobachtet.

Für die pAVK und Angina liegen in der Deutschen S3-Leitlinie ebenfalls Empfehlungen vor (■ Tab. 3.5), die auf entsprechenden qualitativ hochwertigen Studien oder Cochrane-Reviews beruhen (Ubbink und Vermeulen 2013; Taylor et al. 2009). Für den Morbus Raynaud und die obliterierende Thrombangiitis (Winiwarter-Buer-

ger-Krankheit) stellt die SCS eine sehr gute Therapieoption dar. Hier sind allerdings nur Einzelberichte und eine Serie (Francaviglia et al. 1994) publiziert worden.

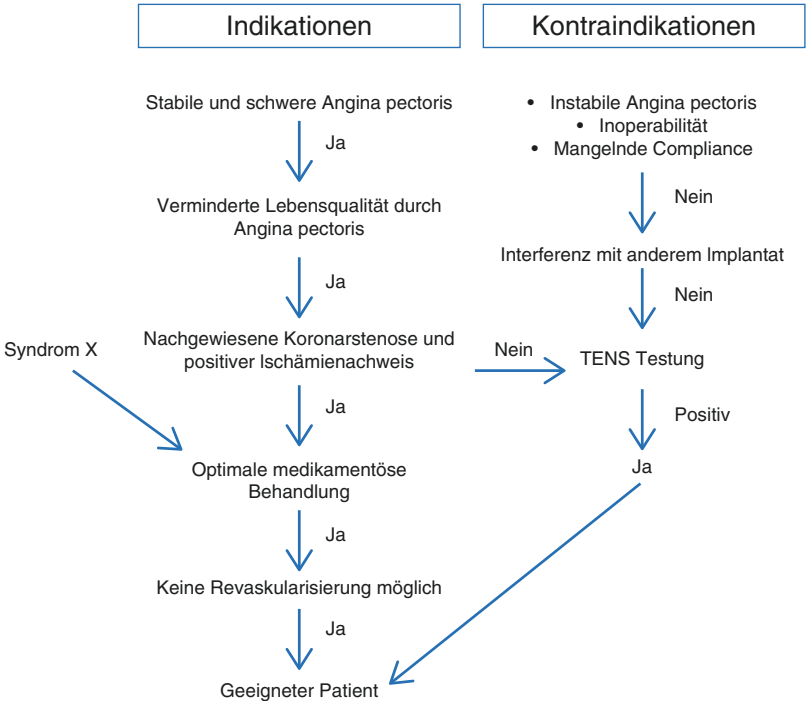
Der Behandlungsalgorithmus von ■ Abb. 3.23 ist für Patienten zu empfehlen (nach Theres et al. 2003).

Anwendung bei viszeralen Schmerzen und funktionellen abdominellen Beschwerden

Gastrointestinale Schmerzen sind eine relativ neue Indikation für eine epidurale Rückenmarkstimulation, obwohl eine viszeronozizeptive

■ Tab. 3.5 Deutsche S3-Leitlinienempfehlungen bei vaskulopathischen Schmerzen			
Stimulationsverfahren	Indikation	Leitlinienempfehlung	Bemerkungen
Epidurale Rückenmarkstimulation (SCS)	Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)	C (kann)	Stadien III–IV nach Fontaine
	Therapierefraktäre Angina pectoris	C (kann)	NICE empfiehlt bei diesen Indikationen nur in klinischen Studien zu implantieren

■ Abb. 3.23 Algorithmus zur Identifikation von geeigneten Patienten für eine SCS bei therapierefraktärer Angina pectoris



Schmerzprojektion im Hinterhorn schon länger beschrieben ist (Willis et al. 1999). Der klinische Einsatz basiert auf tierexperimentellen Untersuchungen, in denen gezeigt werden konnte, dass die SCS viszeromotorische Reflexe unterdrückt und die zentrale Weiterleitung viszeraler Afferenzen moduliert (Greenwood-Van Meerveld et al. 2003, 2005; Qin et al. 2007, 2008).

Das irritable Darmsyndrom (irritable bowel syndrome – IBS) ist eine weitverbreitete funktionelle Darmstörung, die mit einer viszeralen Hypersensitivität (Posserud et al. 2006) und einer reduzierten Schmerzschwelle einhergeht (Mertz et al. 1995). Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass mit der SCS und niedriger Stimulationsintensität über den oberen lumbalen Segmenten (LWK1–LWK3) eine deutliche Reduktion der viszeromotorischen Reflexe auf eine kolorektale Distension erzeugt wird. Das Modell der kolorektalen Distension ist ein etabliert Tiermodell für viszerale Schmerzen (Larsson et al. 2003; Arvidsson et al. 2006). Interessanterweise zeigt sich eine vergleichbare Suppression (in der Ratte) auch durch eine HWK1-/HWK2-Stimulation (Qin et al. 2007). Es ist inzwischen klar, dass die viszeronozizeptiven Afferenzen über die Dorsalganglien zum Hinterhorn verschaltet werden und somit auch eine Beeinflussung über eine SCS möglich sein sollte, auch wenn keine Parästhesien oder sonstigen Sensationen erzeugt werden (Grundy 2002, 2004; Brierley et al. 2004; Spencer et al. 2008a; Song et al. 2009).

Technik und Ausführung

Die Elektroden sollten für abdominelle Beschwerden hier in Höhe BWK6–8 platziert werden, bei ösophagealen Schmerzen in Höhe BWK4–6.

Indikationen und Ergebnisse

Nach ersten erfolgreichen Fallberichten über die epidurale Stimulation bei ösophagealen Schmerzen, Pankreatitis und IBS (Jackson and Simpson 2004; Krames and Mousad 2004; Khan et al. 2005; Kapur et al. 2006; Kim et al. 2009; Yakovlev und Resch 2009; Rana und Knezevic 2013) sind nun auch größere Serien (Kapural et al., 2011), aber bislang keine kontrollierten Studien publiziert worden.

So konnte Kapural in seiner Studie (Kapural et al. 2011) zeigen, dass 20 Patienten mit chronischer Pankreatitis nach einem Jahr SCS (in Höhe BWK5–6 platziert) eine deutliche Schmerzreduktion (durchschnittlich 3,67 Punkte auf der VAS; präop. 8 Punkte) erfuhren und weniger Opiate einnehmen mussten (durchschnittliche Dosis präoperativ: 165±120 mg täglich; postoperativ: 49±58 mg).

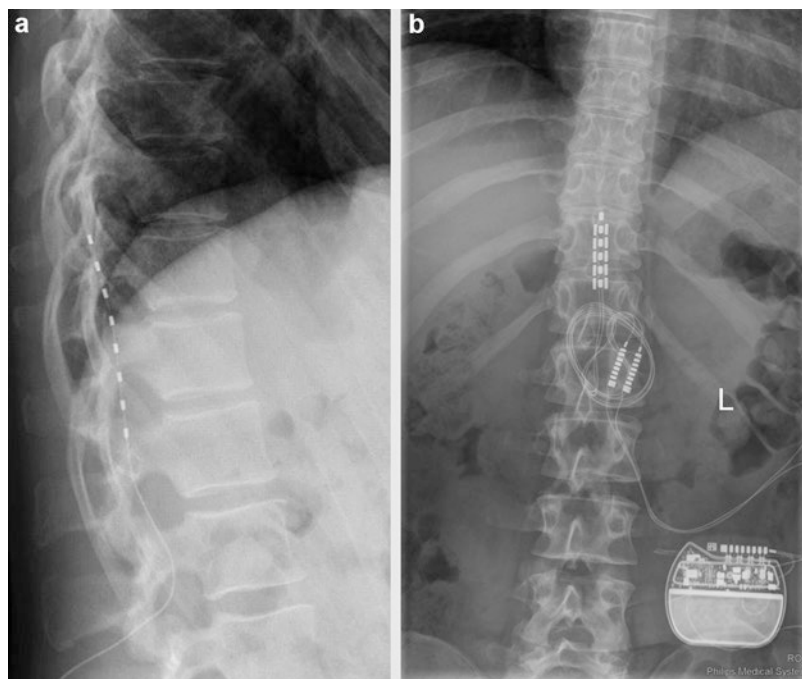
Die Indikationen für die epidurale Rückenmarkstimulation sind in der deutschen S3-Leitlinie zusammengefasst. In der aktuellen Leitlinie (► www.awmf.org) sind die Indikationen für vaskulopathische Schmerzen, teilweise in Übereinstimmung mit den Leitlinien der europäischen kardiologischen Gesellschaften und den NICE-Richtlinien aus Großbritannien herabgestuft worden.

Kontraindikationen für sämtliche Stimulationsverfahren sind Schmerzen durch Malignome aufgrund der wahrscheinlichen Ausbreitung der Schmerzen und eine Lebenserwartung von unter 1 Jahr. Schmerzen zentraler Genese (nach Verletzungen oder Schädigungen von Rückenmark, Hirnstamm oder Gehirn) können nicht mit peripheren Verfahren (PNS, SCS) behandelt werden. Infektionen und schwere Koagulopathien gelten als Kontraindikationen ebenso wie eine mangelnde Compliance der Patienten, ein fehlendes organisches Korrelat für die Schmerzen, Rentenbegehren, laufende Schmerzensgeldansprüche und schwere psychologisch/psychiatrische Komorbiditäten.

Die Patienten sollten in einem multimodalen Therapiekonzept behandelt werden. Neurostimulationsverfahren als Monotherapie sind wenig geeignet, chronische Schmerzpatienten dauerhaft erfolgreich zu behandeln. Die Implantation sollte unter sterilen Bedingungen im Operationssaal erfolgen und von Therapeuten, die auch die möglichen Komplikationen erkennen und beherrschen (► Abb. 3.24).

Leitlinienempfehlungen liegen bislang nur für die konventionelle SCS (Deutsche S3-Leitlinie und europäische Leitlinien der EAN (► www.awmf.org; Attal et al. 2016), für die periphere subkutane Stimulation im Bereich der Okzipitalnerven und eingeschränkt für die DBS- und Motorkortex-Stimulation vor. Diese sind in ► Tab. 3.6 zusammengefasst.

Abb. 3.24 a,b Lendenwirbelsäule **a** seitlich mit 8-poliger SCS-Elektrode und **b** anterior-posterior mit Plattenelektrode. Aus Tronnier 2013



Tab. 3.6 Leitlinienempfehlungen zu verschiedenen Stimulationsverfahren

Stimulationsverfahren	Indikation	Leitlinienempfehlung	Bemerkungen
Periphere Nervenstimulation (PNS)	CRPS II	–	Nur an „großen“ Nerven, besser an der oberen Extremität
Periphere Feldstimulation (PFNS)	Postherniotomiesyndrom Migräne	–/C	Chronischer Rückenschmerz: prospektive Multicenterstudie durchgeführt mit Effekt über 1 Jahr, bislang noch keine Leitlinienempfehlung
	Chronischer Clusterkopfschmerz	B	
	SUNCT, SUNA	C	
	Okzipitalisneuralgie	C	
	Chronischer Rückenschmerz	–	
Epidurale Rückenmarkstimulation (SCS)	FBSS	B	FBSS: gilt für den radikulären Schmerz
	CRPS I	B	
	CRPS II	C	
	Viszerale Schmerzen	–	
	Chronischer Rückenschmerz	C	
Motorkortex-Stimulation (MCS)	Trigeminusneuropathie	C	Leitlinienempfehlung durch die europäische Vereinigung neurologischer Fachgesellschaften (EAN)
	Post-stroke pain	C	
	sonstige neuropathische Schmerzen	–	
Tiefenhirnstimulation (DBS)	Chronischer Cluster-Kopfschmerz	B	Sonstige neuropathische Schmerzen: EAN empfiehlt die Implantation nur in Zentren mit Erfahrung in der DBS-Behandlung
	Sonstige neuropathische Schmerzen	–	

3.6 Andere Formen der Rückenmarkstimulation

3.6.1 Einleitung

Hochfrequenzstimulation

Während bei der „konventionellen“ epiduralen Rückenmarkstimulation typischerweise mit Frequenzen von 40–70 Hz stimuliert wird und die Maskierung des schmerzhaften Areals als „conditio sine qua non“ für eine mögliche Schmerzreduktion gefordert wird, haben verschiedene, auch aktuelle tierexperimentelle Studien (Cuellar et al. 2013; Shechter et al. 2013) gezeigt, dass hochfrequente Stimulationsformen bis in den Kilohertzbereich verschiedene Aspekte des akuten und chronischen Schmerzes im Tiermodell erfolgreich lindern können. Die Stimulationsparameter sind bei der „typischen“ 10-kHz-Hochfrequenzstimulation: Frequenz 10.000 Hz, Impulsbreite zirka 30 μ s, Stimulationsintensität 1,6–3,8 mA, die Ladung pro Impuls 0,05–0,11 μ C und die Ladungsdichte 480–1140 μ C/sec (Miller et al. 2016).

Der genaue Wirkmechanismus ist bislang nicht eindeutig geklärt. Verschiedene Wirkthesen wurden aufgestellt:

- Direkte Aktivierung von Rückenmarksstrukturen
- Initiierung eines Leitungsblocks (Kilgore et al. 2004)
- Asynchrone (stochastische) Aktivierung (pseudospontane Aktivierung) (Rubinstein et al. 1999)
- Block an den Verzweigungsstellen (Shechter et al. 2013; Struijk et al. 1992; Zhou und Chou 2001; Grill et al. 2008)

Genauso wie die konventionelle Stimulation wurden auch die neuen Formen mit Computermodellen getestet (Holsheimer 2002; Struijk et al. 2002; Capogrosso et al. 2013; Lempka et al. 2015; Arle et al. 2016). In der Publikation von Lempka zeigte sich, dass unter einer 10-kHz-Stimulation mit Rechteck-Impulsen im Vergleich zu einer sinusoidalen Stimulationsform eine niedrigere Stromstärke notwendig ist, um Hinterstrangfasern oder Hinterwurzeln zu aktivieren und einen Konduktionsblock zu erzeugen:

- Sinusoidale Impulsform: 4,7 mA für Hinterstrangaktivierung und 8,4 mA für Konduktionsblock,

- Hinterwurzel: 4,6 mA und 9,2 mA,
- im Vergleich Rechteckimpulsform: 4,6 mA und 8,0 mA bzw. 4,3 mA und 8,3 mA.

Allerdings lagen die Werte deutlich höher als bei der konventionellen Stimulation (Rechteck) mit 16 mA für Hinterstrang und 1,8 mA für Hinterwurzel. Da auch die Ladungsdichte bei der Rechteckform geringer ausfiel als bei sinusoidalen Stimulationsform, wird die Rechteckform auch im 10-kHz-Bereich bevorzugt. Genauso wie bei der konventionellen Stimulation hängt die notwendige Stromstärke von der Dicke der Liquorschicht und der Elektrodenlage ab. Interessanterweise senkte die Modellierung von Kollateralen der Hinterstrangbahnen die notwendige Stromstärke lediglich um knapp 9 % während man bei der konventionellen Stimulation von ca. 50 % ausgeht (Struijk et al. 1992). Es wird postuliert, dass aufgrund der Stimulation von A- β -Fasern mit weiten Abständen von Ranvier'schen Schnürringen (an diesen Stellen gehen typischerweise die Kollateralen ab) die notwendige Stimulationsintensität geringer sein kann. Auf der anderen Seite werden mit der 10-kHz-Stimulation eher dünnere Fasern (mit höherer notwendiger Stimulationsintensität) angeregt.

Diese Fasern liegen eher in der Tiefe des Hinterhorns und weiter medial als die dickeren A- β -Fasern (Feirabend et al. 2002). Als potenzieller Wirkmechanismus wird in dieser Studie eine direkte Aktivierung von Rückenmarksfasern nahezu ausgeschlossen, da die notwendigen Stromstärken für eine Aktivierung deutlich über den klinisch üblichen (0,5–5 mA) liegen. Die Idee eines Leitungsblocks leitet sich aus Tierversuchen mit Kilohertz-Stimulation am peripheren Nerven und der klinischen Beobachtung der parästhesiefreien Stimulation ab. Hierfür wäre allerdings eine noch höhere Stimulationsintensität notwendig (s. o.). Außerdem tritt üblicherweise vor einem Leitungsblock eine kurze Phase der Aktivierung von Fasern ein (onset response), der von den Patienten als unangenehme Missempfindung wahrgenommen werden müsste (was aber nicht der Fall ist) (Kilgore et al. 2014; Bhadra et al. 2007; Lempla et al. 2015). Somit ist auch die Theorie eines Leitungsblocks durch die 10 kHz Stimulation eher unwahrscheinlich.

Momentan wird eine Blockierung von A- β Fasern bei gleichzeitiger Aktivierung von dünneren Fasern im Hinterhorn, die keine Parästhesie

erzeugen (Arle et al. 2016) und die WDR-Neurone in der Lamina V hemmen, favorisiert. Ob es sich hierbei um eine Aktivierung der Kollateralen oder GABA-erger Interneurone handelt, ist bislang nicht geklärt.

Burst-Stimulation

Hier werden in einem Stimulationsprogramm salvenartige Impulse mit einer Frequenz von 40 Hz appliziert. Die Salven bestehen aus 5 Einzelimpulsen mit einer Pulsdauer von 1 ms und einem Interstimulationsintervall von 1 ms, (500 Hz,) sodass die gesamte Salve 10 ms andauert, die Salven feuern mit einer Stimulationsfrequenz von 40 Hz, die Ladung pro Impuls beträgt 0,6 μC und die Ladungsdichte 120 $\mu\text{C}/\text{sec}$ (Miller et al. 2016). Auch diese Stimulation scheint ohne auslösbare und vom Patienten bemerkte Parästhesien klinisch den Schmerz zu unterdrücken und zerebral vor allem die Regionen zu beeinflussen, die für die affektiv emotionale Schmerzkomponente verantwortlich sind (DeRidder und Van-Neste 2016). Die Methode lässt nun ebenfalls eine Verblindung in klinischen Studien zu.

Im Tierversuch (neuropathisches Schmerzmodell der Ratte) zeigte sich eine Überlegenheit der Burst-Stimulation gegenüber der tonischen Stimulation im „Paw withdrawal“-Test“ (Gong et al. 2016). Hierbei scheint allerdings kein GABA-erger Mechanismus, wie bei der konventionellen Stimulation, eine Rolle zu spielen (Crosby et al. 2015b). Ob die beschriebene vermehrte Interleukin-10-Expression spezifisch für diese Stimulationsform ist, muss noch belegt werden (Kinfe et al. 2017).

High-Density-Stimulation

Die Stimulationsparameter für die High-Density-Stimulation (AdaptiveStim®) sind wie folgt; Frequenz 500–1200 Hz und Impulsbreiten von ca. 200 μs . Die Stimulationsintensität kann knapp unter der Wahrnehmungsschwelle (90 %) eingestellt werden. Unterschiedliche Parameter beeinflussen die neuronale Aktivität auf spinaler und supraspinaler Ebene (Crosby et al. 2015a; Miller et al. 2016). Tierexperimentell gibt es Hinweise, dass intensitätsabhängig das Phänomen des „wind-up“ und die C-Faser-Komponente der WDR-Neuronen gehemmt wird (Yang et al. 2014). Ganz entscheidend bei den neuen Stimulationsmethoden

ist die deutliche erhöhte Energiezufuhr oder Ladungsdichte, mit der stimuliert wird. Während die applizierte Energie sich aus dem Produkt von Amplitude und Impulsbreite (= Fläche unter dem Rechteckimpuls) zusammensetzt, werden die applizierten Impulse in einer bestimmten Zeit als „Duty Cycle“ oder Arbeitszyklus in einer bestimmten Zeit in Prozent bezeichnet. Es gilt:

$$\begin{aligned} \text{Ladung/Sekunde} &= \text{Amplitude} \times \text{Impulsbreite} \\ &\quad \times \text{Impulse/Sekunde oder} \\ &= \text{Ladung/Impuls} \times \text{Frequenz} \end{aligned}$$

$$\text{oder Ladung/Sekunde} = \text{Amplitude} \times \text{Arbeitszyklus}$$

Mit anderen Worten, wenn man den Arbeitszyklus oder die Aktivierung in einer bestimmten Zeit erhöht, kann die Amplitude gesenkt werden. Dies gelingt sogar bis auf eine Schwelle, die unter der Wahrnehmungsschwelle von A- β -Fasern liegt. Der Arbeitszyklus ist für die Burst-Stimulation und 10-kHz-Stimulation 10- bis 20-mal höher.

Der Arbeitszyklus ist im Einzelnen

- für die 10-kHz-Stimulation 30 %,
- für die Burst- und High-Density-Stimulation unter den beschriebenen Parametern 20 % und
- für die konventionelle Stimulation 1,4–4,6 %.

Aus diesem Grunde benötigt man für diese „neuen“ Applikationsformen auch wiederaufladbare Systeme.

3.6.2 Indikationen und Ergebnisse

Der Vorteil aller 3 Verfahren ist die bessere Beeinflussung von Rückenschmerzen von Patienten mit chronischen Rücken- und Beinschmerzen im Vergleich zur konventionellen SCS, die vor allem den neuropathischen Beinschmerz gut therapiert. Es scheinen aber auch Patienten mit anderen Schmerzformen (z. B. CRPS) von den neuen energiereichen Stimulationsformen zu profitieren.

Hochfrequenzstimulation

In einer offenen prospektiven europäischen Multicenterstudie (Van Buyten et al. 2013) wurde die Sicherheit und Effektivität einer

Hochfrequenzstimulation (10 kHz), die keine Parästhesien erzeugt, bei Patienten mit chronischen Rücken- oder Rücken-/Beinschmerzen evaluiert mit dem Senza® SCS-System (Nevro Corp. Menlo Park, CA, USA). Die typischen Stimulationsparameter sind Impulsbreite 30 µs; Frequenz 10.000 Hz; Stimulationsintensität: typischerweise 1–5 mA.

Die Zielgruppe in dieser Studie waren Patienten mit überwiegenden postoperativen Rückenschmerzen. 2 8-polige Elektroden wurden versetzt in Höhe BWK8–12 implantiert. Patienten mit einer mindestens 50%igen Schmerzreduktion nach der Testphase wurden mit einem Impulsgeber versorgt. Nach 6 Monaten war der Rückenschmerz um 78 %, der Beinschmerz um 83 % ($p < 0,001$) reduziert. Auch der Oswestry Disability Index (ODI) war signifikant gebessert und die Schlafstörungen vermindert. In einer zweiten Studie (Perruchoud et al. 2013) wurde eine Kohorte von Patienten mit gutem Outcome unter konventioneller SCS mit einer Hochfrequenzstimulation (5 kHz) und einer Placebostimulation verglichen. 33 von 40 Patienten konnten in der weiteren Analyse ausgewertet werden. Die Ergebnisse zeigten eine Responder-Rate von 42,4 % in der Hochfrequenzgruppe (ohne Parästhesien) und 30,3 % in der Placebogruppe. Letztlich zeigte sich in keiner der Outcome-Variablen (Verbesserung der klinischen Symptomatik, VAS oder EQ 5D) ein Unterschied der Hochfrequenzstimulation zur Placebostimulation, belegte aber zugleich einen hohen Erwartungseffekt (Placebo).

Bereits zuvor war in einer offenen Studie der Effekt einer konventionellen Stimulation mit der Hochfrequenzstimulation verglichen worden (Tiede et al. 2013), wobei 87 % der Patienten die Hochfrequenzstimulation bevorzugten. Auch in einer australischen Multicenterstudie konnte gezeigt werden, dass 69 % der Patienten, die zuvor erfolglos mit konventioneller SCS oder peripherer Feldstimulation behandelt worden waren, von der 10-kHz-Stimulation profitierten (Russo und Van Buyten 2015).

Eine weitere offene Multicenterstudie (Al-Kaisy et al. 2014) zeigte bei 79 % der Patienten mit chronischen Rückenschmerzen eine deutliche Schmerzlinderung über einen Zeitraum von 24 Monaten. Gleichzeitig waren die Schlafqualität

und andere Lebensqualitätsparameter verbessert.

Die erste kontrollierte Studie wurde 2015 von Kapural und Kollegen (Kapural et al. 2015) publiziert. In 10 Zentren wurden die Daten von 241 Patienten über 7 Monate erhoben. 171 Patienten erhielten nach erfolgreicher Testung ein SCS-Gerät. Hierbei wurde nun randomisiert. 87 Patienten erhielten ein konventionelles SCS Gerät und 92 ein 10-kHz-Gerät. Alle Patienten litten an chronischen postoperativen Rücken- und Beinschmerzen. Nach 3 Monaten zeigten 84,5 % mit dem Hochfrequenzgerät eine deutliche Besserung ihrer Rückenschmerzen und 83,1 % ihrer Beinschmerzen, während mit dem konventionellen System lediglich 43,8 bzw. 55,5 % der Patienten über eine Besserung berichteten. Diese Schmerzreduktion zeigte sich auch nach 12 Monaten mit einer Besserung der VAS um 2,5 oder besser, bei der 10-kHz-Gruppe (68,5 % Rücken, 67,4 % Bein) gegenüber der konventionellen Gruppe (36,3 % bzw. 42,5 %). Es zeigten sich keine Unterschiede in der Nebenwirkungsrate und dem Opiatverbrauch. Letzteres ist erstaunlich, wenn man den unterschiedlichen Stimulationserfolg bedenkt. In der Nachfolgestudie (Kapural et al. 2016) werden die 24 Monatsdaten vorgestellt. Diese zeigen auch nach 2 Jahren eine signifikante Überlegenheit der 10-kHz-Stimulation in der Behandlung der Rücken- und Beinschmerzen im Vergleich zu konventionellen SCS.

Burst-Stimulation

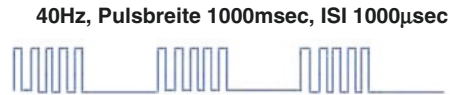
Da hier bislang nur wenige kontrollierte Studien (De Ridder et al. 2013, 2015) zur Therapie von Rücken- und Extremitätenschmerzen publiziert wurden, lässt sich eine Indikationsliste noch nicht aufstellen. In der ersten placebo-kontrollierten Studie wurden 15 Patienten mit tonischer (konventioneller) Stimulation, mit einem Burst-Modus (5 spikes von 1 ms Länge mit einem Inter-spike-intervall von 1 ms) und einer Burstfrequenz von 40 Hz stimuliert. Die Burst-Stimulation erzeugte keine typischen Parästhesien und konnte im Vergleich zur tonischen Stimulation den Rückenschmerz besser unterdrücken, während der Effekt auf den Beinschmerz mit beiden Stimulationsformen vergleichbar war.

Konventionelle tonische SCS

- Geringer Energieverbrauch
- Aufladung ca. alle 2 Monate

**Burststimulation SCS**

- Höher Energieverbrauch
- Aufladung ca. jeden Monat

**Hochfrequenz (KHz) SCS**

- Hoher Energieverbrauch
- Aufladung täglich

**High density SCS**

- Hoher Energieverbrauch
- Aufladung täglich



■ **Abb. 3.25** Vergleich der unterschiedlichen neuen Stimulationsmuster zur konventionellen SCS. Aus Tronnier 2016

In der Arbeit von Schu und Kollegen (2014) wird ebenfalls im Vergleich mit tonischer SCS (allerdings 500 Hz) und Sham-Stimulation die Überlegenheit der Burst-Stimulation herausgestellt. Obwohl die Arbeit ein prospektives randomisiertes und verblindetes Design anwendet, ist das Manko dieser Arbeit der kurze Nachbeobachtungszeitraum von 3 Wochen und die unklaren Einschlusskriterien, da von 150 möglichen Patienten nur 20 in die Studie eingeschlossen wurden. Weitere kleine offene Studien zeigten ebenfalls eine Überlegenheit der Burst-Stimulation und Hochfrequenzstimulation gegenüber der konventionellen Stimulation (Kiefe et al. 2016) bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen (FBSS) und diabetischer Polyneuropathie (de Vos et al. 2014).

In einer aktuellen randomisierten Studie (Kriek et al. 2017) werden in einer randomisierten Form verschiedene Stimulationsfrequenzen verblindet an CRPS-Patienten für jeweils 2 Wochen getestet (40 Hz, 500 Hz, 1200 Hz, Burst- und Placebostimulation). Hierzu wurden zunächst alle Patienten nach erfolgreicher Testperiode mit 40 Hz über 3 Monate stimuliert. Neben einer Reduktion der VAS- und McGill-NRS-Scores bei allen aktiven Stimulationsformen im Vergleich zur Placebostimulation zeigte sich ein positiver GPE (global perceived effect) nur bei der 40-Hz- und 500-Hz-Stimulation. Ursächlich hierfür wurde von den Autoren die verlängerte Aufladephase

durch den höheren Energieverbrauch gewertet. Insgesamt entschieden sich ca. die Hälfte für die konventionelle 40-Hz-Stimulation und die andere Hälfte für eine neue Frequenzform. Eine Vergleichsuntersuchung (Van Havenbergh et al. 2015) zeigte keine Überlegenheit einer 500-Hz-Burst-Stimulation (5 elektrische Impulse mit 500-Hz-Frequenz und einer Impulsbreite von 1000 µs 40-mal/sec) gegenüber einer 1000-Hz-Burst-Stimulation (5 Impulse mit 1000 Hz Frequenz und einer Impulsbreite von 500 µs).

Eine große randomisierte Studie, die die konventionelle (tonische) Stimulation mit der Burst-Stimulation vergleicht, ist geplant (Slavin et al. 2016).

High-Density-Stimulation

Hier liegen nun die ersten Ergebnisse mit kurzem Follow-up bei Patienten mit chronischen Rücken- oder Beinschmerzen bzw. dem Failed-back-surgery-Syndrom vor (Sweet et al. 2016; North et al. 2016). In der Publikation von Sweet wurden 15 Patienten, die auf eine konventionelle SCS positiv reagierten, teilweise mit High-Density-Stimulation (1200 Hz) stimuliert. 4 der 15 Patienten reagierten positiv mit einer besseren Schmerzreduktion als mit der konventionellen Stimulation (VAS 2,29 versus 5,32). Ob sich ein positiver Effekt über eine längere Zeit nachweisen lässt, wurde nicht untersucht. In der zweiten Studie (North et al. 2016) wurden 22 Patienten eingeschlossen, die nur unzureichend mit

der konventionellen Stimulation behandelt werden konnten ($VAS \geq 5$). 21 der 22 Patienten zeigten unter der parästhesiefreien Stimulation eine signifikante Schmerzreduktion über einen Zeitraum von 7 Wochen. Wille beschreibt in einer aktuellen offenen retrospektiven Studie 30 Patienten mit initial zufriedenstellendem Erfolg der konventionellen SCS (Wille et al. 2017). Indikationen waren neuropathische Beinschmerzen beim FBSS, CRPS und Polyneuropathie. Nachdem der Schmerzreduzierende Effekt nachgelassen hatte und die NRS wiederum auf Werte über 6 angestiegen war, wurde eine High-Density-Stimulation initiiert und die Ergebnisse nach 1, 6 und 12 Monaten evaluiert. Die Parameter waren 130–1000 Hz, 409 μ s und durchschnittlich 2,4 Volt. Nach 12 Monaten stimulierten nur noch 17 Patienten mit der High-Density-Stimulation. 6 bevorzugten, eine Parästhesie zu verspüren und 4 (überwiegend FBSS) respondierten auch auf diese Therapie nicht.

3.6.3 Technik und Ausführung

Bislang wird für die 10-kHz-SCS empfohlen, die Elektroden anhand anatomischer Landmarken und nicht, wie bei der konventionellen SCS, nach Parästhesieabdeckung zu implantieren. Dies hat den Vorteil, dass der Patient tiefer sediert oder in Vollnarkose operiert werden kann. Eine der beiden 8-poligen Elektroden soll paramedian so implantiert werden, dass sich der oberste Kontakt auf die Oberkante von BWK8 projiziert, die 2. Elektrode so, dass der unterste Kontakt sich auf die Grundplatte von BWK11 projiziert. Auf diese Weise gewinnt man eine Überlappung der Stimulation in Höhe BWK9 und 10. Bei der Burst- und High-Density-Stimulation werden die Elektroden zunächst so implantiert, dass eine Parästhesieabdeckung weitgehend erreicht wird. Im Falle von chronischen lumbalen Rückenschmerzen wird auch hier eine Platzierung von BWK8–12 empfohlen (■ Tab. 3.7).

3.6.4 Komplikationen

Eine aktuelle Übersichtsarbeit (Eldabe et al. 2016) beschreibt ausführlich das jeweilige Risiko und die Komplikationen bei epiduraler Rückenmarkstimulation und der peripheren Nervenstimulation.

Das Risiko einer Elektrodenmigration liegt bei einer Beobachtung von mehr als 2700 Patienten bei 13,2 % (Cameron 2004). Andere Autoren berichten höhere Dislokationsraten mit 20 % bei FBSS-Patienten und 27 % bei CRPS-Patienten (Taylor et al. 2005, 2006). Das Risiko scheint bei zervikaler Anlage höher zu sein, aufgrund der höheren Mobilität des Kopfes und Halses (Kumar et al. 2006). Das Risiko der Migration von Platten-elektroden liegt deutlich unter 5 %.

Elektrodenbruch oder ein Bruch der Extensionskabel werden in ca. 9 % beschrieben (Cameron 2004; Mekhail et al. 2011).

Die Infektionsrate liegt zwischen 3 und 10 %. Oberflächliche Infektionen können antibiotisch behandelt werden. Tiefe Infektionen erfordern eine Teil- oder Kompletentfernung des Systems. Bei Infektionen um den Impulsgeber kann man versuchen, nur diesen und, falls vorhanden, die Extension zu entfernen und die Elektrode in situ zu belassen. In den Fällen, wo elektrodennah eine Infektion besteht, ist eine prophylaktische Entfernung der Elektrode zu empfehlen. Mekhail (Mekhail et al. 2011) fand keine Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne begleitenden Diabetes mellitus. Follett dagegen listete folgende Risikofaktoren für eine infektiöse Komplikation auf (Follett et al. 2004):

- Diabetes
- Mangelernährung mit extrem schlanken Habitus
- Adipositas
- Immunsuppression
- Begleitender Dekubitus
- Mangelnde Körperhygiene
- Urin- oder Fäkalinkontinenz

In vielen Arbeiten werden „battery failures and replacements“ als Komplikationen beschrieben. Per definitionem ist ein Batterieversagen jedoch ein Funktionsverlust vor der durch die Stimulationsparameter vorgegebenen Laufzeit. Dies wurde lediglich bei 1,7 % der Patienten beobachtet (Cameron 2004).

In wenigen Fällen wurde durch das Aufladen der wiederaufladbaren Impulsgeber ein schmerzhaftes Hitzegefühl beschrieben (Chen et al. 2013).

Das Risiko einer Duraperforation bei perkutaner Elektrodenanlage mit Abfluss von Liquor liegt unter 1 %. Das Risiko ist höher, wenn thorakal oder zervikal punktiert werden muss oder narbige Veränderungen durch Voroperationen bestehen. In der Regel sollte dann in der benachbarten Höhe

Tab. 3.7 Ergebnisse der Stimulation mit „neuen“ SCS-Formen

Stimulation	Autor	Anzahl Patienten	Indikation	Ergebnis	Follow-up	Kommentar
High-frequency (10 kHz)	Tiede et al. 2013	24	Rücken- oder Rücken- und Beinschmerz	21 von 24 bevorzugten HF-SCS, VAS global von 8,7 auf 2; VAS Rücken von 8,1 auf 1,9	–	Alle wurden mit konventioneller SCS ausgetestet und erhielten am Ende der Testphase eine 4-tägige HF-SCS-Stimulation über externes Gerät
High-frequency (10 kHz)	Van Buyten et al. 2013	82	Überwiegend Rückenschmerz	72 von 88 profitierten signifikant; VAS Bein von 5,4 auf 1,4 und VAS Rücken von 8,4 auf 2,7; Besserung von Schlaf und Funktionalität	6 Monate	Europäische Multicenter Studie, zwei 8-polige Elektroden
High-frequency (5 kHz)	Perruchoud et al. 2013	33	Chronischer Rückenschmerz mit Ausstrahlung in ein oder beide Beine	Kein Unterschied der HF-SCS zu Sham-Stimulation in der Patienteneinschätzung und VAS	8 Wochen	Patienten mit klinisch stabilem Erfolg unter konventioneller SCS, danach Randomisierung in 2 Therapiearme mit unterschiedlicher Reihenfolge und abwechselnder Behandlung von konventioneller SCS und Sham-Stimulation oder HF-Stimulation mit jeweiliger 2-wöchiger Stimulation
High-frequency (10 kHz)	Al-Kaisy et al. 2014	72/88	Chronischer Rückenschmerz	VAS Rücken reduziert von 8,4 auf 3,3; VAS Bein reduziert von 5,4 auf 2,3	24 Monate (n=65)	Prospektive Multicenter-Studie: Verbesserung in Funktionalität, Schlaf und Opiatreduktion 4,8 % Elektrodendislokation; 2,4 % Verlust des Therapie-Effekts
High-frequency (1 kHz)	Smith et al. 2015	2	Rückenschmerz und posttraumatischer CRPS; chronischer Rücken- und Beinschmerz	VAS Rücken deutlich besser; Parästhesiefreie Stimulation im Bein bevorzugt; 2. Patient keine Besserung mit 40 Hz Stimulation aber 80 % besser mit 1200 Hz	6 bzw. 12 Monate	Stimulation mit Plattenelektrode (Patient 1) und zwei 8-poligen Stabelektroden (Patient 2); Stimulation mit 1150 bzw. 1200 Hz

High-frequency (10 kHz)	Russo et al. 2016	189/256	Chronischer Rückenschmerz; chronischer Rücken- und Beinschmerz chron. Kopf- und Nackenschmerz; chronischer Nacken- und Armschmerz	50 % Schmerz-reduktion	6 Monate	Retrospektive Erhebung in 3 Zentren; 30 % waren erfolglos mit konventioneller SCS behandelt worden
High-frequency (10 kHz)	Kapural et al. 2016	171/198	Chronischer Rückenschmerz und Rücken- und Beinschmerz (77 % FBSS)	Nach 24 Monaten waren 76,5 % HF-SCS Patienten Therapie-responder vs. 49 % der konventionellen SCS für den Rückenschmerz und 73 % vs. 49 % für den Beinschmerz	24 Monate	Randomisierte Untersuchung mit 101 HF-SCS-Patienten und 97 konventionelle SCS Patienten
High-frequency (4-10 kHz)	Reddy et al. 2016	12	Neuropathische Schmerzen (7) FBSS (5)	Während Testung wurden 4 kHz und 10 kHz eingesetzt. 5 Patienten bevorzugten HF-SCS und 8 berichteten, dass HF-SCS nicht schlechter als konventionelle SCS sei	-	4 Patienten profitierten von keiner Stimulation (2 mit FBSS und 2 mit neuropathischen Schmerzen nach Rückenmarksverletzung)
High-frequency (10 kHz)	Al-Kaisy et al. 2017	20/21	Chronischer Rückenschmerz ohne vorherige spinale OP	Reduktion der VAS um 73 %, Verbesserung ODI um 48 %, Reduktion der Opiateinnahme um 64 %	12 Monate	Interessante Studie, da Patienten ohne vorherige OP eingeschlossen wurden, bei denen von Wirbelsäulenchirurgien auch keine Indikation zu einer OP gesehen wurde
Burst-Stimulation	De Ridder et al. 2013	15	Chronischer Rücken- und Rücken- und Beinschmerz	Verbesserung des Rückenschmerzes um 51 % vs. 30 %, des Beinschmerzes um 53 % vs. 52 % und des allgemeinen Schmerzes um 55 % vs. 36 %	Während Testphase	Lamitrode 44, Lamitrode 88 oder Lamitrode Penta
Burst-Stimulation	Schu et al. 2014	20/150	FBSS mit überwiegendem Beinschmerz	16 Patienten präferierten Burst-Stimulation, NRS war am deutlichsten unter Burst-Stimulation reduziert.	3 Wochen	3-armige randomisierte Studie mit jeweils einwöchiger Behandlung (sham, 500 Hz konventionell und Burststimulation)

(Fortsetzung)

Tab. 3.7 (Fortsetzung)

Stimulation	Autor	Anzahl Patienten	Indikation	Ergebnis	Follow-up	Kommentar
Burst-Stimulation	De Ridder et al. 2015	102	FBSS oder diabetische Polyneuropathie		6 Monate konventionell, danach 2 Wochen mit Burst-Stimulation getestet	2 Zentren Studie mit gering unterschiedlichen Ergebnissen, Burst-Stimulation unterdrückt v. a. besser den Rückenschmerz
High-density kHz-Stimulation (1 kHz)	North et al. 2016	22	Chronischer Rücken- und Rücken- und Beinschmerz	21 Patienten berichteten über signifikante Schmerzreduktion und PCIG (patients global impression of change)	8 Wochen	2x2 Cross-over Studie mit konventioneller SCS und 1 kHz parästhesiefreier Stimulation bei Patienten, die nicht ausreichend von konventioneller SCS profitierten
High-density-Stimulation	Sweet et al. 2016	4/15	FBSS	4 von 15 Patienten sprachen auf eine Umprogrammierung auf parästhesiefreie High-Density-Stimulation nicht an		
High-density-Stimulation	Wille et al. 2017	30	FBSS, CRPS und Polyneuropathie	17 der 30 Patienten profitierten von der High-density-Stimulation	12 Monate	6 Patienten bevorzugten die konventionelle Stimulation mit Parästhesie, 4 respondierten auch nicht von der Umstellung

darüber oder darunter erneut punktiert werden. Im Falle eines intraoperativen Liquorflusses sollte um die Elektrode in der Tiefe (Faszie und Muskulatur) eine zusätzliche Tabaksbeutelnaht angelegt werden. Sollten postpunktionale Kopfschmerzen auftreten, kann ein epiduraler Blutpatch appliziert werden (Safa-Tisseront et al. 2001; Simopoulos et al. 2016). Die Entwicklung von neurologischen Störungen bis hin zu Querschnittssyndromen durch epidurale Blutungen, direkte Verletzungen oder chronische Narbenbildungen sind als Einzelfälle beschrieben aber extrem selten. Bei Patienten mit engem Spinalkanal oder vorbestehenden Narbenbildungen ist besonders auf die Auswahl der Elektroden (Plattenelektrode vs. Stabelektrode) zu achten. Patienten mit kortikaler Stimulation können durch Überstimulation einen Krampfanfall erleiden, deshalb ist hier intraoperativ die motorische Schwelle (und die eines fokalen Anfalls) auszutesten und die chronische Stimulation deutlich unterhalb dieser Schwelle auszuführen.

Die am meisten gefürchtete Komplikation ist das Auftreten neuer neurologischer Störungen bis hin zu einer Querschnittslähmung. Glücklicherweise ist dieses Risiko äußerst gering. Die Schädigung kann direkt bei der Anlage entstehen oder sekundär durch die Entwicklung eines epiduralen, Hämatoms, epiduralen Abszesses oder Narbenbildung. Barolat beschrieb bei der Anlage von mehr als 500 Plattenelektroden einen Fall eines epiduralen Hämatoms mit konsekutiver Paraplegie (Barolat 1993). Cameron gibt die Häufigkeit eines Hämatoms mit 0,3 % und das einer Paraplegie mit 0,03 % an (Cameron 2004). Levy beschreibt in einer Übersichtsarbeit das Auftreten neurologischer Störungen in knapp 45.000 Fällen mit 0,25 % (Levy et al. 2011).

Spätschäden können durch exzessive Narbenbildung bei engem Spinalkanal thorakolumbal oder zervikal auftreten (Wloch et al. 2013; Cicucendez et al. 2012; Benfield et al. 2016). Deshalb sollte man bei Auftreten neuer neurologischer Störungen sofort diagnostische Maßnahmen (MRT oder CT-Myelographie) einleiten.

■ Besonderheiten im Umgang mit Neuromodulationssystemen

Bei der Implantation ist darauf zu achten, ob andere elektronische Implantate (Herzschrittmacher, Defibrillatoren, Blasenstimulatoren, Cochleaimplantat)

vorliegen und mit einer Neurostimulation (mono- oder bipolarer Stimulationsmodus u. a.) kompatibel sind.

Bislang ist die Durchführung eines MRT bei den meisten Neuroimplantaten kontraindiziert gewesen, lediglich bei der tiefen Hirnstimulation gab es Ausnahmen unter Einhaltung bestimmter Kriterien (Untersuchung des Kopfes, aktive Kopfspule, niedrige SAR). Seit 2013 gibt es MR-konditionale Systeme für die epidurale Rückenmarkstimulation mit Stabelektroden und aktuell auch mit Plattenelektroden. Vor der Durchführung eines MRT ist in jedem Falle in einem Zentrum, in dem Erfahrung mit der MRT-Untersuchung solcher Implantate besteht, nachzufragen, ob ein MRT ohne Gefährdung des Implantats oder des Patienten möglich ist. Vor einer MRT-Untersuchung ist immer die Impedanz des Systems zu messen und nach der Untersuchung die Impulsgeberfunktion zu überprüfen. Außerdem sollte man bei den Herstellern nachfragen, für welche Feldstärken und welche Spulen eine MR-Konditionalität besteht (► <http://www.mrisafety.com>).

Fazit für die Praxis

Die neuen Stimulationsverfahren mit Hochfrequenzstimulation (HF-SCS), Burststimulation (Burst-SCS) und High-Density-Stimulation (HD-SCS) sind eine sinnvolle Ergänzung zur konventionellen SCS. Dies bedeutet, dass weiterhin ein großer Anteil von Patienten mit konventioneller SCS behandelt werden sollte und auch die induzierte Parästhesie wahrnehmen möchte. Wenn der therapeutische Effekt aber nachlässt oder bestimmte Areale wie z. B. der Rücken nicht ausreichend gelindert wird, hat ein Umstellungsversuch Sinn. Letztlich ist nicht geklärt, ob eines der 3 Verfahren den anderen überlegen ist. Alle benötigen deutlich mehr Energie und wahrscheinlich ist es dieser Effekt, der die nervalen Strukturen des Rückenmarks oder der Nervenwurzeln positiv beeinflusst. Deshalb benötigt man für alle 3 „neuen“ Verfahren wiederaufladbare Schrittmacher. Sicher ist es sinnvoller, bei kombiniertem Rücken- und Beinschmerz ein „Hochenergie-Stimulationsverfahren“ einzusetzen, als, wie früher üblich, zur Therapie des Rückenschmerzes eine intrathekale Pumpe zu implantieren.

3.7 Dorsal-root-ganglion-Stimulation

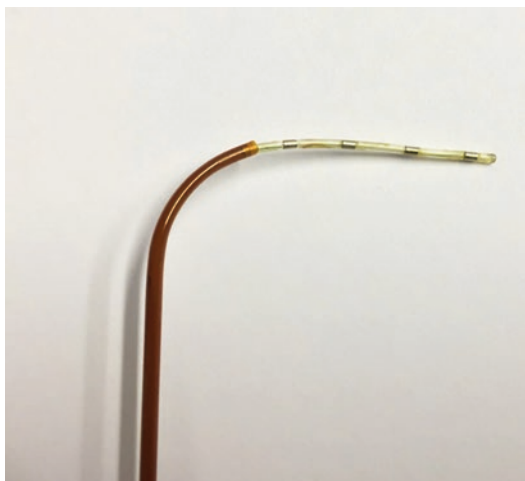
3.7.1 Einleitung

Basierend auf der Vorstellung, dass die Rekrutierung von A- β -Fasern bei der SCS ausschlaggebend ist, haben verschiedene Autoren versucht, eine epidurale Stimulation der sensiblen Ganglien entweder von außen (extraspinal) oder neuerdings von intraspinal durchzuführen. Das Hinterwurzelganglion (dorsal root ganglion – DRG) beherbergt die größte Anzahl sensibler (bipolarer) Nerven, die für die Weiterleitung viszeraler und somatosensorischer Schmerzinformation entscheidend sind (Devor 1999). Wie bereits im ersten Teil beschrieben, spielen die die Neuronen umgebenden und nicht durch eine Blut-Hirnschranke getrennten Satellitenzellen ebenfalls eine wichtige Rolle in der Weiterleitung akuter Schmerzen und der Entstehung chronischer Schmerzen (Hu und McLachlan 2002; Lin et al. 2011; Krames 2014). Der sogenannte branch-point des Ganglions kann als vorgeschaltetes „Gate“ vor dem Hinterhorn angesehen werden. Dort kann die Impulsweiterleitung im Sinne eines Filters reguliert werden.

Zwischenzeitlich konnten tierexperimentelle Studien (Koopmeiners et al. 2013) auch einen Teil der zugrunde liegenden Wirkmechanismen aufklären. Die Stimulation führt zu einem Kalzium-Einstrom in die afferenten Fasern und führt zu einer Membranhypervolarisation. Diese unterdrückt die Weiterleitung der für chronische Schmerzen typischen Spontanaktivität dieser Neurone. Weiterhin wird eine Modulation der intersegmentalen Verschaltung der Hinterwurzelganglien vermutet (Pinto et al. 2010).

3.7.2 Technik und Ausführung

Der Eingriff wird in Bauchlage und Analgosedierung durchgeführt. Die Fluoroskopie wird sowohl anterior-posterior als auch lateral benötigt. Die Punktion des Spinalkanals erfolgt 1 oder höchstens 2 Segmente unterhalb der angezielten Ganglien von kontralateral. Bei bilateraler Implantation empfiehlt sich eine gekreuzte Punktion, wobei die Punktionskanülen zum Schutz der Elektroden bis zur endgültigen Platzierung liegen bleiben sollten. Durch Umschwenken des Röntgenbildwandlers sollte man überprüfen, dass die Elektrode auch



■ Abb. 3.26 DRG-Elektrode in vorgebogener Einführhülse

dorsal und kranial im Neuroforamen zu liegen kommt. In der Regel werden 2–3 DRG-Elektroden aufgrund der überlappenden Dermatom- bzw. Segmentzuordnung der Ganglien eingebracht um das komplette Schmerzareal abzudecken. An den Impulsgeber können maximal 4 DRG-Elektroden angeschlossen werden (Axium oder ProclaimDRG; ■ Abb. 3.26).

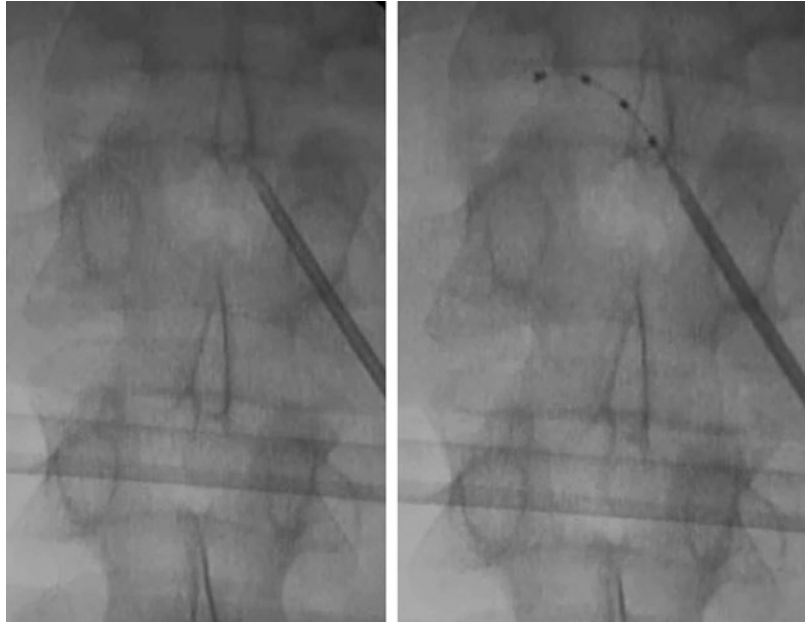
Die Elektroden sind weicher als die typischen SCS-Elektroden. Deshalb sind die korrekte Platzierung und das Verschieben etwas schwieriger. Man sollte versuchen die Elektroden weit im Foramen zu verankern (■ Abb. 3.27). Dabei kann die Spitze auch extraforaminal zu liegen kommen. Der zweite und dritte Elektrodenkontakt sollte unterhalb des Pedikels im Neuroforamen platziert werden (■ Abb. 3.28). Danach sollte die Elektrode intraspinal einen Bogen oder eine Schleife bilden, damit die Elektrode bei Körperbewegungen nicht aus dem Foramen heraus luxiert.

3.7.3 Tipps und Tricks

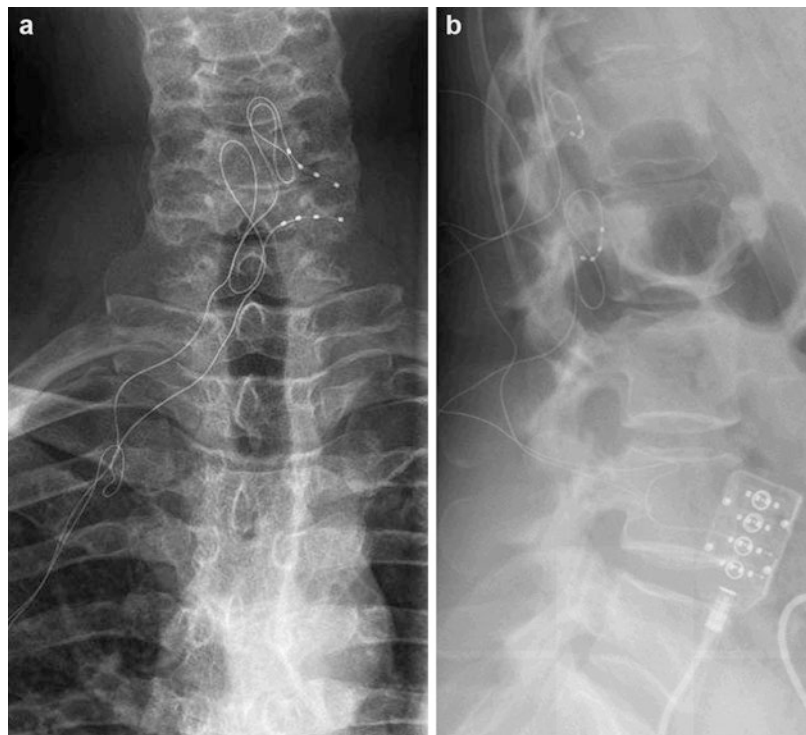
- Bei Lagerung des Patienten ist die Möglichkeit der Fluoroskopie in 2 Ebenen zu überprüfen.
- Der vordere Elektrodenpol sollte extraspinal zu liegen kommen.
- Wichtig ist bei bilateraler Elektrodenplatzierung die Punktionskanülen in situ zu belassen, bis die Elektroden endgültig platziert sind, um diese zu schützen.
- Eine Schlaufenbildung ist essenziell, um das Herausluxieren aus den Neuroforamen zu vermeiden.

3.7 · Dorsal-root-ganglion-Stimulation

■ **Abb. 3.27** Punktion des Spinalkanals von kontralateral und Vorschieben der Elektrode in das Neuroforamen



■ **Abb. 3.28 a,b** **a** Unilaterale Stimulation bei CRPS I, **b** laterale Position der Elektrode dorsal und kranial im Neuroforamen bei Postherniotomiesyndrom



3.7.4 Indikation und Ergebnisse

Die Dorsal-root-ganglion-Stimulation kann angewandt werden, wenn eine gezielte Stimulation bestimmter Segmente erwünscht ist und durch die Beweglichkeit des Rückenmarks unter einer

konventionellen epiduralen Stimulationselektrode unerwünschte Begleitstimulationen auftreten (z. B. bei Wendung des Halses) (Kramer et al. 2015). Die Platzierung kann durch gezielte CT-gesteuerte Nervenwurzel- oder Ganglien-Blockaden vorher geplant werden.

11 Patienten mit CRPS mit uni- oder bilateralen Schmerzen der unteren Extremität wurden von Van Buyten et al. (2015) beschrieben. 8 Patienten erfuhren eine signifikante Schmerzreduktion in der Testphase. Nach einem Monat betrug bei ihnen die Schmerzreduktion 62 % und hielt bis 12 Monate nach der Implantation an.

Liem et al. (2015) konnten in einer 12-Monats-Follow-up-Studie einen anhaltenden klinischen Effekt mit einer Schmerzreduktion über 50 % bei 60 % der Patienten mit neuropathischen Schmerzen erreichen. Auch bei Patienten mit Phantom-schmerzen erwies sich die DRG-Stimulation als schmerzlindernd (Eldabe et al. 2015).

Die Behandlung chronischer Leistschmerzen, zumeist nach Operationen, wurde von Schu und Kollegen (2015) in einer retrospektiven Studie untersucht. 25 von 29 Patienten wurden nach erfolgreicher Testung implantiert und im Schnitt nach durchschnittlich knapp 28 Monaten untersucht. Die durchschnittliche Schmerzreduktion betrug 71,4 %. Mehr als 82 % der Patienten erfuhren eine mehr als 50%ige Schmerzreduktion.

In einer aktuellen randomisierten Studie (ACCURATE) zeigte sich nun eine Überlegenheit der DRG-Stimulation gegenüber der konventionellen SCS beim CRPS I und II der unteren Extremität (Deer et al. 2017). Während 81 % der Patienten mit DRG-Stimulation eine mehr als 50%ige Schmerzreduktion erfuhren, waren dies nur knapp 56 % der SCS-implantierten Patienten. Ein weiterer wesentlicher Vorteil war, dass keine Lage-abhängigen Stimulationsveränderungen von den Patienten berichtet wurden.

Fazit für die Praxis

Die DRG-Stimulation ist eine exzellente Alternative zur SCS bei Postherniotomieschmerzen und beim CRPS I der oberen (und unteren) Extremität. Hilfreich ist eine vorherige Wurzelblockade, um die effektivste Elektrodenplatzierung zu planen.

3.8 Gepulste Radiofrequenzbehandlung

3.8.1 Einleitung

Im Gegensatz zur Dorsal-root-ganglion-Stimulation konnte sich die gepulste Radiofrequenztherapie an den Ganglien zur Beeinflussung neuropathischer Schmerzen bislang nicht durchsetzen. Dies liegt

zum einen an den widersprüchlichen klinischen Resultaten zum anderen daran, dass der Wirkmechanismus noch weitgehend ungeklärt ist.

Obwohl man im Tiermodell nach Nervenläsionen eine vermehrte Expression von schmerzregulatorischen Genen (TNF- α , Il-6) im peripheren Nerv an der Läsionsstelle durch die Stimulation auf Normalwerte zurückführen konnte, zeigte sich im Spinalbereich neben einer Reduktion der durch die Läsion erhöhten eher schmerzunspezifischen Marker (c-fos, Na/K ATPase), auch eine Unterdrückung der zuvor aktivierten sogenannten mitogen activated protein kinases (MAP-Kinasen), insbesondere p-ERK und p38 (Lin et al. 2014; Han et al. 2011). Gleichzeitig wurden für zirka eine Woche die mechanische Allodynie und thermale Hyperästhesie unterdrückt. Andere Autoren fanden im Tierversuch ebenfalls mithilfe verschiedener Schmerzmodelle eine positive Beeinflussung der mechanischen Allodynie durch wiederholte PRF-Behandlungen (Aksu et al. 2010; Ozsoylar et al. 2008; Tanaka et al. 2010). Inwieweit diese Veränderungen klinisch zu einer mehrwöchigen oder sogar monomontigen Schmerzfremheit führen können, wie postuliert, ist allerdings unklar.

Histologisch findet sich nach gepulsten RF-Läsionen bei einer Temperatur von 42 °C lediglich ein endoneurales Ödem, eine Fibroblastenaktivierung und Kollagenansammlung. Diese Veränderungen im Ganglion halten im Tierexperiment (Ratte) ca. 7 Tage an (Podhajsky et al. 2005).

3.8.2 Indikationen und Ergebnisse

Seit der ersten gepulsten „RF-Läsion“ im Bereich eines lumbalen Hinterwurzelganglions 1996, wurde der Eingriff bei einer Vielzahl von Schmerz-situation „unkritisch“ eingesetzt mit der Vorstellung, dass eben keine permanente Läsion entsteht. Somit konnte das Verfahren allerdings auch in Bereichen eingesetzt werden, in denen sich eine thermische kontinuierliche RF-Läsion verbietet (im Bereich der lumbalen oder zervikalen Wurzeln oder an gemischten peripheren Nerven).

In einer randomisierten verblindeten Studie konnten Van Zundert und Kollegen (2007) zeigen, dass die gepulste Radiofrequenzbehandlung einer Sham-Behandlung nach 3 und 6 Monaten hinsichtlich Schmerzreduktion überlegen ist. Hinsichtlich der Lebensqualität (SF-36) war das

Ergebnis lediglich nach 3 Monaten signifikant. Choi et al. (2012) konnten in einer offenen Studie nachweisen, dass nach erfolglosen transforaminalen Steroidinjektionen eine PRF-Behandlung bei $\frac{2}{3}$ der Patienten zu einer deutlichen Schmerzreduktion nach 3 Monaten und 1 Jahr führte.

Im Lumbalbereich wurde die PRF mit einer konventionellen Radiofrequenzläsion beim Facetensyndrom verglichen (Tekin et al. 2007; Kroll et al. 2008). Während Tekin und Kollegen nach 6 Monaten vergleichbare Ergebnisse berichteten und erst nach 1 Jahr eine Überlegenheit der konventionellen RF-Läsion beobachten konnten, fanden Kroll und Kollegen bereits nach 3 Monaten bessere Ergebnisse mit der konventionellen RF-Läsion. In der Beobachtungsstudie von Mike-ladze mit mehr als 100 Patienten erfuhren die Hälfte der Patienten nach 3 Monaten noch eine Schmerzreduktion von mindestens 50 % (Mike-ladze et al. 2003).

Die Studie von Simopoulos et al. (2008) ist schwierig zu bewerten. Patienten mit 3 erfolgreichen Blockaden wurden eingeschlossen und randomisiert. Im ersten Arm erhielten die Patienten eine PRF-Behandlung mit 42 °C für 120 sec (2 Burst-Stimulationen á 20 μ s, 500 kHz, gefolgt von einem inaktiven 480- μ s-Intervall, Intensität 45 Volt). Die Patienten des zweiten Studienarms erhielten die gleiche Behandlung und anschließend eine konventionelle 60 sec andauernde RF-Behandlung, bis Schmerzen auftraten. Diese traten im Durchschnitt bei 54 °C auf. Nach 3 Monaten zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen und nach 8 Monaten war der klinische Effekt erloschen.

In der Studie von Van Boxem et al. (2011) war der primäre Endpunkt eine mehr als 50%ige Schmerzreduktion nach 2 Monaten. Diesen Endpunkt erreichten nicht einmal $\frac{1}{3}$ der Patienten. Auch die Studie von Koh et al. (2015) erlaubt keine eindeutigen Schlüsse. Dort wurden Patienten in 2 Gruppen randomisiert. Eine Gruppe erhielt eine PRF-Behandlung, die zweite eine Sham-Stimulation. Danach wurden beide Gruppen mit transforaminalen Steroidbehandlungen therapiert. Nach 2 und 3 Monaten zeigte sich eine Überlegenheit in der PRF-behandelten Gruppe.

Eindeutig ist die Situation bei der Behandlung der Trigeminusneuralgie. Hier ist die gepulste Behandlung keine Alternative zur RF-Läsion im Ganglion Gasseri (Erdine et al. 2007). Weitere kleinere Serien sind zur Behandlung von Posther-

netotomieschmerzen, Schulterschmerzen und Iliosakralschmerzen publiziert. Das Follow-up reicht aber nicht über 9 Monate hinaus.

3.8.3 Technik und Ausführung

Die Punktion der Gelenkfacetten entspricht der Technik bei der konventionellen RF-Läsion. Bei der Behandlung peripherer Nerven empfiehlt es sich mit dem Läsionsgenerator zunächst im Stimulationsmodus (50 Hz, 1 ms, bis zu 0,5 Volt) den Nerv zu identifizieren. Danach sollte eine Injektion eines Lokalanästhetikums erfolgen (1 ml Lidocain 2 %). Anschließend 3–4 Zyklen einer gepulsten RF-Behandlung (45 Volt, über jeweils 120 sec), wobei die Temperatur 42 °C nicht überschreiten darf.

Im Bereich der zervikalen, thorakalen und lumbalen Ganglien werden 2 Zyklen á 120 sec empfohlen.

Fazit für die Praxis

Neurostimulationsverfahren sind risikoarme Verfahren, die innerhalb eines multimodalen Therapiekonzepts zur Behandlung neuropathischer Schmerzen frühzeitig, das heißt vor einer Chronifizierung und nach Ausschöpfen konservativer Verfahren eingesetzt werden sollten. Es sollte insbesondere auch überprüft werden, ob eine Stimulation vor der Langzeiteinnahme von Opiaten indiziert ist oder nicht. Zu einigen Stimulationsverfahren und Indikationen liegen bereits Leitlinien-konforme Empfehlungen vor. Für andere Indikationen sollten kontrollierte Studien mit einem entsprechenden Langzeit Follow-up in der nahen Zukunft erfolgen, auch um gegenüber den Kostenträgern diese Therapie- und Implantatkosten rechtfertigen zu können.

3.9 Tiefenhirnstimulation (Deep brain stimulation – DBS) bei neuropathischen Schmerzen

3.9.1 Einleitung

Kurz nach der Einführung stereotaktischer neuroläsioneller Operationen zur Behandlung chronischer Schmerzen und Bewegungsstörungen (Spiegel und Wycis 1953), setzten Pool et al. (1956) sowie Heath und Mickle (Heath und Mickle 1960) bereits die Elektrostimulation der septalen und

supraoptischen Kerngebiete als therapeutische Methode zur Behandlung chronischer Schmerzen ein. Vorausgegangen waren tierexperimentelle Studien, die diese Regionen zur Verstärkung des Belohnungsverhaltens (pleasure center) stimuliert hatten und die Theorie war, dass diese Zentren auch Schmerzen beseitigen könnten (Olds und Milner 1954). Im Gegensatz zu den Stimulationsfrequenzen, die heute genutzt werden, um eine Läsion zu imitieren, wurden damals Frequenzen zwischen 20 und 75 Hz genutzt. Später konnte Gol die Daten in einer kleinen Fallserie replizieren (Gol 1967). Mazars (Mazars et al. 1960, 1973; Mazars 1975) war einer der ersten, die postulierten, dass die Stimulation schmerzleitender Fasern keine Schmerzen auslöst, sondern im Gegenteil unterdrückt. Die Theorie fußte auf den Erfahrungen mit läsionellen Verfahren, die zuvor im somatosensorischen Thalamus ausgeführt worden waren (Mark et al. 1960; Mark und Ervin 1965; Ervin et al. 1966). Seit Anfang der 60er-Jahre beschrieb er die intermittierende Stimulation des somatosensorischen Thalamus zur Schmerzreduktion bei Deafferentierungsschmerz. Anfang der 70er-Jahre beschrieben Adams und Hosobuchi die gleiche Technik, wobei die innere Kapsel als Zielgebiet mit eingeschlossen wurde (Adams et al. 1974; Fields und Adams 1974; Hosobuchi et al. 1975).

Kurz vorher hatte Reynolds im Tierexperiment das Phänomen der „stimulation produced analgesia“ nachgewiesen (Reynolds 1969; Mayer et al. 1975). Die Autoren waren in der Lage, Ratten ohne Anästhesie, lediglich mittels Stimulation im sog. periaquäduktalen Grau, zu operieren. Weitere tierexperimentelle Studien (Basbaum und Fields 1978) zeigten, dass diese Form der Stimulation zu einer Ausschüttung von Endorphinen führt, die ihrerseits zu einer Aktivierung absteigender hemmender (adrenerger und serotoninerger) Bahnen führt. Die Gabe von Opiaten interagiert mit diesem System und Naloxon ist in der Lage die „stimulation produced analgesia“ zu antagonisieren (Adams 1976; Pert und Walter 1976; Akil et al. 1976). Obwohl tierexperimentelle Nachweise für die Wirkung der Stimulation in beiden Schmerzleitungssystemen (Albe-Fessard und Besson 1973; Albe-Fessard et al. 1985) erbrachten, war eine direkte Übertragung dieser Studien auf chronische Schmerzpatienten schwierig. Zumindest scheinen heute neben opioidergen Mechanismen auch nicht-opioiderge direkte Beeinflussungen der

schmerzverarbeitenden Systeme untereinander möglich zu sein (Benabid et al. 1983; Rinaldi et al. 1991).

In der Folge wurden, trotz des nicht eindeutig geklärten Wirkmechanismus, eine Reihe größerer Studien durchgeführt, die den klinischen Effekt der Stimulation im lateralen somatosensorischen Thalamus und im periaquäduktalen Grau belegten (Bechtereva et al. 1972; Dieckmann und Witzmann 1982; Hosobuchi 1983, 1986; Kumar et al. 1990; Plotkin 1982). Später wurde das periaquäduktale Grau zugunsten des periventrikulären Graus verlassen, aufgrund der geringeren Nebenwirkungsrate, insbesondere hinsichtlich okulo-motorischer Nebenwirkungen.

Problematisch bei den erschienenen Publikationen waren neben den heterogenen Patientengruppen die unterschiedlichen Nachuntersuchungszeiträume und Kriterien zur Bestimmung des Stimulationserfolgs (Schmerzreduktion, Reduktion im Analgetikaverbrauch, Aktivität des täglichen Lebens etc.), unterschiedliche Krankheitsbilder und Vorbehandlungen, fehlende Kontrollen und statistische Aufarbeitung. Diese Kritikpunkte wurden unter anderem in einer Metanalyse der bisher verfügbaren Daten zur Deep-brain-stimulation ebenfalls moniert (Duncan et al. 1991; Coffey 2001). Zusammenfassend wurde in diesen Studien eine kritischere Evaluation der Stimulationsorte, der Stimulationsparameter, die Möglichkeit einer verblindeten Stimulation (interne Kontrolle durch Änderung der Parameter bzw. Placebo-stimulation) während der Testphase und ein einheitliches Bewertungssystem gefordert.

Heute wird die tiefe Hirnstimulation (DBS) als ultima ratio in der Schmerztherapie angesehen, d. h. bei Versagen konservativer und geringer invasiver Behandlungsmethoden. In den europäischen Leitlinien kann aufgrund der heterogenen Studienlage keine Empfehlung für die DBS bei neuropathischen Schmerzen ausgesprochen werden (Attal et al. 2016). Zielgruppe sind Patienten mit sogenannten zentralen Schmerzsyndromen, ausgehend von Verletzungen des peripheren oder zentralen Nervensystems, z. B. Schmerzen nach Rückenmarksverletzungen, Phantomschmerzen, Wurzelaustritt usw. Patienten mit CPSP (chronic poststroke pain – thalamisches Schmerzsyndrom) und postzosterischer Neuralgie sprechen erfahrungsgemäß nur sehr schlecht auf die DBS an. Patienten mit Tumorschmerzen kommen grundsätzlich nicht infrage, möglicherweise jedoch Patienten mit tumortheraPIebedingten Schmerzen

(z. B. Strahlenplexopathie). Die Patienten sollten zunächst in einer interdisziplinären Schmerzambulanz oder Klinik untersucht werden und erst nach entsprechender Vorbehandlung im Sinne eines multimodalen Therapieansatzes dem Neurochirurgen vorgestellt werden. Der Neurochirurg sollte die Entscheidung über den geeigneten Zielpunkt treffen und die Patienten und die Angehörigen ausführlich über den invasiven Eingriff und seine Alternativen aufklären.

Die klassischen Zielpunkte

■ Der laterale oder somatosensorische Thalamus (VPL [VPCp] und VPM)

Schmerzen aus der einen Körperhälfte erreichen den kontralateralen somatosensorischen Thalamus (Nucleus ventralis posterolateralis nach Walker oder Nucleus ventralis caudalis pars parvocellularis nach Hassler) nach Modulation im spinalen Hinterhorn ohne weitere synaptische Verschaltung. Die Terminalen des Tractus spinothalamicus sind dort innig mit den Terminalen des medialen Lemniscus verwoben (Hodge und Apkarian 1990; Apkarian und Hodge 1989; Mantyh 1983; Ralston III und Ralston 1992; Ralston 2005). Dieses Schmerzleitungssystem wird als laterales oder neospinothalamisches Schmerzleitungssystem bezeichnet. Gleichzeitig werden die medialen und intralaminären (Nucleus centralis lateralis) Thalamuskern eventuell nach Modulation im Hirnstamm erreicht. Dieses System wird als mediales oder paleospinothalamisches Schmerzleitungssystem bezeichnet. Ein weiteres, speziell für Schmerz und Temperatur verantwortliches System, ausgehend von den Lamina I Neuronen des Rückenmarks und Hirnstamms wird über den Nucleus submedius und die Insel verschaltet (Ericson et al. 1996; Craig und Burton 1981). Während das erste System für den sensorisch-diskriminativen Aspekt von Schmerzen verantwortlich ist, spricht man dem zweiten System die emotional affektive Komponente zu.

Zugrunde liegend für die therapeutische Tiefenhirnstimulation ist das Konzept, dass Neurone im lateralen und medialen Thalamus bei Deafferentierung vermehrt feuern. Dies konnte tierexperimentell und bei Mikroableitungen von Patienten nachgewiesen werden (Chung et al. 1986; Gorecki et al. 1989; Hirayama et al. 1989; Kenshalo et al. 1980; Lenz, 1992; Lenz et al. 1994a; Lenz et al. 1995; Lenz et al. 1994b; Lenz et al.

1993a; Lenz et al. 1993b; Lenz et al. 1987; Lenz 1998; Yamashiro et al. 1997, 2003; Rinaldi et al. 1991, 1992, Lis-Planells et al. 1992, Jeanmonod et al. 1996). Durch die Deafferentierung kommt es zu einer Reorganisation der Somatotopie im Thalamus. Gleichzeitig besteht ein Missverhältnis zwischen der Spontanaktivität und dem rezeptiven Feld dieser Neurone (Lenz et al. 1994c).

Die Stimulation des somatosensorischen Thalamus wurde von Mazars in Frankreich und der Gruppe in San Francisco eingeführt (s. oben). Es zeigte sich, dass sowohl die Stimulation der inneren Kapsel als auch des lateralen Thalamus Parästhesien im betroffenen Körpergebiet auslösen kann. Heute geht man davon aus, dass die lokalen Feldpotenziale (LFP) in diesen Kerngebieten im Schmerzzustand eine Frequenz von 8–14 Hz besitzen bzw. in dieser Frequenz oszillieren, die mit einer Frequenz von 50–70 Hz „außer Takt“ gebracht werden können. Interessanterweise sind Stimulationsfrequenzen über 100 Hz eher mit einer Schmerzverstärkung verbunden (Green et al. 2009; Nandi und Aziz 2004; Nandi et al. 2002, 2003).

In tierexperimentellen Studien konnte zusätzlich gezeigt werden, dass die Stimulation des lateralen Thalamus spinothalamische Neurone auf Rückenmarksebene inhibieren kann (Gerhart et al. 1981, 1983). Außerdem lässt sich durch eine VPL-Stimulation die neuronale Aktivität in medialen Thalamuskernen inhibieren (Benabid et al. 1983; Cesaro et al. 1986).

■ PAG- und PVG-Stimulation

Das periaquäduktale Grau (PAG) wird seit den tierexperimentellen Untersuchungen von Reynolds als Zielpunkt für chronische Schmerzen betrachtet (Reynolds, 1969). Neben dem PAG zählen das periventriculäre Grau (PVG), der Nucleus raphe magnus und der magnocelluläre Anteil des Nucleus reticularis gigantocellularis zu den Relaisstationen (Basbaum und Fields 1978; Hosobuchi 1988). Die Stimulation dieses Bahnsystems kann spinothalamische Hinterhornzellen auf Rückenmarksebene inhibieren (Gerhart et al. 1984; Sandkühler et al. 1984, 1987; Yezierski et al. 1982; Zhang et al. 1991). Dies geschieht überwiegend über absteigende hemmende serotonerge Bahnsysteme. Eine experimentelle Läsion dieser Bahnen führt zu einer verstärkten Wahrnehmung nozizeptiver Stimuli (Li et al. 1998). Eine Stimulation dieses Bahnsystems führt zur Suppression neuronaler

Aktivierung in lateralen und medialen Thalamusneuronen bei Mensch und Katze (Gura et al. 1991; Rinaldi et al. 1991b).

Bei Patienten wurden die Elektroden in den Bereich des Aquädukts platziert. Insbesondere für das ventrale periaquäduktale Grau wurde ein opioid-medierter Mechanismus bei der Schmerzreduktion in den ersten Jahren postuliert, da die Stimulation durch die Gabe von Naloxon scheinbar antagonisiert werden konnte (s. o.). Verschiedene Autoren berichteten einen Anstieg von Endorphinen unter PAG-Stimulation (Akil et al. 1978a, b; Hosobuchi et al. 1977, 1979; Young et al. 1993). Später zeigte sich jedoch, dass die Messungen nicht spezifisch waren (Dionne et al. 1984; Fessler et al. 1984) und zumindest auch nicht-opioiderge Mechanismen eine Rolle spielen (Young und Chambi 1987). Im Gegensatz dazu wirkt die Stimulation des dorsalen PAG sicherlich nicht über einen opioidergen Mechanismus. Die schmerzlindernde Wirkung besteht lediglich während der Stimulation (im Gegensatz zum ventralen PAG, wo der schmerzlindernde Effekt wenige Stunden anhält, auch nachdem die Stimulation gestoppt wurde).

Bei Patienten werden Angstgefühle und Panik generiert. Da in Höhe des PAG in enger Nachbarschaft okulomotorische Bahnen verlaufen, wurden unter Stimulation konjugierte Blickpaesen und Oszillopsien beobachtet. Dies führte dazu, dass der Zielpunkt weiter nach kranial in das sogenannte PVG verlagert wurde. Hier liegen aber in unmittelbarer Nachbarschaft die intralaminären Kerngebiete des Nucleus parafascicularis und Centre median, sodass bei dem Einbringen von Permanentelektroden beide „Systeme“ stimuliert werden (Weigel und Krauss 2004).

Andere Zielpunkte

■ CM-/PF-Komplex

Die intralaminären Kerne des Centre median (CM) und Nucleus parafascicularis (PF) wurden von Luys 1865 und dem Ehepaar Vogt erstmals beschrieben. Auch hier gingen den ersten Stimulationsversuchen bei Patienten (Thoden et al. 1979) therapeutische Läsionen voraus (Hécaen et al. 1949). Boivie und Meyerson konnten in autoptischen Präparaten nachweisen, dass die von ihnen implantierten Elektroden an der Grenze des PF zum PVG lagen (Boivie und Meyerson 1982). Im eigenen Krankengut lagen die aktiven

Kontakte der Elektrode an der Grenze von PVG und Nucleus endymalis, während sich die proximalen Kontakte eher im Nucleus dorsomedialis (Nucleus medialis fasciculosus von Hassler) befanden. Die medialen und intralaminären Thalamuskern sind ebenfalls Terminale des kontralateralen aber auch ipsilateralen Tractus spinothalamicus und eine pathologische Spontanaktivität bei Patienten mit chronischen Schmerzen konnte mit Hilfe von Mikroableitungen nachgewiesen werden (Rinaldi et al. 1991a). Der Nucleus centre median erhält viele Afferenzen aus dem Hirnstamm, insbesondere dem Nucleus gigantocellularis (Albe-Fessard und Gillett 1961; Albe-Fessard et al. 1962; Bowsher 1957, 1960). Weiter sind Verbindungen zum lateralen Thalamus beschrieben (Scheibel und Scheibel 1966). Die epidurale Rückenmarkstimulation beeinflusst die Aktivität von CM-PF-Neuronen (Modesti und Waszak 1975) ebenso wie eine Stimulation im Nucleus dorsalis raphe (Reyes-Vazquez et al. 1989). Dennoch ist die Rolle dieses Kernkomplexes für die Schmerzverarbeitung nicht vollständig geklärt, da er nicht nur Bestandteil des aufsteigenden reticulo-thalamo-kortical-aktivierenden Systems (Moruzzi und Magoun 1949; Paré et al. 1988) ist, sondern auch Afferenzen aus den Basalganglien und dem motorischen und prämotorischen Kortex erhält. Auch die Efferenzen projizieren nicht zum sensorischen Kortex, sondern eher zum Striatum (Fenelon et al. 1991; Sadikot et al. 1992; Matsumoto et al. 2001). Möglicherweise spielt auch eine Miterregung des Nucleus centralis lateralis, der als sensorischer Kern in der Schmerzleitung fungiert, eine Rolle (Jones und Burton 1974; Mehler et al. 1960).

■ Stimulation des Septums

Dieser Zielpunkt hat heute für die Schmerztherapie nur noch historischen Charakter, da die ersten humanen Studien im Septum stattfanden (Gol 1967; Heath und Mickle 1960; Pool 1954). Die lateralen septalen Nuclei erhalten Afferenzen aus dem Hippocampus und die medialen aus dem Fornix (McLennan und Miller 1974). Insbesondere das laterale Septum besitzt aber auch reziproke Bahnen zum periaquäduktalen Grau. Die unmittelbare Nähe zum vorderen Hypothalamus erklärte auch den Effekt der Stimulation auf die Homeostase. In Gols Serie von 6 Patienten erfuhr nur 1 Patient mit einem in die Hüfte und das Sacrum infiltrierten Karzinom eine Besserung

während und wenige Stunden nach der Stimulation. Ein zweiter Patient beschrieb eine Besserung seines postoperativen Schmerzes, aber nicht seines chronischen Rückenschmerzes. Die übrigen 4 Patienten erfuhren keine Schmerzlinderung. Schvarcz (1985) implantierte bei 10 Patienten zusätzlich zu Elektroden im PAG oder VPL noch eine Elektrode in das Septum (Zielpunkt: 5 mm vor und 2,5 mm unter der vorderen Kommissur, 5,5 mm lateral der Mittellinie). Er beschreibt bei überschwelliger Stimulation ein Wärmegefühl, Wohlbefinden und Entspannung. 3 Patienten hatte eine mindestens 75%ige Schmerzreduktion, 3 eine Schmerzreduktion von 50–75 % und 4 zeigten keine Besserung. Das Follow-up betrug 1–42 Monate.

Interessanterweise entspricht der Zielpunkt der Region des Nucleus accumbens bzw. des ventralen Striatums. Ähnliche Resultate berichtete Richardson über die Stimulation von 5 Patienten im oberen Septum und 5 Patienten im unteren Septum (Richardson 1982), wobei leider die stereotaktischen Koordinaten nicht angegeben werden; es dürfte sich aber ebenfalls um Stimulation im ventralen Striatum und der vorderen Kapsel handeln.

■ Hypothalamus

Die posteromediale Hypothalamotomie wurde ursprünglich von Sano zur Behandlung aggressiver Verhaltensstörungen entwickelt (Sano et al. 1970). Später wurde dieser Zielpunkt auch für die Behandlung chronischer Schmerzen eingesetzt (Fairman, 1976; Mayanagi et al. 1982). Die Stimulation erzeugte ebenfalls einen Anstieg des β -Endorphins; zusätzlich konnten sympathomimetische Effekte (Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz) erzielt werden. Allerdings wurden die meisten Patienten im Bereich dieses Zielpunkts später läsi- niert. Erst durch die Behandlung chronischer Cluster-Kopfschmerzen erfuhr diese Lokalisation als Zielpunkt eine erneute Bedeutung.

■ Kölliker-Fuse-Region

Die Stimulation des dorsolateralen Tegmentum hat sich in der Schmerztherapie nicht durchge- setzt, obwohl im Tierversuch nachgewiesen wer- den konnte, dass durch die Stimulation adrenerger Kerne eine deszendierende Hemmung ausgelöst werden konnte. Katayama beschrieb die elektri- sche Stimulation im Bereich der parabrachialen Kerngebiete bei Katzen und bei 2 Patienten mit

Morphin-resistenten Schmerzen (Katayama et al. 1984a, b; Katayama et al. 1985). Obwohl die Nomenklatur des sogenannten Nucleus Kölliker-Fuse bei unterschiedlichen Spezies nicht einheit- lich definiert ist, scheint doch beim Menschen eine enge Beziehung zu bestimmten parabrachia- len Kernen zu bestehen. Die Stimulation dieses Kerngebiets wurde initial von Hodge bei Katzen beschrieben (Hodge et al. 1986). Diese Autoren konnte eine hemmende Wirkung auf Hinterhorn- neurone im Rückenmark nachweisen. Da der Mechanismus durch Reserpin antagonisiert wer- den konnte, ging man von einem katecholaminer- gen Mechanismus aus. Young stimulierte 6 Patienten in dieser Region nach erfolgloser Sti- mulation in den konventionellen Kerngebieten und konnte bei 3 von 6 Patienten eine Schmerz- linderung erreichen (Young et al. 1992). Bei Sti- mulation des Nucleus pedunculopontinus zeigten die Patienten dagegen Panikattacken möglicher- weise durch eine (Mit)Stimulation aufsteigender cholinergischer Bahnsysteme.

■ Cingulum

Ältere (Foltz und White 1962) und neuere Ergebnisse (Wilkinson et al. 1999; Cosgrove und Rauch 2003) der Cingulotomie sowie die mit funktionellen Bildgebung gewonnenen Erkennt- nisse über die Bedeutung des Cingulums haben dazu geführt, dass auch das Cingulum Zielpunkt für bilaterale Implantationen wurde. Spooner beschrieb 2007 erstmals einen Fall eines Patien- ten mit hohem Querschnitt und chronischen Schmerzen, der von der Cingulumstimulation besser profitierte als von einer PVG-Stimulation (Spooner et al. 2007). Die größte Serie mit 15 Patienten legte die Arbeitsgruppe aus Oxford vor (Boccard et al. 2014). 11 der 15 Patienten zeigten eine Besserung nach durchschnittlich 13,2 Monaten. Alle Patienten zeigten zuvor nicht zufriedenstellende Ergebnisse mit den klassi- schen Zielpunkten (VPL und/oder PVG). Neben der visuellen Analogskala nutzten die Autoren auch Lebensqualitätsfragebögen, die bei den Patienten eine signifikante Besserung aufwiesen. Somit kann das dorsale vordere Cingulum (dACC) als Zielpunkt zur Unterdrückung der affektiven Komponente chronischer Schmerzen erwogen werden. Aufgrund des Risikos der Generation von Krampfanfällen ist eine antikon- vulsiv-analgetische Medikation, z. B. mit Gaba- pentin, anzuraten.

■ Nucleus Accumbens

Der Nucleus accumbens und seine enge Beziehung zum ventralen Striatum hat die Grundlage geschaffen, dieses Kerngebiet als Bestandteil des Belohnungssystems bei Patienten mit Zwangsstörungen und Depressionen zu stimulieren. Zunehmend wird aber auch eine Rolle dieses Kerns in der Modulation akuter und chronischer Schmerzen beschrieben (Gear und Levine 2011). Die antinozizeptive Wirkung wird wahrscheinlich über efferente Projektionen zum medialen Thalamus (Williams et al. 1977; Haber et al. 1990) und zum periaquäduktalen Grau (Lorenz et al. 2003; Ma et al. 1992) erreicht. Ein interessanter Fall einer Patienten mit thalamischem Schmerzsyndrom ist beschrieben (Mallory et al. 2012). Diese Patientin erhielt zunächst 3 Elektroden (somatosens. Thalamus, PVG und Nucleus accumbens) implantiert. Die besten klinischen Resultate wurden mit einer kombinierten Accumbens-PVG-Stimulation erzielt.

Patientenselektion

Chronische Schmerzen werden klassischerweise in neuropathische und nozizeptive Schmerzen unterschieden, obwohl wir wissen, dass viele Mischformen (sogenannte Mixed Pain) existieren. Nozizeptive Schmerzen entstehen typischerweise durch eine chronische Übererregung peripherer Nozizeptoren, die zentralen Strukturen der Schmerztransmission sind intakt. Typische Beispiele sind rheumatische oder Gelenkschmerzen, Knochenschmerzen durch Frakturen oder Tumordinfiltration. Diese Schmerzen reagieren typischerweise gut auf Opiate. Deshalb wurden nozizeptive Schmerzen typischerweise mit einer PVG-Stimulation behandelt. Allerdings führen länger bestehende nozizeptive Schmerzen zu funktionellen Veränderungen auf Rückenmarksebene und thalamischer Ebene.

Nicht-nozizeptive oder neuropathische Schmerzen entstehen primär durch eine Schädigung des peripheren oder zentralen somatosensorischen Systems. Obwohl der Begriff Deafferentierungsschmerz in der neurochirurgischen Literatur nicht weit verbreitet ist, beschreibt er doch sehr gut, was auf neuronaler Ebene passiert. Die abnorme neuronale Spontanaktivität entsteht wahrscheinlich durch einen abnormen einwärts gerichteten Kalziumeinstrom, der oszillatorisch zu einer thalamo-kortikalen Dysrhythmie führt (Lombard et al. 1979; Jeanmonod et al. 1993, 1996; Llinas et al. 2001; Proske et al. 2011), die durch die Stimulation wieder

normalisiert werden kann (Llinas und Jahnsen 1982).

Gebräuchlicher ist es, von neuropathischen Schmerzen peripheren Ursprungs (CRPS II, Phantomschmerz, Postzosterneuralgie) und zentralen Ursprungs (Rückenmarksläsion nach Trauma oder Operation, Syringomyelie oder central post-stroke pain, früher thalamisches Schmerzsyndrom) zu sprechen. Diese Schmerzen scheinen besser auf eine Stimulation des somatosensorischen Thalamus anzusprechen. Die Ausnahme bildet der CPSP, bei dem es bei überschwelliger Stimulation sogar zu einer Schmerzverstärkung kommen kann. Die Schmerzen der großen Gruppe der Patienten mit einem Failed-back-surgery-Syndrom oder CBLP (chronic back and leg pain) sind gemischte nozizeptiv-neuropathische Schmerzen.

Die tiefe Hirnstimulation ist eine invasive Behandlungsmethode, die erst zum Einsatz kommen sollte, wenn medikamentöse Therapieverfahren oder Eingriffe im Rückenmarksbereich (z. B. SCS) oder eine kortikale Stimulation erfolglos waren. Ein neurales Substrat sollte elektrophysiologisch oder mithilfe von CT oder MRT nachzuweisen sein. Patienten mit diffusen Schmerzen ohne eindeutiges neurologisches Korrelat sollten ausgeschlossen werden. Patienten mit Mittellinienschmerzen (Rektumphantom, Pudendusneuropathie u. a.) respondieren eher schlecht auf eine Tiefenhirnstimulation, unter anderem wegen der dürftigen Repräsentation dieser Organe im Bereich des thalamischen Homunculus.

3.9.2 Technik und Ausführung

Präoperative Vorbereitungen

Nach der Ausschöpfung weniger invasiver Verfahren und Indikationsstellung wird der Patient einem mit Schmerzpatienten erfahrenen Neuropsychologen zur präoperativen Evaluation zugewiesen. Dort werden neben der Erhebung der psychosozialen Anamnese die deutsche Fassung des MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory), der BDI (Beck Depressions Inventar) und die Schmerzempfindungsskala (SES) nach Geissner angewandt oder vergleichbare Skalen eingesetzt. Patienten mit ausgeprägter Persönlichkeitsstörung im Sinne einer Hysterie oder Hypochondrie werden von einer Operationsindikation ausgeklammert. Eine nachgewiesene Depression, die eventuell auf den chronischen Schmerz zurückzuführen ist

(sog. algogenes Psychosyndrom) gilt nicht als Ausschlusskriterium.

Präoperativ wird versucht, die zentralen Analgetika weitgehend zu reduzieren. Stationär kann ein Opioidentzug unter Zuhilfenahme von α 2-Agonisten und Neuroleptika durchgeführt werden. Andere Autoren belassen die Medikation und versuchen eine Analgetikareduktion unter der tiefen Hirnstimulation zu erzielen.

Operationstechnik

In Anästhesie-stand-by und Lokalanästhesie wird der stereotaktische Grundring an der Schädelkalotte fixiert. Danach wird zur Zielpunktlokalisation ein Kernspintomogramm (MRT) oder Computertomogramm (CT) durchgeführt. Da die einzelnen Kerngebiete radiologisch mit den üblichen 1,5- und 3-Tesla-MR-Scannern nicht dargestellt werden können, behilft man sich mit anatomischen Landmarken, führt also eine indirekte Zielpunkt-darstellung durch. Eine für die funktionelle Stereotaxie unerlässliche, weil relativ konstante Landmarke ist die sogenannte interkommissurale Linie zwischen der vorderen (CA – commissura anterior) und hinteren (CP – commissura posterior) Kommissur des 3. Ventrikels.

Mit einer midsagittalen MR-Aufnahme lassen sich diese Strukturen hervorragend darstellen. Alternativ kann auch ein CT (schlechtere bildliche Auflösung, aber weniger technischer Aufwand und kürzere Untersuchungsdauer) zur Zielpunkt-

planung oder anatomischen Fusion mit einem präoperativen MRT gewählt werden (■ Abb. 3.29; ■ Abb. 3.30). Der Vorteil des MRT besteht darin, dass anschließend die Schichtführung so gewählt werden kann, dass die axialen Schichten parallel zur CA-CP-Linie dargestellt werden. Während des MRT wird auf den stereotaktischen Grundring ein Lokalisatorsystem aufgesetzt, das ermöglicht, den Mittelpunkt des Grundrings manuell oder mit einer entsprechenden Software zu errechnen, um in Relation von dort die Zielpunktkoordinaten (X – Lateralität, Y – anterior-posterior, Z – vertikale Achse) zu bestimmen und auf das individuelle Gehirn anzupassen.

Die anatomischen Zielpunkte für den **lateralen somatosensorischen Thalamus** sind

- Y = 2 mm anterior bis 1 mm posterior von CP
- X = 8–12 mm (Gesicht) 12–14 mm (Arm) 16–18 mm (Bein) lateral der Mittellinie
- Z = 2 mm oberhalb bis 3 mm unterhalb der CA-CP Linie

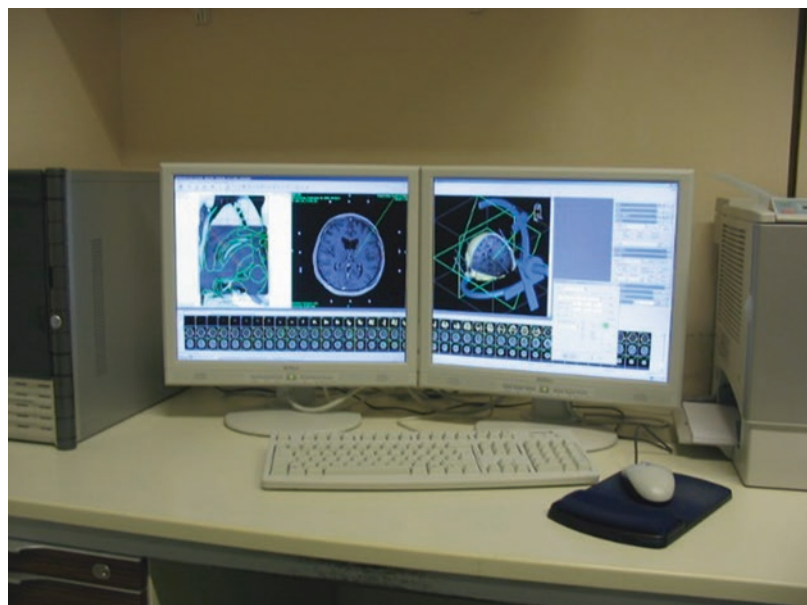
Die Zielpunkte für das **periventriculäre Grau**

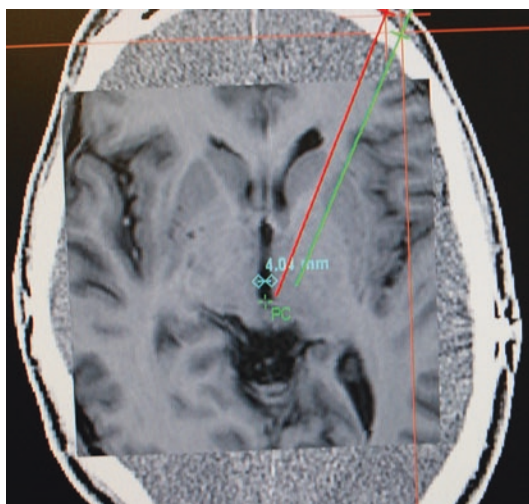
- Y = 2–3 mm vor der CP
- X = 3–4 mm lateral der Mittellinie
- Z = in Höhe der CA-CP Linie

Für die **CM-PF Region** gelten

- Y = 3–4 mm vor der CP
- X = 7–8 mm lateral der Mittellinie
- Z = in Höhe der CA-CP- Linie

■ **Abb. 3.29** Planungskonsole für einen stereotaktischen Eingriff



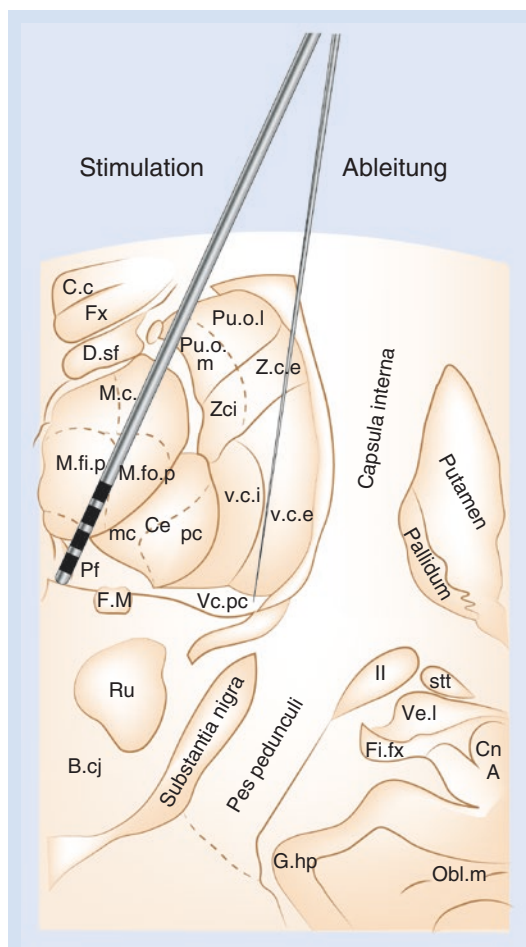


■ **Abb. 3.30** Bei der Planung können CT- und MRT-Daten fusioniert werden, um die Elektroden optimal zu platzieren

Bei unilateralen Schmerzen wird kontralateral ein Bohrloch vor die Kranznaht gesetzt, über das beide Elektroden stereotaktisch implantiert werden. Bei Mittellinienschmerzen oder bilateralen Schmerzen wird das Bohrloch kontralateral zu den stärkeren Schmerzen oder über der nicht-dominanten Hemisphäre platziert. Während die Elektrode im lateralen Thalamus nur kontralaterale Schmerzen beeinflussen kann, ist über die Elektrode im periventriculären Grau eine bilaterale Schmerzreduktion möglich. Vor der Implantation der definitiven 4-poligen Elektrode können Mikroableitungen durchgeführt werden. Hierbei zeigen sich typischerweise salvenartige Entladungen der Neurone. Die korrekte Position der 4-poligen Permanentelektrode wird durch intraoperative Teststimulation festgelegt. Mithilfe einer seitlichen Röntgendurchleuchtung, senkrecht zum stereotaktischen Rahmen, erfolgt die definitive Fixierung des Elektrodenkabels im Bereich der Bohrloch-kappe/des Bohrlochs (■ Abb. 3.31; ■ Abb. 3.32).

Typische Stimationsparameter für beide Zielpunkte sind: 25–85 Hz, 210 μ s Impulsbreite und 2–4 Volt Stimationsintensität.

Die Stimulation im somatosensorischen Thalamus erzeugt Kribbelparästhesien je nach Laterali-tät im Bein, Arm, Rumpf oder Gesicht. Die Stimulation im periventriculären Grau führt zu einem reversiblen reproduzierbaren Blutdruck und Herzfrequenzanstieg. Die Patienten beschreiben ein Wärmegefühl, aber auch Leichtigkeit, Schwindel oder bei entsprechender Stimationsintensität Panik.

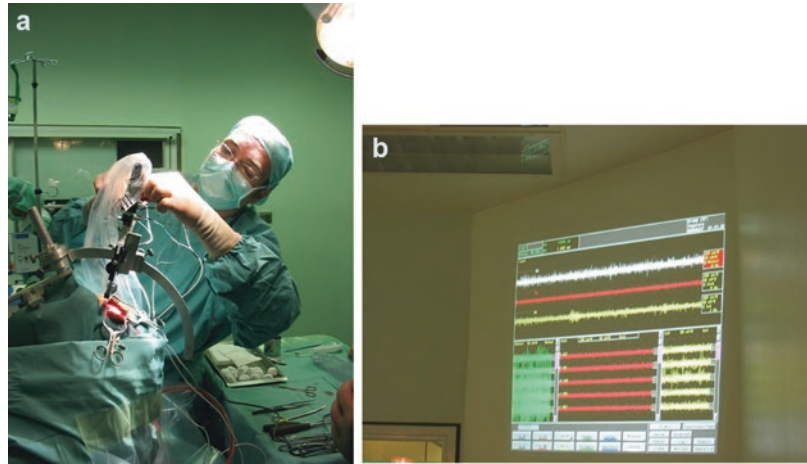


■ **Abb. 3.31** Koronarer Schnitt durch das Gehirn. Nach Platzierung der Permanentelektrode im medialen Thalamus (PVG/PF) kann bei gleichzeitiger Stimulation eine Mikroableitung im lateralen Thalamus ausgeführt werden (Nucleus Vcpc)

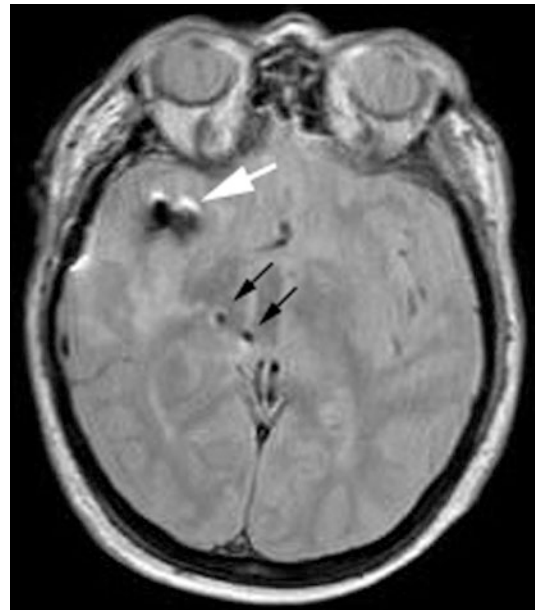
Nach der intraoperativen Austestung erfolgt ein Anschluss an temporäre Kabel, die perkutan vor dem Ohr aus der Galea geleitet werden. Typischerweise erhalten die Patienten 2 Elektroden, eine im somatosensorischen Thalamus (VPL/VPM) und eine im PVG bzw. der CM-PF Region. Gelegentlich werden auch zusätzliche Elektroden im Cingulum oder im Nucleus accumbens platziert. Entscheidend ist eine 7- bis 10-tägige Testphase, die doppelt-verblindet (Patient und Therapeut, Elektrode wird durch Dritten programmiert) durchgeführt werden sollte, um den in der Literatur beschriebenen Placeboeffekt möglichst auszuschließen.

Nachdem intraoperativ die Wahrnehmungsschwelle für die einzelnen Elektroden bestimmt

■ **Abb. 3.32 a,b** Intraoperative Mikroableitungen am wachen Patienten werden im Operationssaal an die Wand projiziert



wurde (typischerweise somatotopische Kribbelparästhesien im lateralen Thalamus, Blutdruck und Herzfrequenzanstieg im PVG), kann in der Testphase unterschwellig stimuliert (subthreshold) und mit einer Placebostimulation verglichen werden. Während der Effekt durch die Stimulation im lateralen Thalamus rasch eintritt und nach Beendigung der Stimulation rasch nachlässt (15–30 min), kann der Effekt der PVG-Stimulation häufig viele Stunden anhalten, dies muss bei der entsprechenden Reprogrammierung berücksichtigt werden. Bei entsprechendem Erfolg (mindestens 50 % Schmerzreduktion und/oder Analgetikareduktion werden entweder 2 oder 1 aktive Elektrode an den Impulsgeber angeschlossen. Die ineffektive(n) Elektrode(n) werden/wird entfernt. Üblicherweise wird vor der endgültigen Implantation ein MRT durchgeführt, um die endgültige korrekte Elektrodenposition zu dokumentieren und Komplikationen auszuschließen.



■ **Abb. 3.33** VPL- und PVG-Stimulation (schwarze Pfeile) bei CPSP nach Aneurysmaclipping (dicker weißer Pfeil)

3.9.3 Tipps und Tricks

- Bei der Implantation von 2 Elektroden über ein Bohrloch sollte die Dura weit genug eröffnet werden, um Platz für die Implantation und die Mikroableitungen zu haben.
- Mikroableitungen können bei wissenschaftlichen Fragestellungen durchgeführt werden, sie helfen nicht bei der Zielpunktbestimmung.
- Wichtig ist allerdings die intraoperative Stimulation: Während bei der Stimulation im lateralen Thalamus die Lage relativ einfach anhand der Somatotopie bestimmt werden kann, sollte bei der PVG-Stimulation auf vegetative Symptome wie Blutdruck- und

Herzfrequenzanstieg geachtet werden; die Anlage eines arteriellen Zugangs ist hier empfehlenswert. Diese Veränderungen werden bei Dauerstimulation nicht mehr beobachtet (■ Abb. 3.33).

- In der Testphase darf die PVG-Elektrode nicht zu rasch umprogrammiert werden (Nachhalleffekt).
- Bei der Implantation von 2 Elektroden ist eine Elektrode in Impulsgebernähe und im Bereich des Bohrlochs mit einer Ligatur zu markieren, das erleichtert die Zuordnung bei möglichen Revisionen.

- Die Patienten sollten eine perioperative intravenöse antibiotische Abdeckung erhalten, ebenso wird eine orale prophylaktische Antibiotikagabe für die Dauer der Testphase empfohlen.
- Die Konnektoren sind eher parietal und nicht hinter dem Ohr zu platzieren (erhöhtes Risiko von Hauterosionen).

3.9.4 Indikationen und Ergebnisse

Leider existieren in der Literatur zur tiefen Hirnstimulation bei chronischen Schmerzen lediglich Fall- oder Kohortenstudien. Die Studien sind qualitativ alle zu beanstanden (Level-5-Studien). Nur wenige Studien versuchen, unbeteiligte Dritte bei der Schmerzbeurteilung hinzuzuziehen oder führen eine standardisierte verblindete Teststimulation durch (Level 4). Die Erfolgskriterien sind unterschiedlich, so dass die Studien nur schwer miteinander zu vergleichen sind. Die Tabellen [Tab. 3.8](#) und [Tab. 3.9](#) geben die wichtigsten Arbeiten zur THS bei chronischen Schmerzen wieder. Einzelfallberichte sind nicht aufgeführt. Die meisten Studien liegen mit kombinierter Implantation (PVG und lat. Thalamus vor). In [Tab. 3.8](#) sind die Studien, bei denen die Patienten überwiegend im Thalamus stimuliert wurden, in [Tab. 3.9](#) die Studien mit PVG-Stimulation aufgeführt.

■ CM-PF-Stimulation

Ray und Burton (Ray und Burton, 1980) implantierten Permanentelektroden in den CM/PF-Komplex bei 28 Patienten mit einer Schmerzreduktion von 50 % und besseren Schmerzreduktion bei 76 % ihrer Patienten. Das Follow-up betrug allerdings nur 1–33 Monate. 1 Patient verstarb perioperativ, 3 weitere erlagen ihrem Karzinom 1–7 Monate nach der Implantation. Andy (1980) nutzte zunächst die CM-PF-Stimulation bei 4 Patienten mit schmerzhaften Dyskinesien (Tortikollis u. a.) und beobachtete allerdings eine raschere Schmerzreduktion als Besserung der motorischen Symptome. Allerdings stimulierte er unüblich hoch mit 125 Hz. In einer späteren Publikation beschrieb er 5 Patienten mit chronischen Schmerzen (Andy, 1983) mit gutem klinischen Erfolg und den heute gebräuchlichen Stimulationsparametern (200 μ s Pulsweite, 50 Hz, Intensität bis 5 Volt). Allerdings war das Follow-up von 4 der 5 Patienten kürzer als

1 Jahr. Ein opiat-vermittelter Mechanismus kann bei der CM-PF-Stimulation nicht ausgeschlossen werden, da Mikroinjektionen in den PF-Komplex im Tiermodell das Schmerzverhalten positiv beeinflussten (Harte et al. 2000; Reyes-Vazquez et al. 1989). Hariz und Bergenheim verglichen die tiefe Hirnstimulation mit einer CM-Thalamotomie und konnten eine Überlegenheit des Stimulationsverfahrens bei Deafferentierungsschmerzen, eine Unterlegenheit jedoch bei zentralem Schmerz beobachten (Hariz und Bergenheim 1995). Allerdings stimulierten sie unterschiedliche Zielpunkte wie den somatosensorischen und medialen Thalamus, das Pulvinar und andere. Eine schöne Übersicht über die Anatomie und (Patho)Physiologie des CM-PF-Komplexes findet sich bei Weigel und Krauss (2004). Die Ergebnisse aus der Literatur sind in [Tab. 3.10](#) wiedergegeben.

3.9.5 Komplikationen

Die schwerwiegendsten Komplikationen sind intrakranielle Blutungen, die zu schweren neurologischen Defiziten oder zum Tod führen können. Die Inzidenz beträgt zwischen 1,9 und 5,2 % in den größeren Serien (Tasker und Vilela Filho 1996; Young et al. 1985). Hierbei ist zu erwähnen, dass bis in die frühen 90er-Jahre ein anderes Elektroden-Design mit einem kleinen Ring am distalen Ende, in den das Führungsstilette eingebracht wurde, zum Einsatz kam. Insbesondere bei Revisionsoperationen ließ sich diese Elektrode nur selten verlagern. Mit dem neuen Design mit einem inneren Mandrin konnte das Risiko deutlich verringert werden und entspricht nun eher 1–2 % und damit auch den vergleichbaren Serien mit einer tiefen Hirnstimulation bei Bewegungsstörungen (Beric et al. 2001). Ein Setzeffekt mit Verursachen von Doppelbildern ist bei der PAG-Stimulation beschrieben, auch ohne nachweisbare Blutung. Weitere beschriebene Komplikationen sind postoperative Verwirrheitszustände (eher im PAG und PVG), Toleranzeffekte (eher bei PVG) und oberflächliche und tiefe Infektionen (1–3 %) sowie die Auslösung von Krampfanfällen (3–4 %). Hauterosionen (1,6–9 %) im Bereich der Bohrlochfixierung oder des Impulsgebers (LaNotte et al. 2009) sind ebenfalls aus der Literatur bekannte Probleme. 2 der eigenen Patienten entwickelten zwanghafte Selbststimulationen mit erotischen Fantasien bei Stimulation im

Tab. 3.8 Zusammenfassung der wichtigen Kohortenstudien mit thalamischer (VPL/VPm) oder kombinierter VPL- und PAG-/PVG-Stimulation						
Autor	Jahr	Zielpunkt (N)	Schmerzursache	Follow-up	Ergebnis	Schmerzbestimmung
Hosobuchi et al.	1973	VPM	Anästhesia dolorosa	Bis 2 Jahre	4 von 5 mit guter Schmerzreduktion	Verbal
Adams et al.	1974	Capsula interna (10)	Thalamisches Schmerzsyndrom	6–40 Monate (22)	8 von 10 mit guter Schmerzreduktion	Exzellente=schmerzfrei gut=Schmerzreduktion 0=kein Effekt
		Lateraler Thalamus (7) PVG (3)	Anästhesia dolorosa	4–60 Monate (27)	3 exzellente 3 gut 1 kein Effekt	
		Capsula interna (5)	Phantom Schmerz	12–24 Monate (17)	1 von 5 exzellente 1 von 5 gut 3 von 5 kein Effekt	
		Lateraler Thalamus (1) PVG (3)	Paraplegie	14–48 Monate		
		Capsula interna (2) Lateraler Thalamus (1)	Postzosterschmerz	13 Monate	1 gut 1 ohne Effekt exzellente	
Hosobuchi et al.	1975	Capsula interna	Thalamisches Schmerzsyndrom (4)	?	3 gut	5
			Paraplegie (1)		Gut	
			Rückenmarksläsion (3)		Schlecht	
Mundinger	1977	Lemniscus med. (4)	Postzosterschmerz (3)		Exzellente 2, 1 mäßig	Verbal: Exzellente= Schmerzreduktion >70 % Gut=<50 % Mäßig=<50 %
			Trigeminusneuropathie (1)		Gut	

(Fortsetzung)

Tab. 3.8 (Fortsetzung)							
Autor	Jahr	Zielpunkt (N)	Schmerzursache	Follow-up	Ergebnis	Schmerzbestimmung	Level
Turnbull et al.	1980	Lateraler Thalamus (14)	FBSS (8)	1–47 Monate	1 komplett schmerzfrei, 2 partiell schmerzfrei	verbal	5
			CRPS II (2)		2 komplett schmerzfrei		
			Plexusauriss (1)		Partiell		
			Zentraler Schmerz (1)		Komplett		
Dieckmann et al.	1982	Lateraler Thalamus oder PVG	Plexusauriss (11)	6–53 Monate	3 gut, 2 mäßig 5 gering 1 kein Effekt	3-teilige Skala (marked, moderate, slight)	5
			Phantom Schmerz (10)		2 gut, 5 gering 3 kein Effekt		
			Anästhesia dolorosa (7)		4 gering 3 kein Effekt		
			Thalamisches Schmerzsyndrom (5)		5 gering		
			Paraplegie (4)		3 gering 1 kein Effekt		
Plotkin	1982	Lateraler Thalamus	Postzosterschmerz (2)	36 Monate	1 gut, 1 mäßig	Verbal, präoperativ Morphintest	5
			Anästhesia dolorosa (5)		3 schmerzfrei		
			Thalamisches Schmerzsyndrom (1)		1 kein Effekt		
			Paraplegie (2)		Beide keinen Effekt		
			Phantom Schmerz (2)		1 schmerzfrei 1 kein Effekt		
Roldan	1982	VPM	Anästhesia dolorosa (2)	5 und 11 Monate	Komplett schmerzfrei	Verbal	5
Siegfried	1982	VPM	Postzosterschmerz (Trigeminus)	8–17 Monate	5 exzellent, 3 gut, 2 schlecht	Verbal, Analgetikaverbrauch, Beurteilung durch Angehörige	5

Hosobuchi et al.	1983	Lateraler Thalamus und PAG	FBSS (11)	12–36 Monate	Alle schmerzfrei mit lateralem Thalamus 9 von 11 mit PAG	?	5
Broggi et al.	1984	Lateraler Thalamus	Postzosterschmerz (5) thalamisches Schmerzsyndrom (2) Trigeminusneuropathie (1) Plexusauriss (1)	18 Monate	7 von 9 exzellent	VAS; exzellent: 70–90 % Schmerzreduktion	5
Namba et al.	1985	Capsula interna (11)	Thalamisches Schmerzsyndrom	?	2 exzellent, 2 gut, 2 mäßig, 3 schlecht	?	5
Tsubokawa et al.	1985	Lateraler Thalamus (24)	Periphere Neuropathie (6) Zentraler Schmerz (8) Karzinomschmerz (10)	?	4 exzellent 2 gut 2 exzellent, 3 gut, 3 mäßig 3 exzellent, 1 gut 6 mäßig	Verbal; exzellent = >80 % Schmerzreduktion; gut: 60–80 % mäßig: < 60 %	5
Hosobuchi et al.	1986	Lateraler Thalamus (76)	Thalamisches Schmerzsyndrom (13) Anästhesia dolorosa (12) Postzosterneuralgie (5) Plexusauriss (6) Postchordotomie Dysästhesie (9) FBSS (21) Paraplegie (8)	24–188 Monate	6 von 13 erfolgreich 4 von 12 erfolgreich 2 von 5 erfolgreich 2 von 6 erfolgreich 8 von 9 erfolgreich 19 von 21 erfolgreich 2 von 8 erfolgreich	Erfolgreich= Schmerzreduktion ohne starke Analgetika	5

(Fortsetzung)

Tab. 3.8 (Fortsetzung)						
Autor	Jahr	Zielpunkt (N)	Schmerzursache	Follow-up	Ergebnis	Schmerzbestimmung
Levy et al.	1987	Lateraler Thalamus (48)	Thalamisches Schmerzsyndrom (25)	80 Monate	24 % Langzeiterfolg	Verbal; Fragebogen; Beurteilung durch unbeteiligte Dritte
			Periphere Neuropathie (16)		50 % Langzeiterfolg	
			Anästhesia dolorosa (12)		18 % Langzeiterfolg	
			Paraplegie (11)		0 % Erfolg	
			Postchordotomie Dysästhesie (5)		40 % Langzeiterfolg	
			Phantom Schmerz (5)		20 % Langzeiterfolg	
Siegfried	1987	Lateraler Thalamus (89)	Zoster ophthalmicus (21)	<24 Monate	67 % exzellent, 14 % gut	VAS, Analgetikaverbrauch, Schmerzprofil, ADL
			Anästhesia dolorosa (18)		39 % exzellent, 44 % gut	
			Thalamisches Schmerzsyndrom (14)		42 % exzellent, 29 % gut	
			Wurzelausriss (11)		36 % exzellent, 36 % gut	
			Phantom/Stumpf (10)		50 % exzellent, 20 % gut	
			Paraplegie (4)		2 exzellent, 2 gut	
Kumar et al.	1990	Lateraler Thalamus (10)	Thalamischer Schmerz (3) Phantom Schmerz (2)	6–70 Monate	Kein Langzeiterfolg	?
Gybels et al.	1993	Lateraler Thalamus (32)	Thalamischer Schmerz (5)	48 Monate	1 von 5 gut	?
			Anästhesia dolorosa (6)		2 von 6 gut	
			Wurzelausriss (7)		3 von 7 gut	
			Phantom Schmerz (4)		1 gut	
			Rückenmarksläsion (5)		2 von 5 gut	
			Postzosterneuralgie (5)		Alle keine Besserung	

Tasker und Vilela Filho	1995	Lateraler Thalamus (25)	Thalamisches Schmerzsyndrom (6)	8–71 Monate	3 exzellent, 3 gut	Schmerzanalyse (evozierter Schmerz: Allodynie, Hitze und Kälte)	5
			Rückenmarksläsion (4)		4 exzellent		
			Periphere Neuropathie (9)		3 exzellent, 2 gut, 4 mäßig		
			FBSS (1)		Exzellent		
Kumar et al.	1997	Lateraler Thalamus PVG Beide (68)	FBSS (43)	78 Monate	32 von 39 gut oder exzellent	VAS, McGill, unparteiischer Dritter, gut: 50–75 % exzellent: >75 %	4
			CRPS II (6)		3 von 6 gut oder exzellent		
			Trigeminusneuropathie (4)		Alle 4 gut oder exzellent		
			Thalamisches Schmerzsyndrom (5)		1 von 5 gut		
			Rückenmarks-verletzung (3)		Kein Erfolg		
			Postoster (1)		Kein Erfolg		
Marchand et al.	2003	Lateraler Thalamus (6)	Thalamisches Schmerzsyndrom (1) Trigeminus-Neuropathie (3) Plexusauriss (1) postoperativer Schmerz (1)	3,5 Jahre	Alle erfolgreich	Experimentelle Untersuchung mit doppelt verblindeter Stimulation, VAS, Hitze-Perzeption, visuelle und Air-Puff-Reize	3

(Fortsetzung)

Tab. 3.8 (Fortsetzung)

Autor	Jahr	Zielpunkt (N)	Schmerzursache	Follow-up	Ergebnis	Schmerzbestimmung	Level
Hamani et al.	2006	Lateraler Thalamus (21) Bei Allodynie + PAG/ PVG	Thalamisches Schmerzsyndrom (8)	12–108 Monate	Keiner von 8	DBS noch in Gebrauch; Testung: Implantat, wenn Schmerz >50 % reduziert	4
			Atypischer Gesichtsschmerz (4)		1 von 4		
			Phantomsschmerz (1)		1		
			Chiari/Syrinx (1)		1		
			Rückenmarksverletzung (4)		1 von 4		
			MS (2)		1		
Rasche et al.	2006	Lateraler Thalamus + PVG (56)	Thalamisches Schmerzsyndrom (11)	42 Monate	1 von 11	VAS, doppelt verblindete Testung Erfolg: Schmerzreduktion < 50 %	4
			Phantomsschmerz (4)		1 von 4		
			Rückenmarksverletzung (12)		1 von 12		
			Dysästhesia dolorosa (6)		3 von 6		
			CRPS II (6)		4 von 6		
			FBSS (13)		9 von 13		
			Nozizeptiv (2)		1		
Owen et al.	2006	Lateraler Thalamus + PVG	Thalamisches Schmerzsyndrom (15)	27 Monate	9 nutzten PVG, 1 nutzte VPL 2 nutzten VPL+PVG	VAS, McGill, 70 % der Patienten erfuhren 48 % Schmerzreduktion	4

Owen et al.	2007	Lateraler Thalamus, PVG oder beide (34)	Thalamisches Schmerzsyndrom (12)	44,5 Monate	2 exzellent, 1 gut, 2 mäßig, 4 schlecht	VAS, insgesamt 50 % der Patienten >50 % Schmerzzreduktion; exzellent (80–100 %): 19 von 32 gut (60–79 %): 6 von 32, mäßig (40–60 %): 10/32: schlecht: 12/32	4
			Phantom/Plexus (12)		4 von 6 exzellent oder gut (Phantom), Plexus 2 von 5		
			Anästhesia dolorosa (8)		6 von 8 exzellent oder gut		
			Rückenmarksverletzung (33)		Kein Erfolg		
Boccard et al.	2013	Lateraler Thalamus (15) PVG (33) beide (37)	Thalamisches Schmerzsyndrom (23)	19,6 Monate	16 von 23	VAS, McGill, SF-36, EurQoL-5	
			Phantom Schmerz (9)		8 von 9		
			Plexusauriss (6)		3 von 6		
			Rückenmarksverletzung (7)		4 von 7		
			Kopf-/ Gesichtsschmerz (11)		6 von 11		

Tab. 3.9 Stimulation im periaquäduktalen/periventrikulären Grau oder medialen Thalamus (CM-PF)

Autor	Jahr	Ziel-punkt	Schmerzursa- che (N)	Fol- low-up	Ergebnis	Schmerzbestim- mung	Level
Mundin- ger	1977	CM PVG	Paraplegie (1) Wurzelausriss (3)	21 Monate	Mäßig gut (2), mäßig (1)	Verbal; 3-teilige Skala, mäßig = Schmerzre- duktion bis 50 %, gut bis 70 %	5
			Phantom- schmerz (1)		Gut		
Richard- son und Akil	1977a	PVG	FBSS (5)	<2 Jahre	2 exzellent 1 gut	4-teilige Skala basierend auf Schmerzreduktion und Nebenwirkun- gen, QST-Messung	4
			Karzinom (2)		Beide gut		
			Plexusausriss (1)		exzellent		
Richard- son und Akil	1977b	PVG	FBSS (10)	1–46 Monate	6 exzellent, 4 kein Effekt	Exzellent ≥ 50 % Schmerzreduktion Mäßig <50 %	5
			Karzinom (4)		3 exzellent 1 mäßig		
			Paraplegie (3)		1 exzellent 1 mäßig		
			Thalamisches Schmerzsyn- drom (2)		1 exzellent 1 kein Effekt		
			Skoliose (2)		2 exzellent		
Andy	1980	CM-PF	Schmerz bei Bewegungs- störungen	3–72 Monate	Schmerz- reduktion in allen Fällen	Verbal	5
Plotkin	1982	PVG (48)	FBSS (35)	36 Monate	80 % Erfolg	Verbal; präop. Morphintest	5
Andy	1983	CM-PF	CRPS II (2)	?	1 gut, 1 exzellent	Verbal, 4-teilige Skala	5
			Thalamisches Schmerzsyn- drom (2)		1 gut, 1 exzellent		
			Migräne (1)		Gut		
Young et al.	1985	PVG (26) + beide	FBSS (16)	2–60 Monate	9 exzellent, 2 partiell	Verbal; Morphintest	5
			Karzinom (7)		3 exzellent, 3 partiell		
			Paraplegie (6)		1 exzellent, 3 partiell		
			Anästhesia dolorosa (4)		2 partiell, 2 schlecht		
			Plexusausriss (4)		2 partiell, 2 schlecht		
			Postzoster (2)		2 partiell		

(Fortsetzung)

■ Tab. 3.9 (Fortsetzung)

Autor	Jahr	Ziel-punkt	Schmerzursa-che (N)	Fol-low-up	Ergebnis	Schmerzbestim-mung	Level
Hoso-buchi et al.	1985	PAG (65)	Karzinom (7)	24–168 Monate	5 gut	Gut = Schmerzre- duktion ohne Narkotika, Morphintest	5
			FBSS (49)		39 gut		
			Andere nozizeptive Schmerzen (9)		6 gut		
Levy et al.	1987	PVG (57)	FBSS (51)	80 Monate	32 % Langzeit- erfolg	Verbal, Fragebogen, unbeteiligte Dritte	4
			Karzinom (6)		33 % Langzeit- erfolg		
Kumar et al.	1990	PVG (38)	FBSS (34)	6–118 Monate	73 % Langzeit- erfolg	Erfolg = gute bis exzellente Schmerzreduktion ohne Narkotika	5

lateralen Thalamus mit den untersten Kontakten, wahrscheinlich über eine Mitstimulation hypothalamischer Fasern. Ein ähnlicher Fall wurde 1986 von Portenoy et al. (1986) publiziert.

Fazit für die Praxis

Die tiefe Hirnstimulation zur Behandlung chronischer Schmerzen (außer Cluster-Kopfschmerz) ist heute als ultima-ratio-Therapie anzusehen, wenn weniger invasive Verfahren versagt haben. Es konnte gezeigt werden, dass eine sorgfältige Patientenselektion und eine verblindete Teststimulation essenziell für initiale gute Ergebnisse und positive Langzeitverläufe sind. Wie bei anderen Schmerzerkrankungen und -patienten auch, kann die tiefe Hirnstimulation nur in einem interdisziplinären Therapieansatz ein Baustein unter anderen (medikamentöse und Verhaltenstherapie) sein.

3.10 Tiefe Hirnstimulation bei chronischem Cluster-Kopfschmerz

3.10.1 Einleitung

Die tiefe Hirnstimulation des posteromedialen Hypothalamus gilt als die invasivste Form der Therapie des chronischen Cluster-Kopfschmerzes. Weniger invasive chirurgische Verfahren sind die

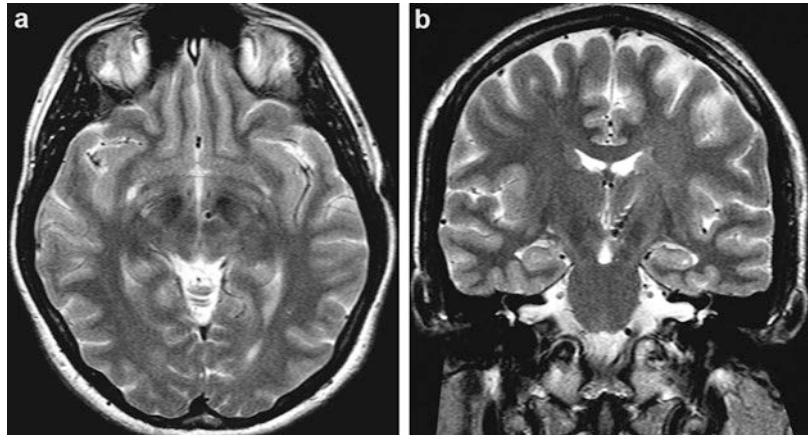
Ganglion-Sphenopalatinum-Stimulation (Ansari et al. 2010; Schoenen et al. 2013; Pietzsch et al. 2015) oder die Okzipitalnervenstimulation (Müller et al. 2011; Wilbrink et al. 2013; Magis et al. 2016). Basierend auf funktionell bildgebenden Daten und der voxelbasierten Morphometrie wurde der posteriore Hypothalamus als möglicher Generator für Cluster-Kopfschmerzen und andere sogenannte trigemino-autonome Kopfschmerzen identifiziert (May et al. 1998; Matharu et al. 2006). Der sogenannte trigemino-autonome Reflex, der für diese Kopfschmerzformen (mit) verantwortlich zu sein scheint (Goadsby und Lipton 1997), wird durch den Hypothalamus disinhibiert (Goadsby et al. 2001). Der Hypothalamus hat Verbindungen zum nozizeptiven trigeminalen System (Malick und Burstein 1998) und kann modulatorisch auf dieses System einwirken (Bartsch et al. 2004).

Die ersten Versuche, Schmerzen mit Hilfe einer Läsion im Hypothalamus zu behandeln, stammen von Fairman (1972). Danach wurde die posteromediale Hypothalamotomie von Sano favorisiert (Sano et al. 1970, 1975). Intraoperativ wandte er eine hochfrequente Teststimulation an. Dabei konnten neben einer Analgesie auch autonome Veränderungen (Blutdruckanstieg und Tachykardie) beobachtet werden. Der erste publizierte Fall einer Hypothalamusstimulation stammt von Leone et al. (2001), die erste Stimulation in Deutschland wurde 2005 ausgeführt (Rasche et al. 2006) (■ Abb. 3.34).

■ Tab. 3.10 Tiefe Hirnstimulation im CM-PF Komplex

Autor	Jahr	Zielpunkt	Schmerzursache (N)	Follow-up	Ergebnis	Schmerzbe- stimmung	Level
Thoden et al.	1979	CM, PF dorsomedial	Nicht näher bezeichnet	?	6 von 7 gut	SSEP-Studie	5
Andy	1980	CM PF	Arthritis (1) Thalamisches Schmerzsyndrom (1) Muskelerschmerz bei Torticollis (1) Zerebralparese (1)	?	Alle 4 profitierten von der Stimulation	Verbal	5
Andy	1983	CM PF Lamina, VOM	Kausalgie (1)	<36 Monate	Exzellent	Verbal	5
			Thalamisches Schmerzsyndrom (2)		Beide gut bis exzellent		
			Schulter-Arm-Syndrom (1)		Gut		
			Migräne (1)		Gut bis exzellent		
Ray und Burton	1980	CM, PF	Neuropathische und Karzinomschmerzen (28)	1–33 Monate	76 % zeigten eine mehr als 50%ige Schmerzreduktion	Verbal	5
Mundinger und Neumüller	1982	CM, PF	Phantomschmerz (8)	Bis 48 Monate	5 exzellent, 2 gut, 1 schlecht	Verbal	5
			CRPS II (1)		Gut		
			Thalamisches Schmerzsyndrom (3)		Alle 3 schlecht		
			Zoster ophthalmicus (2)		Beide schlecht		
Ray und Burton	1980	CM PF (28)	Atypische Trigeminalneuralgie (1)	Tage bis wenige Monate	Schlecht	Verbal	5
			Verschiedene Schmerzsyndrome		21 von 28 zeigten eine mehr als 50%ige Schmerzreduktion		
Hariz und Bergenheim	1995	CM, PF	Neuropathische Schmerzen (4)	2 von 4	Effekte besser als mit VPm/VPI Stimulation	Verbal	5
Krauss et al.	2001	CM PF	Thalamisches Schmerzsyndrom (2) Postzoster (3) Trigeminalneuropathie (1) Phantomerschmerz (1) CRPS I (1) MS (1) Plexusausriss (1)			Verbal	5

■ Abb. 3.34 a,b Stimulationselektrode im linken posteromedialen Thalamus



3.10.2 Technik und Ausführung

Es sind, wie bei den anderen klassischen Zielpunkten, die gleichen technischen Voraussetzungen der Stereotaxie erforderlich. Die Stimulation erfolgt ipsilateral zum Schmerz. Die Stimationsparameter sind typischerweise >120 Hz, 60–90 μ s Impulsbreite und 1,5–3,5 Volt. Mikroableitungen sind für das Mapping des Zielpunkts nicht hilfreich.

Der stereotaktische Zielpunkt im posteromedialen Hypothalamus wird wie in der ► Übersicht aufgeführt von den verschiedenen Autoren angegeben.

Stereotaktischer Zielpunkt im posteromedialen Hypothalamus

Sano's triangle

- 1 mm vor bis 2 mm hinter dem Mittelpunkt der AC-PC Linie
- 2 mm lateral der Mittellinie
- 2–4 mm unter der AC-PC-Linie

Franzini, Leone

- 6 mm hinter dem Mittelpunkt der AC-PC-Linie
- 2 mm lateral der Mittellinie
- 8 mm unter der AC-PC-Linie

Tronnier, Fontaine

- 3 mm hinter dem Mittelpunkt der AC-PC-Mittellinie
- 2 mm neben Wand des 3. Ventrikels
- 5 mm unter der AC-PC-Linie

Intraoperativ ist der Anstieg von Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz ein guter Hinweis auf die korrekte Elektrodenlage. Im Langzeitverlauf ergeben sich unter chronischer Stimulation weder für die kardialen noch für die respiratorischen Parameter Änderungen (■ Abb. 3.35). Bei hoher Intensität (>5 Volt) können Furcht, Panik und eine Mydriasis ausgelöst werden.

3.10.3 Indikationen und Ergebnisse

■ Tab. 3.11 enthält eine Übersicht über die bisher publizierten Patienten und Fallserien mit Angabe der postoperativen Verlaufsbeobachtungszeiträume.

Akram und Kollegen beschreiben in ihrer aktuellen Studie den Zielpunkt eher als ventrales Tegmentum (VTA) und nicht den hinteren Hypothalamus, da die Elektrode hinter der hinteren Begrenzung des Hypothalamus, nämlich hinter dem Tractus mamillothalamicus zu liegen kommt (unmittelbar vor und medial des Nucleus ruber) (Akram et al. 2016). Somit sind auch Vorstellungen über die Aktivierung deszendierender serotoninerger und noradrenerger Bahnen möglich. In der aktuellen prospektiven Studie mit einem mittleren Follow-up von 18 Monaten konnte die Kopfschmerzfrequenz um 60 % und die Kopfschmerzintensität um 30 % reduziert werden. Die postoperative Einnahme von Triptanen wurde ebenfalls um knapp 60 % reduziert.

Nebenwirkungen waren stimulationsinduzierte Doppelbilder und ein Patient mit einer Trochlearisparesie.

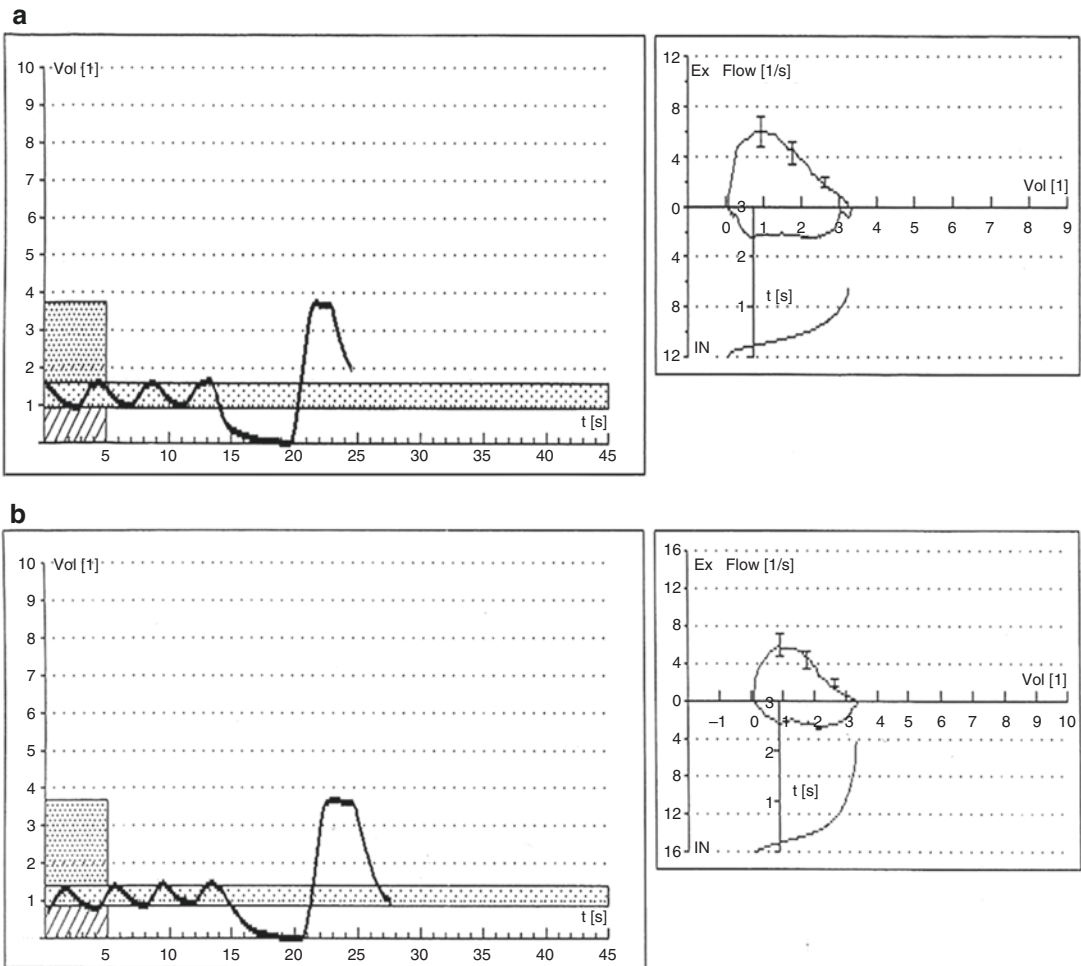


Abb. 3.35 a,b Unter Langzeitstimulation finden sich keine Veränderungen des Atem-Minuten-Volumens, des inspiratorische und expiratorischen Reservevolumens oder der Einsekundenkapazität. **a** Mit Stimulation nach ca. 12 Monaten; **b** ohne Stimulation

Tab. 3.11 Ergebnisse der tiefen Hirnstimulation zur Behandlung des Cluster Kopfschmerzes				
Autor	Jahr	Anzahl Patienten	Ergebnis	Follow-up
Schoenen et al.	2005	6	3 exzellent, 1 Versager	14,2 Monate
Bartsch et al.	2008	6	3 exzellent, 3 Versager	17 Monate
Fontaine et al.	2010	11	Während 4 Wochen verblindeter Phase kein Unterschied zwischen Verum- und Sham-Stimulation; in der offenen Phase Schmerzreduktion (<50 %) bei 6 von 11	1 Jahr
Piacentino et al.	2014	4	Alle 50–90 % Reduktion der Attackenfrequenz	5 Jahre
Leone und Proietti Cecchini	2015	70	70 % besser als 50 %	2,2 Jahre
Akram et al.	2016	21	60 % Verbesserung bezüglich Attackenfrequenz und 30 % bezüglich Intensität	18 Monate

3.10.4 Tipps und Tricks

- Mikroableitungen sind nicht hilfreich.
- Intraoperativ sollte kontinuierlich der Blutdruck (arterielle Messung) und die Herzfrequenz gemessen werden. Im Zeitpunkt unter Stimulation muss auf den Anstieg der Parameter geachtet werden.

Fazit für die Praxis

Die guten Ergebnisse der italienischen Kollegen konnten von anderen Autoren (Bartsch et al. 2008; Schoenen et al. 2005) nicht repliziert werden, sodass sich die Frage stellt, ob bei vergleichbaren Ergebnissen nicht weniger invasive Verfahren wie die Okzipitalnervenstimulation oder die Stimulation des Ganglion Sphenopalatinum zunächst zum Einsatz kommen sollten.

3.11 Motorkortex-Stimulation (MCS)

3.11.1 Einleitung

Stimulations- und Läsionsexperimente in den 50er und 60er Jahren haben bereits lange vor der Möglichkeit bildgebender Verfahren eine Rolle des motorischen Kortex in der Schmerzverarbeitung nachgewiesen (Penfield und Welch 1951; Biemond 1956; Poggio und Mountcastle 1960).

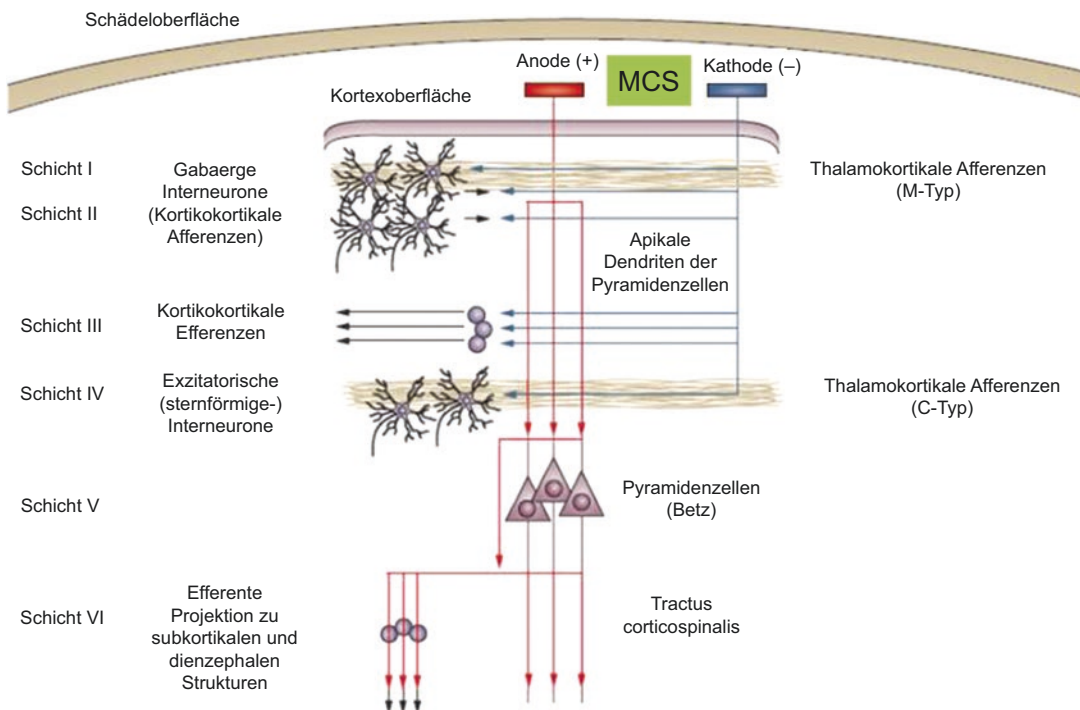
Eine Hauptindikation für die Entfernung von Hirnrindenarealen zu dieser Zeit waren vor allem zentrale Schmerzen, z. B. nach einem Schlaganfall.

Tsubokawa berichtete als erster von der Möglichkeit der chronischen kortikalen präzentralen Stimulation bei Patienten mit Post-Stroke Pain. Interessanterweise löste eine Stimulation der sensiblen Hirnrinde bei diesen Patienten eher eine Schmerzverstärkung aus, während eine Stimulation des motorischen Kortex zu einer Schmerzreduktion geführt hat. In den folgenden Jahren wurde die Stimulation des motorischen Kortex zur Behandlung von Schlaganfallspatienten mit chronischen Schmerzen etabliert. Heute ist bekannt, dass die Ursache der Schmerzen nicht nur im Thalamus liegen muss, wie der Name „Thalamisches Schmerzsyndrom“ suggeriert, sondern das Läsionen überall im zentralen Nervensystem (Hirnstamm, Thalamus oder Projektionsbahnen zur Hirnrinde), wenn sie die natürlichen Schmerzbahnen (mit)betreffen, zu dauerhaften Brennschmerzen, schmerzhaften Missempfindungen (Dysästhesien) oder einer

schmerzhaften Überempfindlichkeit auf Berührungsreize (Allodynie) führen können. Weitere Indikationen sind neuropathische Schmerzen im Gesichtsbereich, Schmerzen nach Nervenwurzel-/Plexusauriss, Phantom- und Stumpfschmerzen oder Schmerzen nach Querschnittslähmung.

Die Wirkungsweise der Motorkortex-Stimulation ist nicht genau bekannt. Man nimmt aufgrund von PET und fMRT Untersuchungen an, dass es über den motorischen Thalamus zu einer orthodromen Aktivierung schmerzmodulierender Zentren im Cingulum, der Inselregion und dem oberen Hirnstamm kommt (Peyron et al. 1995, 2007; Garcia-Larrea et al. 1999; Garcia-Larrea und Peyron, 2007). Bei einigen Patienten konnte ein möglicher Erfolg mithilfe der transkraniellen repetitiven Magnetstimulation vorausgesagt werden. Diese ist, wenn überhaupt, nur als hochfrequente Stimulation (das heißt 10 Hz) prädiktiv.

Normalerweise sind Axone leichter erregbar als Neurone. Dies bedeutet, dass kurze intrakortikale Interneurone aber auch afferente und efferente Bahnsysteme zu distanten Strukturen beeinflusst werden (Lefaucheur 2008). Typischerweise werden mit einer kathodalen Stimulation Fasern, die parallel zur Kortexoberfläche verlaufen, aktiviert, während eine anodale Stimulation vertikal verlaufende Fasern aktiviert (Ranck 1975). Das bedeutet, dass die Pyramidenbahn am besten anodal über dem Gyrus präzentralis und kathodal über dem Vorderrand des Gyrus Sulcus-nah aktiviert werden kann. Allerdings ist es unwahrscheinlich, dass der schmerzlindernde Effekt nur über die Pyramidenbahn erzielt werden kann, da zum einen die Stimulationsintensität deutlich unter der motorischen Schwelle liegt und zum anderen bei epiduraler Lage der Strom über den Liquor weiter verteilt wird. Somit kann postuliert werden, dass eher die parallel verlaufenden Fasern im präzentralen Gyrus aktiviert werden. In welcher Weise diese aber mit den tiefer bzw. distant liegenden schmerzverarbeitenden Zentren verbunden sind, ist noch unklar. Man weiß allerdings, dass der thalamokortikale Trakt intakt sein muss (Goto et al. 2008) und konnte nachweisen, dass die Stimulation des präzentralen motorischen Kortex eine Inhibition von Neuronen im Hinterhorn auf spinaler Ebene auslösen kann (Senapati et al. 2005; Rojas-Piloni et al. 2010). Allerdings zeigte sich auch ein opioid-mediierter Mechanismus: Die Stimulation des präzentralen Kortex führte zu einer Ausschüttung von Endorphinen im Cingulum bei



■ **Abb. 3.36** Wirkmechanismus der Stimulation des motorischen Kortex (aus Nguyen et al. 2011)

gleichzeitiger Schmerzhemmung (Maarawi et al. 2007). Auf der anderen Seite ließ sich der Effekt der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation mit Naloxon antagonisieren (de Andrade et al. 2011) (■ Abb. 3.36).

3.11.2 Technik und Ausführung

Der Eingriff wird heute an den meisten Zentren minimal invasiv in örtlicher Betäubung und Anästhesie-stand-by durchgeführt.

Der Kopf des Patienten wird in einer Mayfield-Klemme eingespannt und die Neuronavigation eingeeicht. Mit Hilfe der Neuronavigation kann nun die Zugangsplanung erfolgen. Für die Neuronavigation wird präoperativ ein 3D-MRT-Datensatz und optional ein funktioneller Datensatz (Fingertapping, um Handknopf sichtbar zu machen, erheben (evtl. kann eine sensorische Stimulation der oberen Extremität oder trigeminale Stimulation hilfreich sein; bei Patienten mit Paresen kann eine ipsilaterale Stimulation durchgeführt werden). Es ist bekannt, dass durch lange bestehende Schmerzen neuroplastische Veränderungen im Bereich des motorischen Kortex entstehen können. Bei Schmerzen in der oberen Extremität und im

Gesichtsbereich sollte deshalb immer das Hand- und Gesichtsareal durch die Elektrodenlage abzudecken versucht werden.

Intraoperativ ist die elektrophysiologische Bestimmung des motorischen Kortex durch Phasenumkehr der Medianus- oder Tibialis-SSEP für die Elektrodenplatzierung hilfreich (■ Abb. 3.37).

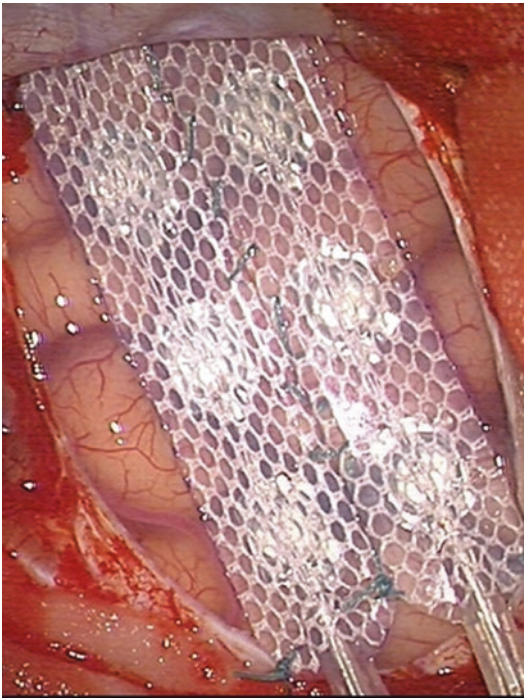
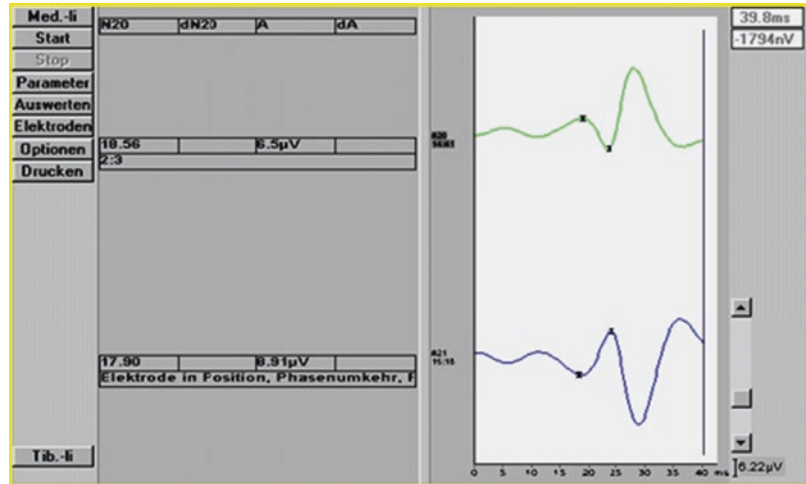
Eine erweiterte Bohrlochtrepanation verringert das epidurale Blutungsrisiko. Bei intra- bzw. subduraler Lage sollte eine kleine Trepanation erfolgen, zur besseren Beurteilung des Duraverschlusses (■ Abb. 3.38).

Es hat sich bewährt 2 4-polige Plattenelektroden parallel zum motorischen Kortex zu legen (einige Zentren legen die Elektroden quer zum Sulcus centralis). Eine Elektrode sollte sicher über dem motorischen Kortex, die zweite über dem Sulcus centralis zu liegen kommen (Neuronavigation; ■ Abb. 3.39; ■ Abb. 3.40).

Zunächst sollte eine niedrig-frequente (z. B. 2 bis -10 Hz) Stimulation über die epidural oder intradural platzierten Elektroden durchgeführt werden, als Versuch Muskelzuckungen im betroffenen Areal auszulösen. Wenn diese nicht auslösbar sind (bei Patienten in Vollnarkose überprüfen, ob eventuell noch Relaxierung besteht), schließt sich eine hochfrequente Stimulation (50–100 Hz),

3.11 · Motorkortex-Stimulation (MCS)

■ **Abb. 3.37** Intraoperative Phasenumkehr der Medianus-evozierten Potentiale bei Platzierung der Permanentelektrode über dem sensorischen und motorischen Kortex



■ **Abb. 3.38** Intradurale Lage von 2 4-poligen Plattenelektroden, die zur besseren Platzierung miteinander vernäht wurden

um eine Dystonie der Gesichtsmuskulatur oder betroffenen Extremität auszulösen. Vorsicht, damit kann leicht ein generalisierter Krampfanfall ausgelöst werden! Eine frühzeitige Kommunikation mit den anästhesiologischen Kollegen und die Bereithaltung krampfösender intravenöser Medikamente (z. B. Phenytoin oder Benzodiazepine) sind zu empfehlen.

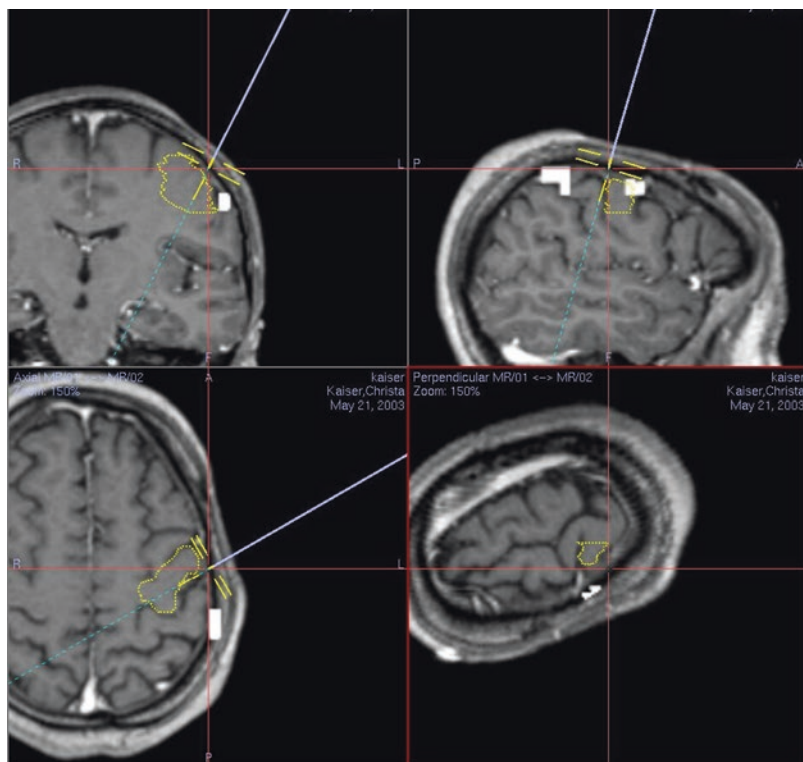


■ **Abb. 3.39** Postoperative Lage der Elektroden parallel zum motorischen Kortex

Wenn die Elektroden anhand der intraoperativen Stimulationsergebnisse (und -nebenwirkungen) korrekt platziert sind (Patient kann in der Regel nicht angeben, ob Schmerzlinderung eingetreten ist), sollten diese an der Dura fixiert und über Extensionskabel separat ausgeleitet werden.

Die Testphase sollte 7–10 Tage dauern und unschwerwiegend, d. h. mit Intensitäten von maximal 75 % der motorischen Schwelle erfolgen. Eine antibiotische Abdeckung ist dringend empfohlen. Da der Patient die Stimulation nicht wahrnimmt, können auch ineffektive Stimulationsmuster eingestreut werden, um einen Placeboeffekt auszuschließen.

Abb. 3.40 Funktionelle Neuronavigation zur Lokalisation des motorischen Kortex



Typische Stimulationsparameter sind: 20–40 Hz, 210–450 μ s Impulsbreite und 2–6 Volt (75 % der motorischen Schwelle s. o.). In der Regel bewährt es sich, zunächst mit den außen liegenden Elektroden bipolar zu beginnen. Erst wird mit einer Elektrode getestet, danach mit 2 Elektroden parallel. Erst im Anschluss daran werden kürzere Abstände ausgetestet und eventuell eine Stimulation quer über den motorischen Kortex.

Wichtig ist: die Stimulationsintervalle auf 4–6 h auszudehnen und nicht zu häufig die Parameter zu wechseln. Der Patient sollte ein VAS-Tagebuch führen, ebenso wie der betreuende Arzt (z. B. Eintrag in Patientenakte mit den aktuellen Polkombinationen). Nach der eigenen Erfahrung hat es sich nicht bewährt, Änderungen an der Frequenz oder Impulsbreite vorzunehmen, eher schon einen Wechsel von Kathode und Anode.

3.11.3 Tipps und Tricks

- Operieren des Patienten in Stand-by-Anästhesie erlaubt die sichere Bestimmung der motorischen Schwelle.
- Ein Versuch mit niedrigfrequenter Stimulation (2–10 Hz) soll Muskelzuckungen (EMG) oder einen fokalen Anfall auslösen; dabei muss eine zweite Person unbedingt die Extremitäten und das Gesicht beobachten.
- Cave bei hochfrequenter Stimulation (60–100 Hz): Das Auslösen eines Krampfanfalls ist für den Patienten in der Kopfhaltung extrem unangenehm. Zur Kupierung eines generalisierten Krampfanfalls muss der Anästhesist 250 mg Phenytoin iv bereithalten; besser als Propofol oder Dormicum (Sedierung!) ist lokales Spülen mit Eiswasser.
- Die postoperative Testphase ist extrem wichtig und es sollte immer eine verblindete Teststimulation ausgeführt werden mit einer Dauer von 7–10 Tagen (unter antibiotischer Absicherung).
- Die Testparameter sollten nicht zu schnell gewechselt werden, der Effekt ist oft erst nach 4–6 h messbar, deshalb maximal 2-mal pro Tag die Parameter wechseln.
- Opiate sind möglichst präoperativ abzusetzen, dabei sind Koanalgetika (Gabapentin, Prägalin) „an Bord zu lassen“, denn sie wirken auch antikonvulsiv.

3.11.4 Indikationen und Ergebnisse

Zwischenzeitlich wurde eine Reihe randomisierter Studien nach Implantation der Elektroden und Impulsgeber (verblindete on-off-Stimulation) bei verschiedenen Indikationen publiziert. Umschriebene periphere Schmerzen scheinen besser anzusprechen als Schmerzen nach ischämischen Läsionen oder spinalen Traumen. Lediglich bei ausreichender Schmerzreduktion sollte in einem zweiten Eingriff die Elektrode an einen subkutanen Impulsgeber angeschlossen werden.

3 aktuellere Arbeiten weisen keine Langzeiteffekte nach (Sachs et al. 2014; Radic et al. 2015; Sloty et al. 2015). In der Arbeit von Radic ist zu kritisieren, dass ein Drop-out von 50 % der Patienten vorlag. Die Arbeit von Sachs weist ebenfalls methodische Mängel auf. Die Operation wurde in Allgemeinnarkose durchgeführt; damit konnte keine Bestimmung der Stimulationsschwelle erhoben werden; eine Testphase wurde nicht durchgeführt und die Stimationsparameter zu rasch gewechselt.

Berücksichtigt man die Literatur in den vergangenen 2 Jahrzehnten, ergeben sich für unterschiedliche Indikationen unterschiedliche Erfolgsraten (in der Regel 50 % oder höhere Schmerzreduktion):

- Trigemineusneuropathie (70–100 %)
- Post-Stroke Pain (33–66 %)
- Plexusausriss (40–80 %)
- Stumpf- und Phantomschmerz (40–80 %)
- Schmerz bei Rückenmarksverletzung (60–80 %)
- CRPS I und CRPS II (60–100 %)

Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die meisten Publikationen (und Patienten) zu den ersten beiden Gruppen gehören. In der Arbeit von Im et al. (2015) werden die Resultate bei CPSP, Schmerzen bei peripherer Neuropathie und Schmerzen nach Rückenmarksverletzung verglichen. Diese Autoren sahen lediglich einen Erfolg im Langzeitverlauf bei CPSP und peripher neuropathischen Schmerzen, nicht aber nach Rückenmarkstrauma (■ Tab. 3.12).

Mehrere Metaanalysen wurden zwischenzeitlich publiziert (Canavero und Bonicalzi 2002; Lazorthes et al. 2007; Saitoh und Yoshimine 2007; Lima und Fregni 2008; Fontaine et al. 2009; Monsalve 2012). Hierbei zeigt die MCS bessere Ergebnisse bei thalamischen Schmerzen als die tiefe Hirnstimulation, und Patienten mit peripher neuropathischen Schmerzen, insbesondere Trigemineusneuropathie, profitieren am meisten.

Die Komplikationsrate ist gering. Infektionen (2 %), Krampfanfälle (unter 1 %) und epidurale (Nach)Blutungen (2 %) sind beschrieben.

■ Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)

Diese gehört eigentlich nicht in das Armamentarium eines Chirurgen oder Schmerzinterventionalisten. Sie wird auch nicht routinemäßig an vielen Standorten durchgeführt, sondern gilt an vielen deutschen Kliniken noch als experimentelles Verfahren in der Schmerztherapie. Allerdings haben viele Studien gezeigt, dass unterschiedliche Schmerzen, sowohl experimentell induzierte (Mylius et al. 2012), neuropathische periphere und zentrale (Canavero et al. 2002; Lefaucheur et al. 2006, 2012; Hosomi et al. 2013) Schmerzen als auch die Fibromyalgie (Mhalla et al. 2011) erfolgreich behandelt werden können. Während die niedrigfrequente Stimulation (0,5–1 Hz) in der Regel nicht hilfreich ist, können Frequenzen von 10–20 Hz Schmerzen anhaltend über Tage bis wenige Wochen lindern (Khedr et al. 2005; André-Obbadia et al. 2006; Hodaj et al. 2015). Typischerweise wird die Stimulation über der kontralateralen M1-Region durchgeführt. Repetitive transkranielle Magnetstimulation über dem dorsolateralen frontalen Kortex (DLPFC) dagegen wird zur Therapie der Depression und Fibromyalgie (Short et al. 2011) eingesetzt. Bei neuropathischen Schmerzen wurde eher kein Effekt gesehen (de Oliveira et al. 2014).

Klinisch liegen erste Hinweise vor, dass auch die transkranielle Gleichstrombehandlung (tDCS) über M1 einen positiven Einfluss auf Schmerzen bei Fibromyalgie (Fregni et al. 2006a) und zentrale neuropathische Schmerzen hat (Fregni et al. 2006b), wobei die Frage ist, wie lange dieser Effekt, auch nach wiederholten Sitzungen, anhält (Mehta et al. 2015).

Fazit für die Praxis

Die Motorkortex-Stimulation ist ein geeignetes Verfahren für die Therapie zentraler Schmerzen. Peripher neuropathische Schmerzen sollten zunächst mit weniger invasiven Verfahren therapiert werden (PNS, SCS). Patienten mit Post-Stroke-Schmerzen sprechen besser auf die Motorkortex-Stimulation an als auf die tiefe Hirnstimulation. Bei Patienten mit Schmerzen in den unteren Extremitäten ist die epidurale Elektrodenplatzierung schwierig. Hier sollte, wie bei Patienten mit einer ausgeprägter Hirnatrophie, eine intradurale oder subdurale Platzierung erwogen werden.

Tab. 3.12 Indikationen und Ergebnisse der Motorkortexstimulation						
Autor	Jahr	Anzahl Patienten	Schmerzdiagnose (N)	Ergebnis	Follow-up	Kommentar
Tsubokawa et al.	1993	8/10	Thalamisches Schmerzsyndrom	45 % guter bis exzellenter Erfolg	2 Jahre	Verglichen mit postzentraler Stimulation
Meyerson et al.	1993	10	Thalamisches Schmerzsyndrom (3) CRPS II (2) Trig.Neuropathie (5)	0 Effekt 1 gut, 1 schlecht Alle 60–90 % Schmerzreduktion	?	
Nuti et al.	2005	31	Thalamisches Schmerzsyndrom (70 %) Plexusauriss (13 %) Myelopathie (10 %)	10 % mehr als 70 % Schmerzreduktion; 42 % 40–69 % Schmerzreduktion; 35 % 10–39 % Schmerzreduktion	49 Monate (2–104)	Verblindete Testung; QST
Rasche et al.	2006	17	Thalamisches Schmerzsyndrom (7) Trigeminusneuropathie (10)	3 von 7 >50 % Schmerzreduktion 5 von 10 >50 % Schmerzreduktion	10 Jahre	Verblindete Testphase
Nguyen et al.	2008	10	Verschiedene neuropathische Schmerzen	6 von 10 Patienten gut oder befriedigend (>40 % Schmerzreduktion)	1 Jahr	Jeweils 2-wöchige verblindete „on-“ und „off-Phase“ mit signifikanter Verschlechterung aller Scores
Velasco et al.	2008	11	Thalamisches Schmerzsyndrom (1) Postzoster (5) Plexusauriss (2) Andere (2)	Nach 1 Jahr alle mindestens 40 % Schmerzreduktion	1 Jahr	Verblindete Stimulation nach 60 oder 90 Tagen mit signifikantem Schmerzanstieg
Lefaucheur et al.	2009	16	Trigeminusneuropathie (4) Atypischer Gesichtsschmerz (1) Plexusauriss (4) Phantomanschmerz (2) Postzoster (1) CRPS II (4)	Gut oder befriedigend 60 %	1 Jahr	Randomisierte crossover-Phase für 3 Monate, danach 1 Jahr offen, VAS, McGill, Sickness Impact Profile, Medication Quantification Scale Gut: 70–100 % Schmerzreduktion; befriedigend: 40–69 %
Fontaine et al.	2009	210	Verschiedene neuropathische Schmerzsyndrome	Schmerzreduktion >70 %: 29,9 % >50 %: 43,4 % >40 %: 56,6 % >30 % 62,4 %	9 bis 50 Monate	Zusammenfassende Übersicht über 14 Studien

Im et al.	2015	21/16	Thalamisches Schmerzsyndrom (10) Peripher neuropathischer Schmerz (5) Rückenmarkstrauma (6)	Initial 8 gut, Langzeit 7 Initial 5 gut, Langzeit 4 Initial 3 gut, Langzeit 0	36 Monate 34 Monate 16 Monate	16 von 21 wurden permanent implantiert. Erfolg: >30 % Schmerzreduktion
Slotty et al.	2015	23	Thalamisches Schmerzsyndrom (11) Plexusauriss (4) Trigeminusneuropathie (2) CRPS (2) Rückenmarkstrauma (4)	Ca. 50 % der Patienten hatten Schmerzreduktion in den ersten 3 Monaten, kein Unterschied nach 24 Monaten	24 Monate	9 Patienten explantiert, 2 erhielten CM-PF –DBS; 1 Patient intrathekale Pumpe
Radic et al.	2015	12	Plexusauriss (6) Phantom Schmerz (2) CRPS I (2) CRPS II (1) Trigeminusneuropathie (1)	Kein Effekt	12 Wochen crossover	Randomisierte Crossover Studie mit therapeutischer und Sham-Stimulation 6 Patienten beendeten die Studie, 6 beendeten die Studie vorzeitig, 3 vor dem Crossover, einer wegen Infektion und 2 wegen fokalen Anfällen
Sokal et al.	2015	14	Thalamisches Schmerzsyndrom (7) Trigeminusneuropathie (2) Plexusauriss (3)	5 von 7 exzellent bis gut 1 gut, 1 schlecht 1 exzellent, 1 gut, 1 schlecht	1–6 Jahre	Verbal VAS, teilweise subdural
Kolodziej et al.	2016	20	Zentraler Schmerz (nach Hirn- oder Rückenmarksläsionen) (8) Deafferentierungsschmerz (3) Trigeminusneuropathie (9)	3 komplett, 2 befriedigend 3 komplett, 4 befriedigend 1 komplett, 2 befriedigend 7 komplett, 2 befriedigend	6 Monate bis 6 Jahre	Komplett: 80 bis 100 % Schmerzreduktion Befriedigend: 60–80 %

Literatur

Literatur zu 3.1–3.4

- Al-Smadi J, Warke K, Wilson I, Cramp AF, Noble G, Walsh DM, Lowe-Strong AS (2003) A pilot investigation of the hypoalgesic effects of transcutaneous electrical nerve stimulation upon low back pain in people with multiple sclerosis. *Clin Rehabil* 17: 742–749
- Al Tamimi M, Davids HR, Barolat G, Krutsch J, Ford T (2008) Subcutaneous peripheral nerve stimulation treatment for chronic pelvic pain. *Neuromodulation* 11: 277–281
- Ansarinia M, Rezai A, Tepper SJ, Steiner CP, Stump J, Stanton-Hicks M, Machado A, Narouze S (2010) Electrical stimulation of sphenopalatine ganglion for acute treatment of cluster headaches. *Headache* 50: 1164–1174
- Barloese MC, Jürgens TP, May A, Lainez JM, Schoenen J, Gaul C, Goodman AM, Caparso A, Jensen RH (2016) Cluster headache attack remission with sphenopalatine ganglion stimulation: experiences in chronic cluster headache patients through 24 months. *J Headache Pain* 17: 67. doi: [10.1186/s10194-016-0658-1](https://doi.org/10.1186/s10194-016-0658-1)
- Barolat G (2011) Peripheral subcutaneous stimulation for intractable abdominal pain. *Prog Neurol Surg* 24: 70–76
- Brosseau L, Milne S, Robinson V, Marchand S, Shea B, Wells G, Tugwell P (2002) Efficacy of the transcutaneous electrical nerve stimulation for the treatment of chronic low back pain: a meta-analysis. *Spine* 27: 596–603
- Burns B, Watkins L, Goadsby PJ (2008) Treatment of hemicrania continua by occipital nerve stimulation with a bion device: long-term follow-up of a crossover study. *Lancet Neurol* 7: 1001–1012
- Buschmann D, Oppel F (1999) Periphere Nervenstimulation. *Schmerz* 13: 113–120
- Campbell JN, Long DM (1976) Peripheral nerve stimulation in the treatment of intractable pain. *J Neurosurg* 45: 692–699
- Chakraborty S, Kumar S, Gupta D, Rudraraju S (2016) Intractable sacroiliac joint pain treated with peripheral nerve field stimulation. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 32: 392–394
- Chung J, Lee K, Hori Y, Endo K, Willis W (1984) Factors influencing peripheral nerve stimulation produced inhibition of primate spinothalamic tract cells. *Pain* 19: 277–293
- Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucheur JP, Simpson BA, Taylor RS (2007) EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* 14: 952–970
- Deer T, Pope J, Benyamin R, Vallejo R, Friedman A, Caraway D, Staats P, Grigsby E, Porter McRoberts W, McJunkin T, Shubin R, Vahedifar P, Tavanaiepour D, Levy R, Kapural L, Mekhail N (2016) Prospective, multicenter, randomized, double-blinded, partial crossover study to assess the safety and efficacy of the novel neuromodulation system in the treatment of patients with chronic pain of peripheral nerve origin. *Neuromodulation* 19: 91–100
- Dubinsky RM, Miyasaki J (2010) Assessment: efficacy of transcutaneous electric nerve stimulation in the treatment of pain in neurologic disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 74: 173–176
- Duntzman E (2002) Peripheral nerve stimulation for unremitting ophthalmic postherpetic neuralgia. *Neuromodulation* 5: 32–37
- Falco FJ, Berger J, Vrable A, Onyewu O, Zhu J (2009) Cross talk: a new method for peripheral nerve stimulation. An observational report with cadaveric verification. *Pain Physician* 12: 965–983
- Feletti A, Santi GZ, Sammartino F, Bevilacqua M, Cisotto P, Longatti P (2013) Peripheral trigeminal nerve field stimulation: report of 6 cases. *Neurosurg Focus* 35: E10
- Forst T, Nguyen M, Forst S, Disselhoff B, Pohlmann T, Pfütznner A (2004) Impact of low frequency transcutaneous electrical nerve stimulation on symptomatic diabetic neuropathy using the new Salutaris device. *Diabetes Nutr Metab* 17: 163–168
- Frahm KS, Hennings K, Vera-Portocarrero L, Wacnik PW, Mørch CD (2016) Nerve fiber activation during peripheral nerve field stimulation: importance of electrode orientation and estimation of area of paresthesia. *Neuromodulation* 19: 311–318
- Ghoname EA, Craig WF, White PF, Ahmed HE, Hamza MA, Henderson BN, Gajraj NM, Huber PJ, Gatchel RJ (1999) Percutaneous electrical nerve stimulation for low back pain: a randomized crossover study. *JAMA* 281: 818–823
- Ghoname ES, Craig WF, White PF, Ahmed HE, Hamza MA, Gajraj NM, Vakharia AS, Noe CE (1999) The effect of stimulus frequency on the analgesic response to percutaneous electrical nerve stimulation in patients with chronic low back pain. *Anesth Analg* 88: 841–846
- Goroszeniuk T, Khan R (2011) Permanent percutaneous splanchnic nerve neuromodulation for management of pain due to chronic pancreatitis: a case report. *Neuromodulation* 14: 253–257
- Guentchev M, Preuss C, Rink R, Peter L, Wocker EL, Tuettenberg J (2015) Technical note: treatment of sacroiliac joint pain with peripheral nerve stimulation. *Neuromodulation* 18: 392–396
- Gybels J, Kupers R (1987) Central and peripheral electrical stimulation of the nervous system in the treatment of chronic pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1987;38:64–75
- Hamm-Faber TE, Aukes H, van Gorp EJ, Gültuna I (2015) Subcutaneous stimulation as an additional therapy to spinal cord stimulation for the treatment of low back pain and leg pain in failed back surgery syndrome: four-year follow-up. *Neuromodulation* 18: 618–622
- Hamza MA, White PF, Craig WF, Ghoname ES, Ahmed HE, Proctor TJ, Noe CE, Vakharia AS, Gajraj N (2000) Percutaneous electrical nerve stimulation: a novel analgesic therapy for diabetic neuropathic pain. *Diabetes Care* 23: 365–370
- Hassenbusch SJ, Stanton-Hicks M, Schoppa D, Walsh JG, Covington EC (1996) Long-term results of peripheral nerve stimulation for reflex sympathetic dystrophy. *J Neurosurg* 84: 415–423
- Hord ED, Evans MS, Mueed S, Adamolekun B, Naritoku DK (2003) The effect of vagus nerve stimulation on migraines. *J Pain* 4: 530–534
- Ignelzi RJ, Nyquist JK (1979) Excitability changes in peripheral nerve fibers after repetitive electrical stimulation: implications in pain modulation. *J Neurosurg* 51: 824–833
- Ilfeld BM, Grant SA, Gilmore CA, Chae J, Wilson RD, Wongsarnpi- goon A, Boggs JW (2016) Neurostimulation for postsurgical

- analgesia: a novel system enabling ultrasound-guided percutaneous peripheral nerve stimulation. *Pain Pract* 2016 Dec 2. doi: [10.1111/papr.12539](https://doi.org/10.1111/papr.12539). [Epub ahead of print]
- Ilfeld BM, Gilmore CA, Grant SA, Bolognesi MP, Del Gaizo DJ, Wongsarnpigoon A, Boggs JW (2017) Ultrasound-guided percutaneous peripheral nerve stimulation for analgesia following total knee arthroplasty: a prospective feasibility study. *J Orthop Surg Res* 12: 4
- Johnson MD, Burchiel KJ (2004) Peripheral stimulation for treatment of trigeminal postherpetic neuralgia and trigeminal posttraumatic neuropathic pain: a pilot study. *Neurosurgery* 55: 135–141
- Johnson MI, Paley CA, Howe TE, Sluka KA (2015) Transcutaneous electrical nerve stimulation for acute pain. *Cochrane Database Syst Rev* 15: CD006142
- Johnson S, Goebel A (2016) Long-term treatment of chronic neuropathic pain using external noninvasive external peripheral nerve stimulation in five patients. *Neuromodulation* 19: 893–896
- Johnson S, Goebel A, Richey R, Holmes E, Hughes D (2016) A randomised, patient-assessor blinded, sham-controlled trial of external non-invasive peripheral nerve stimulation for chronic neuropathic pain following peripheral nerve injury (EN-PENS trial): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 17: 574
- Jürgens T, Paulus W, Tronnier V, Gaul C, Lampl C, Gantenbein A, May A, Diener HC (2011) Einsatz neuromodulierender Verfahren bei primären Kopfschmerzen. *Nervenheilkunde* 30: 47–58
- Jürgens TP, Barloese M, May A, Láinez JM, Schoenen J, Gaul C, Goodman AM, Caparso A, Jensen RH (2016) Long-term effectiveness of sphenopalatine ganglion stimulation for cluster headache. *Cephalalgia*. 2016 May 9. pii: 0333102416649092. [Epub ahead of print]
- Khan YN, Raza SS, Khan AE (2005) Application of spinal cord stimulation for the treatment of abdominal visceral pain syndromes: case reports. *Neuromodulation* 8: 14–27
- Kirchner A, Birklein F, Stefan H, Handwerker HO (2000) Left vagus nerve stimulation suppresses experimentally induced pain. *Neurology* 55: 1167–1171
- Kloimstein H, Likar R, Kern M, Neuhold J, Cada M, Lojinig N, Ilias W, Freundl B, Binder H, Wolf A, Dorn C, Mozes-Balla EM, Stein R, Lappe I, Sator-Katzenschlager S (2014) Peripheral nerve field stimulation (PNFS) in chronic low back pain: a prospective multicenter study. *Neuromodulation* 17: 180–187
- Kouroukli I, Neofytos D, Panaretou V, Zompolas V, Papastergiou D, Sanidas G, Papavassilopoulou T, Georgiou L (2009) Peripheral subcutaneous stimulation for the treatment of intractable postherpetic neuralgia: two case reports and literature review. *Pain Pract* 9: 225–229
- Kumar D, Marshall HJ (1997) Diabetic peripheral neuropathy: amelioration of pain with transcutaneous electrostimulation. *Diabetes Care* 20: 1702–1705
- Kupers R, Laere KV, Calenbergh FV, Gybels J, Dupont P, Baeck A, Plaghki L (2011) Multimodal therapeutic assessment of peripheral nerve stimulation in neuropathic pain: five case reports with a 20-year follow-up. *Eur J Pain* 15: 161.e1–9
- Law JD, Swett J, Kirsch WM (1980) Retrospective analysis of 22 patients with chronic pain treated by peripheral nerve stimulation. *J Neurosurg* 52: 482–485
- Lepski G, Vahedi P, Tatagiba MS, Morgalla M (2013) Combined spinal cord and peripheral nerve field stimulation for persistent post-herniorrhaphy pain. *Neuromodulation* 16: 84–88
- Long DM (1976) Use of peripheral and spinal cord stimulation in the relief of chronic pain. In: *Advances in Pain Research and Therapy*, Vol1, Bonica JJ, Albe-Fessard D (Hrsg), Raven Press New York, S. 395–403
- Long DM, Erickson D, Campbell J, North R (1981) Electrical stimulation of the spinal cord and peripheral nerves for pain control. A 10-year experience. *Appl Neurophysiol* 44: 207–217
- Marchand S, Charest J, Li J, Chenard JR, Lavignolle B, Laurencelle L (1993) Is TENS purely a placebo effect? A controlled study on chronic low back pain. *Pain* 54: 99–106
- Matsuo H, Uchida K, Nakajima H, Guerrero AR, Watanabe S, Takeura N, Sugita D, Shimada S, Nakatsuka T, Baba H (2014) Early transcutaneous electrical nerve stimulation reduces hyperalgesia and decreases activation of spinal glial cells in mice with neuropathic pain. *Pain* 155: 1888–1901
- Mauskop A (2005) Vagus nerve stimulation relieves chronic refractory migraine and cluster headaches. *Cephalalgia* 25: 82–86
- McRoberts WP, Wolkowitz R, Meyer DJ, Lipov E, Joshi J, Davis B, Cairns KD, Barolat G (2013) Peripheral nerve field stimulation for the management of localized chronic intractable back pain: results from a randomized controlled study. *Neuromodulation* 16: 565–574
- Melzack R, Wall PD (1965) Pain mechanisms: a new theory. *Science* 150: 971–979
- Mironer YE, Hutcheson JK, Satterthwaite JR, LaTourette PC (2011) Prospective, two-part study of the interaction between spinal cord stimulation and peripheral nerve field stimulation in patients with low back pain: development of a new spinal-peripheral neurostimulation method. *Neuromodulation* 14: 151–154
- Mironer YE, Monroe TR (2013) Spinal-peripheral neurostimulation (SPN) for bilateral postherniorrhaphy pain: a case report. *Neuromodulation* 16: 603–606
- Mitchell B, Verrills P, Vivian D, DuToit N, Barnard A, Sinclair C (2016) Peripheral nerve field stimulation therapy for patients with thoracic pain: a prospective study. *Neuromodulation*. 19: 752–759
- Monti E (2004) Peripheral nerve stimulation: a percutaneous minimally invasive approach. *Neuromodulation* 7: 193–196
- Mørch CD, Nguyen GP, Wacnik PW, Andersen OK (2014) Mathematical model of nerve fiber activation during low back peripheral nerve field stimulation: analysis of electrode implant depth. *Neuromodulation* 17: 218–225
- Nashold BS Jr, Goldner JL, Mullen JB, Bright DS (1982) Long-term pain control by direct peripheral-nerve stimulation. *J Bone Joint Surg* 64: 1–10
- Nielson KD, Watts C, Clark WK (1976) Peripheral nerve injury from implantation of chronic stimulating electrodes for pain control. *Surg Neurol* 5: 51–53
- Paicius RM, Bernstein CA, Lempert-Cohen C (2006) Peripheral nerve field stimulation in chronic abdominal pain. *Pain Physician* 9: 261–266
- Paicius RM, Bernstein CA, Lempert-Cohen C (2007) Peripheral nerve field stimulation for the treatment of chronic

- low back pain: preliminary results of long-term follow-up: a case series. *Neuromodulation* 10: 279–290
- Picaza JA, Hunter SE, Cannon BW (1978) Pain suppression by peripheral nerve stimulation. Chronic effects of implanted devices. *Appl Neurophysiol* 40: 223–234
- Raphael JH, Raheem TA, Southall JL, Bennett A, Ashford RL, Williams S (2011) Randomized double-blind sham-controlled crossover study of short-term effect of percutaneous electrical nerve stimulation in neuropathic pain. *Pain Med* 12: 1515–1522
- Rauchwerger JJ, Giordano J, Rozen D, Kent JL, Greenspan J, Closson CW (2008) On the therapeutic viability of peripheral nerve stimulation for ilioinguinal neuralgia: putative mechanisms and possible utility. *Pain Pract* 8: 138–143
- Rosendal F, Moir L, de Pennington N, Green AL, Aziz TZ (2013) Successful treatment of testicular pain with peripheral nerve stimulation of the cutaneous branch of the ilioinguinal and genital branch of the genitofemoral nerves. *Neuromodulation* 16: 121–124
- Rossi M, DeCarolis G, Liberatoscioli G, Iemma D, Nosella P, Nardi LF (2016) A novel mini-invasive approach to the treatment of neuropathic pain: the PENS-study. *Pain Physician* 19: E121–E128
- Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD, McCarville S, Sun M, Goadsby PJ (2011) ONSTIM Investigators. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia* 31: 271–285
- Sator-Katzenschlager S, Fiala K, Kress HG, Kofler A, Neuhold J, Kloimstein H, Ilias W, Mozes-Balla EM, Pinter M, Loining N, Fuchs W, Heinze G, Likar R (2010) Subcutaneous target stimulation (STS) in chronic noncancer pain: a nationwide retrospective study. *Pain Pract* 10: 279–286
- Schoenen J, Jensen RH, Lantéri-Minet M, Láinez MJ, Gaul C, Goodman AM, Caparso A, May A (2013) Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. *Pathway CH-1: A randomized, sham-controlled study. Cephalalgia* 33: 816–830
- Serra G, Marchioretto F (2012) Occipital nerve stimulation for chronic migraine: a randomized trial. *Pain Physician* 15: 245–253
- Shelden CH (1966) Depolarization in the treatment of trigeminal neuralgia. Evaluation of compression and electrical methods; clinical concept of neurophysiological mechanism. In: Kingston RS, Dumke PR (Hrsg). *Pain*, Boston Little Brown, S. 373–386
- Silberstein SD, Dodick DW, Saper J, Huh B, Slavin KV, Sharan A, Reed K, Narouze S, Mogilner A, Goldstein J, Trentman T, Vaisma J, Ordia J, Weber P, Deer T, Levy R, Diaz RL, Washburn SN, Mekhail N (2012) Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. *Cephalalgia* 32: 1165–1179
- Stinson LW jr, Roderer GT, Cross NE, Davis BE (2001) Peripheral subcutaneous electrostimulation for control of intractable postoperative inguinal pain. *Neuromodulation* 4: 99–104
- Sweet WH, Wepsic JG (1968) Treatment of chronic pain by stimulation of fibers of primary afferent neurons. *Trans Am Neurol Assoc* 93: 103–107
- Sweet WH (1976) Control of pain by direct electrical stimulation of peripheral nerves. *Clin Neurosurg* 23: 103–111
- Tepper SJ, Rezaei A, Narouze S, Steiner C, Mohajer P, Ansari-Nia M (2009) Acute treatment of intractable migraine with sphenopalatine ganglion electrical stimulation. *Headache* 49: 983–989
- Theodosiadis P, Grosomanidis V, Samoladas E, Chalidis BE (2010) Subcutaneous targeted neuromodulation technique for the treatment of intractable chronic postthoracotomy pain. *J Clin Anesth* 22: 638–641
- Tronnier V (2013) Interventionelle Verfahren, in: Baron, Koppert, Strumpf, Willweber-Strumpf (Hrsg), *Praktische Schmerzmedizin*, 3. Aufl, Springer Heidelberg, 137–161, S.141
- Tulgar M, McGlone F, Bowsher D, Miles JB (1991) Comparative effectiveness of different stimulation modes in relieving pain. Part II. A double-blind controlled long-term clinical trial. *Pain* 47: 157–162
- Upadhyay SP, Rana SP, Mishra S, Bhatnagar S (2010) Successful treatment of an intractable postherpetic neuralgia (PHN) using peripheral nerve field stimulation (PFNS). *Am J Hosp Palliat Care* 27: 59–62
- Urban BJ, Nashold BS Jr (1982) Combined epidural and peripheral nerve stimulation for relief of pain. Description of technique and preliminary results. *J Neurosurg* 57: 365–369
- van Gorp EJ, Teernstra OP, Gültuna I, Hamm-Faber T, Bürger K, Schapendonk R, Willem Kallewaard J, Spincemaille G, Vonhögen LH, Hendriks JC, Vissers KC (2016) Subcutaneous stimulation as ADD-ON therapy to spinal cord stimulation is effective in treating low back pain in patients with failed back surgery syndrome: a multicenter randomized controlled trial. *Neuromodulation* 19: 171–178
- Vera-Portocarrero LP, Cordero T, Billstrom T, Swearingen K, Wacnik PW, Johaneck LM (2013) Differential effects of subcutaneous electrical stimulation (SQS) and transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) in rodent models of chronic neuropathic or inflammatory pain. *Neuromodulation* 16: 328–335
- Verrills P, Mitchell B, Vivian D, Sinclair C (2009) Peripheral nerve stimulation: a treatment for chronic low back pain and failed back surgery syndrome? *Neuromodulation* 12: 68–75
- Verrills P, Vivian D, Mitchell B, Barnard A (2011) Peripheral nerve field stimulation for chronic pain: 100 cases and review of the literature. *Pain Med* 12: 1395–1405
- Waisbrod H, Panhans C, Hansen D, Gerbershagen HU (1985) Direct nerve stimulation for painful peripheral neuropathies. *J Bone Joint Surg Br* 67: 470–472
- Wall PD, Gutnick M (1974) Properties of afferent nerve impulses originating from a neuroma. *Nature* 248: 740–743
- Wall PD, Sweet WH (1967) Temporal abolition of pain in man. *Science* 155: 108–109
- Weiner DK, Rudy TE, Glick RM, Boston JR, Lieber SJ, Morrow LA, Taylor S (2003) Efficacy of percutaneous electrical nerve stimulation for the treatment of chronic low back pain in older adults. *J Am Geriatr Soc* 51: 599–608
- Weiner RL, Reed KL (1999) Peripheral neurostimulation for control of intractable occipital neuralgia. *Neuromodulation* 2: 217–221
- Weiner RL (2003) Peripheral nerve neurostimulation. *Neurosurg Clin N Am* 14: 401–418

- Winkelmüller M, Kolodziej MA, Welke W, Koulousakis A, Martinez R (2016) Subcutaneous peripheral nerve field stimulation for the treatment of chronic back pain: patient selection and technical aspects. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 77: 63–67
- Yakovlev AE, Resch BE, Yakovleva VE (2011) Peripheral nerve field stimulation in the treatment of postlaminectomy syndrome after multilevel spinal surgeries. *Neuromodulation* 14: 534–538
- Zibly Z, Sharma M, Shaw A, Deogaonkar M (2014) Peripheral field stimulation for thoracic post herpetic neuropathic pain. *Clin Neurol Neurosurg* 127: 101–105
- Barchini J, Tchachagian S, Shamaa F, Jabbur SJ, Meyerson BA, Song Z, Linderth B, Saade NE (2012) Spinal segmental and supraspinal mechanisms underlying the pain-relieving effects of spinal cord stimulation: an experimental study in a rat model of neuropathy. *Neuroscience* 215: 196–208
- Barolat G (1993) Experience with 509 plate electrodes implanted epidurally from C1 to L1. *Stereotact Funct Neurosurg* 61: 60–79
- Benfield J, Maknojia A, Epstein F (2016) Progressive paraplegia from spinal cord stimulator lead fibrotic encapsulation: a case report. *Am J Phys Med Rehabil* 95: e30–e33
- Bennett GJ, Xie Y-K (1988) A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 33: 87–107
- Bergan JJ, Conn JJ Jr (1968) Sympathectomy for pain relief. *Med Clin North Am* 52: 147–159
- Bhadra N, Lahowetz EA, Folds ST, Kilgore KL (2007) Simulation of high-frequency sinusoidal electrical block of mammalian myelinated axons. *J Comput Neurosci* 22: 313–326
- Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, Raab G, Ruckley CV (2010) Multicentre randomised controlled trial of the clinical and cost-effectiveness of a bypass-surgery-first versus a balloon-angioplasty-first revascularisation strategy for severe limb ischaemia due to infrainguinal disease. The Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial. *Health Technol Assess* 14: 1–210
- Brierley S M, Jones RC III, Gebhart GF, Blackshaw LA (2004) Splanchnic and pelvic mechanosensory afferents signal different qualities of colonic stimuli in mice. *Gastroenterology* 127: 166–178
- Broseta J, Barbera J, de Vera JA, Barcia-Salorio JL, Garcia-March G, Gonzalez-Darder J, Rovaina F, Joanes V (1986) Spinal cord stimulation in peripheral arterial disease. A cooperative study. *J Neurosurg* 64: 71–80
- Buchser E, Durrer A, Albrecht E (2006) Spinal cord stimulation for the management of refractory angina pectoris. *J Pain Symptom Manage* 31 (Suppl 4): S36–S42
- Bunt TJ, Holloway GA, Lawrence P, Cherney D, Malone JM (1991) Experience with epidural spinal stimulation in the treatment of end-stage peripheral vascular disease. *Semin Vasc Surg* 4: 216–220
- Cameron T (2004) Safety and efficacy of spinal cord stimulation for the treatment of chronic pain: a 20-year literature review. *J Neurosurg* 100 (3 Suppl): 254–267
- Capelle HH, Simpson RK Jr, Kronenbueger M, Michaelsen J, Tronnier V, Krauss JK (2005) Long-term deep brain stimulation in elderly patients with cardiac pacemakers. *J Neurosurg* 102: 53–59
- Capogrosso M, Wenger N, Raspopovic S, Musienko P, Beauparlant J, Bassi Luciani L, Courtine G, Micera S (2013) A computational model for epidural electrical stimulation of sensorimotor circuits. *J Neurosci* 33: 19326–19340
- Cardinal R, Ardell JL, Linderth B, Vermeulen M, Foreman RD, Armour JA (2004) Spinal cord activation differentially modulates ischaemic electrically responses to different stressors in canine ventricles. *Auton Neurosci* 111: 37–47
- Chandler MJ, Brennan TJ, Garrison DW, Kim KS, Schwartz PJ, Foreman RD (1993) A mechanism of cardiac pain sup-

Literatur zu 3.5 bis 3.8

- Aksu R, Uğur F, Bicer C, Menkü A, Güler G, Madenoğlu H, Canpolat DG, Boyaci A (2010) The efficiency of pulsed radiofrequency application on L5 and L6 dorsal roots in rabbits developing neuropathic pain. *Reg Anesth Pain Med* 35: 11–15
- Al-Kaisy A, Van Buyten JP, Smet I, Palmisani S, Pang D, Smith T (2014) Sustained effectiveness of 10 kHz high-frequency spinal cord stimulation for patients with chronic, low back pain: 24-month results of a prospective multicenter study. *Pain Med* 15: 347–354
- Al-Kaisy A, Palmisani S, Smith TE, Pang D, Lam K, Burgoyne W, Houghton R, Hudson E, Lucas J (2017) 10 kHz high-frequency spinal cord stimulation for chronic axial low back pain in patients with no history of spinal surgery: a preliminary, prospective, open label and proof-of-concept study. *Neuromodulation* 20: 63–70
- Andersen C, Hole P, Oxhøj H (1994) Does pain relief with spinal cord stimulation for angina conceal myocardial infarction? *Br Heart J* 71: 419–421
- Andersen C, Oxhøj H, Arnsbo P (1990) Management of spinal cord stimulators in patients with cardiac pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 13: 574–577
- Arle JE, Mei L, Carlson KW, Shils JL (2016) High-frequency stimulation of dorsal column axons: potential underlying mechanism of paresthesia-free neuropathic pain relief. *Neuromodulation* 19: 385–397
- Armour JA, Linderth B, Arora RC, DeJongste MJ, Ardell JL, Kingma JG Jr, Hill M, Foreman RD (2002) Long-term modulation of the intrinsic cardiac nervous system by spinal cord neurons in normal and ischemic hearts. *Auton Neurosci* 95: 71–79
- Arvidsson S, Larsson M, Larsson H, Lindstrom E, Martinez V (2006) Assessment of visceral pain-related pseudo-affective responses to colocolorectal distension in mice by intracolonic manometric recordings. *J Pain* 7: 108–118
- Augustinsson LE, Carlsson CA, Holm J, Jivegård L (1985) Epidural electrical stimulation in severe limb ischemia. Pain relief, increased blood flow, and a possible limb-saving effect. *Ann Surg* 202: 104–110
- Augustinsson LE, Linderth B, Mannheimer C, Eliasson T (1995) Spinal cord stimulation in cardiovascular disease. *Neurosurg Clin N Am* 6: 157–165
- Bantli H, Bloedel JR, Thienprasit P (1975) Supraspinal interactions resulting from experimental dorsal column stimulation. *J Neurosurg* 42: 296–300

- pression by spinal cord stimulation: implications for patients with angina pectoris. *Eur Heart J* 14: 96–105
- Chen S, Li Q, Wang W, Ma B, Hao H, Li L (2013) In vivo experimental study of thermal problems for rechargeable neurostimulators. *Neuromodulation* 16: 436–441
- Choi GS, Ahn SH, Cho YW, Lee DG (2012) Long-term effect of pulsed radiofrequency on chronic cervical radicular pain refractory to repeated transforaminal epidural steroid injections. *Pain Med* 13: 368–375
- Chung J, Lee K, Hori Y, Endo K, Willis W (1984) Factors influencing peripheral nerve stimulation produced inhibition of primate spinothalamic tract cells. *Pain* 19: 277–293
- Cicuendez M, Munarriz PM, Castaño-Leon AM, Paredes I (2012) Dorsal myelopathy secondary to epidural fibrous scar tissue around a spinal cord stimulation electrode. *J Neurosurg Spine* 17: 598–601
- Claeys LGY, Ktenidis K, Horsch S (1998) Effects of spinal cord stimulation on ischemic pain in patients with Buerger's disease. *Pain Dig* 7: 138–141
- Claeys LG (1999) Spinal cord stimulation and chronic critical limb ischemia. *Neuromodulation* 2: 1–3
- Cook AW, Oygur A, Baggenstos P, Pacheco S, Kleriga E (1976) Vascular disease of extremities. Electric stimulation of spinal cord and posterior roots. *NY State J Med* 76: 366–368
- Courtney P, Espinet A, Mitchell B, Russo M, Muir A, Verrills P, Davis K (2015) Improved pain relief with burst spinal cord stimulation for two weeks in patients using tonic stimulation: results from a small clinical study. *Neuromodulation* 18: 361–366
- Croom JE, Foreman RD, Chandler MJ, Barron KW (1997) Cutaneous vasodilation during dorsal column stimulation is mediated by dorsal roots and CGRP. *Am J Physiol* 272: H950–H957
- Crosby ND, Goodman Keiser MD, Smith JR, Zeeman ME, Winkelstein BA (2015a) Stimulation parameters define the effectiveness of burst spinal cord stimulation in a rat model of neuropathic pain. *Neuromodulation* 18: 1–8
- Crosby N, Weisshaar C, Smith J, Zeeman M, Goodman-Keiser M, Winkelstein B (2015b) Burst & tonic spinal cord stimulation differentially activate gabaergic mechanisms to attenuate pain in a rat model of cervical radiculopathy. *IEEE Trans Biomed Eng* 62: 1604–1613
- Cruccu G, Garcia-Larrea L, Hansson P, Keindl M, Lefaucheur JP, Paulus W, Taylor R, Tronnier V, Truini A, Attal N (2016) EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. *Eur J Neurol* 23: 1489–1499
- Cuellar JM, Alataris K, Walker A, Yeomans DC, Antognini JF (2013) Effect of high-frequency alternating current on spinal afferent nociceptive transmission. *Neuromodulation* 16: 318–327
- Cui J-G, Linderroth B, Meyerson BA (1996) Effects of spinal cord stimulation on touch-evoked allodynia involve GABAergic mechanisms. An experimental study in the mononeuropathic rat. *Pain* 66: 287–295
- Cui J-G, O'Connor WT, Ungerstedt U, Linderroth B, Meyerson BA (1997a) Spinal cord stimulation attenuates augmented dorsal horn release of excitatory amino acids in mononeuropathy via a GABAergic mechanism. *Pain* 73: 87–95
- Cui J-G, Sollevi A, Linderroth B, Meyerson BAS (1997b) Adenosine receptor activation suppresses tactile hyper-sensitivity and potentiates spinal cord stimulation in mononeuropathic rats. *Neurosci Lett* 223: 173–176
- Deer TR, Levy RM, Kramer J, Poree L, Amirdehlan K, Grigsby E, Staats P, Burton AW, Burgher AH, O'Bray J, Scowcroft J, Golovac S, Kapural L, Paicuis R, Kim C, Pope J, Yearwood T, Samuel S, McRoberts WP, Cassim H, Nethererton M, Miller N, Schaufele M, Tavel E, Davis T, Davis K, Johnson L, Mekhail N (2016) Dorsal root ganglion stimulation yielded higher treatment success rate for complex regional pain syndrome and causalgia at 3 and 12 months: a randomized comparative trial. *Pain*. 2016 Dec 23. doi: [10.1097/j.pain.0000000000000814](https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000814). (Epub ahead of print)
- DeJongste MJL, Haaksma J, Hautvast RW, Hillege HL, Meyler PW, Staal MJ, Sanderson JE, Lie KI (1994) Effects of spinal cord stimulation on daily life myocardial ischemias in patients with severe coronary artery disease. A prospective ambulatory ECG study. *Br Heart J* 71: 413–418
- De Ridder D, Plazier M, Kamerling N, Menovsky T, Vanneste S (2013) Burst spinal cord stimulation for limb and back pain. *World Neurosurg* 80: 642–649
- De Ridder D, Lenders MW, De Vos CC, Dijkstra-Scholten C, Wolters R, Vancamp T, Van Looy P, Van Havenbergh T, Vanneste S (2015) A 2-center comparative study on tonic versus burst spinal cord stimulation: amount of responders and amount of pain suppression. *Clin J Pain* 31: 433–437
- De Ridder D, Vanneste S (2016) Burst and tonic spinal cord stimulation: different and common brain mechanisms. *Neuromodulation* 19: 47–59
- de Vos CC, Meier K, Zaalberg PB, Nijhuis HJ, Duyvendak W, Vesper J, Enggaard TP, Lenders MW (2014) Spinal cord stimulation in patients with painful diabetic neuropathy: a multicentre randomized clinical trial. *Pain* 155: 2426–2431
- Devor M (1999) Unexplained peculiarities of the dorsal root ganglion. *Pain Suppl* 6: S27–S35
- Devulder J, van Suijlekom H, van Dongen R, Diwan S, Mekhail N, Van Kleef M, Huygen F (2011) Ischemic pain in the extremities and Raynauds phenomenon. *Pain Practice* 11: 483–491
- Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, Pittrow D, von Stritzky B, Tepohl G, Trampisch HJ (2004) High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis* 172: 95–105
- Ding X, Ardell JL, Hua F, McAuley RJ, Sutherly K, Daniel JJ, Williams CA (2008) Modulation of cardiac ischemia-sensitive afferent neuron signaling by preemptive C2 spinal cord stimulation. *Am J Physiol Reg Integr Comp Physiol* 294: R93–R101
- Di Pede F, Lanza GA, Zuin G, Alfieri O, Rapati M, Romanò M, Circo A, Cardano P, Bellocchi F, Santini M, Maseri A (2003) Investigators of the Prospective Italian Registry of SCS for Angina Pectoris. Immediate and long-term clinical outcome after spinal cord stimulation for refractory stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 91: 951–955
- Dormandy JA, Rutherford RB (2000) Management of peripheral arterial disease (PAD) TASC-Working Group. Trans-Atlantic Inter-Society Consensus (TASC). Section D: chronic critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 31: S183–S296
- Duggan AW, Foong FW (1985) Bicuculline and spinal inhibition produced by dorsal column stimulation in cat. *Pain* 22: 249–259

- Dubuisson D (1989) Effect of dorsal-column stimulation on gelatinosa and marginal neurons of the cat spinal cord. *J Neurosurg* 70: 257–265
- Eckert S, Horstkotte D (2009) Management of angina pectoris: the role of spinal cord stimulation. *Am J Cardiovasc Drugs* 9: 17–28
- Eckert S, Dongas A, Güldner H, Oepangat E, Horstkotte D (2006) Immediate and long-term clinical outcome after spinal cord stimulation for refractory stable angina pectoris in patients with chronic pacemaker- and ICD-treatment. *Eur Heart J* 27 Suppl 6: 463S
- Eldabe S, Burger K, Moser H, Klase D, Schu S, Wahlstedt A, Vonderlic B, Francois E, Kramer J, Subbaroyan J (2015) Dorsal root ganglion (DRG) stimulation in the treatment of phantom limb pain (PLP). *Neuromodulation* 18: 610–616
- Eldabe S, Buchser E, Duarte RV (2016) Complications of spinal cord stimulation and peripheral nerve stimulation techniques: a review of the literature. *Pain Med* 17: 325–336
- Eldabe S, Thomson S, Duarte R, Brookes M, deBelder M, Raphael J, Davies E, Taylor R (2016) The effectiveness and cost-effectiveness of spinal cord stimulation for refractory angina (RASCAL Study): a pilot randomized controlled trial. *Neuromodulation* 19: 60–70
- Eliasson T, Augustinsson LE, Mannheimer C (1996) Spinal cord stimulation in severe angina pectoris – presentation of current studies, indications and clinical experience. *Pain* 65: 169–179
- El-Khoury C, Hawwa, Baliki M, Atweh AF, Jabbar SJ, Saadè NE (2002) Attenuation of neuropathic pain by segmental and supraspinal activation of the dorsal column system in awake rats. *Neuroscience* 215: 196–208
- Erdine S, Ozyalcin NS, Cimen A, Celik M, Talu GK, Disci R (2007) Comparison of pulsed radiofrequency with conventional radiofrequency in the treatment of idiopathic trigeminal neuralgia. *Eur J Pain* 11: 309–313
- Fedder SL (1990) T2-ganglionectomy via limited costotransversectomy for minor causalgia. *Spine* 15: 269–270
- Feirabend HK, Choufoer H, Ploeger S, Holsheimer J, van Gool JD (2002) Morphometry of human superficial dorsal and dorsolateral column fibres: Significance to spinal cord stimulation. *Brain* 125: 1137–1149
- Fiume D, Palombi M, Sciacca V, Tamorri M (1989) Spinal cord stimulation (SCS) in peripheral ischemic pain. *Pacing Clin Electrophysiol* 12: 698–704
- Follett KA, Boortz-Marx RL, Drake JM, DuPen S, Schneider SJ, Turner MS, Coffey RJ (2004) Prevention and management of intrathecal drug delivery and spinal cord stimulation system infections. *Anesthesiology* 100: 1582–1594
- Foreman RD, Linderroth B, Ardell JL, Barron KW, Chandler MJ, Hull SS Jr, TerHorst GJ, DeJongste MJ, Armour JA (2000) Modulation of intrinsic cardiac neurons by spinal cord stimulation: implications for its therapeutic use in angina pectoris. *Cardiovasc Res* 47: 367–375
- Francaviglia N, Silvestro C, Maiello M, Bragazzi R, Bernucci C (1994) Spinal cord stimulation for the treatment of progressive systemic sclerosis and Raynaud's syndrome. *Br J Neurosurg* 8: 567–571
- Gao J, Wu M, Li L, Qin C, Farber JP, Linderroth B, Foreman RD (2010) Effects of spinal cord stimulation with „standard clinical“ and higher frequencies on peripheral blood flow in rats. *Brain Res* 1313: 53–61
- Garcia-Larrea L, Sindou M, Mauguière F (1989) Nociceptive flexor reflexes during analgesic neurostimulation in man. *Pain* 39: 145–156
- Ghajar AW, Miles JB (1998) The differential effect of the level of spinal cord stimulation on patients with advanced peripheral vascular disease in the lower limbs. *Br J Neurosurg* 12: 402–408
- Gong WY, Johanek LM, Sluka KA (2016) A comparison of the effects of burst and tonic spinal cord stimulation on hyperalgesia and physical activity in an animal model of neuropathic pain. *Anesth Analg* 2016 Feb 8. [Epub ahead of print]
- Gonzalez-Darder JM, Canela P, Gonzalez-Martinez V (1991) High cervical spinal cord stimulation for unstable angina pectoris. *Stereotact Funct Neurosurg* 56: 20–27
- Greenwood-Van Meerveld B, Johnson AC, Foreman RD, Linderroth B (2003) Attenuation of a nociceptive reflex generated by colorectal distention in a rat model. *Auton Neurosci* 104: 17–24
- Greenwood-Van Meerveld B, Johnson AC, Foreman RD, Linderroth B (2005) Spinal cord stimulation attenuates visceromotor reflexes in a rat model of post-inflammatory colonic hypersensitivity. *Auton Neurosci* 122: 69–76
- Grill WM, Cantrell MB, Robertson MS (2008) Antidromic propagation of action potentials in branched axons: implications for the mechanisms of action for deep brain stimulation. *J Comput Neurosci* 24: 81–93
- Grundy D (2002) Neuroanatomy of visceral nociception: vagal and splanchnic afferent. *Gut* 1(Suppl. 1): i2–i5
- Grundy D (2004) What activates visceral afferents? *Gut* 53(Suppl. 2): ii5–ii8
- Guan Y, Wacnik PW, Yang F, Carteret AF, Chung CY, Meyer RA, Raja SN (2010) Spinal cord stimulation-induced analgesia: electrical stimulation on dorsal horn and dorsal roots attenuates dorsal horn neuronal hyperexcitability in neuropathic rats. *Anesthesiology* 113: 1392–1405
- Gündüz ME, Schmutzler M, Asgari S (2016) Hat die Neurostimulation (SCS) bei Angina pectoris eine Zukunft? *ZfNch* 1: 5–12
- Gybels J, Kupers R (1987) Central and peripheral electrical stimulation of the nervous system in the treatment of chronic pain. *Acta neurochir* 38 (Suppl): 64–75
- Han M, Huang RY, Du YM, Zhao ZQ, Zhang YQ (2011) Early intervention of ERK activation in the spinal cord can block initiation of peripheral nerve injury-induced neuropathic pain in rats. *Sheng Li Xue Bao* 63: 106–114
- Handwerker HO, Iggo A, Zimmermann M (1975) Segmental and supraspinal actions on dorsal horn neurons responding to noxious and non-noxious skin stimuli. *Pain* 1: 147–165
- Harke H, Rosenow E, Tronnier V, Fromme C, Deyne G, Grentenkort P, Buschmann D, Rohr R, Ladleif HU, von Glinski E, Schütze G, Schultze R, Keller HL, Kniesel B, Pfeifer R, Lux E (2003) Standardisierung invasiver neuromodulatorischer Verfahren. *Schmerz* 17: 44–50
- Harke H, Grentenkort P, Ladleif U, Rahman S (2005) Spinal cord stimulation in sympathetically maintained complex regional pain syndrome I with severe disability. A prospective clinical study. *Eur J Pain* 9: 363–373
- Hautvast RW, Brouwer J, DeJongste MJ, Lie KI (1998) Effect of spinal cord stimulation on heart rate variability and

- myocardial ischemia in patients with chronic intractable angina pectoris – a prospective amulitry electrocardiographic study. *Clin Cardiol* 21: 33–38
- Herz DA, Looman JE, Ford RD, Gostine ML, Davis FN, VandenBerg WC (1993) Second thoracic sympathetic ganglionectomy in sympathetically maintained pain. *J Pain Symptom Manage* 8: 483–491
- Holsheimer J (2002) Which neuronal elements are activated directly by spinal cord stimulation. *Neuromodulation* 5: 25–31
- Horsch S, Claeys L (1994a) (Hrsg) Spinal cord stimulation: an innovative method in the treatment of PVD, Darmstadt, Steinkopff Verlag
- Horsch S, Claeys L (1994b) Epidural spinal cord stimulation in the treatment of severe peripheral arterial occlusive disease. *Ann Vasc Surg* 8: 468–474
- Horsch S, Claeys L (1995) (Hrsg) Spinal cord stimulation: an innovative method in the treatment of PVD and Angina, Darmstadt, Steinkopff Verlag 1995
- Hu P, McLachlan EM (2002) Macrophage and lymphocyte invasion of dorsal root ganglia after peripheral nerve lesions in the rat. *Neuroscience* 112: 23–38
- Ignelzi RJ, Nyquist JK (1979) Excitability changes in peripheral nerve fibers after repetitive electrical stimulation: implications in pain modulation. *J Neurosurg* 51: 824–833
- Issa ZF, Zhou X, Ujhelyi MR, Rosenberger J, Bhakta D, Groh WJ, Miller JM, Zipes DP (2005) Thoracic spinal cord stimulation reduces the risk of ischemic ventricular arrhythmias in a postinfarction heart failure canine model. *Circulation* 111: 3217–3220
- Iyer R, Gnanadurai TV, Forsey P (1998) Management of cardiac pacemaker in a patient with spinal cord stimulator implant. *Pain* 74: 333–335
- Jackson M, Simpson KH (2004) Spinal cord stimulation in a patient with persistent oesophageal pain. *Pain* 112: 406–408
- Jacobs MJHM, Jörning PJG, Beckers RCY, Ubbink DT, van Kleef M, Slaaf DWet al (1990) Foot salvage and improvement of microvascular blood flow as a result of epidural spinal cord electrical stimulation. *J Vasc Surg* 3: 354–360
- Janssen SP, Gerard S, Raijmakers ME, Truin M, Van Kleef M, Joosten EA (2012) Decreased intracellular GABA levels contribute to spinal cord stimulation-induced analgesia in rats suffering from painful peripheral neuropathy: the role of KCC2 and GABA (A)receptor mediated inhibition. *Neurochem Int* 60: 21–30
- Jessurun GAJ, DeJongste MJL, Blanksma PK (1996) Current views on neurostimulation in the treatment of cardiac ischemic syndromes. *Pain* 66: 109–116
- Jivegard LE, Augustinsson LE, Holm J, Risberg B, Ortenwall P (1995) Effects of spinal cord stimulation (SCS) in patients with inoperable severe lower limb ischaemia: a prospective randomized controlled study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 9: 421–425
- Kapur S, Mutagi H, Raphael J (2006) Spinal cord stimulation for relief of abdominal pain in two patients with familial Mediterranean fever. *Br J Anaesth* 97: 866–868
- Kapural L, Cywinski JB, Sparks DA (2011) Spinal cord stimulation for visceral pain from chronic pancreatitis. *Neuromodulation* 14: 423–427
- Kapural L, Yu C, Doust MW, Gliner BE, Vallejo R, Sitzman BT, Amirdelfan K, Morgan DM, Brown LL, Yearwood TL, Bundschu R, Burton AW, Yang T, Benyamin R, Burgher AH (2015) Novel 10-kHz high-frequency therapy (HF10 therapy) is superior to traditional low-frequency spinal cord stimulation for the treatment of chronic back and leg pain: the SENZA-RCT randomized controlled trial. *Anesthesiology* 123: 851–860
- Kapural L, Yu C, Doust MW, Gliner BE, Vallejo R, Sitzman BT, Amirdelfan K, Morgan DM, Yearwood TL, Bundschu R, Yang T, Benyamin R, Burgher AH (2016) Comparison of 10-kHz high-frequency and traditional low-frequency spinal cord stimulation for the treatment of chronic back and leg pain: 24-month results from a multicenter, randomized, controlled pivotal trial. *Neurosurgery* 79: 667–677
- Kemler MA, Barendse GA, van Kleef M, de Vet HC, Rijkse CP, Furnée CA, van den Wildenberg FA (2000) Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 343: 618–624
- Kemler MA, Reulen JP, Barendse GA, van Kleef M, de Vet HC, van den Wildenberg FA (2001) Impact of spinal cord stimulation on sensory characteristics in complex regional pain syndrome type I: a randomized trial. *Anesthesiology* 95: 72–80
- Khan YN, Raza SS, Khan EA (2005) Application of spinal cord stimulation for the treatment of abdominal visceral pain syndromes: case reports. *Neuromodulation* 8: 16–29
- Kilgore KL, Bhadra N (2004) Nerve conduction block utilizing high-frequency alternating current. *Med Biol Eng Comput* 42: 394–406
- Kilgore KL, Bhadra N (2014) Reversible nerve conduction block using kilohertz frequency alternating current. *17: 242–254*
- Kim JK, Hong SH, Kim MH, Lee JK (2009) Spinal cord stimulation for intractable visceral pain due to chronic pancreatitis. *J Korean Neurosurg Soc* 46: 165–167
- Kinfe TM, Pintea B, Link C, Roeske S, Güresir E, Güresir A, Vatter H (2016) High frequency (10 kHz) or burst spinal cord stimulation in failed back surgery syndrome patients with predominant back pain: preliminary data from a prospective observational study. *Neuromodulation* 19: 268–275
- Kinfe TM, Muhammad S, Link C, Roeske S, Chaudhry SR, Yearwood TL (2017) Burst spinal cord stimulation increases peripheral antineuroinflammatory interleukin 10 levels in failed back surgery syndrome patients with predominant back pain. *Neuromodulation*. 2017 Feb 13. doi: [10.1111/ner.12586](https://doi.org/10.1111/ner.12586). (Epub ahead)
- Kingma JG Jr., Linderorth B, Ardell JL, Armour JA, DeJongster MJ, Foreman RD (2001) Neuromodulation therapy does not influence blood flow distribution or left ventricular dynamics during acute myocardial ischemia. *Auton Neurosci* 91: 47–54
- Kishima H, Saitoh Y, Oshino S, Hosomi K, Ali M, Maruo T, Hirata M, Goto T, Yanagisawa T, Sumitani M, Osaki Y, Hatazawa J, Yoshimine T (2010) Modulation of neuronal activity after spinal cord stimulation for neuropathic pain; H(2)150 PET study. *Neuroimage* 49: 2564–2569
- Klomp HM, Spincemaille GH, Steyerberg EW, Habbema JD, van Urk H (1999) Spinal-cord stimulation in critical limb ischaemia: a randomised trial. *ESES Study Group. Lancet* 353: 1040–1044

- Koh W, Choi SS, Karm MH, Suh JH, Leem JG, Lee JD, Kim YK, Shin J (2015) Treatment of chronic lumbosacral radicular pain using adjuvant pulsed radiofrequency: a randomized controlled study. *Pain Med* 16: 432–441
- Koopmeiners AS, Mueller S, Kramer J, Hogan QH (2013) Effect of electrical field stimulation on dorsal root ganglion neuronal function. *Neuromodulation* 16: 304–311
- Kramer J, Liem L, Russo M, Smet I, Van Buyten JP, Huygen F (2015) Lack of body positional effects on paresthesias when stimulating the dorsal root ganglion (DRG) in the treatment of chronic pain. *Neuromodulation* 18: 50–57
- Krames E, Mousad DG (2004) Spinal cord stimulation reverses pain and diarrheal episodes of irritable bowel syndrome: a case report. *Neuromodulation* 7: 82
- Krames ES (2014) The role of the dorsal root ganglion in the development of neuropathic pain. *Pain Med* 15: 1669–1665
- Kriek N, Groeneweg JG, Stronks DL, de Ridder D, Huygen FJ (2017) Preferred frequencies and waveforms for spinal cord stimulation in patients with complex regional pain syndrome: A multicentre, double-blind, randomized and placebo-controlled crossover trial. *Eur J Pain* 21: 507–519
- Kroll HR, Kim D, Danic MJ, Sankey SS, Gariwala M, Brown M (2008) A randomized, double-blind, prospective study comparing the efficacy of continuous versus pulsed radiofrequency in the treatment of lumbar facet syndrome. *J Clin Anesth* 20: 534–537
- Kumar K, Toth C, Nath RK, Verma AK, Burgess JJ (1997) Improvement of limb circulation in peripheral vascular disease using epidural spinal cord stimulation: a prospective study. *J Neurosurg* 86: 662–669
- Kumar K, Hunter G, Demeria D (2006) Spinal cord stimulation in treatment of chronic benign pain: challenges in treatment planning and present status, a 22-year experience. *Neurosurgery* 58: 481–496
- Kumar K, Taylor RS, Jacques L, Eldabe S, Meglio M, Molet J, Thomson S, O'Callaghan J, Eisenberg E, Milbouw G, Buchser E, Fortini G, Richardson J, North RB (2007) Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: a multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *Pain* 132: 179–188
- Larsson M, Arvidsson S, Ekman C, Bayati A (2003) A model for chronic quantitative studies of colocolorectal sensitivity using balloon distension in conscious mice – effects of opioid receptor agonists. *Neurogastroenterol. Motil.* 15: 371–381
- Leibson CL, Ransom JE, Olson W, Zimmerman BR, O'Fallon WM, Palumbo PJ (2004) Peripheral arterial disease, diabetes, and mortality. *Diabetes Care* 27: 2843–2849
- Lempka SF, McIntyre CC, Kilgore KL, Machado AG (2015) Computational analysis of kilohertz frequency spinal cord stimulation for chronic pain management. *Anesthesiology* 122: 1362–1376
- Leriche R (1939) The surgery of pain. Bailliere, Tindal and Cox, London, 1939
- Levy R, Henderson J, Slavin K, Simpson BA, Barolat G, Shipley J, North R (2011) Incidence and avoidance of neurologic complications with paddle type spinal cord stimulation leads. *Neuromodulation* 14: 412–422
- Liem L, Russo M, Huygen FJ, Van Buyten JP, Smet I, Verrills P, Cousins M, Brooker C, Levy R, Deer T, Kramer J (2015) One-year outcomes of spinal cord stimulation of the dorsal root ganglion in the treatment of chronic neuropathic pain. *Neuromodulation* 18: 41–48
- Lin ML, Lin WT, Huang RY, Chen TC, Huang SH, Chang CH, Tsai SY, Chiu HW, Yeh GC, Lin CW, Wen YR (2014) Pulsed radiofrequency inhibited activation of spinal mitogen-activated protein kinases and ameliorated early neuropathic pain in rats. *Eur J Pain* 18: 659–670
- Lin YT, Ro LS, Wang HL, Chen JC (2011) Up-regulation of dorsal root ganglia BDNF and trkB receptor in inflammatory pain: an in vivo and in vitro study. *J Neuroinflammation* 8: 126
- Lind G, Meyerson BA, Winter J, Linderöth B (2004) Intrathecal baclofen as adjuvant therapy to enhance the effect of spinal cord stimulation in neuropathic pain. *Eur J Pain* 8: 377–384
- Lind G, Schechtman G, Winter J, Linderöth B (2008) Baclofen-enhanced spinal cord stimulation and intrathecal baclofen alone for neuropathic pain. Long-term outcome of a pilot study. *Eur J Pain* 12: 132–136
- Lindblom U, Meyerson BA (1975) Influence on touch, vibration and cutaneous pain of dorsal column stimulation in man. *Pain* 1: 257–270
- Linderöth B, Fedorczak I, Meyerson BA (1991) Peripheral vasodilatation after spinal cord stimulation: animal studies of putative effector mechanisms. *Neurosurgery* 28: 22–30
- Linderöth B, Gazelius B, Franck J, Brodin E (1992) Dorsal column stimulation induces release of serotonin and substance P in the cat dorsal horn. *Neurosurgery* 31: 289–296
- Linderöth B, Herregodts P, Meyerson BA (1994) Sympathetic mediation of peripheral vasodilation induced by spinal cord stimulation: animal studies of the role of cholinergic and adrenergic receptor subtypes. *Neurosurgery* 35: 711–719
- Lopshire JC, Zhou X, Dusa C, Ueyama T, Rosenberger J, Courtney N, Ujhelyi M, Mullen T, Das M, Zipes DP (2009) Spinal cord stimulation improves ventricular uncton and reduces ventricular arrhythmias in a canine postinfarction heart failure model. *Circulation* 120: 286–294
- Mannheimer C, Carlsson CA, Emanuelsson H, Vedin A, Waagstein F, Wilhelmsson C (1985) The effects of transcutaneous electrical nerve stimulation in patients with severe angina pectoris. *Circulation* 71: 308–316
- Mannheimer C, Eliasson T, Andersson B, Bergh CH (1993) Effects of spinal cord stimulation in angina pectoris induced by pacing and possible mechanisms of action. *Br Med J* 307: 477–480
- Mannheimer C, Eliasson T, Augustinsson LE, Blomstrand C, Emanuelsson H, Larsson S, Norrsell H, Hjalmarsson A (1998) Electrical stimulation versus coronary artery bypass surgery in severe angina pectoris: the ESBY study. *Circulation* 97: 1157–1163
- Meller ST, Gebhart GF (1992) A critical review of the afferent pathways and the potential chemical mediators involved in cardiac pain. *Neuroscience* 48: 501–521
- Melzack R, Wall PD (1965) Pain mechanisms: a new theory. *Science* 150: 971–979
- Mertz H, Naliboff B, Munakata J, Niazi N, Mayer EA (1995) Altered colorectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 109: 40–52

- Meyerson BA, Ren B, Herregodts P, Linderroth B (1995) Spinal cord stimulation in animal models of mononeuropathy: effects on the withdrawal response and flexor reflex. *Pain* 61: 229–243
- Mikeladze G, Espinal R, Finnegan R, Routon J, Martin D (2003) Pulsed radiofrequency application in treatment of chronic zygapophyseal joint pain. *Spine J* 3: 360–362
- Miller JP, Eldabe S, Buchser E, Johanek LM, Guan Y, Linderroth B (2016) Parameters of spinal cord stimulation and their role in electrical charge delivery: a review. *Neuromodulation* 19: 373–384
- Mingoli A, Sciacca V, Tamorri M, Fiume D, Sapienza P (1993) Clinical results of epidural spinal cord electrical stimulation in patients affected with limb-threatening chronic arterial obstructive disease. *Angiology* 44: 21–25
- Moenes M, Sunaert S, Marien P, Brouns R, De Smedt A, Droogmans S, Van Schuerbeek P, Peeters R, Poelaert J, Nuttin B (2012) Spinal cord stimulation modulates cerebral function: an fMRI study. *Neuroradiology* 54: 1399–1407
- Murphy DF, Giles KE (1987) Dorsal column stimulation for pain relief from intractable angina pectoris. *Pain* 28: 365–368
- Nagamachi S, Fujita S, Nishii R, Futami S, Wakamatsu H, Yano T, Kodama T, Tamura S, Kunitake A, Uno T, Takasaki M (2006) Alteration of regional blood flow in patients with chronic pain-evaluation before and after epidural spinal cord stimulation. *Ann Nucl Med* 20: 303–310
- Nashold BS Jr., Friedman H (1972) Dorsal column stimulation for control of pain. Preliminary report of 30 patients. *J neurosurg* 36: 590–597
- Nashold BS Jr., Goldner JL, Mullen JB, Bright DS (1982) Long-term pain control by direct nerve stimulation. *J Bone Joint Surg Am* 64: 1–10
- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG; TASC II Working Group (2007) Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg* 45 Suppl S: S5–67
- Norrsell H, Pilhall M, Eliasson T, Mannheimer C (2000) Effects of spinal cord stimulation and coronary artery bypass grafting on myocardial ischemia and heart rate variability: further results from the ESBY study. *Cardiology* 94: 12–18
- North JM, Hong KJ, Cho PY (2016) Clinical outcomes of 1 kHz subperception spinal cord stimulation in implanted patients with failed paresthesia-based stimulation: results of a prospective randomized controlled trial. *Neuromodulation* 19: 731–737
- North RB, Kidd DH, Farrokhi F, Piantadosi SA (2005) Spinal cord stimulation versus repeated lumbosacral spine surgery for chronic pain: a randomized, controlled trial. *Neurosurgery* 56: 98–106
- Perruchoud C, Eldabe S, Batterham AM, Madzinga G, Brookes M, Durrer A, Rosato M, Bovet N, West S, Bovy M, Rutschmann B, Gulve A, Garner F, Buchser E (2013) Analgesic efficacy of high-frequency spinal cord stimulation: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Neuromodulation* 16: 363–369
- Pinto V, Szucs P, Lima D, Safronov BV (2010) Multisegmental A[delta]- and C-fiber input to neurons in lamina I and the lateral spinal nucleus. *J Neurosci* 30: 2384–2395
- Odenstedt J, Linderroth B, Bergfeldt L, Ekre O, Grip L, Mannheimer C, Andréll P (2011) Spinal cord stimulation effects on myocardial ischemia, infarct size ventricular arrhythmia, and non-invasive electrophysiology in a porcine ischemia-reperfusion model. *Heart Rhythm* 8: 892–898
- Orchard TJ Strandness DE Jr (1993) Assessment of peripheral vascular disease in diabetes. Report and recommendations of an international workshop. *Circulation* 88: 819–828
- Ozsoylar O, Akçali D, Cizmeci P, Babacan A, Cahana A, Bolay H (2008) Percutaneous pulsed radiofrequency reduces mechanical allodynia in a neuropathic pain model. *Anesth Analg* 107: 1406–1411
- Pan X, Bao H, Si Y, Xu C, Chen H, Gao X, Xie X, Xu Y, Sun F, Zeng L (2016) Spinal Cord Stimulation for Refractory Angina Pectoris: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin J Pain* 2016 Nov 21. [Epub ahead of print]
- Perruchoud C, Eldabe S, Batterham AM, Madzinga G, Brookes M, Durrer A, Rosato M, Bovet N, West S, Bovy M, Rutschmann B, Gulve A, Garner F, Buchser E (2013) Analgesic efficacy of high-frequency spinal cord stimulation: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Neuromodulation* 16: 363–369
- Petrakis IE, Sciacca V (1999) Transcutaneous oxygen tension (TcPO₂) in the testing period of spinal cord stimulation (SCS) in critical limb ischemia of the lower extremities. *Int Surg* 84:122–128
- Pluijms W, Huygen F, Cheng J, Mekhail N, van Kleef M, Van Zundert J, van Dongen R (2011) Evidence-based interventional pain medicine according to clinical diagnoses. 18. Painful diabetic polyneuropathy. *Pain Practice* 11: 191–198
- Pluijms WA, Slangen R, Joosten EA, Kessels AG, Merckies IS, Schaper NC, Faber CG, van Kleef M (2011) Electrical spinal cord stimulation in painful diabetic polyneuropathy, a systematic review on treatment efficacy and safety. *Eur J Pain* 15: 783–788
- Podhajsky RJ, Sekiguchi Y, Kikuchi S, Myers RR (2005) The histologic effects of pulsed and continuous radiofrequency lesions at 42 degrees C to rat dorsal root ganglion and sciatic nerve. *Spine* 30: 1008–1013
- Posserud I, Ersryd A, Simren M (2006) Functional findings in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 12:2830–2888
- Qin C, Lehw RT, Khan KA, Wienecke GM, Foreman RD (2007) Spinal cord stimulation modulates intraspinal colorectal visceroreceptive transmission in rats. *Neurosci Res* 58: 58–66
- Qin C, Farber JP, Linderroth B, Shahid A, Foreman RD (2008) Neuromodulation of thoracic intraspinal visceroreceptive transmission by electrical stimulation of spinal cord column and somatic afferents in rats. *J Pain* 2008: 9: 71–78
- Rana MV, Knezevic NN (2013) Tripolar Spinal Cord Stimulation for the treatment of abdominal pain associated with Irritable Bowel Syndrome. *Neuromodulation* 16: 73–77
- Rasche D, Siebert S, Stippich C, Kress B, Nennig E, Sartor K, Tronnier VM (2005) Epidurale Rückenmarkstimulation bei Postnukleotomiesyndrom. Pilotstudie zur Therapieevaluation mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (f-MRT). *Schmerz* 19: 497–505
- Rasche D, Ruppolt M, Kress B, Unterberg A, Tronnier V (2006) Quantitative sensory testing in patients with

- chronic unilateral neuropathic pain and active spinal cord stimulation. *Neuromodulation* 9: 239–247
- Reddy CG, Dalm BD, Flouty OE, Gillies GT, Howard MA 3rd, Brennan TJ (2016) Comparison of Conventional and Kilohertz Frequency Epidural Stimulation in Patients Undergoing Trialing for Spinal Cord Stimulation: Clinical Considerations. *World Neurosurg* 88: 586–591
- Rubinstein JT, Wilson BS, Finley CC, Abbas PJ (1999) Pseudospontaneous activity: stochastic independence of auditory nerve fibers with electrical stimulation. *Hear Res* 127: 108–118
- Russo M, Van Buyten JP (2015) 10-kHz High-Frequency SCS Therapy: A Clinical Summary. *Pain Med* 16: 934–942
- Russo M, Verrills P, Mitchell B, Salmon J, Barnard A, Santarelli D (2016) High Frequency Spinal Cord Stimulation at 10 kHz for the Treatment of Chronic Pain: 6-Month Australian Clinical Experience. *Pain Physician* 19: 267–280
- Saadé NE, Atweh AF, Tabet MS, Jabbur SJ (1985) Inhibition of nociceptive withdrawal flexion reflexes through a dorsal column-brainstem-spinal loop. *Brain Res* 335: 306–308
- Saadé NE, Tabet MS, Soueidan SA, Bitar M, Atweh AF, Jabbur SJ (1986) Supraspinal modulation of nociception in awake rats by stimulation of the dorsal column nuclei. *Brain Res* 369: 307–310
- Safa-Tisseront V, Thormann F, Malassiné P, Henry M, Riou B, Coriat P, Seebacher J (2001) Effectiveness of epidural blood patch in the management of post-dural puncture headache. *Anesthesiology* 95: 334–339
- Sanada S, Kitakaze M (2004) Ischemic preconditioning. Emerging evidence, controversy, And translational trials. *Int J Cardiol* 97: 263–276
- Schechtmann G, Song Z, Ultenius Z, Meyerson BA, Linderroth B (2008) Cholinergic mechanisms involved in the pain relieving effect of spinal cord stimulation in a model of neuropathy. *Pain* 139: 136–145
- Schechtmann G, Wallin J, Meyerson BA, Linderroth B (2004) Intrathecal clonidine potentiates suppression of tactile hypersensitivity by spinal cord stimulation in a model of neuropathy. *Anesth Analg* 99: 135–139
- Schimpf R, Wolpert C, Herwig S, Schneider C, Esmailzadeh B, Lüderitz B (2003) Potential device interaction of a dual chamber implantable cardioverter defibrillator in a patient with continuous spinal cord stimulation. *Europace* 5: 397–402
- Schlaier JR, Eichhammer P, Langguth B, Doenitz C, Binder H, Hajak G, Brawanski A (2007) Effects of spinal cord stimulation on cortical excitability in patients with chronic neuropathic pain: a pilot study. *Eur J Pain* 11: 863–868
- Schu S, Sloty PJ, Bara G, von Knop M, Edgar D, Vesper J (2014) A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study to examine the effectiveness of burst spinal cord stimulation patterns for the treatment of failed back surgery syndrome. *Neuromodulation* 17: 443–450
- Schu S, Gulve A, ElDabe S, Baranidharan G, Wolf K, Demmel W, Rasche D, Sharma M, Klase D, Jahnichen G, Wahlstedt A, Nijhuis H, Liem L (2015) Spinal cord stimulation of the dorsal root ganglion for groin pain-a retrospective review. *Pain Pract* 15: 293–299
- Seltzer Z, Dubner R, Shir Y (1990) A novel behavioural model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain* 43: 205–218
- Shealy CN, Mortimer JT, Resnick JB (1967a) Electrical inhibition on pain by stimulation of the dorsal columns. *Anesth Analg* 46: 489–491
- Shealy CN, Tasslitz N, Mortimer JT, Becker DP (1967b) Electrical inhibition on pain: Experimental evaluation. *Anesth Analg* 46: 299–305
- Shechter R, Yang F, Xu, Q, Cheong Y-K, He S-Q, Sdrulla A, Carteret AF, Wacnik PW, Dong X, Meyer RA, Raja SN, Guan Y (2013) Conventional and kilohertz-frequency spinal cord stimulation produces intensity- and frequency dependent inhibition of mechanical hypersensitivity in a rat model of neuropathic pain. *Anesthesiology* 119: 422–432
- Shetter AG, Atkinson JR (1977) Dorsal column stimulation: its effect on bulboreticular unit activity by noxious stimuli. *Exp Neurol* 54: 185–198
- Simopoulos TT, Kraemer J, Nagda JV, Aner M, Bajwa ZH (2008) Response to pulsed and continuous radiofrequency lesioning of the dorsal root ganglion and segmental nerves in patients with chronic lumbar radicular pain. *Pain Physician* 11: 137–144
- Simopoulos TT, Sharma S, Aner M, Gill JS (2016) The Incidence and Management of Postdural Puncture Headache in Patients Undergoing Percutaneous Lead Placement for Spinal Cord Stimulation. *Neuromodulation* 19: 738–743
- Slangen R, Schaper NC, Faber CG, Joosten EA, Dirksen CD, van Dongen RT, Kessels AG, van Kleef M (2014) Spinal cord stimulation and pain relief in painful diabetic peripheral neuropathy: a prospective two-center randomized controlled trial. *Diabetes Care* 37: 3016–3024
- Slavin KV, North RB, Deer TR, Staats P, Davis K, Diaz R (2016) Tonic and burst spinal cord stimulation waveforms for the treatment of chronic, intractable pain: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 17: 569
- Smith H, Youn Y, Pilitsis JG (2015) Successful use of high-frequency spinal cord stimulation following traditional treatment failure. *Stereotact Funct Neurosurg* 93: 190–193
- Smithwick RH (1940) The problem of producing complete and lasting sympathetic denervation of the upper extremity by preganglionic section. *Ann Surg* 112: 1085–1100
- Song X, Chen BN, Zagorodnyuk VP, Lynn PA, Blackshaw LA, Grundy D, Brunsden AM, Costa M, Brookes SJ (2009) Identification of medium/high-threshold extrinsic mechanosensitive afferent nerves to the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 137: 274–284
- Song Z, Meyerson BA, Linderroth B (2008) Muscarinic receptor activation potentiates the effect of spinal cord stimulation on pain-related behavior in rats with mononeuropathy. *Neurosci Lett* 436: 7–12
- Song Z, Ultenius C, Meyerson BA, Linderroth B (2009) Pain relief by spinal cord stimulation involves serotonergic mechanisms. An experimental study in a rat model of mononeuropathy. *Pain* 147: 241–248
- Song Z, Meyerson BA, Linderroth B (2011) Spinal 5-HT receptors that contribute to the pain-relieving effects of pinal cord stimulation in a rat model of neuropathy. *Pain* 152: 1666–1672
- Song Z, Ansah OB, Meyerson BA, Pertovaara A, Linderroth B (2013) The rostroventromedial medulla is engaged in the effects of spinal cord stimulation in a rodent model of neuropathic pain. *Neuroscience* 247: 134–144

- 3
- Southerland EM, Milhorn DM, Foreman RD, Linderoth B, DeJongste MJ, Armour JA, Subramanian V, Singh M, Singh K, Ardell JL (2007) Preemptive, but not reactive, spinal cord stimulation mitigates transient ischemia-induced myocardial infarction via cardiac adrenergic neurons. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292: H311–H317
- Spencer NJ, Kerrin A, Singer CA, Hennig GW, Gerthoffer WT, McDonnell O (2008) Identification of capsaicin-sensitive colorectal mechanoreceptors activated by colorectal distension in mice. *Neuroscience* 153: 518–534
- Stiller CO, Cui J-G, O'Connor WT, Brodin E, Meyerson BA, Linderoth B (1996) Release of GABA in the dorsal horn and suppression of tactile allodynia by spinal cord stimulation in mononeuropathic rats. *Neurosurgery* 39: 367–375
- Struijk JJ, Holzheimer J, van der Heide GG, Boom HB (1992) Recruitment of dorsal column fibers in spinal cord stimulation: influence of collateral branching. *IEEE Trans Biomed Eng* 39: 903–912
- Sweet J, Badjatiya A, Tan D, Miller J (2016) Paresthesia-Free High-Density Spinal Cord Stimulation for Postlaminectomy Syndrome in a Prescreened Population: A Prospective Case Series. *Neuromodulation* 19: 260–267
- Sweet WH, Wepsic JG (1968) Treatment of chronic pain by stimulation of fibers of primary afferent neurons. *Trans Am Neurol Assoc* 93: 103–107
- Tallis RC, Illis LS, Sedgwick EM, Hardwidge C, Garfield JS (1983) Spinal cord stimulation in peripheral vascular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46: 478–484
- Tanaka N, Yamaga M, Tateyama S, Uno T, Tsuneyoshi I, Takasaki M (2010) The effect of pulsed radiofrequency current on mechanical allodynia induced with resiniferatoxin in rats. *Anesth Analg* 111: 784–790
- Tanaka S, Barron KW, Chandler MJ, Linderoth B, Foreman RD (2003) Local cooling alters neural mechanisms producing changes in peripheral blood flow by spinal cord stimulation. *Auton Neurosci* 104: 117–127
- Taylor RS, Van Buyten JP, Buchser E (2005) Spinal cord stimulation for chronic back and leg pain and failed back surgery syndrome: a systematic review and analysis of prognostic factors. *Spine* 30: 152–160
- Taylor RS, Van Buyten JP, Buchser E (2006) Spinal cord stimulation for complex regional pain syndrome: a systematic review of the clinical and cost-effectiveness literature and assessment of prognostic factors. *Eur J Pain* 10: 91–101
- Taylor RS, De Vries J, Buchser E, Dejongste MJ (2009) Spinal cord stimulation in the treatment of refractory angina: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 9: 13
- Tedesco A, D'Addato M (2004) Spinal cord stimulation for patients with critical limb ischemia: immediate and long-term clinical outcome from the prospective Italian register. *Neuromodulation* 7: 97–102
- Tekin I, Mirzai H, Ok G, Erbuyn K, Vatansever D (2007) A comparison of conventional and pulsed radiofrequency denervation in the treatment of chronic facet joint pain. *Clin J Pain* 23: 524–529
- Tesfaye S, Watt J, Benbow SJ, Pang KA, Miles J, MacFarlane IA (1996) Electrical spinal cord stimulation for painful diabetic peripheral neuropathy. *Lancet* 348: 1698–1701
- Theres H, Eddicks S, Schenk M, Maier-Hauff K, Spies C, Baumann G (2003) Neurostimulation zur Behandlung der refraktären Angina pectoris. *Dtsch Ärzteztbl* 100: 997–1003
- Tiede J, Brown L, Gekht G, Vallejo R, Yearwood T, Morgan D (2013) Novel spinal cord stimulation parameters in patients with predominant back pain. *Neuromodulation* 16: 370–375
- Tronnier V (2013) Interventionelle Verfahren, in: Baron, Koppert, Strumpf, Willweber-Strumpf (Hrsg), *Praktische Schmerzmedizin*, 3. Aufl, Springer Heidelberg, S. 137–161, S.146
- Tronnier V (2016) SCS als therapeutische Option beim Postnukleotomiesyndrom. *Der Orthopäde*. 45(9):738–743. doi: [10.1007/s00132-016-3310-5](https://doi.org/10.1007/s00132-016-3310-5).
- Tronnier V, Baron R, Birklein F, Eckert S, Harke H, Horstkotte D, Hügler P, Hüppe M, Kniesel B, Maier C, Schütze G, Thoma R, Treede RD, Vadokas V (2011) Arbeitsgruppe zur Erstellung der S3-Leitlinie. Epidurale Rückenmarkstimulation zur Therapie chronischer Schmerzen. *Schmerz* 25: 484–492
- Tronnier V, Richter HP, Winkelmüller W (2013) Entwicklung der epiduralen Rückenmarkstimulation – 40 Jahre seit der Erstimplantation in Deutschland. *Schmerz* 27(4): 401–408
- Ubbink DT, Spincemaille GH, Prins MH, Reneman RS, Jacobs MJ (1999) Microcirculatory investigations to determine the effect of spinal cord stimulation for critical leg ischemia: the Dutch multicenter randomized controlled trial. *J Vasc Surg* 30: 370–371
- Ubbink DT, Vermeulen H, Spincemaille GH, Gersbach PA, Berg P, Amann W (2004) Systematic review and meta-analysis of controlled trials assessing spinal cord stimulation for inoperable critical leg ischaemia. *Br J Surg* 91: 948–955
- Ubbink DT, Vermeulen H (2013) Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 28: 2:CD004001. doi: [10.1002/14651858.CD004001.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004001.pub3)
- Urban BJ, Nashold BS Jr (1982) Combined epidural and peripheral nerve stimulation for relief of pain. Description of technique and preliminary results. *J Neurosurg* 57: 365–369
- Van Boxem K, van Bilsen J, de Meij N, Herrler A, Kessels F, Van Zundert J, van Kleef M (2011) Pulsed radiofrequency treatment adjacent to the lumbar dorsal root ganglion for the management of lumbosacral radicular syndrome: a clinical audit. *Pain Med* 12: 1322–1330
- Van Buyten JP, Al-Kaisy A, Smet I, Palmisani S, Smith T (2013) High-frequency spinal cord stimulation for the treatment of chronic back pain patients: results of a prospective multicenter European clinical study. *Neuromodulation* 16: 59–65
- Van Buyten JP, Smet I, Liem L, Russo M, Huygen F (2015) Stimulation of dorsal root ganglia for the management of complex regional pain syndrome: a prospective case series. *Pain Pract* 15: 208–216
- Van Havenbergh T, Vancamp T, Van Looy P, Vanneste S, De Ridder D (2015) Spinal cord stimulation for the treatment of chronic back pain patients: 500-Hz vs. 1000-Hz burst stimulation. *Neuromodulation* 18: 9–12
- Van Zundert J, Patijn J, Kessels A, Lamé I, van Suijlekom H, van Kleef M (2007) Pulsed radiofrequency adjacent to the cervical dorsal root ganglion in chronic cervical radicular pain: a double blind sham controlled randomized clinical trial. *Pain* 127: 173–182

- de Vos CC, Bom MJ, Vanneste S, Lenders MW, de Ridder D (2014) Burst spinal cord stimulation evaluated in patients with failed back surgery syndrome and painful diabetic neuropathy. *Neuromodulation* 17: 152–159
- de Vos CC, Meier K, Zaalberg PB, Nijhuis HJ, Duyvendak W, Vesper J, Enggaard TP, Lenders MW (2014) Spinal cord stimulation in patients with painful diabetic neuropathy: a multicentre randomized clinical trial. *Pain* 155: 2426–2431
- Wall PD, Gutnick M (1974) Properties of afferent nerve impulses originating from a neuroma. *Nature* 248: 740–743
- Wall PD, Sweet WH (1967) Temporal abolition of pain in man. *Science* 155: 108–109
- Wallin J, Fiskå A, Tjølsen A, Linderöth B, Hole K (2003) Spinal cord stimulation inhibits long-term potentiation of spinal wide dynamic range neurons. *Brain Res* 973: 39–43
- Wille F, Breel JS, Bakker EW, Hollmann MW (2017) Altering Conventional to High Density Spinal Cord Stimulation: An Energy Dose-Response Relationship in Neuropathic Pain Therapy. *Neuromodulation* 20: 71–80
- Willis WD, Al-Chaer ED, Quast MJ, Westlund KN (1999) A visceral pain pathway in the dorsal column of the spinal cord. *Proc Natl Acad Sci* 96: 7675–7679
- Wloch A, Capelle HH, Saryyeva A, Krauss JK (2013) Cervical myelopathy due to an epidural cervical mass after chronic cervical spinal cord stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 91: 265–269
- Wu M, Komori N, Qin C, Farber JP, Linderöth B, Foreman RD (2008) Extracellular signal-regulated kinase (ERK) and protein kinase B (AKT) pathways involved in spinal cord stimulation (SCS) –induced vasodilation. *Brain Res* 1207: 73–83
- Wu M, Komori N, Qin C, Farber JP, Linderöth B, Foreman RD (2006) Sensory fibers containing vanilloid receptor-1 (VR-1) mediate spinal cord stimulation-induced vasodilation. *Brain Res* 1107: 177–184
- Wu M, Linderöth B, Foreman RD (2008) Putative mechanisms behind effects of spinal cord stimulation on vascular diseases: a review of experimental studies. *Auton Neurosci* 138: 9–23
- Wu M, Thorkilsen MM, Qin C, Farber JP, Linderöth B, Foreman RD (2007) Effects of spinal cord stimulation on peripheral blood circulation in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Neuromodulation* 10: 216–223
- Yaknitsa V, Linderöth B, Meyerson BA (1999) Spinal cord stimulation attenuates dorsal horn neuronal hyperexcitability in a rat model of mononeuropathy. *Pain* 79: 223–233
- Yakovlev AE, Resch BE (2009) Treatment of intractable abdominal pain patient with Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome using spinal cord stimulation. *WMJ* 108: 323–326
- Yang F, Xu Q, Cheong YK, Shechter R, Sdrulla A, He SQ, Tiwari V, Dong X, Wacnik PW, Meyer R, Raja SN, Guan Y (2014) Comparison of intensity-dependent inhibition of spinal wide-dynamic range neurons by dorsal column and peripheral nerve stimulation in a rat model of neuropathic pain. *Eur J Pain* 18: 978–988
- Yu W, Maru F, Edner M, Hellström K, Kahan T, Persson H (2004) Spinal cord stimulation for refractory angina pectoris: a retrospective analysis of efficacy and cost-benefit. *Coron artery Dis* 15: 31–37
- Zhou L, Chiu SY (2001) Computer model for action potential propagation through branch point in myelinated nerves. *J Neurophysiol* 85: 197–210

Literatur zu 3.9

- Adams JE (1976) Naloxone reversal of analgesia produced by brain stimulation in human. *Pain* 2: 161–166
- Adams JE, Hosobuchi Y, Fields HL (1974) Stimulation of internal capsule for relief of chronic pain. *J Neurosurg* 41: 740–744
- Akil H, Mayer DH, Liebeskind JC (1976) Antagonism of stimulation-produced analgesia by naloxone, a narcotic agent. *Science* 191: 961–962
- Akil H, Richardson DE, Barchas JD, Li CH (1978a) Appearance of beta-endorphin-like immunoreactivity in human ventricular cerebrospinal fluid upon analgesic electrical stimulation. *Proc Natl Acad Sci* 75: 5170–5172
- Akil H, Richardson DE, Hughes J, Barchas JD (1978b) Enkephalin-like material elevated in ventricular cerebrospinal fluid of pain patients after analgesic focal stimulation. *Science* 201: 463–465
- Albe-Fessard D, Besson JM (1973) Convergent thalamic and cortical projections. The nonspecific system. In: *Handbook of Sensory Physiology*. Iggo, A. (Hrsg) Springer, Berlin 489–560
- Albe-Fessard D, Berkley KJ, Kruger L, Ralston HJ 3rd, Willis WD Jr (1985) Diencephalic mechanisms of pain sensation. *Brain Res* 356: 217–296
- Albe-Fessard D, Gillett E (1961) Convergences d'afférences d'origines corticales et périphériques vers le centre médian du chat anesthésié ou éveillée. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 13: 257–269
- Albe-Fessard D, Bowsher D, Mallart A (1962) Réponses évoquées dans la formation réticulée bulbaire au niveau de noyau Giganto cellularis d'Olschewski. Role de ce noyau dans la transmission vers le centre médian du thalamus des afférences somatiques. *J. Physiol Paris* 54: 271
- Andy OJ (1980) Parafascicular-Center median nuclei stimulation for intractable pain and dyskinesia (painful dyskinesia). *Appl Neurophysiol* 43: 133–144
- Andy OJ (1983) Thalamic stimulation for chronic pain. *Appl Neurophysiol* 46: 116–123
- Apkarian AV, Hodge Jr CJ (1989) Primate spinothalamic pathways. III. thalamic terminations of the dorsolateral and ventral spinothalamic pathways. *J Comp Neurol* 288: 493–511
- Basbaum AI, Fields HL (1978) Endogenous pain control mechanisms: review and hypothesis. *Ann Neurol* 4: 451–462
- Bechtereva NP, Bondcharuk AN, Smirnov VM, Melyucheva LA (1972) Curative electric stimulation of deep-lying brain structures. *Vopr Neirokhir* 1: 7–12
- Benabid AL, Henriksen SJ, McGinty JF, Bloom FE (1983) Thalamic nucleus ventroposterolateralis inhibits nucleus parafascicularis response to noxious stimuli through a non opioid pathway. *Brain Res* 280: 217–231
- Beric A, Kelly PJ, Rezai A, Sterio D, Mogilner A, Zonenshayn M, Kopell B (2001) Complications of deep brain surgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 77: 73–78
- Boccard SG, Pereira EA, Moir L, Aziz TZ, Green AL (2013) Long-term outcomes of deep brain stimulation for neuropathic pain. *Neurosurgery* 72: 221–230
- Boccard SG, Fitzgerald JJ, Pereira EA, Moir L, Van Hartevelt TJ, Kringelbach ML, Green AL, Aziz TZ (2014) Targeting the affective component of chronic pain: a case series

- of deep brain stimulation of the anterior cingulate cortex. *Neurosurgery* 74: 628–635
- Boivie J, Meyerson BA (1982) Correlative anatomical and clinical study of pain suppression by deep brain stimulation. *Pain* 13: 113–126
- Bowsher D (1957) Termination of the central pain pathway in man: the conscious appreciation of pain. *Brain* 80: 606–622
- Bowsher D (1960) Some afferent and efferent connections of the parafascicular-centre median complex. In: Purpura, Yahr (Hrsg) *The thalamus*. Columbia University Press, New York 1960; S. 99–108
- Broggi G, Franzini A, Giorgi nC, Servello D, Spreafico R (1984) Preliminary results of specific thalamic stimulation for deafferentation pain. *Acta neurochir.* 33 (Suppl): 497–500
- Cesaro P, Amsellem B, Pollin B, Nguyen-Legros J, Moretti JL (1986) Organization of the median and intralaminar nuclei of the thalamus: hypotheses on their role in the onset of certain central pain. *Rev Neurol* 142: 297–302
- Chung JM, Lee KH, Surmeier DJ, Sorkin LS, Kim J, Willis WD (1986) Response characteristics of neurons in the ventral posterior lateral nucleus of the monkey thalamus. *J Neurophysiol* 56: 370–390
- Coffey RJ (2001) Deep brain stimulation for chronic pain: results of two multicenter trials and a structural review. *Pain Med* 2: 183–192
- Cosgrove GR, Rauch SL (2003) Stereotactic cingulotomy. *Neurosurg Clin N Am* 14: 225–235
- Craig AD Jr, Burton H (1981) Spinal and medullary lamina I projection to nucleus submedialis in medial thalamus: a possible pain center. *J Neurophysiol.* 45: 443–466
- Crucchi G, Garcia-Larrea L, Hansson P, Keindl M, Lefaucheur J-P, Paulus W, Taylor R, Tronnier V, Truini A, Attal N (2016) EFNS-EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. *Eur J Neurol*; 23: 1489–1499
- Dieckmann G, Witzmann A (1982) Initial and long-term results of deep brain stimulation for chronic intractable pain. *Appl Neurophysiol* 45: 167–172
- Dionne RA, Mueller GP, Young RF, Greenberg RP, Hargreaves KM, Gracely RH, et al (1984) Contrast medium causes the apparent increase in beta-endorphin levels in human cerebrospinal fluid following brain stimulation. *Pain* 20: 313–321
- Duncan GH, Bushnell MC, Marchand S (1991) Deep brain stimulation: a review of basic research and clinical studies. *Pain* 45: 49–59
- Ericson AC, Blomqvist A, Krout K, Craig AD (1996) Fine structural organization of spinothalamic and trigeminothalamic lamina I terminations in the nucleus submedialis of the cat. *J Comp Neurol* 371: 497–512
- Ervin FR, CE B, Mark VH (1966) Striatal influence on facial pain. *Confinia Neurol* 27: 75–86
- Fairman D (1976) Neurophysiological basis for the hypothalamic lesion and stimulation by chronic implanted electrodes for the relief of intractable pain in cancer. *Adv Pain Res Ther* 1: 843–847
- Fenelon G, Francois C, Percheron G, Yelnik J (1991) Topographic distribution of neurons of the central complex (centromedian-parafascicular complex) and of other thalamic neurons projecting to the striatum in macaques. *Neuroscience* 45: 495–510
- Fessler RG, Brown FD, Rachlin JR, Mullan S, Fang VS (1984) Elevated beta-endorphin in cerebrospinal fluid after electrical brain stimulation: artifact of contrast infusion? *Science* 224: 1017–1019
- Fields HL, Adams JE (1974) Pain after cortical injury relieved by electrical stimulation of the internal capsule. *Brain* 97: 169–178
- Foltz EL, White LWE Jr (1962) Pain „relief“ by frontal cingulotomy. *J Neurosurg* 19: 89–100
- Gear RW, Levine JD (2011) Nucleus accumbens facilitates nociception. *Exp Neurol* 229: 502–506
- Gerhart KD, Yezierski RP, Fang ZR, Willis WD (1983) Inhibition of spinothalamic tract neurons by stimulation in ventral posterior lateral (VPL) thalamic nuclei. *J Neurophysiol* 49: 406–423
- Gerhart KD, Yezierski RP, Wilcox TK, Grossman AE, Willis WD (1981) Inhibition of primate spinothalamic tract neurons by stimulation in ipsilateral or contralateral ventral posterior lateral (VPL) thalamic nucleus. *Brain Res* 229: 514–519
- Gerhart KD, Yezierski RP, Wilcox TK, Willis WD (1984) Inhibition of primate spinothalamic tract neurons by stimulation in periaqueductal gray or adjacent midbrain reticular formation. *J Neurophysiol* 51: 450–466
- Gura EV, Garkavenko VV, Limansky YM (1991) Influences of central gray matter stimulation on thalamic neuron responses to high and low threshold stimulation of trigeminal nerve structures. *Neuroscience* 41: 681–693
- Gol A (1967) Relief of pain by electrical stimulation of the septal area. *J Neurosci* 5: 115–120
- Gorecki J, Hirayama T, Dostrovsky JO, Tasker RR, Lenz FA (1989) Thalamic stimulation and recording in patients with deafferentation and central pain. *Stereotact Funct Neurosurg* 52: 219–226
- Green AL, Nandi D, Armstrong G, Carter H, Aziz T (2003) Post-herpetic trigeminal neuralgia treated with deep brain stimulation. *J Clin Neurosci* 10: 512–514
- Green AL, Wang S, Stein JF, Pereira EA, Kringelbach ML, Liu X, Brittain JS, Aziz TZ (2009) Neural signatures in patients with neuropathic pain. *Neurology* 72: 569–571
- Gybels J, Kupers R, Nutton B (1993) What can the neurosurgeon offer in peripheral neuropathic pain? *Acta neurochir Suppl* 58: 136–140
- Haber SN, Lynd E, Klein C, Groenewegen HJ (1990) Topographic organization of the ventral striatal efferent projections in the rhesus monkey: an anterograde tracing study. *J Comp Neurol.* 293: 282–298
- Hamani C, Schwalb J, Rezai AR, Dostrovsky JO, Davis KD, Lozano AM (2006) Deep brain stimulation for chronic neuropathic pain: Long-term outcome and the incidence of insertional effect. *Pain* 125: 188–196
- Hariz MI, Bergenheim AT (1995) Thalamic stereotaxis for chronic pain. Ablative lesion or stimulation? *Stereotact Funct Neurosurg* 64: 47–55
- Harte SE, Lagman AL, Borszcz GS (2000) Antinociceptive effects of morphine injected into the nucleus parafascicularis thalami of the rat. *Brain Res* 874: 78–86
- Heath RG, Mickle WA (1960) Evaluation of seven years' experience with depth electrode studies in human patients. In: Ramey ER, O'Doherty DS (Hrsg) *New York: Paul B Hoeber* 1960, 214–247

- Hécaen H, Talairach J, David M, Dell MB (1949) Coagulations limitées du thalamus dans les algies du syndrome thalamique. *Rev Neurol* 81: 917–931
- Henning Proske J, Jeanmonod D, Verschure PF (2011) A computational model of thalamocortical dysrhythmia. *Eur J Neurosci* 33: 1281–1290
- Hirayama T, Dostrovsky JO, Gorecki J, Tasker RR, Lenz FA (1989) Recordings of abnormal activity in patients with deafferentation and central pain. *Stereotact Funct Neurosurg* 52: 120–126
- Hodge CJ Jr, Apkarian AV (1990) The spinothalamic tract. *Crit Rev Neurobiol* 5: 363–397
- Hodge Jr CJ, Apkarian AV, Stevens RT (1986) Inhibition of dorsal horn cell responses by stimulation of the Koelliker-Fuse nucleus. *J Neurosurg* 65: 825–833
- Hosobuchi Y (1983) Combined electrical stimulation of the periaqueductal gray matter and sensory thalamus. *Appl Neurophysiol* 46: 112–115
- Hosobuchi Y (1986) Subcortical electrical stimulation for control of intractable pain in humans. Report of 122 cases. *J Neurosurg* 64: 543–553
- Hosobuchi Y (1988) Current issues regarding subcortical electrical stimulation for pain control in humans. *Prog Brain Res* 77: 189–192
- Hosobuchi Y, Adams JE, Linchitz R (1977) Pain relief by electrical stimulation of the central gray matter in human and its reversal by naloxone. *Science* 197: 183–186
- Hosobuchi Y, Adams JE, Rutkin B (1973) Chronic thalamic stimulation for the control of facial anesthesia dolorosa. *Arch Neurol* 29: 153–169
- Hosobuchi Y, Adams JE, Rutkin B (1975) Chronic thalamic and internal capsule stimulation for the control of central pain. *Surg Neurol* 1975: 4: 91–92
- Hosobuchi Y, Rossier B, Bloom FE (1979) Stimulation of human periaqueductal gray for pain relief increases immunoreactive beta-endorphin in ventricular fluid. *Science* 203: 279–281
- Jeanmonod D, Magnin M, Morel A (1993) Thalamus and neurogenic pain: physiological, anatomical and clinical data. *Neuroreport* 4: 475–478
- Jeanmonod D, Magnin M, Morel A, Siegemund M, Cancro R, Lanz M, et al (2001) Thalamocortical dysrhythmia II. Clinical and surgical aspects. *Thalamus Related Syst* 1: 245–254
- Jeanmonod J, Magnin M, Morel A (1996) Low-threshold calcium spike burst in the human thalamus. Common physiopathology for sensory, motor and limbic positive symptoms. *Brain* 119: 363–375
- Jones EG, Burton H (1974) Cytoarchitecture and somatic sensory connectivity of thalamic nuclei other than the ventrobasal complex in the cat. *J Comp Neurol* 154: 173–245
- Katayama Y, DeWitt DS, Becker DP, Hayes RL (1984a) Behavioral evidence for a cholinceptive pontine inhibitory area: Descending control of spinal motor output and sensory input. *Brain Res* 296: 241–262
- Katayama Y, Tsubokawa T, Hirayama T, Yamamoto T (1985) Pain relief following stimulation of the pontomesencephalic parabrachial region in human. Brain sites for non-opiate-mediated pain control. *Appl Neurophysiol* 48: 195–200
- Katayama Y, Watkins LR, Becker DP, Hayes RL (1984b) Non opiate analgesia by carbachol injection into the pontine parabrachial region of the cat. *Brain Res* 296: 263–283
- Kenshalo DR, Giesler GJ, Leonard RB, Willis WD (1980) Responses of neurons in primate ventral posterior lateral nucleus to noxious stimuli. *J Neurophysiol* 43: 1594–1614
- Krauss JK, Pohle T, Weigel R, Kalbarczyk A (2001) Somatosensory thalamic stimulation versus center median-parafascicular complex stimulation in 11 patients with neuropathic pain. *Stereotact Funct Neurosurg* 77: 194
- Krauss JK, Pohle T, Weigel R, Burgunder JM (2002) Deep brain stimulation of the centre median-parafascicular complex in patients with movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72: 546–548
- Kumar K, Wyant GM, Nath R (1990) Deep brain stimulation for the control of intractable pain in humans, present and future: a ten-year follow-up. *Neurosurgery* 26: 774–782
- Kumar K, Toth C, Nath RK (1997) Deep brain stimulation for intractable pain: A 15-year experience. *Neurosurgery* 40: 736–746
- Lanotte M, Verna G, Panciani PP, Tavecchia A, Zibetti M, Lopiano L, Ducati A (2009) Management of skin erosion following deep brain stimulation. *Neurosurg Rev* 32: 111–114
- Lenz FA (1992) The ventral posterior nucleus of thalamus is involved in the generation of central pain syndromes. *APS Journal* 1: 42–51
- Lenz FA, Gracely RH, Hope EJ (1994a) The sensation of angina can be evoked by stimulation of the human thalamus. *Pain* 59: 119–125
- Lenz FA, Gracely RH, Romanoski AJ, Hope EJ, Rowland LH, Dougherty PM (1995) Stimulation in the human somatosensory thalamus can produce both the affective and sensory dimensions of previously experienced pain. *Nature Med* 1: 910–913
- Lenz FA, Gracely RH, Rowland LH, Dougherty PM (1994b) A population of cells in the human thalamic principal sensory nucleus respond to painful mechanical stimuli. *Neurosci Lett* 180: 46–50
- Lenz FA, Kwan HC, Martin R, Tasker R, Richardson T, Dostrovsky JO (1994c) Characteristics of somatotopic organization and spontaneous neuronal activity in the region of the thalamic principal sensory nucleus in patients with spinal cord transection. *J Neurophysiol* 72: 1570–1587
- Lenz FA, Seike M, Lin YC, Baker FH, Rowland LH, Gracely RH, et al (1993a) Neurons in the area of human thalamic nucleus ventralis caudalis respond to painful heat stimuli. *Brain Res* 623: 235–240
- Lenz FA, Seike M, Richardson RT, Lin YC, Baker FH, Khoja I, et al (1993b) Thermal and pain sensations evoked by microstimulation in the area of human ventrocaudal nucleus. *J Neurophysiol* 70: 200–212
- Lenz FA, Tasker RR, Dostrovsky JO, Kwan HC, Gorecki J, Hirayama T, et al (1987) Abnormal single-unit activity recorded in the somatosensory thalamus of a quadriplegic patient with central pain. *Pain* 31: 225–236
- Lenz FA, Zirh TA, Garonzik IM, Dougherty PM (1998) Neuronal activity in the region of the principle sensory

- nucleus of the human thalamus (ventralis caudalis) in patients with pain following amputations. *Neuroscience* 86: 1065–1081
- Levy RM, Lamb S, Adams JE (1987) Treatment of chronic pain by deep brain stimulation: Long-term follow-up and review of the literature. *Neurosurgery* 21: 885–893
- Li HS, Monhemius R, Simpson BA, Roberts MH (1998) Supraspinal inhibition of nociceptive dorsal horn neurones in the anaesthetized rat: tonic or dynamic? *J Physiol* 506: 459–469
- Lis-Planells M, Tronnier VM, Rinaldi PC, Young RF (1992) Neural activity in medial and lateral thalamus in a deafferentation model. 22nd Annual Meeting of the Society of Neuroscience, Anaheim, 1992
- Llinás RR, Jahnsen H (1982) Electrophysiology of mammalian thalamic neurons in vitro. *Nature* 297: 406–408
- Llinas R, Ribary U, Jeanmonod D, Cancro R, Kronberg E, Schulman J, Zonenshajn M, Magnin M, Morel A, Siegemund M (2001) Thalamocortical dysrhythmia. I. Functional and imaging aspects. *Thal Rel Syst* 1: 237–244
- Lombard MC, Nashold BS, Pelissier T (1979) Thalamic recordings in rats with hyperalgesia. *Adv Pain Res Ther* 3: 767–772
- Lorenz J, Minoshima S, Casey KL (2003) Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain* 126: 1079–1091
- Luys JB (1865) Recherche sur la système nerveux cérébrospinal: sa structure, ses fonctions, et ses maladies. Bailière, Paris
- Ma QP, Shi YS, Han JS (1992) Further studies on interactions between periaqueductal gray, nucleus accumbens and habenula in antinociception. *Brain Res* 583: 292–295
- Mallory GW, Abulseoud O, Hwang SC, Gorman DA, Stead SM, Klassen BT, Sandroni P, Watson JC, Lee KH (2012) The nucleus accumbens as a potential target for central poststroke pain. *Mayo Clin Proc* 87: 1025–1031
- Mantyh PW (1983) The spinothalamic tract in primate: a reexamination using wheatgerm agglutinin conjugated with horse radish peroxidase. *Neuroscience* 9: 847–863
- Marchand S, Kupers RC, Bushnell MC, Duncan GH (2003) Analgesic and placebo effects of thalamic stimulation. *Pain* 105: 481–488
- Mark VH, Ervin FR (1965) Role of thalamotomy in treatment of chronic severe pain. *Postgrad Med* 37: 563–571
- Mark VH, Ervin FR, Hackett TP (1960) Clinical aspects of stereotactic thalamotomy in the human. Part I. The treatment of chronic severe pain. *Arch Neurol* 3: 351–367
- Matsumoto N, Minamoto T, Graybiel AM, Kimura M (2001) Neurons in the thalamic CM-PF complex supply striatal neurons with information about behaviorally significant sensory events. *J Neurophysiol* 85: 960–976
- Mayanagi Y, Sano K, Suzuki I, Kanazawa I, Aoyagi I, Miyachi Y (1982) Stimulation and coagulation of the posteromedial hypothalamus for intractable pain, with reference to β -endorphins. *Appl Neurophysiol* 45: 136–142
- Mayer DJ, Hayes RL (1975) Stimulation produced analgesia: development of tolerance and cross-tolerance to morphine. *Science* 188: 941–943
- Mazars GJ (1975) Intermittent stimulation of nucleus ventralis posterolateralis for intractable pain. *Surg Neurol* 4: 93–96
- Mazars G, Merienne L, Cioloca C (1973) Stimulations thalamiques intermittentes antalgiques. *Rev Neurol* 128: 273–279
- Mazars G, Ruge R, Mazars Y (1960) Résultats de la stimulation du faisceau spino-thalamique et leur incidence sur la pathophysiologie de la douleur. *Rev Neurol* 103: 136–138
- McLennan H, Miller JJ (1974) The hippocampal control of neuronal discharges in the septum of the rat. *J Physiol* 237: 607–624
- Mehler WR, Feferman ME, Nauta WJH (1960) Ascending axon degeneration following anterolateral cordotomy. An experimental study in the monkey. *Brain* 83: 718–751
- Modesti LM, Waszak M (1975) Firing pattern of cells in human thalamus during dorsal column stimulation. *Appl Neurophysiol* 38: 251–258
- Moruzzi G, Magoun HW (1949) Brain stem reticular formation and the activation of the EEG. *Electroenc Clin Neurophysiol* 1: 455–473
- Mundinger F (1977) Die Behandlung chronischer Schmerzen mit Hirnstimulatoren. *Dtsch Med Wschr* 102: 1724–1729
- Namba S, Wani T, Shimizu Y, Fujiwara N, Namba Y, Nakamura S, Nishimoto A (1985) Sensory and motor responses to deep brain stimulation. Correlation with anatomical structures. *J Neurosurg* 63: 224–234
- Nandi D, Liu X, Joint C, Stein J, Aziz T (2002) Thalamic field potentials during deep brain stimulation of periventricular gray in chronic pain. *Pain* 97: 47–51
- Nandi D, Aziz T, Carter H, Stein J (2003) Thalamic field potentials in chronic central pain treated by periventricular gray stimulation – a series of eight cases. *Pain* 101: 97–107
- Nandi D, Aziz TZ (2004) Deep brain stimulation in the management of neuropathic pain and multiple sclerosis tremor. *J Clin Neurophysiol* 21: 31–39
- Olds J, Milner P (1954) Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol* 47: 419–427
- Owen SL, Green AL, Stein JF, Tipu AZ (2006) Deep brain stimulation for the alleviation of post-stroke neuropathic pain. *Pain* 120: 202–206
- Owen SL, Green AL, Nandi DD, Bittar RG, Wang S, Aziz TZ (2007) Deep brain stimulation for neuropathic pain. *Acta neurochir* 2007 (Suppl); 97: 111–116
- Paré D, Smith Y, Parent A, Steriade M (1988) Projections of brainstem core cholinergic and non-cholinergic neurons of cat to intralaminar and reticular thalamic nuclei. *Neuroscience* 25: 69–86
- Pert A, Walter M (1976) Comparison between naloxone reversal of morphine and electrical stimulation induced analgesia in the rat mesencephalon. *Life Sci* 19: 1023–1032
- Plotkin R (1982) Results in 60 cases of deep brain stimulation for chronic intractable pain. *Appl. Neurophysiol* 45: 173–178
- Pool JL (1954) Psychosurgery in older people. *J Am Geriatr Soc* 2: 456–465
- Pool JL, Clark WD, Hudson P, Lombardo M (1956) Steroid hormonal response to stimulation of electrodes implanted in the subfrontal parts of the brain. In: Fields WS, Guillemin R, Carton CA (Hrsg). *Hypothalamic-*

- hypophyseal interrelationships. A symposium. Charles Thomas, Springfield 1956
- Portenoy RK, Jarden JO, Sidtis JJ, Lipton RB, Foley KM, Rottenberg DM (1986) Compulsive thalamic self-stimulation: a case with metabolic, electrophysiologic and behavioral correlates. *Pain* 27: 277–290
- Ralston HJ 3. (2005) Pain and the primate thalamus. *Prog Brain Res* 149: 1–10
- Ralston HJ 3., Ralston D (1992) The primate dorsal spinothalamic tract: evidence for a specific termination in the posterior nuclei (Po/SG) of the thalamus. *Pain* 48: 107–118
- Rasche D, Rinaldi PC, Young RF, Tronnier VM (2006) Deep brain stimulation for the treatment of various chronic pain syndromes. *Neurosurg Focus* 21: E8
- Ray CD, Burton CV (1980) Deep brain stimulation for severe chronic pain. *Acta neurochirurgica Suppl* 30: 289–293
- Reyes-Vazquez C, Qiao JT, Dafny N (1989) Nociceptive responses in nucleus parafascicularis thalami are modulated by dorsal raphe stimulation and microiontophoretic application of morphine and serotonin. *Brain Res Bull* 23: 405–411
- Reynolds DV (1969) Surgery in the rat during electric analgesia induced by focal brain stimulation. *Science* 164: 444–445
- Richardson DE (1982) Analgesia produced by stimulation of various sites in the human beta-endorphin system. *Appl Neurophysiol* 45: 116–122
- Richardson DE, Akil H (1977a) Pain reduction by electrical stimulation in man: Part II: Chronic selfadministration in the periventricular grey matter. *J Neurosurg* 47: 184–194
- Richardson DE, Akil H (1977b) Long-term results of periventricular gray self-stimulation. *Neurosurgery* 1: 199–202
- Rinaldi PC, Young RF, Albe-Fessard D, Chodakiewicz J (1991a) Spontaneous neuronal hyperactivity in the medial and intralaminar thalamic nuclei of patients with deafferentation pain. *J Neurosurg* 74: 415–421
- Rinaldi PC, Young RF, Tronnier VM (1991b) Bursting activity of thalamic neurons from chronic pain patients is modified by electrical stimulation in PVG. *Soc Neurosci Abstr* 17: 1560
- Rinaldi PC, Young RF, Tronnier VM (1991) Bursting activity of thalamic neurons from chronic pain patients is modified by electrical stimulation in PVG. *Soc Neurosci Abstr* 17: 1560
- Rinaldi PC, Young RF, Tronnier VM (1992) Characteristics of spontaneous activity of medial and lateral thalamic neurons recorded from patients with chronic pain of nociceptive or deafferentation origin. 11th Annual Scientific Meeting of the American Pain Society, San Diego, 1992
- Roldan P, Broseta J, Barcia-Salorio JL (1982) Chronic VPM stimulation for anesthesia dolorosa following trigeminal surgery. *Appl Neurophysiol* 45: 112–113
- Sadikot AF, Parent A, Francois C (1992) Efferent connections of the centromedian and parafascicular thalamic nuclei in the squirrel monkey: A PHA-L study of subcortical projections. *J Comp Neurol* 315: 137–159
- Sakata S, Shima F, Kato M, Fukui M (1988) Effects of thalamic parafascicular stimulation on the periaqueductal gray and adjacent reticular formation neurons. A possible contribution to pain control mechanisms. *Brain Res* 451: 85–96
- Sandkühler J, Gebhart G (1984) Characterization of inhibition of a spinal nociceptive reflex by stimulation medially and laterally in the midbrain and medulla in the pentobarbital-anesthetized rat. *Brain Res* 305: 67–76
- Sandkühler J, Fu QG, Zimmermann M (1987) Spinal pathways mediating tonic or stimulation-produced descending inhibition from the periaqueductal gray or nucleus raphe magnus are separate in cat. *J Neurophysiol* 58: 327–341
- Sano K, Mayanagi Y, Sekino H, Ogashiwa M, Ishijima B (1970) Results of stimulation and destruction of the posterior hypothalamus in man. *J Neurosurg* 33: 689–707
- Scheibel ME, Scheibel AB (1966) Patterns of organization in specific and non-specific thalamic fields. In Purpura, Yahr (Hrsg). *The thalamus*. Columbia University Press, New York, 1966, S. 13–46
- Schvarcz JR (1985) Chronic stimulation of the septal area for the relief of intractable pain. *Appl Neurophysiol* 48: 191–194
- Siegfried J (1982) Monopolar electrical stimulation of nucleus ventroposteromedialis thalami for postherpetic pain. *Appl Neurophysiol* 45: 179–184
- Siegfried J (1987) Sensory thalamic neurostimulation for chronic pain. *PACE* 10: 209–212
- Spiegel EA, Wycis HT (1953) Mesencephalotomy in treatment of „intractable“ facial pain. *Arch Neurol Psychiat* 69: 1–13
- Spooner J, Yu H, Kao C, Sillay K, Konrad P (2007) Neuromodulation of the cingulum for neuropathic pain after spinal cord injury. Case report. *J Neurosurg* 107: 169–172
- Tasker RR, Vilela Filho O (1996) Deep brain stimulation for the control of intractable pain. In: Youmans JR (Hrsg) *Neurological Surgery*, Philadelphia, Saunders Vol. 5, 1996, S. 3512–3527
- Thoden U, Doerr M, Dieckmann G, Krainick JU (1979) Medial thalamic permanent electrodes for pain control in man: an electrophysiological and clinical study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 47: 582–591
- Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T (1985) Deafferentation pain and stimulation of the thalamic sensory relay nucleus: Clinical and experimental study. *Appl Neurophysiol* 48: 166–171
- Turnbull IM, Shulman R, Woodhurst WB (1980) Thalamic stimulation for neuropathic pain. *J Neurosurg* 52: 486–493
- Vogt C, Vogt O (1941) Thalamusstudien I–III. *J Psychol Neurol* 50: 32–154
- Weigel R, Krauss JK (2004) Center median-parafascicular complex and pain control. Review from a neurosurgical perspective. *Stereotact Funct Neurosurg* 82: 115–126
- Williams DJ, Crossman AR, Slater P (1977) The efferent projections of the nucleus accumbens in the rat. *Brain Res* 130: 217–227
- Wilkinson HA, Davidson KM, Davidson RI (1999) Bilateral anterior cingulotomy for chronic noncancer pain. *Neurosurgery* 45: 1129–1134
- Yamashiro K, Tomiyama N, Terada Y, Samura H, Mukawa J, Tasker RR (2003) Neurons with spontaneous high-frequency discharges in the central nervous system and chronic pain. *Acta Neurochir Suppl* 87: 153–155
- Yeziński RP, Wilcox TK, Willis WD (1982) The effects of serotonin antagonists on the inhibition of primate spino-

thalamic tract cells produced by stimulation of the nucleus raphe magnus or periaqueductal gray. *J Pharmacol Exper Ther* 220: 266–277

Young RF, Kroening R, Fulton W, Feldman RA, Chambi I (1985) Electrical stimulation of the brain in treatment of chronic pain. *J Neurosurg* 62: 389–396

Young RF, Bach FW, Van Norman AS, Yaksh TL (1993) Release of beta-endorphin and met-enkephalin into cerebrospinal fluid during deep brain stimulation for chronic pain. Effects of stimulation locus and site of sampling. *J Neurosurg* 79: 816–825

Young RF, Chambi I (1987) Pain relief by electrical stimulation of the periaqueductal and periventricular grey matter. *J Neurosurg* 66: 364–377

Young RF, Tronnier V, Rinaldi PC (1992) Chronic stimulation of the Kölliker-Fuse nucleus region for relief of intractable pain in humans. *J Neurosurg* 1992, 76: 979–985

Zhang D, Owens CM, Willis WD (1991) Two forms of inhibition of spinothalamic tract neurons produced by stimulation of the periaqueductal gray and the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 65: 1567–1579

Literatur zu 3.10

Akram H, Miller S, Lagrata S, Hyam J, Jahanshahi M, Hariz M, Matharu M, Zrinzo L (2016) Ventral tegmental area deep brain stimulation for refractory chronic cluster headache. *Neurology* 2016 Mar 30. pii: doi: [10.1212/WNL.0000000000002632](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002632). [Epub ahead of print]

Ansarinia M, Rezaei A, Tepper SJ, Steiner CP, Stump J, Stanton-Hicks M, Machado A, Narouze S (2010) Electrical stimulation of sphenopalatine ganglion for acute treatment of cluster headaches. *Headache* 50: 1164–1174

Bartsch T, Levy MJ, Knight YE, Goadsby PJ (2004) Differential modulation of nociceptive dural input to [hypocretin] orexin A and B receptor activation in the posterior hypothalamic area. *Pain* 109: 367–378

Bartsch T, Pinsker MO, Rasche D, Kinfe T, Hertel F, Diener HC, Tronnier V, Mehdorn HM, Volkmann J, Deuschl G, Krauss JK (2008) Hypothalamic deep brain stimulation for cluster headache: experience from a new multicase series. *Cephalalgia* 28: 285–295

Fairman D (1972) Hypothalamotomy as a new perspective for alleviation of intractable pain and regression of metastatic malignant tumors, in Fusek I, Kunk Z (Hrsg): *Present Limits of Neurosurgery*. Prague, Avicenum, S. 525–528

Fontaine D, Lanteri-Minet M, Ouchchane L, Lazorthes Y, Mertens P, Blond S, Geraud G, Fabre N, Navez M, Lucas C, Dubois F, Sol JC, Paquis P, Lemaire JJ (2010) Anatomical location of effective deep brain stimulation electrodes in chronic cluster headache. *Brain* 133: 1214–1223

Fontaine D, Lazorthes Y, Mertens P, Blond S, Geraud G, Fabre N, Navez M, Lucas C, Dubois F, Gonfrier S, Paquis P, Lanteri-Minet M (2010) Safety and efficacy of deep brain stimulation in refractory cluster headache: a randomized placebo-controlled double-blind trial followed by a 1-year open extension. *J Headache Pain* 11: 23–31

Goadsby PJ, Matharu MS, Boes CJ (2001) SUNCT syndrome or trigeminal neuralgia with lacrimation. *Cephalalgia* 21: 82–83

Goadsby PJ, Lipton RB (1997) A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short-lasting headaches with autonomic feature, including new cases. *Brain* 120: 193–209

Leone M, Franzini A, Bussone G (2001) Stereotactic stimulation of posterior hypothalamic grey matter in a patient with intractable cluster headache. *N Engl J Med* 345: 1428–1429

Leone M, Proietti Cecchini A (2015) Deep brain stimulation in headache. *Cephalalgia* 2015 Dec 7. pii: 0333102415607176. [Epub ahead of print]

Magis D, Gérard P, Schoenen J (2016) Invasive occipital nerve stimulation for refractory chronic cluster headache: what evolution at long-term? Strengths and weaknesses of the method. *J Headache Pain* 17: 8

Malick A, Burstein R (1998) Cells of origin of the trigeminohypothalamic tract in the rat. *J Comp Neurol* 400: 125–144

Matharu MS, Cohen AS, Frackowiak RS, Goadsby PJ (2006) Posterior hypothalamic activation in paroxysmal hemicrania. *Ann Neurol* 59: 535–545

May A, Bahra A, Büchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ (1998) Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 352: 275–278

Mueller OM, Gaul C, Katsarava Z, Diener HC, Sure U, Gasser T (2011) Occipital nerve stimulation for the treatment of chronic cluster headache – lessons learned from 18 months experience. *Cent Eur Neurosurg* 72: 84–89

Pietzsch JB, Garner A, Gaul C, May A (2015) Cost-effectiveness of stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for the treatment of chronic cluster headache: a model-based analysis based on the Pathway CH-1 study. *J Headache Pain* 16: 530

Rasche D, Foethke D, Gliemroth J, Tronnier VM (2006) Tiefenhirnstimulation im posterioren Hypothalamus zur Behandlung des chronischen Clusterkopfschmerzes. Fallbericht und Literaturübersicht. *Schmerz* 20: 439–444

Sano K, Mayanagi Y, Sekino H, Ogashiwa M, Ishijima B (1970) Results of stimulation and destruction of the posterior hypothalamus in man. *J Neurosurg* 33: 689–707

Sano K, Sekino H, Hashimoto I, Amano K, Sugiyama H (1975) Posteromedial Hypothalamotomy in the treatment of tractable pain. *Confin Neurol* 37: 285–290

Schoenen J, Di Clemente L, Vandenheede M, Fumal A, De Pasqua V, Mouchamps M, Remacle JM, de Noordhout AM (2005) Hypothalamic stimulation in chronic cluster headache: a pilot study of efficacy and mode of action. *Brain* 128: 940–947

Schoenen J, Jensen RH, Lanteri-Minet M, Láinez MJ, Gaul C, Goodman AM, Caparso A, May A (2013) Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. Pathway CH-1: a randomized, sham-controlled study. *Cephalalgia* 33: 816–830

Piacentino M, D'Andrea G, Perini F, Volpin L (2014) Drug-resistant cluster headache: long-term evaluation of pain control by posterior hypothalamic deep-brain stimulation. *World Neurosurg* 81: 442. e11–15

Wilbrink LA, Teernstra OP, Haan J, van Zwet EW, Evers SM, Spincemaille GH, Veltink PH, Mulleners W, Brand R, Huygen FJ, Jensen RH, Paemeleire K, Goadsby PJ, Visser-Vandewalle V, Ferrari MD (2013) Occipital nerve

stimulation in medically intractable, chronic cluster headache. The ICON study: rationale and protocol of a randomised trial. *Cephalalgia* 33: 1238–1247

Literatur zu 3.1.1

- André-Obadia N, Peyron R, Mertens P, Mauguière F, Laurent B, García-Larrea L (2006) Transcranial magnetic stimulation for pain control. Double-blind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy. *Clin Neurophysiol* 117: 1536–1544
- Biemond A (1956) The conduction of pain above the level of the thalamus opticus. *Arch Neurol Psychiatry* 75: 231–244
- Canavero S, Bonicalzi V (2002) Therapeutic extradural cortical stimulation for central and neuropathic pain: a review. *Clin J Pain* 18: 48–55
- Canavero S, Bonicalzi V, Dotta M, Vighetti S, Asteggiano G, Cocito D (2002) Transcranial magnetic cortical stimulation relieves central pain. *Stereotact Funct Neurosurg* 78: 192–196
- de Andrade DC, Mhalla A, Adam F, Texeira MJ, Bouhassira D (2011) Neuropharmacological basis of rTMS-induced analgesia: the role of endogenous opioids. *Pain* 152: 320–326
- de Oliveira RA, de Andrade DC, Mendonça M, Barros R, Luvisoto T, Myczkowski ML, Marcolin MA, Teixeira MJ (2014) Repetitive transcranial magnetic stimulation of the left premotor/dorsolateral prefrontal cortex does not have analgesic effect on central poststroke pain. *J Pain* 15: 1271–1281
- Ebel H, Rust D, Tronnier V, Böker D, Kunze S (1996) Chronic precentral stimulation in trigeminal neuropathic pain. *Acta Neurochir* 138: 1300–1306
- Fontaine D, Bruneto JL, El Fakir H, Paquis P, Lanteri-Minet M (2009) Short-term restoration of facial sensory loss by motor cortex stimulation in peripheral post-traumatic neuropathic pain. *J Headache Pain* 10: 203–206
- Fregni F, Gimenes R, Valle AC, Ferreira MJ, Rocha RR, Natalle L, Bravo R, Rigonatti SP, Freedman SD, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Boggio PS (2006a) A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 54: 3988–3998
- Fregni F, Boggio PS, Lima MC, Ferreira MJ, Wagner T, Rigonatti SP, Castro AW, Souza DR, Riberto M, Freedman SD, Nitsche MA, Pascual-Leone (2006b) A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain* 122: 197–209
- García-Larrea L, Peyron R, Mertens P, Gregoire MC, Lavenne F, Le Bars D, Convers P, Mauguière F, Sindou M, Laurent B (1999) Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain* 83: 259–273
- García-Larrea L, Peyron R (2007) Motor cortex stimulation for neuropathic pain: From phenomenology to mechanisms. *Neuroimage* 37 Suppl 1: S71–79
- Goto T, Saitoh Y, Hashimoto N, Hirata M, Kishima H, Oshino S, Tani N, Hosomi K, Kakigi R, Yoshimine T (2008) Diffusion tensor fiber tracking in patients with central post-stroke pain; correlation with efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Pain* 140: 509–518
- Hodaj H, Alibeu JP, Payen JF, Lefaucheur JP (2015) Treatment of Chronic Facial Pain Including Cluster Headache by Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Motor Cortex with Maintenance Sessions: A Naturalistic Study. *Brain Stimul* 8: 801–807
- Hosomi K, Kishima H, Oshino S, Hirata M, Tani N, Maruo T, Yorifuji S, Yoshimine T, Saitoh Y (2013) Cortical excitability changes after high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for central poststroke pain. *Pain* 154: 1352–1357
- Im SH, Ha SW, Kim DR, Son BC (2015) Long-term results of motor cortex stimulation in the treatment of chronic, intractable neuropathic pain. *Stereotact Funct Neurosurg* 93: 212–218
- Khedr EM, Kotb H, Kamel NF, Ahmed MA, Sadek R, Rothwell JC (2005) Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76: 833–838
- Kolodziej MA, Hellwig D, Nimsky C, Benes L (2016) Treatment of Central Deafferentation and Trigeminal Neuropathic Pain by Motor Cortex Stimulation: Report of a Series of 20 Patients. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 77: 52–58
- Lazorthes Y, Sol JC, Fowo S, Roux FE, Verdié JC (2007) Motor cortex stimulation for neuropathic pain. *Acta Neurochir Suppl* 97: 37–44
- Lefaucheur JP, Drouot X, Ménard-Lefaucheur I, Keravel Y, Nguyen JP (2006) Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology* 67: 1568–1574
- Lefaucheur JP (2008) Principles of therapeutic use of transcranial and epidural cortical stimulation. *Clin Neurophysiol* 119: 2179–2184
- Lefaucheur JP, Drouot X, Cunin P, Bruckert R, Lepetit H, Créange A, Wolkenstein P, Maison P, Keravel Y, Nguyen JP (2009) Motor Cortex stimulation for the treatment of refractory peripheral neuropathic pain. *Brain* 132: 1463–1471
- Lefaucheur JP, Ayache SS, Sorel M, Farhat WH, Zouari HG, Ciampi de Andrade D, Ahdab R, Ménard-Lefaucheur I, Brugières P, Goujon C (2012) Analgesic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in neuropathic pain: influence of theta burst stimulation priming. *Eur J Pain* 16: 1403–1413
- Lende RA, Kirsch WM, Druckman R (1971) Relief of facial pain after combined removal of precentral and post-central cortex. *J Neurosurg* 34: 537–543
- Lima MC, Fregni F (2008) Motor cortex stimulation for chronic pain: systematic review and meta-analysis of the literature. *Neurology* 70: 2329–2337
- Maarrawi J, Peyron R, Mertens P, Costes N, Magnin M, Sindou M, Laurent B, García-Larrea L (2007) Motor cortex stimulation for pain control induces changes in the endogenous opioid system. *Neurology* 69: 827–834
- Mehta S, McIntyre A, Guy S, Teasell RW, Loh E (2015) Effectiveness of transcranial direct current stimulation for the management of neuropathic pain after spinal cord injury: a meta-analysis. *Spinal Cord* 53: 780–785

- Mertens P, Nuti C, Sindou M, Guenot M, Peyron R, Garcia-Larrea LB (1999) Precentral cortex stimulation for the treatment of central neuropathic pain: results of a prospective study in a 20-patient series. *Stereotact Funct Neurosurg* 73: 122–125
- Meyerson BA, Lindblom U, Linderöth B, Lind G, Herregodts P (1993) Motor cortex stimulation as treatment of trigeminal neuropathic pain. *Acta neurochir* 1993 (Suppl.) 58: 150–153
- Mhalla A, Baudic S, Ciampi de Andrade D, Gautron M, Perrot S, Teixeira MJ, Attal N, Bouhassira D (2011) Long-term maintenance of the analgesic effects of transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia. *Pain* 152: 1478–1485
- Monsalve GA (2012) Motor cortex stimulation for facial chronic neuropathic pain: A review of the literature. *Surg Neurol Int* 3(Suppl 4): S290–311
- Mylius V, Borckardt JJ, Lefaucheur JP (2012) Noninvasive cortical modulation of experimental pain. *Pain* 153: 1350–1363
- Nguyen JP, Lefaucheur JP, Decq P, Uchiyama T, Carpentier A, Fontaine D, Brugières P, Pollin B, Fève A, Rostaing S, Cesaro P, Keravel Y (1999) Chronic motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. Correlations between clinical electrophysiological and anatomical data. *Pain* 82: 245–251
- Nguyen JP, Velasco F, Brugières P, Velasco M, Keravel Y, Boleaga B, Brito F, Lefaucheur JP (2008) Treatment of chronic neuropathic pain by motor cortex stimulation: results of a bicentric controlled crossover trial. *Brain Stimul* 1: 89–96
- Nguyen JP, Nizard J, Keravel Y, Lefaucheur JP (2011) Invasive brain stimulation for the treatment of neuropathic pain. *Nat Rev Neurol* 7: 699–709
- Nuti C, Peyron R, Garcia-Larrea L, Brunon J, Laurent B, Sindou M, Mertens P (2005) Motor cortex stimulation for refractory neuropathic pain: four year outcome and predictors of efficacy. *Pain* 118: 43–52
- Penfield W, Welch K (1951) The supplementary motor area of the cerebral cortex; a clinical and experimental study. *Arch Neurol Psychiatry* 66: 289–317
- Peyron R, Garcia-Larrea L, Deiber MP, Cinotti L, Convers P, Sindou M, Mauguière F, Laurent B (1995) Electrical stimulation of precentral cortical area in the treatment of central pain: electrophysiological and PET study. *Pain* 62: 275–286
- Peyron R, Faillenot I, Mertens P, Laurent B, Garcia-Larrea L (2007) Motor cortex stimulation in neuropathic pain. Correlations between analgesic effect and hemodynamic changes in the brain. A PET study. *Neuroimage* 34: 310–321
- Poggio GF, Mountcastle VB (1960) A study of the functional contributions of the lemniscal and spinothalamic systems to somatic sensibility. Central nervous mechanisms in pain. *Bull Johns Hopkins Hosp* 106: 266–316
- Radic JA, Beauprie I, Chiasson P, Kiss ZH, Brownstone RM (2015) Motor Cortex Stimulation for Neuropathic Pain: A Randomized Cross-over Trial. *Can J Neurol Sci* 42: 401–409
- Ranck JB Jr (1975) Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review. *Brain Res* 98: 417–440
- Rasche D, Ruppolt M, Stippich C, Tronnier VM (2006) Motor cortex stimulation for long-term relief of neuropathic pain: A 10 year experience. *Pain* 121: 43–52
- Rojas-Piloni G, Martínez-Lorenzana G, Condés-Lara M, Rodríguez-Jiménez J (2010) Direct sensorimotor corticospinal modulation of dorsal horn neuronal C-fiber responses in the rat. *Brain Res* 1351: 104–114
- Sachs AJ, Babu H, Su YF, Miller KJ, Henderson JM (2014) Lack of efficacy of motor cortex stimulation for the treatment of neuropathic pain. *Neuromodulation* 17: 303–311
- Saitoh Y, Shibata M, Hirano SI, Moshimo T, Yoshimine T (2000) Motor cortex stimulation for central and peripheral deafferentation pain. Report of eight cases. *J Neurosurg* 92: 150–155
- Saitoh Y, Yoshimine T (2007) Stimulation of primary motor cortex for intractable deafferentation pain. *Acta Neurochir Suppl* 97: 51–56
- Senapati AK, Huntington PJ, Peng YB (2005) Spinal dorsal horn neuron response to mechanical stimuli is decreased by electrical stimulation of the primary motor cortex. *Brain Res* 1036: 173–179
- Short EB, Borckardt JJ, Anderson BS, Frohman H, Beam W, Reeves ST, George MS (2011) Ten sessions of adjunctive left prefrontal rTMS significantly reduces fibromyalgia pain: a randomized, controlled pilot study. *Pain* 152: 2477–2484
- Slotty PJ, Eisner W, Honey CR, Wille C, Vesper J (2015) Long-term follow-up of motor cortex stimulation for neuropathic pain in 23 patients. *Stereotact Funct Neurosurg* 93: 199–205
- Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S (1991a) Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta neurochir* 52 (Suppl.) 137–139
- Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S (1991b) Treatment of thalamic pain by chronic motor cortex stimulation. *Pacing Clin Electrophysiol* 14: 131–134
- Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S (1993) Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. *J Neurosurg* 78: 393–401
- Velasco F, Carrillo-Ruiz JD, Castro G, Argüelles C, Velasco AL, Kassian A, Guevara U (2009) Motor cortex electrical stimulation applied to patients with complex regional pain syndrome. *Pain* 147: 91–98

Intrathekale Medikamentengabe durch implantierbare Pumpen

- 4.1 Einleitung – 160**
- 4.2 Technik und Ausführung – 160**
 - 4.2.1 Patientenselektion – 161
 - 4.2.2 Aufklärung – 161
 - 4.2.3 Testphase – 161
 - 4.2.4 Implantation – 162
 - 4.2.5 Operative Technik – 162
- 4.3 Tipps und Tricks – 164**
 - 4.3.1 Einige wichtige Formeln – 164
 - 4.3.2 Stabilität verschiedener Substanzen in der Pumpe – 165
- 4.4 Indikationen und Ergebnisse – 166**
- 4.5 Komplikationen – 167**
 - 4.5.1 Hardware-bedingte Komplikationen – 167
 - 4.5.2 Medikamenten-bedingte Nebenwirkungen – 167
 - 4.5.3 Bedienerbedingte Nebenwirkungen – 168
- Literatur – 169**

4.1 Einleitung

Nachdem Mitte der 70er-Jahre zunächst die Opioidrezeptoren und wenig später die endogenen Liganden, die Enkephaline, Endorphine und das Dynorphin entdeckt wurden, erfolgte bereits 1979 die erste klinische peri(epi)durale und intrathekale Anwendung von Opiaten (Behar et al. 1979; Wang et al. 1979). Ende der 80er-Jahre wurde die intrathekale Therapie von Baclofen zur Behandlung der Spastik eingeführt (Müller et al. 1988). Seit den 80er-Jahren sind mehr als 300.000 Pumpen bei unterschiedlichen Indikationen implantiert worden. Im Folgenden soll die chronische intrathekale Therapie mit implantierbaren Pumpen vorgestellt werden. Kurzzeitige Spinalanästhesien oder die perioperative Analgesie mittels externer Pumpen soll nicht Thema dieses Kapitels sein. Die Sicherheit und Effektivität der intrathekalen Therapie konnte in einer Vielzahl von Studien nachgewiesen werden (u. a. Cousins und Mather 1984; Krames 1993; Deer et al. 2002).

Die Indikation wurde von Malignom-bedingten Schmerzen auf nicht Malignom-bedingte Schmerzen und die Spastik ausgeweitet. Zugelassen sind für die Schmerztherapie lediglich Morphin und Ziconotid und für die Spastik Baclofen. Bei allen anderen Medikamenten (Buprenorphin, Hydromorphon, Sufentanil, Clonidin, Ketamin, Midazolam, Gabapentin u. a.) und bei allen Kombinationstherapien (z. B. Morphin und Bupivacain) handelt es sich um individuelle Heilversuche, über die der Patient entsprechend aufgeklärt werden muss. Da es weder zur intrathekalen Morphintherapie (beim nicht-malignom bedingten Schmerz) noch zu Ziconotid randomisierte Langzeitstudien gibt (bei Ziconotid im Rahmen der Zulassung lediglich randomisierte Studien mit kurzem Follow-up von einigen Wochen) konnten bislang keine Leitlinien etabliert werden. Dankenswerterweise haben vor allem amerikanische Schmerztherapeuten in sogenannten Polyanalgesic Konsensuskonferenzen (2007, 2010 und 2012) Expertenempfehlungen (im Sinne einer S1-Leitlinie) abgegeben und zu verschiedenen Aspekten, wie Patientenselektion, Dosistitration und Komplikationsvermeidung Stellung genommen. Zusätzlich erschien kürzlich im Sinne einer Zusammenfassung ein „Best Practice Paper“ der gleichen Autoren (Prager et al. 2014). Der Leser sei auf die Referenzen am Ende des Kapitels verwiesen.

Die intrathekale Morphingabe ist in Langzeitstudien retrospektiv und prospektiv untersucht und die Wirkung über lange Zeiträume belegt (Anderson und Burchiel 1999; Winkelmüller und Winkelmüller 1996). Für den Malignomschmerz liegt eine randomisierte Studie vor (Smith et al. 2002), die für die intrathekale Gabe eine gleichstarke Schmerzreduktion wie bei der systemischen Therapie beschreibt bei gleichzeitig verminderter Nebenwirkungsrate, verbesserter Lebensqualität und längerem Überleben.

Ziconotid (Prialt®) ist das erste zugelassene Nichtopioidanalgetikum für die intrathekale Schmerztherapie zur Behandlung schwerer chronischer Schmerzen. Hierbei können sowohl Patienten, die bisher mit intrathekalen Opioiden behandelt wurden, deren Schmerzreduktion aber nicht suffizient war oder die intolerable Nebenwirkungen erlitten haben, auf Ziconotid umgestellt werden als auch Patienten, die bislang nicht intrathekal therapiert wurden, sozusagen „de novo“ mit Ziconotid behandelt werden. Ziconotid ist das synthetische hergestellte Conotoxin SNX-11, bestehend aus 25 Aminosäuren, das dem Gift der Meeresschnecke *Conus magus* entspricht. Es entfaltet seine analgetische Wirkung durch eine Blockade spannungsabhängiger Kalziumkanäle und verhindert dadurch einen Kalziumeinstrom in die Zelle und die daraus resultierende Freisetzung proanalgetischer Neurotransmitter. Eine Reihe tierexperimenteller Studien hat die analgetische Wirksamkeit dieser Substanz nachgewiesen, bevor diese in verschiedenen klinischen, auch placebokontrollierten Studien bei Tumorschmerzen (Bellinghieri et al. 2009) und Nichttumorschmerzen bestätigt wurde. Zurzeit ist Ziconotid nur für die intrathekale Applikation verfügbar.

4.2 Technik und Ausführung

Die Behandlung eines Patienten mit einem implantierten Pumpensystem obliegt einem Arzt. Dieser sollte ein entsprechendes Training im Pumpen- und Patientenmanagement erhalten haben (Patientenselektion, Pharmakologie intrathekalen Substanzen, Pumpenfüllung, Bolusinjektion, Programmierung, Medikamenten- und Konzentrationswechsel, Ausfüllen von BTM-Rezepten, „trouble-shooting“).

4.2.1 Patientenselektion

Der erste wichtige Schritt für eine erfolgreiche Therapie ist die Patientenselektion. Folgende Fragen sollte man sich stellen, bevor man eine intrathekale Therapie erwägt:

- Um welchen Typ von Schmerzen handelt es sich (neuropathisch, nozizeptiv, opioid-sensitiv)?
- Ist der Patient ausreichend mit oralen, systemischen, transdermalen Opiaten behandelt?
- Kann die Hinzunahme von Koanalgetika evtl. zu einer Besserung der Schmerzsymptomatik beitragen?
- Ist im Rahmen der Schmerztherapie eine psychologisch/psychiatrische Evaluation erfolgt?
- Sprechen Opiate nicht (mehr) an, trotz Höherdosierung, oder sind die opioid-induzierten systemischen Nebenwirkungen therapielimitierend, sodass nach einer alternativen Applikationsform gesucht werden muss.
- Sprechen systemische Opiate nicht an, ist der Patient ein Kandidat für eine intrathekale Ziconotidtherapie?
- Bestehen Kontraindikationen für eine intrathekale Therapie?
 - Chirurgische Kontraindikationen: Durchgängigkeit des Liquorraums, Koagulopathien
 - Internistische Kontraindikationen: schwere Atemwegserkrankung; Obstipation bei Bridenileus
 - Neuropsychiatrische Kontraindikationen: fehlende Compliance, Suchtverhalten, deutliche psychiatrische Komorbidität; Psychosen als Kontraindikation für Ziconotid
- Ist der Patient ein zuverlässiger Partner in der Therapie (keine unvereinbarte Zusatzeinnahme von Medikamenten; zuverlässiges Erscheinen zur Wiederbefüllung)?

4.2.2 Aufklärung

Der Patient muss über die chirurgischen Risiken der Implantation, aber auch die pharmakologischen Risiken und die Risiken bei der Wiederbefüllung (Dosierungsfehler, Programmierfehler etc.) aufgeklärt werden. Werden nicht zugelassene

Medikamente injiziert oder „Medikamentencocktails“, muss der Patient über den individuellen Heilversuch aufgeklärt werden. Es ist sicherlich sinnvoll, bei einem Medikamentenwechsel den Patienten über die neuen Wirkungen und Nebenwirkungen aufzuklären und dies auch zu dokumentieren. Wichtig ist ebenfalls, mit dem Patienten über seine Erwartungen und die Therapieziele zu sprechen.

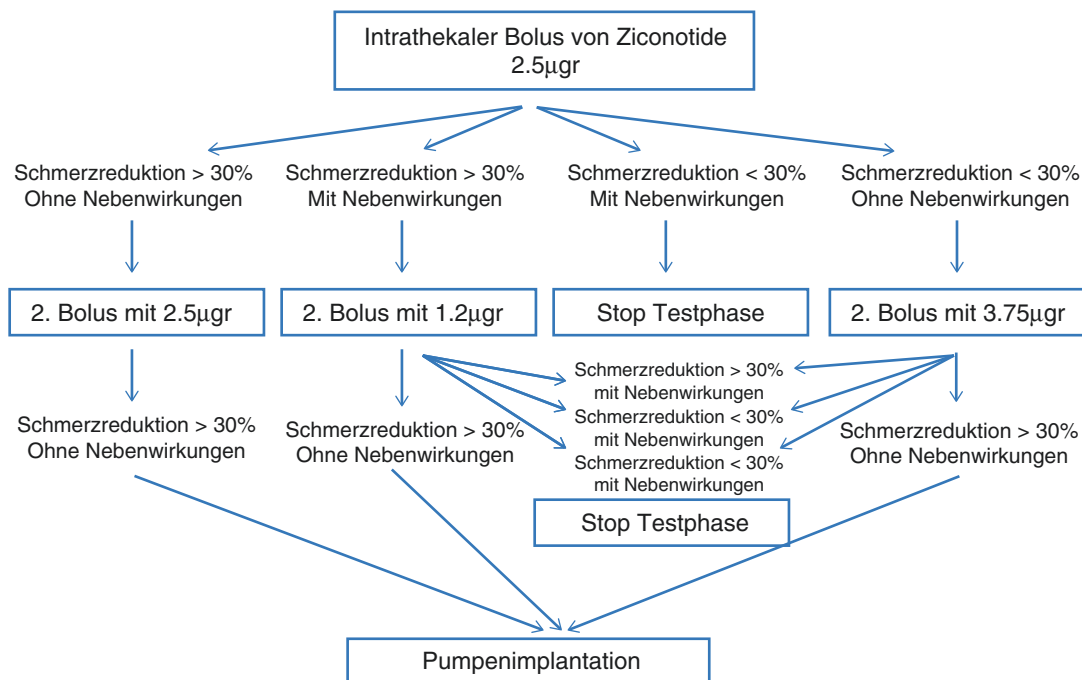
4.2.3 Testphase

Diese sollte bei allen Patienten mit nicht-malignombedingten Schmerzen durchgeführt werden. Morphin sollte über einen implantierten Katheter als kontinuierliche Infusion (z. B. über einen Perfusor oder eine externe Medikamentenpumpe) getestet werden. Nach folgendem Muster kann die systemische Therapie dabei reduziert werden. Nebenwirkungen sind nach jeder Dosisanpassung sorgfältig zu erfassen oder auszuschließen.

Beispiel: Umsetzung von 3×90 mg MST und 90 mg Sevredol (über den Tag verteilt) auf eine intrathekale Dosis.

1. Berechne die gesamte orale Dosis: 3×90 mg + 90 mg = 360 mg
2. Berechne die systemische Äquivalenzdosis: $360 / 3 = 120$ mg
3. Berechne die epidurale Dosis: 120 mg / 10 = 12 mg
4. Berechne die intrathekale Dosis: 12 mg / 10 = 1,2 mg
5. Berechne die Übergangsdosierung (50 %): $1,2 \text{ mg} / 2 = 0,6 \text{ mg intrathekal} + 360 \text{ mg} / 2 = 180 \text{ mg oral}$
6. Berechne die tägliche Dosisanpassung: intrathekal +20 %/Tag (=0,72 mg) + oral –20 %/Tag (=144 mg) für den ersten Tag.

Bei Patienten mit Tumorschmerzen ist eine Testphase ethisch nicht vertretbar. Wenn es sich um einen opioid-sensiblen Schmerz handelt, sollte sofort eine Pumpe implantiert werden, es sei denn man entschließt sich aufgrund der fortgeschrittenen Erkrankung und der zu erwarteten kurzen Lebensdauer, den intrathekalen Katheter an eine externe Pumpe anzuschließen. Die Erfahrungen mit Ziconotid bei Tumorschmerzen sind in den deutschsprachigen Ländern noch gering. Es werden aber sehr positive Erfahrungen aus Frankreich und Italien berichtet (Dupoiron et al. 2012; Raffaelli et al. 2011; Bruel und Burton 2016).



■ Abb. 4.1 Algorithmus zur Eintitrierung von Ziconotid. Mod. nach Mohammed et al. 2013

Inzwischen geht man mehr und mehr dazu über, Ziconotid über mehrere Bolusinjektionen zu testen, da die kontinuierliche Testphase sehr aufwendig ist und häufig erst nach 2 oder 3 Wochen eine zufriedenstellende Wirkung bei akzeptablen Nebenwirkungen erreicht wird (► Abschn. 4.5). Bewährt hat sich hier das Schema in ■ Abb. 4.1 (Mohammed et al. 2013).

Auch Baclofen zur Therapie der Spastik wird heute in den meisten Kliniken als intrathekaler Bolus getestet (z. B. in 50-µg-Schritten, beginnend mit 50, 100 oder 150 µg. Spricht die Spastik an, kann das „Feintuning“ anschließend über die implantierte programmierbare Pumpe erfolgen.

4.2.4 Implantation

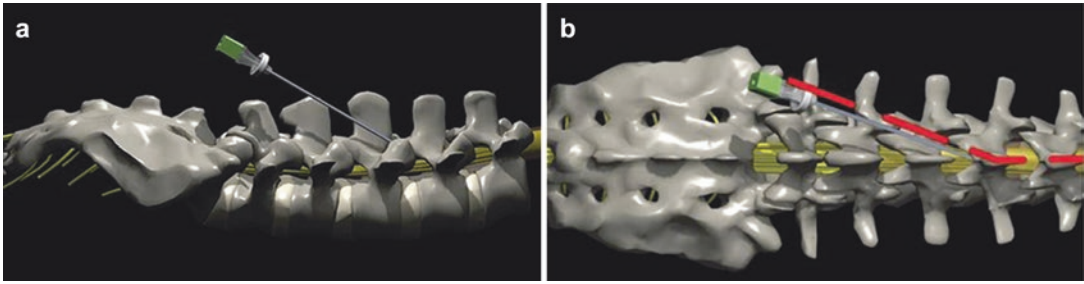
Zur Erstimplantation empfehlen wir immer eine programmierbare Pumpe, da gegebenenfalls noch Dosisadjustierungen notwendig sind. Ziconotid ist nur in einer programmierbaren Pumpe steuerbar. Sollte sich beim ersten Pumpenwechsel nach einigen Jahren gezeigt haben, dass die benötigte Medikamentendosis konstant ist, kann eine kos-

tengünstigere Gasdruckpumpe implantiert werden. Hierbei muss allerdings eine möglicherweise geänderte Flussrate berücksichtigt werden.

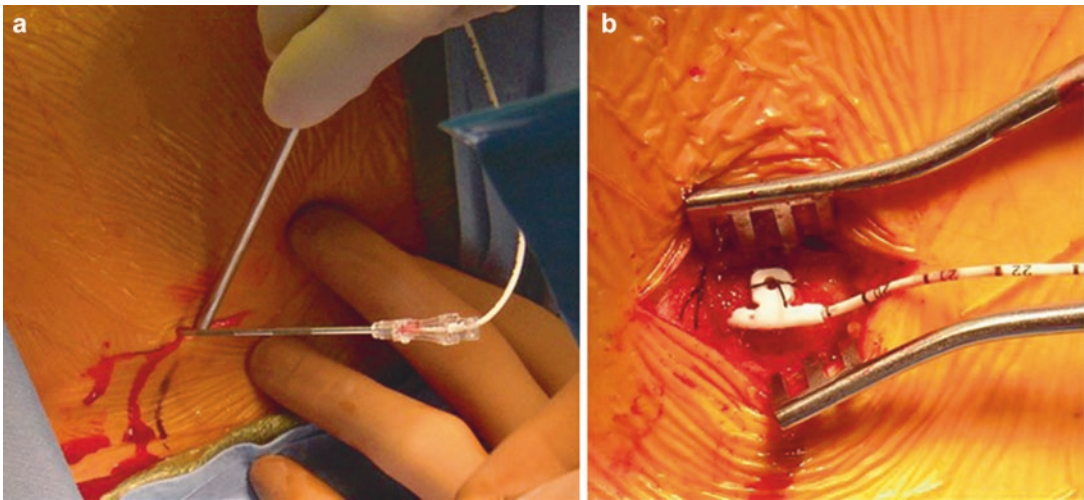
4.2.5 Operative Technik

Der Patient wird in Seitenlage operiert. Die Seite, auf der die Pumpe implantiert wird, ist oben. Es erfolgt die sterile Abdeckung des gesamten OP-Gebiets. Wir bevorzugen für die definitive Implantation eine Intubationsnarkose. Es fehlt dann allerdings die Rückmeldung des Patienten beim Verschieben des Katheters bzw. bei der Punktion des Liquorraums. Der Spinalkatheter sollte unter anterior-posteriorer Durchleuchtung gelegt werden. Man bevorzugt einen flachen paraspinalen Zugang (■ Abb. 4.2).

Die Punktion der Haut ist 1–2 Wirbelkörper tiefer und ca. 2–3 cm neben der Mittellinie. Morphin, Ziconotid und Baclofen sind hydrophile Substanzen, sodass die exakte Positionierung der Katheterspitze nicht entscheidend ist. Für Schmerzen der unteren Extremität sollte eine Punktion in den Höhen LWK2-3 oder



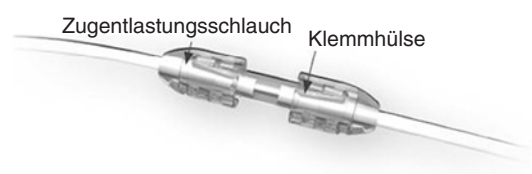
■ **Abb. 4.2** Flacher paraspinaler Zugang mit einer Tuohynadel. Mit freundlicher Genehmigung der Firma Medtronic Inc.



■ **Abb. 4.3** Inzision um die liegende Tuohynadel und Bildung einer subkutanen Tasche mit Katheterfixierung

LWK3-4 erfolgen und die Katheterspitze in Höhe der Mitte der Brustwirbelsäule zu liegen kommen (eine längere intraspinale Lage verringert die Dislokation). Der Spinalkatheter sollte mit einem Mandrin eingelegt werden und sich mühelos vorschieben lassen. Hindernisse könnten arachnoidale Verwachsungen aber auch Wurzelachselsn oder der Conus sein (Cave: Blasenstörung).

Wenn der Katheter in Position gebracht ist, kann optional eine Kontrastmittelfüllung erfolgen, um die korrekte intradurale, möglichst dorsale Katheterlage, zu dokumentieren (z. B. 2 ml Kontrastmittel, welches auch für Myelographien eingesetzt wird, mit 2 ml Liquor oder NaCl vermischen). Anschließend muss man den Mandrin entfernen; um die liegende Nadel sollte man eine Inzision vorbereiten, solange der Katheter von der Tuohynadel geschützt ist. Die subkutane



■ **Abb. 4.4** Sure-Stream Fixierung der Firma Medtronic: Zugentlastungsschlauch und Klemmhülse. Mit freundlicher Genehmigung der Firma Medtronic Inc.

Tasche sollte so groß sein, dass der Katheter sicher an der lumbalen Aponeurose fixiert werden kann (■ **Abb. 4.3**).

Hierzu werden von den verschiedenen Herstellern inzwischen unterschiedliche Fixierhilfen angeboten (■ **Abb. 4.4**). Es bietet sich an, einen Katheter zu verwenden, der nicht abknickbar ist. Niemals darf man den Katheter zurückziehen, wenn der Mandrin entfernt ist und die

Punktionsnadel noch liegt (Gefahr des Abscheitens des Katheters, ■ Abb. 4.5).

Nach der Fixierung des Katheters erfolgt eine subkutane Untertunnelung der Haut bis zur abdominalen Pumpentasche. Zwischenzeitlich muss die Pumpe entsprechend den Anweisungen des Herstellers befüllt werden. Hier sollte man das 4-Augen-Prinzip walten lassen. Das Überprüfen des Medikaments, der Konzentration und der Mischung übernimmt der Assistent oder die OP-Schwester.

Schließlich wird abdominal eine subkutane Tasche gebildet, die so groß sein muss, dass die Pumpe mühelos hineinpasst und die Haut

anschließend spannungsfrei vernäht werden kann. Der Hautschnitt sollte nicht über dem Auffüllseptum liegen und nach Möglichkeit keinen Kontakt zur implantierten Pumpe haben. Die Pumpe muss so platziert werden, dass sie im Sitzen weder zu Reizungen am Rippenbogen noch an der Beckenschaufel führt. Sie sollte ebenfalls weit genug von anderen Öffnungen oder Zugängen (Stomata, PEG) liegen (■ Abb. 4.6).

Wichtig ist, die Pumpe an den dafür vorgesehenen Laschen an der Muskelfaszie zu fixieren. Durch die Rotation der Pumpe kann allmählich der gesamte Katheter aufgerollt werden (Twiddler-Syndrom; Moens et al. 2011)(■ Abb. 4.7).



■ **Abb. 4.5** Abgescherter intrathekaler Katheter

■ **Abb. 4.6** Pumpenplatzierung im Mittel- oder Unterbauch. Mit freundlicher Genehmigung der Firma Medtronic Inc.

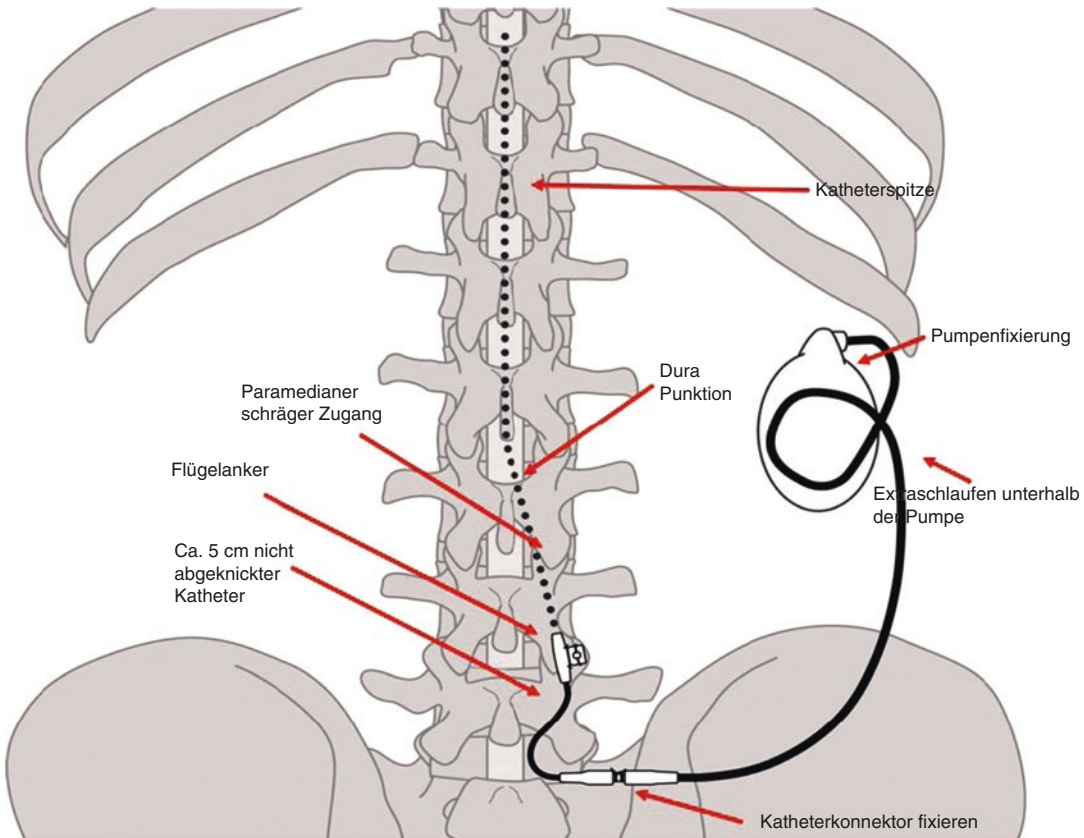


4.3 Tipps und Tricks

4.3.1 Einige wichtige Formeln

Äquivalenzdosis (Schätzwert) je nach Applikationsart

- Morphin 300 mg oral = 100 mg intravenös = 10 mg epidural = 1 mg intrathekal = 0,1 mg intraventrikulär
- Tagesdosis Medikament (mg/Tag) / Flussrate (ml/Tag) = Konzentration Medikament (mg/ml), berechnet aus der benötigten Tagesdosis die Morphinkonzentration in der Pumpe (bei konstanter Flussrate)



■ **Abb. 4.7** Übersicht über die Operationsschritte und die Vermeidung von postoperativen Komplikationen. Mit freundlicher Genehmigung durch Medtronic Inc.

Oder

- Benötigte Gesamtmenge Medikament (mg) = benötigte Tagesdosis (mg/Tag) × Laufzeit der Pumpe (Füllvolumen × Flussrate) Tage (bei konstanter Flussrate) und
- Pumpenvolumen (ml) / Flussrate (ml/Tag) = Wiederbefüllungsintervall in Tagen (bei konstanter Flussrate)

Beispiel für die Befüllung einer mit Gasdruck betriebenen Pumpe:

Verwendet wird eine Pumpe mit 20 ml Füllvolumen, die vom Patienten benötigte Tagesdosis Morphin liegt bei 10 mg/24 h. Befüllt werden soll die Pumpe mit Morphin in einer Konzentration von 20 mg/ml. Die Flussrate der Pumpe beträgt 0,8 ml/24 h

7. Wiederbefüllungsintervall:

- Füllvolumen der Pumpe (ml) / Flussrate (ml/Tag) = 20 ml / 0,8 ml/Tag = 25 Tage

8. Gesamtdosis Medikament:

- Laufzeit (Tage) × Tagesdosis (mg) = 25 Tage × 10 mg/Tag = 250 mg

9. Anzahl der benötigten Morphinampullen:

- Gesamtdosis (mg) / Konzentration (mg/ml) = 250 mg / 20 mg/ml = 12,5 Ampullen

10. Berechnung der zusätzlich zu installierenden NaCl-Lösung:

- Reservoirvolumen – Morphinlösung = 20 ml - 12,5 ml = 7,5 ml NaCl

4.3.2 Stabilität verschiedener Substanzen in der Pumpe

Morphinsulfat (PFKonservierungsstoff - frei)	90 Tage
Baclofen	90 Tage
Naloxon	28 Tage
Octreotid (pH6,5)	28 Tage
Hydromorphon	112 Tage
Bupivacain	84 Tage

Tab. 4.1 Maximal empfohlene Dosiserhöhung (pro Woche) – Ziconotid

Woche	Einzel dosis	Tagesdosis
1. Woche	Initialdosis	1,2–2,4 µg/Tag
2. Woche	Um 0,6 µg	1,8–3,0 µg/Tag
3. Woche	Um 0,6 µg	2,4–3,6 µg/Tag
4. Woche	Um 0,6 µg	3,0–4,2 µg/Tag
5. Woche	Um 0,6 µg	3,6–4,8 µg/Tag
6. Woche	Um 0,6 µg	4,2–5,4 µg/Tag
7. Woche	Um 0,6 µg	4,8–6,0 µg/Tag
...	...	
Empfohlene Maximaldosis 21,6 µg/Tag		

Folgende orale **Äquivalenzdosen** gelten

z. B. 60 mg Morphin oral =

- 30–40 mg Oxycodon oral
- 8–42 mg Hydromorphon oral
- 10–15 mg L-Methadon oral
- 1–2 µg Buprenorphin oral

Die **intrathekale** Äquivalenzdosis Morphin: Hydromorphon beträgt 5:1 oder 6:1 (Lou et al. 2001). Das folgende Dosierungsschema wird für Ziconotid empfohlen (Tab. 4.1).

Es hat sich gezeigt, dass 75 % der Patienten mit einer Tagesdosis unter 9,6 µg/Tag ausreichend analgetisch behandelt waren. Patienten mit Tagesdosen über 18 µg ohne einen analgetischen Effekt sind in der Regel als Therapieversager zu betrachten. Es gibt Patienten, die bereits bei 1,2 µg/Tag unter Nebenwirkungen leiden, sodass bereits die Anfangsdosis reduziert werden muss (selten bis 0,2 µg/Tag).

4.4 Indikationen und Ergebnisse

■ Morphin

Die Studienlage zur intrathekalen Medikamentengabe ist deutlich schlechter als bei den Stimulationsverfahren. So liegt zur intrathekalen **Morphingabe** lediglich eine randomisierte Studie bei Patienten mit Tumorschmerzen (Smith et al. 2002) vor. Eine Reihe von Kohortenstudien zur Langzeitwirkung intrathekalen Opiaten ist aber publiziert und in dem Polyanalgesic

Konsensuspapier von 2012 (Deer et al. 2012b) zusammengefasst. In einer 3-Jahres-Follow-up-Studie haben Atli und Kollegen den Effekt der intrathekalen Opiatgabe (Morphin, Hydromorphon und Sufentanil) bei Patienten mit Karzinom- und nicht-malignen Schmerzen retrospektiv ausgewertet (Atli et al. 2010). Die VAS-Werte sanken signifikant nach der Pumpenimplantation und blieben bis 3 Jahre nach der Operation stabil. Auch die systemische Opiatgabe nahm signifikant innerhalb des ersten Jahres ab und stieg danach erst langsam wieder an. In einer prospektiven Studie mit der neuen Promethrapumpe zeigte sich eine deutliche Schmerzabnahme nach 1 und 6 Monaten mit einem positiven Trend über 12 Monate (Berg et al. 2009). 13 Patienten mit chronischer Pankreatitis profitierten in einer Open-Label Studie in knapp 77 % der Fälle nach erfolgreicher Testinfusion (Kongkam et al. 2009). Auch bei osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen zeigte sich, dass 1 Jahr nach der Pumpenimplantation die Patienten noch anhaltend von der intrathekalen Opiatgabe profitierten. Die durchschnittliche Morphindosis betrug 11,28 mg/Tag während der Testphase, 7,92 mg/Tag nach Pumpenimplantation und 16,32 mg/Tag nach 1 Jahr (Shaladi et al. 2007). Der VAS-Wert sank von 8,7 Punkten vor der Pumpenimplantation auf 1,7 nach 1 Jahr und die verschiedenen Lebensqualitätsskalen waren signifikant verbessert.

■ Ziconotid

In tierexperimentellen Studien wurde die analgetische Wirksamkeit dieser Substanz nachgewiesen, bevor diese in verschiedenen klinischen, auch Placebo-kontrollierten, Zulassungsstudien bei Tumorschmerzen und Nichttumorschmerzen überprüft wurde (Rauck et al. 2006; Staats et al. 2003). Hierbei wurde Ziconotid entweder als Monotherapie oder in Kombination mit intrathekalen Opioiden eingesetzt (Wallace et al. 2008; Webster et al. 2008). Inzwischen ist Ziconotid in der Polyanalgesic Konsensusempfehlung als „First-line-Behandlung“ neben Morphin gestellt (Deer et al. 2012). Kritisch ist anzumerken, dass Ziconotid zwar die beste Studienlage der intrathekalen Medikamente darstellt, dass aber die Randomisierungsstudien nur von kurzer Dauer waren und zudem Zulassungsstudien waren, die von der Firma unterstützt wurden.

Dennoch handelt es sich hier um eine sehr interessante Substanz, weil sie ein Beispiel für eine Mechanismus-basierte Therapie darstellt, einen völlig anderen Wirkmechanismus als die Opiate hat und deshalb auch in der Kombination mit Opiaten (systemisch oder intrathekal) anwendbar ist und bestimmte opiatinduzierte Nebenwirkungen wie Atemdepression, endokrinologische Störungen und Toleranzentwicklung nicht aufweist. Die spannungsabhängigen Kalziumkanäle als Zielstrukturen kommen allerdings überall im ZNS vor, deshalb besitzt auch Ziconotid ein erhebliches Nebenwirkungsprofil, das bei entsprechender vorsichtiger Dosierung zwar vermieden oder reduziert werden kann, aber bei einigen Patienten auch zum Abbruch der Therapie führt. Häufig zu beobachtete Nebenwirkungen unter zu rascher Dosiserhöhung sind Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Doppelbilder, verschwommenes Sehen, Schwindel, Gangstörungen, Nystagmus, Übelkeit, Erbrechen und Gedächtnisstörungen. Selten wurden Schlafstörungen, Sprachstörungen, Harnretention, Bewusstseinsstörungen, Muskel- und Gliederschmerzen und Veränderungen von Laborparametern (Phosphokreatinkinase) beobachtet. (Thompson et al. 2006). Da auch psychiatrische Auffälligkeiten auftreten können, sollte die Substanz nach Meinung des Autors bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen (Psychosen, endogener Depression etc.) nicht eingesetzt werden. Die erwähnten Nebenwirkungen sind nach Absetzen oder Reduktion der Dosis reversibel.

4.5 Komplikationen

Die Komplikationen der intrathekalen Therapie können in 4 Kategorien zusammengefasst werden

11. Hardware-bedingte Komplikationen (Pumpenversagen, Katheterobstruktion, Fehllage etc.)
12. Medikamenten-bedingte Komplikationen (z. B. Atemdepression bei Morphin, Psychosen bei Ziconotid, Granulombildung an der Katheterspitze)
13. Bediener-bedingte Komplikationen (Fehlpunktion, Dosierung des Medikaments, Programmierfehler etc.)
14. Operationsbedingte Komplikationen (Wundheilungsstörungen, Infektionen, Pumpenrotation)

4.5.1 Hardware-bedingte Komplikationen

Fehlfunktionen der Pumpen sind inzwischen sehr selten geworden. So gibt die Firma Medtronic ein Fehlfversagen ihrer Synchronmed-Pumpen in einem Zeitrahmen von 78 Monaten von 2.4 % an, wenn zugelassene, Konservierungsstoff-freie Substanzen benutzt werden, bei anderen „off-label“ Mischungen oder Zusammensetzungen erhöht sich die Rate auf 7 %. Durch nicht zugelassene Substanzen, Konzentrationen oder Mischungen kann es zur Korrosion innerhalb der Pumpe kommen und zu einem Stillstand des Rollermotors. Bei dem älteren Modell (Synchronmed-EL-Pumpe) sind zum Ende der Batterielebensdauer ebenfalls unbeabsichtigte Stillstände des Rotors beobachtet worden. Im Gegensatz zur Synchronmed-II-Pumpe besitzt die EL-Pumpe kein Warnsignal, welches auf ein Ende der Batterielebensdauer hinweist. Patienten mit einer Synchronmed-II-Pumpe können ungefährdet eine MRT-Untersuchung bei 1,5 T und 3 T über sich ergehen lassen. Hinterher sollten sicherheitshalber die Parameter überprüft werden (Produktinformation). Ein Ausstellen oder Leeren der Pumpe ist nicht nötig.

Die Prometra-Pumpe kann bei 1,5 T untersucht werden. Während die Flowonix Prometra I Pumpe vor der MRT-Untersuchung völlig entleert werden muss, ist dies bei der Prometra II Pumpe nicht mehr nötig aufgrund eines eingebauten Sicherheitsventils, es sei denn, dass die Pumpe sowieso beinahe entleert ist (1 ml oder weniger), da dann die Sicherheitsklappe nicht aktiviert wird (Produktinformation).

Wesentlich häufiger sind Katheter-assoziierte Probleme (Abknicken, Mikrobrüche mit Leckagen, Dislokationen etc.) in 5-18 % der publizierten Serien (De Andres et al. 2013; Rauck et al. 2010; Raffaeli et al. 2008, Ellis et al. 2011).

4.5.2 Medikamenten-bedingte Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen der intrathekalen Opiate sind nicht zu unterschätzen. Neben den akuten Nebenwirkungen, unter denen die Atemdepression sicherlich die gefährlichste ist (Coffey et al. 2009), sind insbesondere endokrinologische Veränderungen im Langzeitverlauf zu erfassen und

zu behandeln (Abs et al. 2000, Katz 2009). Im Einzelnen werden folgende Häufigkeiten in einer Meta-Analyse (Williams 2000) aufgelistet:

- Übelkeit und Erbrechen 25 %
- Sedierung 17 %
- Harnretention 19 %
- Pruritus 17 %
- Myoklonien 18 %
- Atemdepression 3 %

Weitere erwähnte Nebenwirkungen sind:

- Amenorrhoe, Libidoverlust (Abs et al. 2000)
- Obstipation
- Ödeme (Aldrete et al. 2000; Ruan et al. 2008)
- Überdosierung
- Polyarthralgie
- Asthmaverstärkung
- Vermehrtes Schwitzen
- Inkontinenz

Ein Problem, das erst in den letzten Jahren vermehrt beschrieben wird, ist die Bildung eines Granuloms an der Katheterspitze, bestehend aus granulomatösen Zellen ohne Hinweise auf eine akute Infektion. Diese ist bei allen Substanzen (Morphin, Hydromorphon, Clonidin und Baclofen) beschrieben (Coffey und Burchiel 2002; Toombs et al. 2005; Duarte et al. 2012; Veizi et al. 2016; De Andrés et al. 2010), für Ziconotide (bislang) noch nicht.

Man nimmt als Ursache am ehesten eine langsame Flussrate und damit erhöhte Medikamentenkonzentration an der Katheterspitze an. Der Patient berichtet über eine nachlassende Wirkung der Analgesie und bei größeren Granulomen kann sich eine neurologische Symptomatik entwickeln. In Fällen einer sich entwickelnden neuen Parese würden wir nach Diagnosesicherung (MRT T1-gewichtet mit Gadolinium oder Myelographie) eine sofortige Operation empfehlen, obwohl in der Literatur konservative Therapieversuche mit Leeren der Pumpe und Befüllen mit einer Kochsalzlösung beschrieben wurden (Hoederath et al. 2010; Jourdain et al. 2009).

■ Nebenwirkungen Ziconotid

Für Ziconotid existiert kein Antidot. Allerdings sind tödliche Nebenwirkungen (wie z. B. die Atemdepression bei Opiaten nicht beschrieben). Ziconotid kann sofort, ohne Erzeugung von Entzugssymptomen, abgesetzt werden. Die

häufigsten Nebenwirkungen sind neurologisch-psychiatrischer Art und führen nicht selten zur Beendigung der Therapie oder Reduzierung der Dosis. Alle Nebenwirkungen waren reversibel nach entsprechender Dosisreduktion.

— Im Einzelnen:

- Übelkeit 31 %
- Erhöhung der Kreatinkinase (Ursache unklar!) 9 %

— Neurologisch:

- Verwirrung 43 %
- Ataxie 9 %
- Geschmacks- und Riechstörung 8 %
- Blasenstörungen 10 %
- Sprechstörung 14 % (Aphasie 12 %)

— Psychiatrisch:

- Halluzinationen 12 %
- Gedächtnisstörungen 8 %
- Angstzustände 9 %
- Delir 2 %
- Psychosen 1 %
- Manie 0,4 %

Insbesondere Psychosen können jedoch länger anhaltend sein und zur stationären Aufnahme in einer psychiatrischen Klinik führen. Deshalb sollte vor der Austestung mit Ziconotid eine psychologisch/psychiatrische Evaluation erfolgen (Thompson et al. 2006).

4.5.3 Bedienerbedingte Nebenwirkungen

Die Punktion des Auffüllseptums sollte nur mit den dafür vorgesehenen Auffüllsets erfolgen, um eine versehentliche Füllung über das Bolusseptum zu vermeiden. Im Falle einer versehentlichen Füllung über das Bolusseptum muss der Patient unverzüglich intensivmedizinisch behandelt werden. Man kann versuchen durch Liquoraspiration einen Teil des fehlinstillierten Medikaments wieder zu entfernen (alternativ Lumbalpunktion und Liquordrainage). Bei der intrathekalen Überdosierung steht mit Naloxon ein Antidot zur Verfügung, dass jedoch mehrmals gegeben werden muss, da die Halbwertszeit deutlich kürzer ist.

Wenn versehentlich die Pumpentasche gefüllt wird und die Flüssigkeit nicht wieder aspiriert werden kann, ist ebenfalls wegen drohender Über- oder Unterdosierung eine intensivmedizinische Behandlung dringend erforderlich.

Das Gleiche gilt für eine Über- oder Unterdosierung mit Baclofen; gerade eine Unterdosierung kann zu einem akuten Entzugssyndrom mit vegetativer Entgleisung führen. Ist die Unterdosierung nachgewiesen, kann hier eine Bolusgabe von Baclofen über den Sideport oder eine Lumbalpunktion extrem hilfreich sein.

Fazit für die Praxis

Die intrathekale Gabe von Analgetika ist eine sinnvolle Ergänzung zur systemischen Therapie bei Patienten mit Malignom-bedingten und nicht Malignom-bedingten Schmerzen. Außer bei Karzinomschmerzen sollte eine Testphase durchgeführt werden. Auch wenn der Eingriff keine eigentlichen chirurgischen Herausforderungen darstellt, sollte er streng aseptisch mit „Liebe zum Detail“ durchgeführt werden, um spätere Komplikationen zu verhindern. Die Befüllungen der Pumpen sollten von Ärzten oder unter ärztlicher Aufsicht erfolgen. Die Implantation und Behandlung von Patienten mit intrathekalen Pumpensystemen sollte nur von besonders geschulten Ärzten durchgeführt werden, die in der Lage sind Komplikationen zu erkennen und zu behandeln. Ziconotid ist eine sinnvolle Alternative zu Opioiden, v. a. bei jungen Patienten mit neuropathischen Schmerzen. Hier sollten die Patienten besonders darauf hingewiesen werden, dass die Titrationphase und optimale Dosisfindungsphase manchmal viel Geduld erfordert.

Literatur

- Abs R, Verhelst J, Maeyaert J, Van Buyten JP, Opsomer F, Adriaenssens H, Verlooy J, Van Havenbergh T, Smet M, Van Acker K (2000) Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2215–2222
- Aldrete JA, Couto da Silva JM (2000) Leg edema from intrathecal opiate infusions. *Eur J Pain* 4:361–365
- Anderson VC, Burchiel KJ (1999) A prospective study of long-term morphine in the management of chronic nonmalignant pain. *Neurosurgery* 44:289–300
- Atli A, Theodore BR, Turk DC, Loeser JD (2010) Intrathecal opioid therapy for chronic nonmalignant pain: a retrospective cohort study with 3-year follow-up. *Pain Med* 11:1010–1016
- Behar M, Ohlswang D, Magora F, Davidson JT (1979) Epidural morphine in treatment of pain. *Lancet* 1:527–529
- Bellinghieri F, Bova G, Quattrone D, Berti M (2009) Utilizzo di ziconotide intratecale nel paziente con dolore oncologico. 3. *Nuove Prospettive in Terapia* 3: 1–14
- Berg A, Barsa J, Deer T, Dunbar E, Dwarakanath G, Padda G, Rauck R, Rosen S (2009) Efficacy of morphine sulfate infusion via the Promethra® Intrathecal Infusion pump. A prospective multicenter evaluation. *Pain Pract* 9: (suppl 1) 159
- Bruel BM, Burton AW (2016) Intrathecal Therapy for Cancer-Related Pain. *Pain Med* 17:2404–2421
- Coffey RJ, Burchiel K (2002) Inflammatory mass lesions associated with intrathecal drug infusion catheters: report and observations on 41 patients. *Neurosurgery* 50:78–86
- Coffey RJ, Owens ML, Broste SK, Dubois MY, Ferrante FM, Schultz DM, Stearns LJ, Turner MS (2009) Mortality associated with implantation and management of intrathecal opioid drug infusion systems to treat non-cancer pain. *Anesthesiology* 111:881–891
- Cousins MJ, Mather LE (1984) Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology* 61:276–310
- De Andrés J, Tatay Vivó J, Palmisani S, Villanueva Pérez VL, Mínguez A (2010) Intrathecal granuloma formation in a patient receiving long-term spinal infusion of tramadol. *Pain Med* 11:1059–1062
- De Andres J, Asensio-Samper JM, Fabregat-Cid G (2013) Advances in intrathecal drug delivery. *Curr Opin Anaesthesiol* 26:594–599
- Deer T, Winkelmüller W, Erdine S, Bedder M, Burchiel K (2002) Intrathecal therapy for cancer and nonmalignant pain: patient selection and patient management. *Neuromodulation* 2: 55–66
- Deer TR, Prager J, Levy R, Burton A, Buckser E, Caraway D, Cousins M, deAndres J, Diwan S, Erdek M, Grigsby E, Huntoon M, Jacobs M, Kim P, Kumar K, Leong M, Liem L, McDowell G, Panchal SJ, Rauck R, Saulino M, Staats P, Stanton-Hicks M, Stearns L, Sitzman BT, Wallace M, Willis KD, Witt W, Yaksh T, Mekhail N (2012a) Recommendations on Trialing for intrathecal (intraspinale) drug delivery: Report of an interdisciplinary expert panel. *Neuromodulation* 15:420–435
- Deer TR, Prager J, Levy R, Rathmell J, Buchser E, Burton A, Caraway D, deAndres J, Diwan S, Erdek M, Grigsby E, Huntoon M, Jacobs MS, Kim P, Kumar K, Leong M, Liem L, McDowell GC, Panchal S, Rauck R, Saulino M, Sitzman BT, Staats P, Stanton-Hicks M, M, Stearns L, Wallace M, Willis KD, Witt W, Yaksh T, Mekhail N (2012b) Polyanalgesic consensus Conference 2012: Recommendations for the management of pain by intrathecal (intraspinale) drug delivery. Report of an interdisciplinary expert panel. *Neuromodulation* 15: 436–466
- Deer Tr, Levy R, Prager J, Buchser E, Burton A, Caraway D, deAndres J, Diwan S, Erdek M, Grigsby E, Huntoon M, Jacobs MS, Kim P, Kumar K, Leong M, Liem L, McDowell GC, Panchal S, Rauck R, Saulino M, Sitzman BT, Staats P, Stanton-Hicks M, M, Stearns L, Wallace M, Willis KD, Witt W, Yaksh T, Mekhail N (2012) Polyanalgesic consensus Conference 2012: Recommendations to reduce morbidity and mortality in intrathecal drug delivery in the treatment of chronic pain. *Neuromodulation* 15: 467–482
- Deer TR, Prager J, Levy R, Rathmell J, Buchser E, Burton A, Caraway D, deAndres J, Diwan S, Erdek M, Grigsby E, Huntoon M, Jacobs MS, Kim P, Kumar K, Leong M, Liem L, McDowell GC, Panchal S, Rauck R, Saulino M, Sitzman BT, Staats P, Stanton-Hicks M, M, Stearns L, Wallace M, Willis KD, Witt W, Yaksh T, Mekhail N (2012d) Polyanalgesic

- consensus Conference 2012: Consensus on diagnosis, detection and treatment of catheter tip granulomas (inflammatory masses). *Neuromodulation* 15: 483–496
- Dupoiron D, Bore F, Lefebvre-Kuntz D, Brenet O, Debouromont S, Dixmieras F, Buisset N, Lebrec N, Monnin D (2012) Ziconotide adverse events in patients with cancer pain: a multicenter observational study of a slow titration, multidrug protocol. *Pain Physician* 15: 395–403
- Duarte RV, Raphael JH, Southall JL, Baker C, Ashford RL (2012) Intrathecal granuloma formation as result of opioid delivery: systematic literature review of case reports and analysis against a control group. *Clin Neurol Neurosurg* 114: 577–584
- Ellis JA, Leung R, Winfree CJ (2011) Spinal infusion pump-catheter leak detected by high-resolution 3D computed tomography. *J Neurosurg Spine* 15: 555–557
- Follet KA, Burchiel K, Deer T, DuPen S, Prager J, Turner MS, Coffey RJ (2003) Prevention of intrathecal drug delivery catheter-related complications. *Neuromodulation* 6: 32–41
- Hoederath P, Gautschi OP, Land M, Hildebrandt G, Fournier JY (2010) Formation of two consecutive intrathecal catheter tip granulomas within nine months. *Cen Eur Neurosurg* 71: 39–42
- Jourdain V, Cantin L, Prud'Homme M, Fournier-Gosselin M (2009) Intrathecal morphine therapy-related granulomas: faster to grow than thought. *Neuromodulation* 12: 164–168
- Katz N (2009) The impact of opioids on the endocrine system. *Clin J Pain* 15: 170–175
- Kongkam P, Wagner DL, Sherman S, Fogel EL, Whittaker SC, Watkins JL, McHenry L, Lehman GA (2009) Intrathecal narcotic infusion pumps for intractable pain of chronic pancreatitis: a pilot series. *Am J Gastroenterol* 104: 1249–1255
- Krames E (1993) Intrathecal infusional therapies for intractable pain: patient management guidelines. *J Pain Symptom Manage* 8: 451–453
- Lou L, Orbegozo M, King CL (2001) Rationale und technique for single and multiple drug combinations in long-term intrathecal infusions. *Pain Pract* 1: 68–78
- Meinck HM, Tronnier V, Rieke K, Wirtz CR, Flügel D, Schwab S (1994) Intrathecal baclofen treatment for stiff-man syndrome: pump failure may be fatal. *Neurology* 44: 2209–2210
- Moens M, De Smedt A, Brouns R (2011) Opioid withdrawal due to Twiddler syndrome. *Neurology* 77: 86
- Mohammed SI, Eldabe S, Simpson KH, Brookes M, Madzinga G, Gulve A, Baranidharan G, Radford H, Crowther T, Buchser E, Perruchoud C, Batterham AM (2013) Bolus intrathecal injection of ziconotide (Prialt) to evaluate the option of continuous administration via an implanted intrathecal drug delivery (ITDD) system: a pilot study. *Neuromodulation* 16: 576–582
- Müller H, Zierski J, Penn RD (1988) Local-Spinal Therapy of Spasticity. Springer Verlag, Berlin
- Prager J, Deer T, Levy R, Bruel B, Buchser E, Caraway D, Cousins M, Jacobs M, McGlothlen G, Rauck R, Staats P, Stearns L (2014) Best practices for intrathecal drug delivery. *Neuromodulation* 17: 34–372
- Raffaelli W, Righetti D, Caminiti A, Ingardia A, Balestri M, Pambianco L, Fanelli G, Facondini F, Pantazopoulos P (2008) Implantable intrathecal pumps for the treatment of noncancer chronic pain in elderly population: drug dose and clinical efficacy. *Neuromodulation* 11: 33–39
- Raffaelli W, Sarti D, DeMartini L, Sotgiu A, Bonezzi C, the Italian Ziconotide group (2011) Italian Registry on long-term intrathecal ziconotide treatment. *Pain Physician* 14: 15–24
- Rauck R, Wallace MS, Leong MS et al (2006) A randomized, double-blind, placebo-controlled study of intrathecal ziconotide in adults with severe chronic pain. *J Pain Symptom Manage* 31: 393–406
- Rauck R, Deer T, Rosen S, Padda G, Barsa J, Dunbar E, Dwarkanath G (2010) Accuracy and efficacy of intrathecal administration of morphine sulfate for treatment of intractable pain using the Prometra(®) Programmable Pump. *Neuromodulation* 13: 102–108
- Ruan X, Tadia R, Liu H, Couch JP, Lee JK (2008) Edema caused by continuous epidural hydromorphone infusion: a case report and review of the literature. *J Opioid Manag* 4: 255–259
- Shaladi A, Saltari MR, Piva B, Crestani F, Tartari S, Pinato P, Micheletto G, Dall'Ara R (2007) Continuous intrathecal morphine infusion in patients with vertebral fractures due to osteoporosis. *Clin J Pain* 23: 511–517
- Smith TJ, Staats PS, Deer T, Stearns LJ, Rauck RL, Bootz-Marx RL, Buchser E, Català E, Bryce DA, Coyne PJ, Pool E, Implantable Drug Delivery Systems Study Group (2002) Randomized clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: impact on pain, drug related toxicity and survival. *J Clin Oncol* 20: 4040–4049
- Staats PS, Yearwood T, Charapata SG, Presley RW, Wallace MS, Bypas-Smith M, Fisher R, Bryce DA, Mangieri EA, Luther RA, Mayo M, McGuire D, Ellis D (2003) Intrathecal ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS. *JAMA* 291: 63–70
- Thompson JC, Dunbar E, Laye RR (2006) Treatment challenges and complications with ziconotide monotherapy in established pump patients. *Pain Physician* 9: 147–152
- Toombs JD, Follett KA, Rosenquist RW, Benton LM (2005) Intrathecal catheter tip inflammatory mass: a failure of clonidine to protect. *Anesthesiology* 102: 687–690
- Tronnier V, Hofacker W, Ilias W, Kleinmann B, Koulousakis A, Kress HG, Likar P, Lux EA, Müller-Schwefe G, Schütze G, Überall M (2010) Empfehlungen zum klinischen Einsatz von Ziconotid zur intrathekalen Therapie chronischer Schmerzen. *Münch Med Wschr* 152: 3–6
- Veizi IE, Hayek SM, Hanes M, Galica R, Katta S, Yaksh T (2016) Primary Hydromorphone-Related Intrathecal Catheter Tip Granulomas: Is There a Role for Dose and Concentration? *Neuromodulation* 19: 760–769
- Wallace MS, Kosek PS, Staats P, Fisher R, Schultz DM, Leong M (2008) Phase II, open-label, multicenter study of combined intrathecal morphine and ziconotide: addition of ziconotide in patients receiving intrathecal morphine for severe chronic pain. *Pain Med* 9: 271–281

- Wang JK, Nauss LA, Thomas JE (1979) Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 50:149–150
- Webster LR, Fakata FL, Charapata S, Fisher R, Minehart M (2008) Open-label multicenter study of combined intrathecal morphine and ziconotide: addition of morphine in patients receiving intrathecal ziconotide for severe chronic pain. *Pain Med* 9:282–290
- Williams JE, Louw G, Towler G (2000) Intrathecal pumps for giving opioids in chronic pain: a systematic review. *Health Technol Assess* 4: (32)
- Winkelmüller M, Winkelmüller W (1996) Long-term effect of continuous intrathecal opioid treatment in chronic pain of non-malignant etiology. *J Neurosurg* 85:458–467

Chirurgische Therapie von Gesichtsschmerzen

- 5.1 Klassifikation der Kopf- und Gesichtsschmerzen – 174**
- 5.2 Trigemineuralgie – 176**
 - 5.2.1 Grundlagen – Definition, Epidemiologie, Anatomie und Pathophysiologie – 176
 - 5.2.2 Diagnostik – 178
 - 5.2.3 Medikamentöse Therapie der Trigemineuralgie – 179
 - 5.2.4 Geschichte der interventionellen und chirurgischen Behandlung der Trigemineuralgie – 180
 - 5.2.5 Historische Therapien der Trigemineuralgie – 185
 - 5.2.6 Selektive Thermokoagulation nach Sweet – 195
 - 5.2.7 Die Ballonkompression des Ganglion Gasseri – 200
 - 5.2.8 Radiochirurgie – 202
 - 5.2.9 Mikrovaskuläre Dekompression (MVD) – 206
 - 5.2.10 Bewertung der chirurgischen Therapien der Trigemineuralgie – 210
- 5.3 Glossopharyngeusneuralgie – 210**
 - 5.3.1 Perkutane Thermorhizotomie – 211
 - 5.3.2 Mikrovaskuläre Dekompression – 211
- 5.4 Trigemineuropathie und Anaesthesia dolorosa – 211**
 - 5.4.1 Medikamentöse Therapie – 212
 - 5.4.2 Periphere Nerven-Feld-Stimulation (PFNS) – 212
 - 5.4.3 Trigeminestimulation – 212
 - 5.4.4 Tiefenhirnstimulation (DBS) – 215
 - 5.4.5 Motorkortex-Stimulation – 215
- 5.5 Persistierender idiopathischer Gesichtsschmerz (PIFP – persistent idiopathic facial pain) – 215**
 - Literatur – 217**

Die Voraussetzung für eine erfolgreiche medikamentöse oder chirurgische Therapie von Kopf- und Gesichtsschmerzen ist die korrekte Diagnosestellung bei Kenntnis von Differenzialdiagnosen oder Mischformen. Ganz entscheidend ist, dem leidenden Patienten nicht durch falsch indizierte oder falsch gewählte chirurgische Eingriffe noch mehr Schmerzen zuzufügen. Jedem Neurochirurgen sind diejenigen Patienten zu Genüge bekannt, bei denen ganze Serien von Zähnen gezogen wurden, bevor eine Trigemineuralgie diagnostiziert wurde oder bei denen nach peripheren chirurgischen Verfahren mit konsekutiven neuropathischen Schmerzen durch zusätzliche neuroläsionelle Verfahren Phantomschmerzen im Gesicht, die sogenannte Anaesthesia dolorosa, erzeugt wurden.

5.1 Klassifikation der Kopf- und Gesichtsschmerzen

In der folgenden ► Übersicht soll die Klassifikation der International Headache Society (3. Auflage) vorgestellt werden. Die für eine chirurgische Therapie infrage kommenden Kopfschmerzformen sind fett hervorgehoben.

IHS-Klassifikation (ICHD-HH) (nach Olesen 2013, teilweise gekürzt bei nicht schmerzchirurgisch relevanten Untereinteilungen)

Teil 1

Primäre Kopfschmerzerkrankungen

- 1. Migräne
 - 1.1 Migräne ohne Aura
 - 1.2 Migräne mit Aura
 - 1.2.1 Typische Aura mit Migränekopfschmerz
 - 1.2.2 Migräne mit Hirnstammaura
 - 1.2.3 Hemiplegische Migräne
 - 1.2.4 Retinale Migräne
 - **1.3 Chronische Migräne**
 - 1.4 Migränekomplikationen
 - 1.4.1 Status migränosus
 - 1.4.2 Persistierende Aura ohne Infarkt
 - 1.4.3 Migräne bedingter Infarkt
 - 1.4.4 Migräne aura-getriggert Anfall
 - 1.5 Wahrscheinliche Migräne
 - 1.5.1 Wahrscheinliche Migräne ohne Aura

- 1.5.2 Wahrscheinliche Migräne mit Aura
- 1.6 Periodische Syndrome, die im Allgemeinen Vorläufer einer Migräne sind
 - 1.6.1 Wiederholte gastrointestinale Symptome (abdominelle Migräne, zykl. Erbrechen)
 - 1.6.2 Gutartiger paroxysmaler Schwindel
 - 1.6.3 Benigner paroxysmaler Torticollis
- 2. Kopfschmerz vom Spannungstyp
 - 2.1 Seltener episodischer Spannungskopfschmerz
 - 2.2 Häufiger episodischer Spannungskopfschmerz
 - **2.3 Chronischer Spannungskopfschmerz**
 - **2.3.1 Chronischer Spannungskopfschmerz mit perikranialer Druckschmerzhaftigkeit**
 - **2.3.2 Chronischer Spannungskopfschmerz ohne perikraniale Druckschmerzhaftigkeit**
 - 2.4 Wahrscheinlicher Spannungskopfschmerz
 - 2.4.1 Wahrscheinlicher seltener episodischer Spannungskopfschmerz
 - 2.4.2 Wahrscheinlicher häufiger episodischer Spannungskopfschmerz
 - 2.4.3 Wahrscheinlicher chronischer Spannungskopfschmerz
- 3. Trigeminoautonome Kopfschmerzen (TACs)
 - 3.1 Cluster Kopfschmerz
 - 3.1.1 Episodischer Cluster Kopfschmerz
 - **3.1.2 Chronischer Cluster Kopfschmerz**
 - 3.2 Paroxysmale Hemicranie
 - 3.2.1 Episodische paroxysmale Hemicranie
 - **3.2.2 Chronische paroxysmale Hemicranie**
 - 3.3 Kurz andauernde unilaterale Kopfschmerzattacken
 - 3.3.1 Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing (SUNCT)
 - 3.3.1.1 Episodische SUNCT
 - **3.3.1.2 Chronische SUNCT**

- 3.3.2 Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms (SUNA)
- 3.3.2.1 *Episodische SUNA*
- **3.3.2.2 Chronische SUNA**
- **3.4 Hemicrania continua**
- 3.5 Wahrscheinliche trigeminoautonome Kopfschmerzen
 - 3.5.1 Wahrscheinlicher Cluster Kopfschmerz
 - 3.5.2 Wahrscheinliche Paroxysmale Hemicranie
 - 3.5.3 Wahrscheinliche SUNCT oder SUNA
 - 3.5.4 Wahrscheinliche Hemicrania continua
- 4. Andere Primäre Kopfschmerzs syndrome (nicht weiter aufgeführt, da keine schmerzchirurgische Therapie)
- 5. Kopfschmerzen verursacht durch Kopf- oder Nackentrauma
 - 5.1 Akuter Kopfschmerz verursacht durch eine Kopfverletzung
 - **5.2 Dauerhafter Kopfschmerz verursacht durch eine Kopfverletzung**
 - 5.3 Akute Kopfschmerzen durch Schleudertrauma
 - 5.4 Dauerhafter Kopfschmerz durch Schleudertrauma
 - 5.5 Akuter Kopfschmerz nach Kraniotomie
 - 5.6 Chronischer Kopfschmerz nach Kraniotomie
- 6. Kopfschmerzen durch vaskuläre Erkrankungen des Kopfes oder Halses
 - 6.1 Kopfschmerzen durch Schlaganfall oder TIA
 - 6.2 Kopfschmerzen durch nicht traumatische intrazerebrale Blutung
 - 6.3 Kopfschmerzen durch nicht rupturierte AVM
 - 6.4 Kopfschmerzen durch Arteritis
 - 6.5 Kopfschmerzen durch Erkrankungen der Art. Carotis oder vertebralis
 - 6.6 Kopfschmerzen durch Zerebralvenenthrombose
 - 6.7 Kopfschmerzen durch andere Erkrankung intrakranieller Arterien
 - 6.8 Kopfschmerzen durch genetische Vaskulopathie
- 6.9 Kopfschmerzen durch Hypophysenapoplex
- 7. Kopfschmerzen verursacht durch nicht-vaskuläre intrakranielle Erkrankungen
 - 7.1 Kopfschmerzen durch erhöhten Liquordruck
 - 7.2 Kopfschmerzen durch Liquorunterdruck
 - 7.3 Kopfschmerzen durch nicht-infektiöse entzündliche Erkrankungen
 - 7.4 Kopfschmerzen durch intrakranielle Tumoren
 - 7.5 Kopfschmerzen durch intrathekale Injektion
 - 7.6 Kopfschmerzen durch epileptische Anfälle
 - 7.7 Kopfschmerzen durch Chiari-I-Malformation
 - 7.8 Kopfschmerzen durch andere nicht-vaskuläre Erkrankungen
- 8. Kopfschmerzen durch Substanzen oder ihren Entzug
 - 8.1 Kopfschmerz durch Einnahme oder Exposition bestimmter Substanzen
 - 8.2 Kopfschmerz durch Medikamenten Übereinnahme
 - 8.3 Kopfschmerz durch Substanzentwöhnung
- 9. Kopfschmerzen durch infektiöse Erkrankungen
 - 9.1 Kopfschmerz durch intrakranielle Infektion
 - 9.2 Kopfschmerz durch systemische Entzündung
- 10. Kopfschmerzen durch gestörte Homeostase
 - 10.1 Kopfschmerz durch Hypoxie oder Hyperkapnie
 - 10.2 Dialyse Kopfschmerz
 - 10.3 Kopfschmerz durch Hypertonus
 - 10.4 Kopfschmerz durch Hypothyroidismus
 - 10.5 Kopfschmerz durch Fasten
 - 10.6 Kardialer Kopfschmerz
 - 10.7 Kopfschmerzen durch andere homeostatische Erkrankungen
- 11. Kopfschmerzen oder Gesichtsschmerz durch Erkrankungen der Schädels, Halses, Augen, Ohren, Sinus, Zähne, Mund oder anderen Gesichts- oder Halsstrukturen

- 11.1 Kopfschmerzen durch Erkrankungen des Schädelsknochens
- 11.2 Kopfschmerzen durch Erkrankungen des Nackens
- **11.2.1 Zervikogener Kopfschmerz**
- 11.3 Kopfschmerzen durch Erkrankungen des Auges
- 11.4 Kopfschmerzen durch Erkrankungen der Ohren
- 11.5 Kopfschmerzen durch Erkrankungen der Nase oder Nasennebenhöhlen
- 11.6 Kopfschmerzen durch Erkrankungen der Zähne oder des Kiefers
- 11.7 Kopfschmerzen durch temporo-mandibuläre Dysfunktion (TMD)
- 11.8 Kopf- oder Gesichtsschmerzen bei Entzündungen des Ligamentum stylohyoideus
- 11.9 Kopf- oder Gesichtsschmerzen durch andere Erkrankungen der Schädels, Hals, Augen, Nase, Sinus, Zähne, Mund oder anderen Strukturen von Kopf und Hals
- **12. Kopfschmerzen durch psychiatrische Erkrankungen**
 - 12.1 Kopfschmerz durch somatoforme Störung
 - 12.2 Kopfschmerz durch psychotische Störung
- **13. Schmerzhaftes kraniales Neuralgie und andere Gesichtsschmerzen**
 - **13.1 Trigeminusneuralgie**
 - **13.1.1 Klassische Trigeminusneuralgie**
 - **13.1.1.1 Klassische Trigeminusneuralgie, rein paroxysmal**
 - **13.1.1.2 Klassische Trigeminusneuralgie mit persistierenden Dauerschmerzen**
 - **13.1.2 Schmerzhaftes Trigeminusneuropathie**
 - **13.1.2.1 Schmerzhaftes Trigeminusneuropathie durch akuten Herpes zoster**
 - **13.1.2.2 Postzosterische Trigeminusneuropathie**
 - **13.1.2.3 Schmerzhaftes posttraumatische Trigeminusneuropathie**
 - **13.1.2.4 Schmerzhaftes Trigeminusneuropathie durch Multiple Sklerose**

- **13.1.2.5 Schmerzhaftes Trigeminusneuropathie durch intrakranielle Raumforderung**
- **13.1.2.6 Schmerzhaftes Trigeminusneuropathie durch andere Erkrankungen**
- **13.2 Glossopharyngeus Neuralgie**
- **13.3 Nervus intermedius Neuralgie**
 - **13.3.1 Klassische Nervus intermedius Neuralgie**
 - **13.3.2 Nervus intermedius Neuropathie durch Herpes zoster**
- **13.4 Okzipitalneuralgie**
- 13.5 Opticusneuritis
- 13.6 Kopfschmerz durch ischämische Oculomotoriuslähmung
- 13.7 Tolosa-Hunt Syndrom
- 13.8 Paratrigeminales Oculosympathisches (Raeders) Syndrom
- 13.9 Schmerzhaftes Ophthalmoplegie
- 13.10 Burning mouth syndrome (BMS)
- 13.11 Persistent idiopathic facial pain (PIFP)
- **13.12 Zentraler neuropathischer Schmerz**
 - **13.12.1 Zentraler neuropathischer Schmerz durch multiple Sklerose**
 - **13.12.2 Central post-stroke pain (CPSP)**
- **14. Andere Kopfschmerzkrankungen**

5.2 Trigeminusneuralgie

5.2.1 Grundlagen – Definition, Epidemiologie, Anatomie und Pathophysiologie

Definition

Die Trigeminusneuralgie ist gekennzeichnet durch heftigste, blitzartig auftretende Schmerzen in einem oder mehreren Ästen des N. trigeminus. Sie ist typischerweise einseitig und überschreitet das Innervationsgebiet des N. trigeminus nicht. Die Attacken können initial Sekunden bis wenige Minuten andauern. Auslösend sind sogenannte nicht schmerzhaftes Triggermechanismen, wie Mundöffnung, Kauen, Gähnen, Sprechen oder nicht schmerzhaftes Berührungseize durch Luftzug, Rasieren oder ähnliches. Zwischen den Attacken

liegen schmerzfreie Intervalle. Es gibt gelegentlich auch monatelange Spontanremissionen der Erkrankung.

Die Trigeminalneuralgie tritt typischerweise nicht nachts auf, sie weckt die Patientin nicht aus dem Schlaf. Durch Medikamenteneinnahme können sich der Schmerzcharakter und die Attackendauer nach Jahren ändern.

Andere Ursachen für die Schmerzen müssen ausgeschlossen werden. Die neurologische Untersuchung ist im Wesentlichen unauffällig (nach jahrelang bestehender Erkrankung können im Triggerareal diskrete sensible Ausfälle bestehen) (Zakreswka 1995).

Epidemiologie

Die altersjustierte Inzidenz für die US-Bevölkerung zeigte 1980 eine Inzidenz von 5,9 Frauen/100.000 und 3,4 Männern/100.000. Die Inzidenz steigt mit dem Alter und ist für Frauen in jedem Alter höher. Bei Männern über 80 Jahre beträgt sie 45,2/100.000 (Katusic et al. 1990).

Anatomie und Pathophysiologie

Die Anatomie des Ganglions und der Wurzel wird in den Abschnitten zur selektiven Thermoakoagulation und mikrovaskulären Dekompression näher beschrieben.

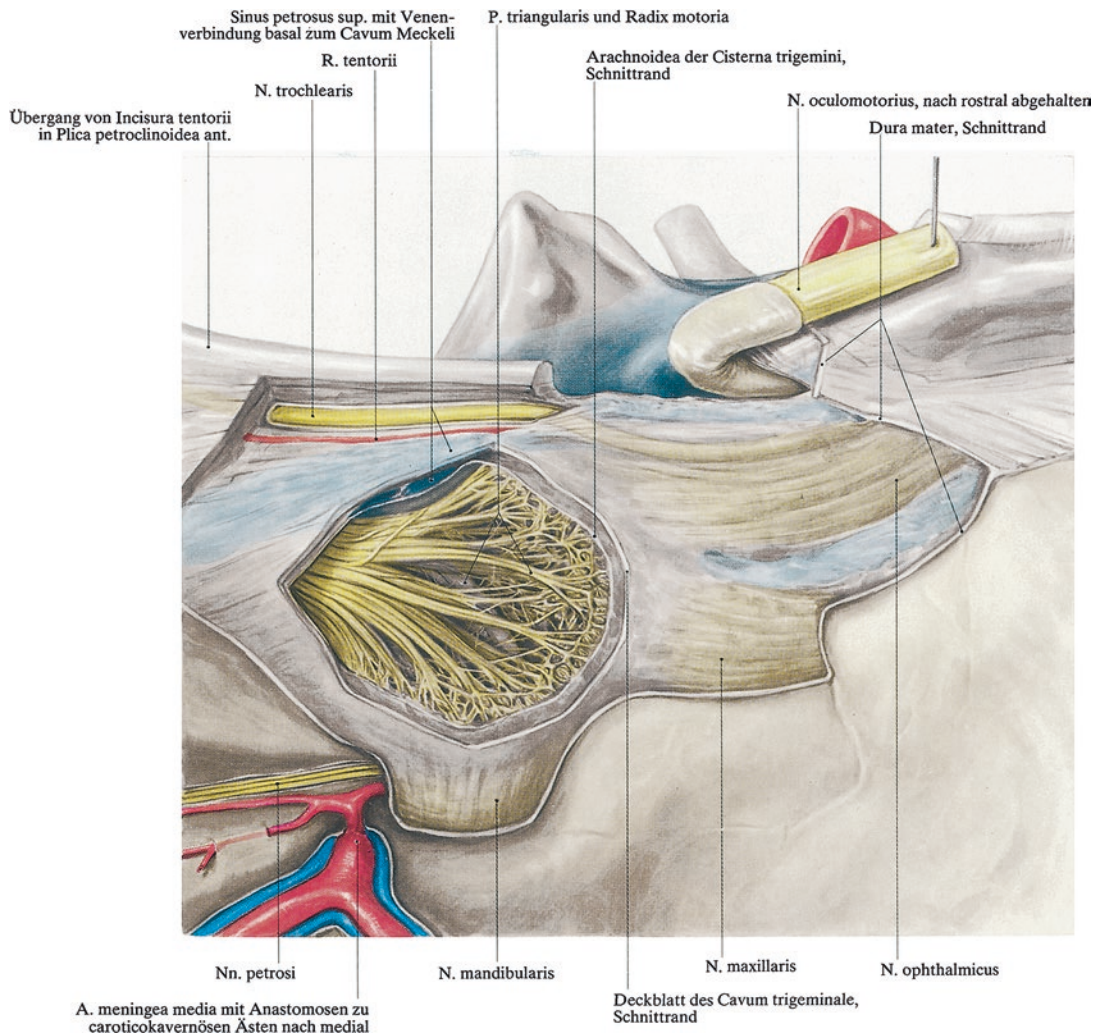
Die Ursache der „idiopathischen“ Trigeminalneuralgie ist bislang nicht völlig geklärt. Allgemein anerkannt ist das Konzept eines neurovaskulären Konflikts durch ein Hirnstamm-nahes, die Nervenwurzel komprimierendes Gefäß im Bereich der Übergangszone von zentralem zu peripherem Myelin der Trigeminalfasern (Oberheimer-Redlich-Zone) (Peker et al. 2006). Es gibt aber auch klinisch eindeutige Trigeminalneuralgien, bei denen ein solcher Konflikt nicht nachgewiesen werden kann. In diesen Fällen werden anatomische Varianten, wie unterschiedlich große hintere Schädelgruben (Kanpolat et al. 2007; Müller und Levy 1963), unterschiedlich große Zisternen (Rasche et al. 2006) und intraneurale Veränderungen des Nerven oder der Wurzeintrittszone, für die Schmerzinitiierung verantwortlich gemacht (■ Abb. 5.1).

Patienten mit multipler Sklerose haben ein höheres Risiko an einer Trigeminalneuralgie zu erkranken. So entwickeln 4 % der Patienten mit multipler Sklerose im Laufe ihrer Erkrankung eine Trigeminalneuralgie (Moulin 1998). Andererseits findet sich bei 2,4 % der Patienten mit

Trigeminalneuralgie eine multiple Sklerose (Crooks und Miles 1996; Jensen et al. 1982). Oftmals lässt sich in der Kernspintomographie ein Entmarkungsherd in der Wurzeintrittszone im Bereich der Brücke nachweisen. Dieser ähnelt der Demyelinisierung, nämlich nebeneinander liegender Axone ohne Gliainterposition. Dies wird für die ektopische spontane Aktivierung der Neurone verantwortlich gemacht (Love et al. 2001; Hilton et al. 1994), wie sie bei Patienten mit einem neurovaskulären Konflikt beschrieben wurde. Eine Hypertonie ist ebenfalls ein Risikofaktor (Katusic et al. 1990), der für Frauen nachgewiesen ist und bei Männern tendenziell besteht.

Die heute gültigen Hypothesen für die Entstehung schmerzhafter Impulse durch nicht schmerzhafte Triggermechanismen beruhen auf frühen anatomischen mikroskopischen Untersuchungen von Kerr und Beaver in den 60er-Jahren (Beaver 1967; Kerr und Miller 1966), die bereits Abnormalitäten in der Myelinscheide, insbesondere im Bereich der Wurzeintrittszone, beschrieben. Heute geht man von einer ektopischen spontanen neuronalen Hyperaktivität im Bereich des Ganglions, der Wurzeintrittszone und einer zentral bedingten Hyperaktivität im Hirnstamm aus (Möller 1991; Rappaport und Devor 1994; King 1967; Fromm et al. 1981, 1984). Experimentell konnte gezeigt werden, dass ektopische Impulse durch demyelinisierende Axone ausgelöst werden können (Smith und McDonald 1980, 1982). Bereits geringe Deformierungen dieser Axone, z. B. durch arterielle Pulsationen können diese Aktivität auslösen. Insbesondere ein sogenannter ephaptischer Crosstalk zwischen myelinisierten Fasern für Berührungsempfindungen und schmerzleitenden nicht myelinisierten Fasern erklärt die Auslösung „epileptischer“ Schmerzattacken durch nicht-schmerzhafte Triggermechanismen (Gardner 1966; Amir und Devor 1992; Devor et al. 2002) und erklärt auch die gute Wirksamkeit von Membranstabilisatoren wie Carbamazepin.

Der sofortige Erfolg der mikrovaskulären Dekompression (bevor eine Remyelinisierung eintritt) ist durch die Beseitigung des deformierenden „Agens“ ebenfalls erklärt. Die Hypothese, dass die Schmerzeseitigung durch das operative Trauma auftritt, ist durch die Tatsache widerlegt, dass Patienten ohne postoperative Hypästhesie sogar eine längere Schmerzfreiheit erzielen (Burchiel und Slavin, 2000; Tronnier et al. 2001). Eine langbestehende, nicht ausreichend behandelte Trigeminalneuralgie kann sich allerdings zu



■ Abb. 5.1 Intraneurale Verbindungen zwischen den einzelnen Trigeminasästen. Aus Lanz-Wachsmuth 2003

einer atypischen Neuralgie entwickeln, bei der zwischen den Schmerzattacken ein Dauerschmerz besteht (Watson 2007) und die sich dann deutlich schlechter behandeln lässt (Tyler-Kabara et al. 2002). Eine mögliche Ursache ist eine zentrale Sensibilisierung (Obermann et al. 2007); dies spricht eindeutig für eine frühzeitige suffiziente medikamentöse und/oder chirurgische Therapie.

Von einer **symptomatischen Neuralgie** spricht man, wenn die Kompression durch Tumoren, wie Meningeome, Vestibularisschwannome, Epidermoide (Shulev et al. 2011) oder andere Ursachen wie eine arteriovenöse Malformation (Ito et al. 1996), ein Cavernom (Cenzato et al. 2010), persistierende primitive Trigeminasarterien (Conforti et al. 2012) oder sogar kontralaterale raumfordernde Prozesse entsteht (Haddad und Taha 1990).

Auch bei Patienten mit einer symptomatischen Neuralgie finden sich die gleichen strukturellen Veränderungen mit Axonverlust und Demyelinisierung wie bei der idiopathischen Neuralgie (Lagares et al. 2010).

5.2.2 Diagnostik

Bildgebung bei Trigeminasneuralgie

Vor der symptomatischen Schmerztherapie müssen behandelbare Ursachen für eine Trigeminasneuralgie aus den Fachgebieten der Neurologie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde oder Kieferchirurgie ausgeschlossen werden (Tronnier et al. 1990; Rasmussen et al. 1986). Ein MRT zum Ausschluss einer symptomatischen Neuralgie ist vor Beginn

der Schmerztherapie immer erforderlich. Durch die verbesserte Auflösung des MRTs gelingt heute in fast jedem Fall der Nachweis oder Ausschluss eines neurovaskulären Konflikts (Nagaseki et al. 1992; Chang et al. 1999; Jawahar et al. 2001; Fukuda et al. 2003; Miller et al. 2009; Leal et al. 2010, 2011).

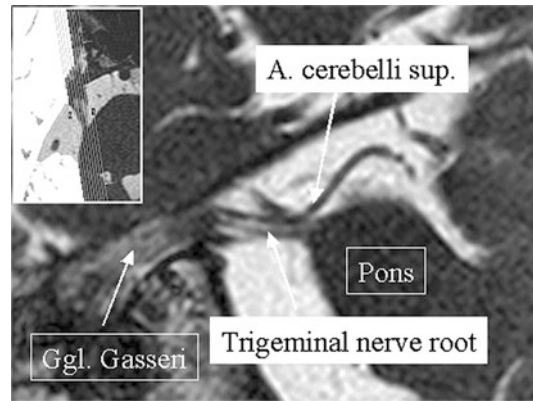
Folgende Sequenzen werden zum Ausschluss oder Nachweis eines neurovaskulären Konflikts empfohlen (Philips MRT):

1. 3D-DRIVE Sequenz mit folgenden Parametern: 11,28/5,64 (Repetitionszeit in ms/echo time in ms), 50° flip angle, 512×512 Matrix, Field of View 153×170 mm, 24 mm slab thickness, 60 sections, und eine Bandbreite von 130 Hz pro Pixel; dies ergibt eine Schichtdicke von 0,5 mm und eine Voxelgröße von 0,125 mm³ (0,5×0,5×0,5 mm³) und einer Akquisitionszeit von 297 sec (vergleichbare Sequenzen bei GE: FRFSE und bei Siemens: RESTORE)
2. 3D-TOF (time of flight)-MRA Sequenz mit folgenden Parametern: 33/2,4 repetition time in ms/echo time in ms), 25° flip angle, 512×512 Matrix, Field of View 250 mm, 1-mm-Schichtdicke, eine Voxelgröße von 0,5×0,5×1 (0,25 mm³) und einer Aquisitionszeit von 451 sec
3. 3D-T1-gewichtete Sequenz mit KM mit folgenden Parametern: 6,6/2,4 (repetition time in ms/echo time in ms), 50° flip angle, 512×512 Matrix, Field of View 170×187 mm, 120 Schichten, 0,5 mm Schichtdicke, die Voxels von 0,5×0,5×0,5 (0,125 mm³) und einer Akquisitionszeit von 258 sec

Die Sensitivität für den Nachweis eines Konflikts liegt bei 96 %, die Spezifität bei 100 % (Leal et al. 2010, 2011).

Eine CISS-Sequenz (T2-True-FISP; Siemens; FIESTA-C: GE) und Schichtung parallel zu Nerven kann die Kompression gut darstellen (Yoshino et al. 2003, Rasche et al. 2004; ■ Abb. 5.2).

Basierend auf der Hypothese der fokalen Demyelinisierung versucht man inzwischen auch die Integrität der Nervenfasern mit DTI (Herweh et al. 2007; Leal et al. 2011) bzw. eine Unterbrechung auf der betroffenen Seite nachzuweisen. Hierbei zeigt sich, dass bei Trigeminalneuralgie der Nervendurchmesser und das Volumen auf der betroffenen Seite geringer ist als auf der gesunden Seite und sich dieser Effekt nach der chirurgischen Dekompression wieder erholen kann.



■ Abb. 5.2 Kompression des N. trigeminus Hirnstamm-nah. Nach Rasche et al. 2004

Quantitativ sensorische Testung (QST)

Bei Patienten mit einer Trigeminalneuralgie finden sich bei der Messung mit der quantitativ sensorischen Testung (QST) diskrete sensorische Änderungen sowohl im betroffenen Schmerzareal (Bowsher et al. 1997) als auch in den benachbarten Arealen (Nurmikko 1991; Flor et al. 2016; Younis et al. 2016). Dies ist der Nachweis, dass es zu funktionellen Veränderungen, insbesondere der C-Fasern und Aδ Fasern bei Trigeminalneuralgie kommt. Die Zusammenhänge konnten auch mit Laser-evozierten Potenzialen gezeigt werden (Cruccu et al. 2001).

Elektrophysiologische Untersuchungen

Elektrophysiologische Untersuchungen des trigeminalen Systems, wie die Bewertung des Blinkreflexes, Laser-evozierter Potenziale oder somatosensibler Trigeminal-evozierter Potenziale werden für die klinische Diagnose nicht benötigt. Die Hirnstammreflexe sind bei der Trigeminalneuralgie unauffällig (Cruccu et al. 1990). Gelegentlich können diese Untersuchungen helfen, Neuropathien durch Nervenläsion differenzialdiagnostisch auszuschließen; im Allgemeinen sind sie aber eher von wissenschaftlichem als von klinischem Interesse (Jääskeläinen 2004; Jääskeläinen et al. 2005).

5.2.3 Medikamentöse Therapie der Trigeminalneuralgie

Bevor chirurgische Maßnahmen zur Behandlung einer Trigeminalneuralgie indiziert sind, muss eine medikamentöse Therapie erfolgt sein. Bereits frühzeitig hat sich gezeigt, dass die effektivste Medikamentengruppe die Antikonvulsiva sind.

9 randomisierte Studien zur medikamentösen Therapie sind durchgeführt worden, 7 davon mit Carbamazepin als aktiver Kontrollsubstanz (Jorns und Zakrewska 2007). Nach Phenytoin ist Carbamazepin das zweitälteste Antikonvulsivum, aber das am besten untersuchte. Carbamazepin wurde erstmals 1961 synthetisiert und in die Therapie der Trigeminusneuralgie eingeführt (Blom 1962). In 4 Placebo-kontrollierten Studien wurde die Effektivität von Carbamazepin nachgewiesen. Die Anzahl der zu behandelnden Patienten, um eine mindestens 50 % Schmerzreduktion herbeizuführen (NNT=number needed to treat) war unter 2 (Sindrup und Jensen 2002, Wiffen et al. 2005). Nicht nur die Intensität, sondern auch die Anzahl der Attacken kann durch Carbamazepin vermindert werden (Campbell et al. 1966). Carbamazepin ist allerdings für eine Reihe von Nebenwirkungen bekannt, die NNH (number treated to harm) beträgt 3. Hauptnebenwirkungen sind Änderungen des Blutbilds (Leukopenie), Erhöhung der Leberwerte, Müdigkeit, Benommenheit und Obstipation. Es besteht aufgrund der Enzyminduktion in der Leber eine Wechselwirkung mit vielen anderen Pharmaka insbesondere mit Warfarin (Marcumar)(McQuay et al. 1995).

Die Tochttersubstanz von Carbamazepin ist Oxcarbazin. Die pharmakokinetischen Wechselwirkungen sind geringer. In einer randomisierten Cross-over-Studie war der analgetische Effekt zwischen Oxcarbazin (900–2100 mg/Tag) und Carbamazepin (4400–1200 mg/Tag) vergleichbar (Liebel et al. 2001; Beydoun et al. 2002). Die Anzahl der Attacken pro Woche konnte um 88 % und die triggerbaren Schmerzen um 58 % reduziert werden.

Für Lamotrigin existiert nur 1 randomisierte Studie, die bei refraktärer Trigeminusneuralgie eine Wirkung des Präparats (400 mg) im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur bestehenden Carbamazepin- oder Phenytoingabe erbrachte. Die NNT ist 2,1 (Sindrup und Jensen 2002). Berichte kleinerer Serien, wo Lamotrigin erfolgreich als Monosubstanz eingesetzt wurde, sind beschrieben (Canavero et al. 1995; Leandri et al. 2000). Neben Benommenheit sind für Lamotrigin vor allem allergische Hautreaktionen als Nebenwirkungen erwähnt.

Für die neueren Antikonvulsiva und Ca⁺⁺-Kanallocker Gabapentin und Pregabalin gelten die allgemeinen Empfehlungen bei der Therapie von neuropathischen Schmerzen. Zu Pregabalin gibt es eine offene prospektive Studie in der Behandlung der Trigeminusneuralgie (Obermann et al. 2007).

Nach 8 Wochen Monotherapie Pregabalin mit einer Durchschnittstagesdosis von 270 mg (150–600 mg) waren 25 % der Patienten schmerzfrei und 49 % zeigten eine mehr als 50%ige Schmerzreduktion. 19 % der Patienten klagten über Verwirrtheit (dizziness), 15 % über Schläfrigkeit, 4 % über Kopfschmerzen und jeweils 2 % über Mundtrockenheit und periphere Ödeme. In einer retrospektiven Studie konnte Gabapentin in einer durchschnittlichen Dosis von 930 mg (100–2400 mg verteilt auf 3 Dosen) bei knapp 50 % der Patienten zu einer deutlichen Schmerzreduktion führen (Cheshire 2002). In Vergleichsstudien zeigt sich Pregabalin genauso effektiv wie Lamotrigin aber besser verträglich (Rustagi et al. 2014); dasselbe trifft für den Vergleich zwischen Carbamazepin und Gabapentin zu (Yuan et al. 2016).

Die Studienlage zu Baclofen ist nicht eindeutig. Als Monosubstanz scheint es nicht hilfreich zu sein; möglicherweise gibt es einen geringen Benefit, wenn es in Kombination mit Antikonvulsiva eingenommen wird (Fromm et al. 1984).

Tocainid, Tizanidin, Pimozid, Clomipramin zeigten sich in kleinen Studien als entweder nicht wirksam oder durch ihre Nebenwirkungsrate (Pimozid) eingeschränkt (Lindstrom und Lindblom 1987; Vilming et al. 1986; Lechin et al. 1989; Carasso et al. 1979).

Die gängigen Dosierungen der beschriebenen Pharmaka sind in ■ Tab. 5.1 dargestellt.

Erwartungsgemäß hat sich gezeigt, dass die operative Therapie im Langzeitverlauf kostengünstiger als die medikamentöse Mono- oder Kombinationstherapie ist (Zakrewska und Patsalos 2002; Lemos et al. 2011).

5.2.4 Geschichte der interventionellen und chirurgischen Behandlung der Trigeminusneuralgie

Aufgrund der Schmerzintensität, des blitzartigen Auftretens und des charakteristischen Befalls eines oder mehrerer Trigeminusareale des Gesichts ist diese Erkrankung bereits frühzeitig in medizinischen Lehrbüchern und Texten erwähnt. Ob es sich dabei um eine echte Trigeminusneuralgie oder trigeminoautonome Kopfschmerzen handelte, lässt sich heute nicht mehr sagen. Angeblich war Aretäus von Kappadokien im 2. Jahrhundert der Erstbeschreiber einer Trigeminusneuralgie (nach Adams 1896; ■ Abb. 5.3). Aretäus oder

Tab. 5.1 Dosierungen der Pharmaka zur Therapie der Trigeminalneuralgie

Medikament	Anfangsdosis	Erhaltungsdosis	Maximaldosis	Kommentar
Carbamazepin	200 mg/d	600–800 mg/d	Bis 2000 mg	Cave: Blutbildveränderungen, Enzyminduktion in der Leber
Oxcarbazin	300 mg	300–1200 mg/d	2400 mg/d	Cave: Hyponatriämie
Phenytoin	600 mg	300–600 mg	–	Akute Aufsättigung mit 250 mg langsam iv.
Gabapentin	300 mg	600 mg–2400 mg	3600 mg/d	
Pregabalin	150 mg	150–300 mg	600 mg/d	An Nierenfunktion anpassen, häufig Schwindel und Müdigkeit
Lamotrigin	25 mg	200–400 mg	800 mg/d	Langsame Eindosierung notwendig (Allergie)
Baclofen	30 mg	50–80 mg	100 mg/d	Schwäche
Topiramat	50 mg	50–200 mg	200 mg	Müdigkeit
Pimozide		4–12 mg		Neuroleptikum

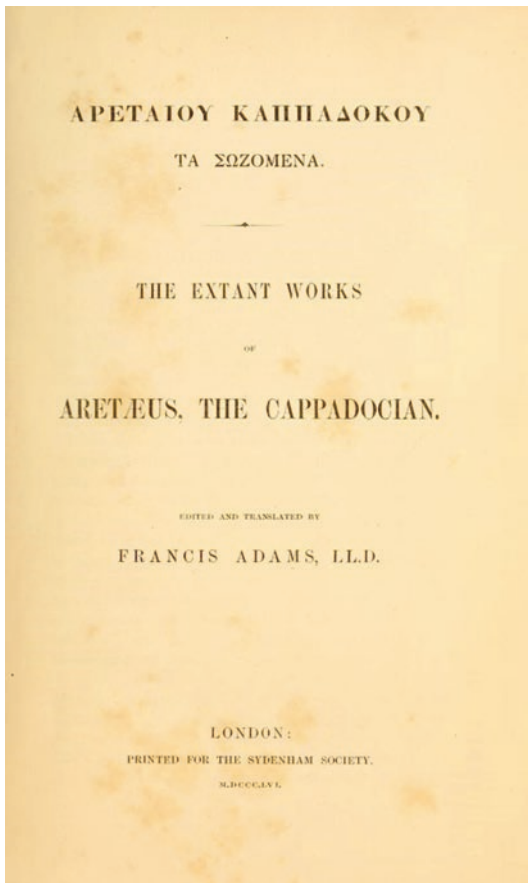


Abb. 5.3 Titelblatt des Buches (1896) von Adams über Aretaios von Kappadokien (Francis A. Countway Library of Medicine)

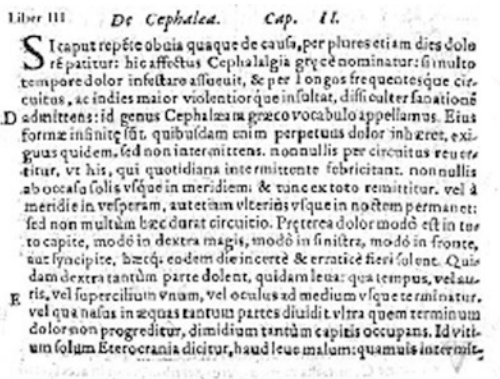


Abb. 5.4 Aus der Übersetzung (Araeteus, Corpus medicorum graecorum II) von Karl Hude 1923

besser Aretaios, studierte in Alexandria und praktizierte wahrscheinlich in Rom und war Zeitgenosse von Galen.

Neben den Beschreibungen der Epilepsie, des Tetanus und Diabetes sowie der Erstbeschreibung der Kreuzung der Pyramidenbahn, hat er ausführlich die Migräne (Abb. 5.4), den Tetanus, die Facialisparesie und möglicherweise den Hemispasmus facialis, von ihm „Zynischer Spasmus“ genannt, (Ilberg, 1923) dargestellt. Dieser wurde später auch von Celsus (25 v. Chr.–50 n. Chr.) als „risus sardonicus“ bezeichnet. In diesem Zusammenhang beschrieb Celsus auch Gesichtsschmerzen, die mit Verziehen des Gesichts einhergingen und dem Verlust der Fassung einhergingen, als möglicher Hinweis auf eine Trigeminalneuralgie (Pearce 2013).

Zirka 800 Jahre später hat Abū Alī al-Husain ibn Abdullāh ibn Sīnā (um 980–1037), bekannt unter dem Namen Ibn Sina, latinisiert Avicenna und der ebenfalls persische Arzt Esmail Jorjani (1042–1137) die Erkrankung näher beschrieben, wobei letzterer erstmals einen „neurovaskulären Konflikt“ (wenngleich anders als wir es heute verstehen) als mögliche Ursache angenommen hat: „If a patient with toothache complains of sudden onset jaw pain with the sense of muscle convulsions and anxiety, you must know that the pathology is at the nerves to the teeth and that the cause of muscle convulsion and anxiety is the artery moving close to the nerves or in contact with them“ (Shoja et al. 2010).

Die ersten exakten Beschreibungen der Trigeminusneuralgie werden den Schweinfurter Stadtärzten und Mitgliedern in der neu gegründeten Academia Leopoldina der Naturforscher Johannes Michael Fehr und Elias Schmidt 1671 zugeschrieben, die bei ihrem Vorgänger Johann Laurentius Bausch (1605–1665) in ihrer Eulogie die Symptome der Trigeminusneuralgie und das Leiden des Patienten registrierten (■ Abb. 5.5). F. H. Lewy, der Berliner Neurologe und Erstbeschreiber der Lewy-Körperchen beim Morbus Parkinson, hat nach seiner Emigration in die USA die Beschreibung von Schmidt und Fehr aus dem Jahre 1671 wie folgt wiedergegeben:

■ Abb. 5.5 a-d a Johann Lorenz Bausch (1605–1665) (Österreichische Nationalbibliothek) und b Kupferstich aus Paul Freher, Theatrum Virorum Eruditione Clarorum, Nürnberg 1688; c Johannes Michael Fehr (1610–1688); d Elias Schmidt (1630–1690)



5.2 · Trigeminalneuralgie

» Joh. Laurentius Bausch had suffered for four years ... from a harassing sharp, shooting pain in his right maxilla. The pain varied in intensity. It was less at times; at other times it retreated deep into the tissues or even completely disappeared. However on the fifth of November, 1664 the pain grew so intense, that our master became bedridden. Suddenly, like a lightning flash, the pain penetrated in his jaw and his brain. He was almost unable to speak and was incapable of taking any solid food. Scurvy complicated the neuralgia... During June, 1665, he could again leave his home and enjoy the fresh air. New hope of recovery seemed to appear with the beginning of fall. However the pain returned and became worse and worse. Emaciation gradually occurred. On the 15th of December, 1665 he ...expired, faithful to his Lord. (Lewy 1938)

1677 beschrieb dann der englische Philosoph und Arzt John Locke in seinen Briefen an Dr. Maplet oft seine klinischen Erfahrungen mit der Gräfin von Northumberland, der Frau des britischen Botschafters in Frankreich.

» I never had a more unwelcome occasion of writing to you now, believing I can scarce send you more unacceptable news than that of the illness of a person whom not only you and I, but all the world have soe just reason to esteeme and admire. On Thursday night last I was sent for to My Lady Ambassadice, whom I found in a fit of such violent and exquisite torment, that (though she be, as you know, a person of extraordinary temper, and I have seen her even in the course of this distemper endure very great pain with a patience that seemed to feele noe thing) it forced her to such cries and shrieks as you would expect from one upon the rack, to which I believe hers was an equal torment, which extended itself all over the right side of her face and mouth. When the fit came, there was, to use My Lady's own expression of it, as it were a flash of fire all of a suddaine shot into all those parts, and at every one of those twitches which made her shreeke out, her mouth was constantly drawn on the right side towards the right eare by repeated convulsive motions, which were constantly accompanied by her cries. This was all that

appeared outwards in these fits according to the exactest observation I could make, having had but too many opportunities to doe it These violent fits terminated on a suddaine, and then My Lady seemed to be perfectly well, excepting only a dull pain which ordinarily remained in her teeth on that side, and an uneasienesse in that side of her tongue which she phansied to be swollen on that side, which yet when I looked on it, as I often did, had not the least alteration in it in colour, bignesse, or any other way, though it were one of her great complaints that there was a scalding liquor in her fits shot into all that half of her tongue. She had usually a presentation of the fit by a little throbbing upon her gum of the lower jaw, where she had this summer a tooth drawn; and a like throbbing in the upper jaw, just over against it. In all this time of her being ill she has not found the least pain in all the other side of her face or teeth, which hath soe wholly possessed the right side that it went even to the very tip of her tongue, and the last tooth before on that side. With all this torment that she endur'd, when the fit was over there was not the least appearance of any alteration any where in her face, nor inflammation or swelling in her mouth or cheek; very little destruction of rheum, more than what the contraction of those in these fits might cause. Speaking was apt to put her into these fits; sometimes opening her mouth to take anything, or touching her gums, especially in the places where she used to finde these throbbings: pressing that side of her face by lying on it were also apt to put her into fits. These fits lasted sometimes longer, sometimes shorter; were more or less violent, without any regularity and the intervals between them at the longest not halfe an hower, commonly much shorter. At night when I was cald, I saw noe roome for any thing else to be done but to endeavour to give her present ease by topical anodyn applications to those parts of her gums where the first beginnings of her fits appeare, which had soe good an effect that that night she had two or three howers rest together without any fits, besides some other little intervalls of sleepe. But the next day the fits returning, tho' not altogether soe

frequent and violent as they had been, yet bad enough to make us feare they might, I thought it necessary to purge Her Honour, for besides that I saw noe indication for bleeding. My Lady had beene soe often and soe much bled on the like occasion this sommer, without any reliefe, that there was little to be hoped from it, and I thought it ought to be very warily made use after soe much taken already. The purge wrought seven or eight times, the fits continuing still by intervals after her purge; soe at night, as you know is usuall, she tooke a quieting cordial. The first part of the night she had her fits very severely, but the latter part hath been more favourable, and 'till about nine or ten of the clock that I write this, there remains only an ordinary tooth acke, the violence of those fits being ceased; but whether we are not to apprehend their returne in this extraordinary case I cannot be over confident, two or three days of ordinary tooth acke having preceeded them.

- » I wish with all my heart you were here, both to assist My Lady by your better skill, and to ease me of a part of that sollicitude I am under, having the care of a person of her consideration wholly upon me; she haveing had soe little successe with the French physitians here this summer, in the like case, wherein for eight days togeather their applications did her noe good, that she is resolved to trie them noe more. If I durst interpose my opinion in a case soe extraordinary as this, I should aske whether you did not thinke this to proceed from some affections in the nerves in the place where the tooth was drawn, which draws all the rest into consent and convulsive motions on this side, and that perhaps some sharpness in her blood may contribut to it. I beg your opinion, and of whoever else of the ablest of our physitians you shall think fit to consult with, but I wish much more for your company, than your opinion without it.

- » I am, Sir,
- » Your most humble Servant,
- » JOHN LOCKE (Dewhurst 1957)

Eine weitere relative genaue Beschreibung stammt aus dem Buch des Schaffhausener Mediziners Johann Jacob Wepfer (1727) in seinem Buch „Observationes medico-practicae“, wo er unterschiedliche Kopfschmerzformen, z. B. den Cluster-Kopfschmerz, die Migräne, aber auch die Trigeminusneuralgie beschreibt (■ Abb. 5.6). Auf Seite 134 seines Buches beschreibt er eine 60-jährige Patientin, deren Schmerzen mit 52 Jahren begonnen haben: „Dolor subit illam invadit, occupat partem genae sub palpebra inferiore, ubi os maxillae superiores situm est... Dolor est lancinatus, urens, pungens, tendens, prope intolerabilis, sed brevis & momentaneus...“

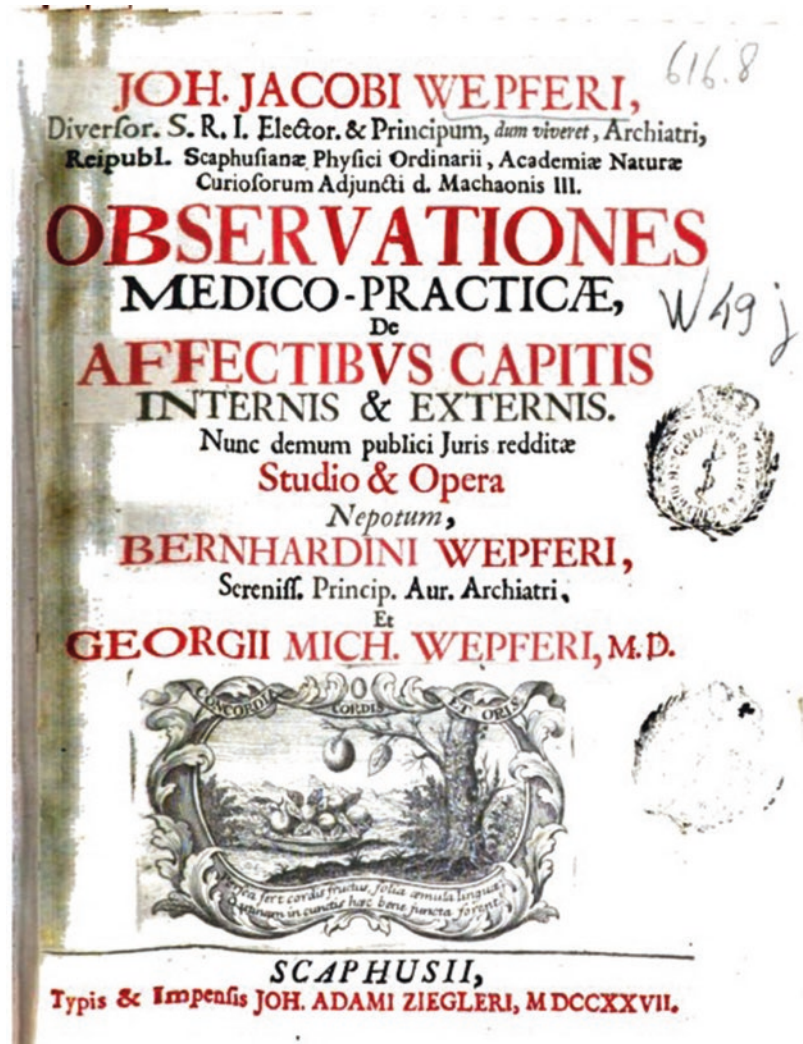
Immerhin konnte Wepfer seine Patientin über einen Zeitraum von 8 Jahren weiter beobachten ohne weitere Pathologien festzustellen.

Der Begriff „Tic douloureux“ wurde von dem französischen Chirurgen Nicolas Andre (1704–177?) geprägt. In seinen „Observationes“ beschreibt er 5 Patienten, von denen aber ein Patient an einer Okzipitalisneuralgie und ein Patient an einer postherpetischen Neuralgie litten, 3 weitere wahrscheinlich aber an einer „echten“ Trigeminusneuralgie (Brown et al. 1999). Er empfiehlt den bislang gängigen Namen „spasme cynique“ durch „tic douloureux“ zu ersetzen.

John Fothergill stellte im Jahre 1773 16 Patienten der Royal Society in London vor. Eine Zusammenfassung der Diagnose und Behandlung findet sich bei seinem Neffen Samuel Fothergill aus dem Jahre 1804. Er beruft sich unter anderem auf Johann Jacob Hartenkeil (1761–1808) der bereits die typischen Triggermechanismen, feuchte Luft, Rasieren, das Essen und Trinken, insbesondere heißer Suppen, beschreibt. Die gängige Therapie seines Onkels, Schierlingsextrakt, habe nur in 2 oder 3 Fällen geholfen; auch der Erfolg anderer gängiger Medikamente zur damaligen Zeit: Silbernitrat, Zink, Opium und Arsen seien nur von kurzer Dauer gewesen.

Ähnliche Fälle werden von Jackson (1814) Hutchinson (1820) und Pujol (1787) beschrieben. Jackson beschreibt bereits den Befall von einem oder mehreren Ästen und auch der Schleimhäute, das eher fortgeschrittene Alter der Patienten, die Einseitigkeit der Schmerzen, mögliche Triggermechanismen (das Berühren von Bettlaken, oder das Hinwegwischen einer Fliege (S. 182), während das feste Anpressen im betroffenen Areal eher keine Schmerzen auslöst), die Einnahme von flüssiger Nahrung auf der gesunden Seite und das

■ Abb. 5.6 Johann Wepfer, Schaffhausen 1727



Auslassen von emotionalen Ausdrücken des Gesichts. Er führt weiterhin aus, dass die Schmerzen ebenso plötzlich verschwinden und dass man keine „strukturelle Änderung“ im Gesicht findet. Interessanterweise zitiert er einen deutschen Kollegen (Forstmann), der die typische Neuralgie bereits bei einem Kind beschreibt und er differenziert die Neuralgie von Zahnschmerzen (Odonalgie) und schreibt auf Seite 184: „But in neuralgia the pain is rather increased than diminished by the removal of the teeth; and the disease occurs in subjects who have lost all their teeth.“

Zwischen 1821 und 1829 beschrieb der schottische Anatom und Physiologe Charles Bell (1784–1842) die unterschiedlichen Funktionen der Gesichtsnerven und ordnete die Erkrankung dem Trigeminus und nicht wie

früher dem Nervus facialis zu (Bell 1821, 1829). Dies führte schließlich zu der Bezeichnung Trigeminusneuralgie.

5.2.5 Historische Therapien der Trigeminusneuralgie

Medikamentöse Therapie

Neben den bereits oben erwähnten Behandlungen mit kaustischen Substanzen oder Giften wie Strychnin, Schierlingsextrakt, Arsen und Quecksilber setzte im frühen 19. Jahrhundert Hutchinson Eisencarbonat in einer Serie von 6 sehr ausführlich beschriebenen Patienten ein und berichtet über langanhaltende Erfolge, dokumentiert durch Dankeschreiben der Patienten

(Hutchinson 1820). Diese Therapie wurde in den 40er-Jahren des 20. Jahrhunderts von dem Bostoner Neurochirurgen Davidoff erneut angewandt, aber nach einigen Jahren wieder verlassen (Davidoff 1944, 1950).

Plessner berichtete 1915 über 4 Arbeiter, die eine Trichloräthylenvergiftung erlitten hatten und unter anderem eine Gefühlsstörung im Trigeminalganglion erfuhren bei erhaltener motorischer Funktion. Plessner nutzte danach die Trichloräthyleninhalation zur Therapie und konnte 1916 über 12 von 14 erfolgreich behandelte Fälle vortragen (Plessner 1916). 1931 fasste dann Glaser 15 eigene und 148 Fälle aus der Literatur zusammen. Lediglich 15 % waren schmerzfrei aber immerhin 52 % zeigten eine partielle Besserung (Glaser 1931).

Andere Autoren versuchten hochdosierte Therapien mit B-Vitaminen, abgeleitet aus den Therapieversuchen bei peripheren Neuropathien. Kurzfristige Besserungen (für zirka 1 Jahr) wurden sowohl mit Vitamin B₁ (Borsook et al. 1940; Rose und Jacobson 1940) als auch Vitamin B₁₂ erzielt (Fields und Hoff 1952; Surtees und Hughes 1954).

Im Rahmen gehäufter Erkrankungen mit viszeraler Leishmaniose (Kala Azar) bei amerikanischen Truppen wurde das Fungostatikum Stilbamidin eingesetzt (Milner und Haedicke 1948). Allerdings zeigte sich bei 16 % der Patienten als Folge der Therapie eine Trigeminalganglionopathie (Napier und Sen-Gupta 1942) mit dissoziierter Empfindungsstörung im Trigeminalganglion (Störung der epikritischen Sensibilität bei erhaltener Schmerz- und Temperaturempfindung). Basierend auf den Kenntnissen der Trichloräthyleninhalation wurde angenommen, dass der Äthylenanteil des Stilbamidin für eine Schädigung des Nucleus principalis n. trigemini verantwortlich sei. Smith (Smith und Miller 1953) berichtete über ausgezeichnete 3-Jahres-Erfolge in 15 von 16 Patienten. Nachteile waren die 10-tägige intravenöse Gabe, der verzögerte Wirkungseintritt und eine oft beidseitige Trigeminalganglionstörung (Woodhall und Odom 1955).

Der Einsatz von Antikonvulsiva ist im Wesentlichen seit den Untersuchungen von Bergouignan bekannt, obwohl bereits 100 Jahre früher auch Kaliumbromid eingesetzt wurde. Bergouignan beschrieb den Erfolg bei 3 Patienten durch die Gabe von Diphenylhydantoin (Bergouignan 1942). Diese Daten wurden von Lemoyne (Lemoyne 1951) und in Deutschland von Albrecht, Krump und Jensen (Albrecht und

Krump 1954; Jensen 1954) bestätigt. In der Studie von Albrecht und Krump waren 30 % der Patienten mit einer Kombination von Diphenylhydantoin und Vitamin B₁₂ schmerzfrei und 50 % gebessert. Die Behandlung mit Diphenylhydantoin setzte sich weltweit durch bis Blom (1962) die Überlegenheit von Carbamazepin nachweisen konnte. Andere heutige Antikonvulsiva, wenn gleich weniger effektiv, sind Clonazepam, Oxcarbazin, Lamotrigin und Gabapentin (Court und Kase 1976; Farago 1987; Zakrewska und Pansalos 1989; Sist et al. 1997; Carrazana und Schachter 1998; Canavero et al. 1995).

Muskelrelaxantien wurden erstmals von King eingesetzt (King 1966). Er beschreibt eine Serie von 52 Patienten, von denen 60 % durch die orale oder intravenöse Gabe von Mephensincarbat eine Besserung erfuhren, teilweise aber unter Hinzunahme von Diphenylhydantoin (King 1966). Heute wird gelegentlich unterstützend Baclofen eingesetzt (Stearo et al. 1984).

Um eine gute Übersicht über allerlei skurrile Therapieverfahren bis zur Mitte des 20. Jahrhunderts zu bekommen (u. a. intravenöse Übertragung „unverträglichen gruppenungleichen“ Bluts, Insulintherapie, Bestrahlungen, Ultraschallbehandlung, Blutegeltherapie, Implantation von Kalbshypophysen in die Bauchdecke u. v. m.), sei an die Monographie von Römer (1955) erinnert.

Injektionsverfahren

Bei den Injektionsverfahren unterscheidet man

- periphere Injektionen,
- schädelbasisnahe Injektionen,
- Injektionen in das Ganglion Gasseri und
- Sympathikusblockaden.

Chloroform wurde bereits Ende des 19. Jahrhunderts als lokales „Betäubungsmittel“ durch Robert oder Roberts Bartholow (1831–1904) 1876 eingesetzt. Bartholow, der auch für die wahrscheinlich erste epidurale Stromapplikation der Neuzeit verantwortlich war, beschreibt in seiner Schrift „A Practical Treatise on Materia Medica and Therapeutics“ zur Behandlung der Trigeminalganglionneuralgie:

- » Chloroform is extremely valuable in the treatment of this disease, and it is the most effective when used by the method of „deep injection“, first proposed by the author. This plan of treatment consists in the injection deeply, in the neighborhood of the affected

5.2 · Trigeminusneuralgie

nerve, of five to fifteen minims of pure chloroform. Considerable pain is produced by this injection, swelling of the invaded tissues follows, and a circumscribed induration and numbness are left, but these effects slowly disappear.

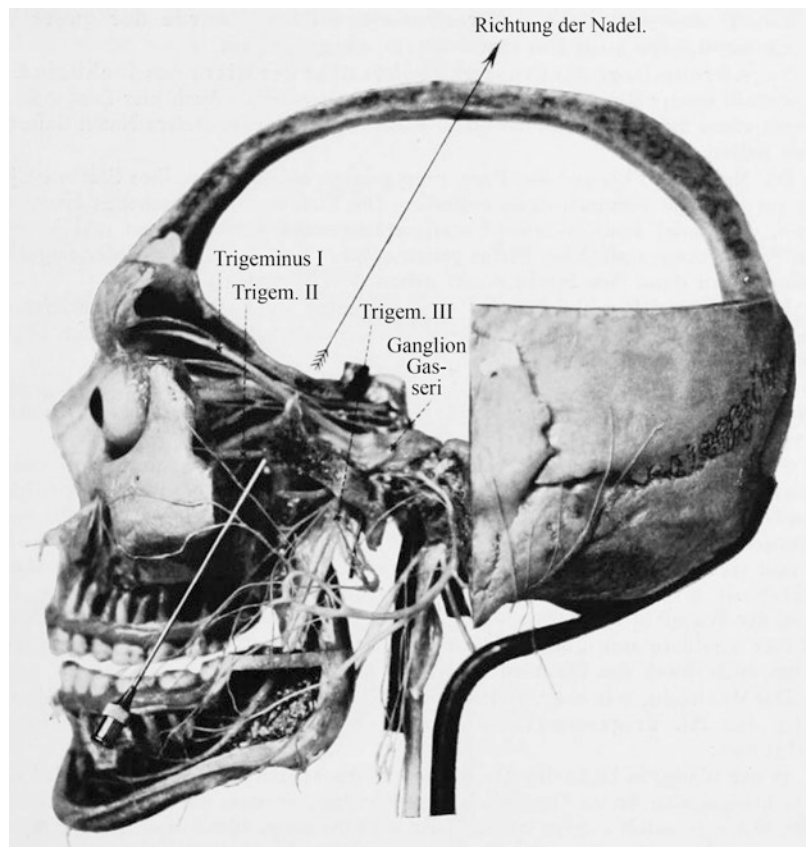
- » An abscess may result from the local inflammation, but this is not frequently the case. The author has procured by this means apparently permanent relief to long-standing cases of neuralgic pain (tic-douloureux) affecting the superficial divisions of the fifth. Other practitioners have been equally successful, and the cases thus treated now include neuralgic affections of the most important nerves.

1%ige Osmiumsäure wurde von Neuber bereits 1883 zur Behandlung der Trigeminusneuralgie empfohlen (Neuber 1884). Jacoby (1885) berichtet, dass nach 10–24 hypodermen Injektionen die Neuralgie „geheilt“ gewesen sei. Neuber beruft

sich dabei auf die histochemisch nachgewiesenen Markscheidenzerstörungen der Nerven. Eulenburg konnte die Erfolge der Osmiumbehandlung bestätigen (Eulenburg 1884). Anfang des 20. Jahrhunderts entwickelte sich dann rasch die Injektion von hochprozentigem Alkohol, zunächst im Bereich des Foramen ovale und der peripheren Nervenäste, später in das Ganglion Gasseri. Von Abbadie, Pitres und Verger (1902) empfohlen, injizierte C. Schlösser seit 1903 zunächst hochprozentigen Alkohol an die Schädelbasis (Schlösser 1903, 1907). Auch Pussep, Dollinger und Flesch konnten Erfolge mit der Alkoholumflutung an der Schädelbasis erzielen (Flesch 1909; Pussep 1911; Dollinger 1912). Hierbei wurden unterschiedliche Zugänge z. B. durch die Fossa pterygopalatina, intrabuccale und retroorbitale Zugänge genutzt (■ Abb. 5.7).

Fritz Härtel publizierte seit 1912 seine Technik der Punktion des Ganglion Gasseri und die Ausschaltung der Trigeminusäste durch Alkohol (Härtel 1912a, b, 1914). Im Jahre 1913 habilitierte er sich mit diesem Thema für das Fach Chirurgie

■ **Abb. 5.7** Methode von Offerhaus zur Injektion des 2. Trigeminusastes. Aus Hirschel 1913



an der Universität Halle (Härtel 1913). Zunächst hatte Härtel Wert auf eine Komplettausschaltung des Ganglions gelegt und ein bis 2 ml Alkohol in das Ganglion Gasseri injiziert. Später versuchte er, den 1. Ast zu schonen und injizierte lediglich 0,35 ml 80 % Alkohol. Die Öffnung der Nadel sollte dabei nach oben außen zeigen, um eine Injektion des Sinus cavernosus und damit Augenlähmungen zu vermeiden. Seine in den Jahren 1935 und 1938 zusammengestellten Fälle zeigten

- Totalanästhesie 70 %, davon 96 % Langzeiterfolge,
- Partialanästhesie 32 %, davon 30 % Langzeiterfolge,
- Keratitis paralytica 10–15 %, zuletzt 4 %.

Zeitgleich mit Härtel haben Taptas in Frankreich (Taptas 1911) und Harris (Harris 1912) in Großbritannien ihre Ergebnisse der direkten Injektion durch das Foramen ovale vorgestellt. Harris nutzte eher den lateralen Zugang durch die Fossa pterygopalatina, während Härtel den noch heute durchgeführten vorderen intrabucalen Zugang beschrieb. Harris hat 1940 knapp 1500 Fälle beschrieben und Thurel mehr als 3000 Patienten (Thurel 1961a, b, c). Beide Autoren legten Wert auf eine vollständige Anästhesie des Gesichts, um Rezidive zu vermeiden und führten durchaus mehrere Injektionen durch, ohne Rücksicht auf eine mögliche Keratitis neuroparalytica.

Pichler beschreibt 51 Fälle der Alkoholinjektion (Pichler 1920). Im Gegensatz zu Härtel versucht Pichler eine Totalanästhesie zu erreichen, um Rezidive möglichst auszuschließen und nutzt 95%igen Alkohol zur Injektion. Seine Ergebnisse bezüglich der Schmerzfreiheit sind zwar sehr gut mit einer Dauerheilung von 87,7 % und nach Rezidivbehandlung 96,7 % (Goepel), diese guten Erfolge bezahlt er aber mit erheblichen Nebenwirkungen, die interessanterweise von Ophthalmologen und Zahnärzten häufiger als von Neurochirurgen berichtet wurden (Löwenstein 1922; Lindemann 1929).

- 8 Fälle einer Abducenslähmung
- 2 Akustikuslähmungen
- 1 Blutung aus der Arteria meningea media, einmal aus Art. maxillaris interna
- 1 Erblindung durch direkte Carotisinjektion
- 5 Keratitis paralytica (4 Verluste des Auges)
- Außerdem 1 Opticusscheidenhämatom und eine Verletzung des Sinus cavernosus

Dietrich Kulenkampff hat in seiner Publikation von 1921 sehr genau die Technik, die möglichen Komplikationen und die Ergebnisse bei 25 Injektionen an 19 Patienten beschrieben (Kulenkampff 1921). Später hat er 400 Fälle zusammengestellt (Kulenkampff 1952). Andere Autoren haben bereits frühzeitig Fälle einer Amaurose beim Rezidiveingriff beschrieben (Könnecke 1917).

Henderson hat ebenfalls wie Härtel eine vorsichtige Titrierung des Alkohols vorgenommen und festgestellt, dass der 3. Ast weniger anfällig für toxische Substanzen ist als der 1. und 2. Ast. In den 196 von ihm dokumentierten Fällen sah er häufiger Rezidive im 3. Ast, während die Anästhesie in den Ästen 1 und 2 konstant blieb (Henderson 1965).

Insbesondere wegen der schlechten Steuerbarkeit des Alkohols und des Risikos ophthalmologischer Störungen wurde die Alkoholinjektion in das Ganglion Gasseri durch die risikoärmere Elektrokoagulation zunächst abgelöst. Nur wenige Autoren nutzten später noch die Alkoholinjektion (Ecker 1974; Penman 1953).

Jefferson nutzte die bessere Steuerbarkeit des hyperbaren Phenols in 5 % Glycerinlösung für die Injektion in das Ganglion Gasseri. Auch er nahm eine vorsichtige Titration des Injektats in 0,1 ml Schritten vor. Nach dem Eingriff mussten die Patienten im Behandlungstuhl mit nach vorne gebeugtem Kopf eine Weile sitzen bleiben (Jefferson 1963). 12 seiner 50 Patienten erlitten eine Anästhesie der Kornea mit durchschnittlich 0,45 ml Injektat (Jefferson 1966). Bei Injektionen größerer Mengen ohne Titrierung sind erhebliche ophthalmologische Nebenwirkungen mit temporärer Erblindung und externer wie interner Ophthalmoplegie beschrieben (Chakravorty 1965).

Retroganglionäre Glycerolinjektion

Zufällig entdeckte Hakanson gemeinsam mit Leksell, dass Tantalpuder, gelöst in Glycerin in die Ganglionzisterne instilliert, ebenfalls eine Schmerzfreiheit bei Trigemineuralgie erzeugen kann (Hakanson 1981). William Sweet besuchte Hakanson 1978 und war von den Ergebnissen beeindruckt, so dass er diese Technik in leichter Modifikation ebenfalls ausführte (Sweet et al. 1981). Hakanson punktiert das Foramen ovale nach dem Härtel'schen Zugang und positioniert die Nadelspitze so, dass Liquor abtropft, das heißt die Nadelspitze muss in der Ganglionzisterne zu liegen kommen. Danach instilliert er 0,2–0,4 ml Kontrastmittel, das langsam über den Porus in die

hintere Schädelgrube abfließen sollte. Bei falscher Nadellage ergibt sich eine entsprechende Kontrastmittelverteilung im Subarachnoidalraum. Um alle 3 Äste zu anästhesieren instilliert er 0,3–0,4 ml Glycerol. Für die Anästhesie des 2. und 3. Astes reichen in der Regel 0,2–0,35 ml. Wichtig ist, dass der Kopf des sitzenden Patienten nach vorne gebeugt bleibt. Sweet nutzt die intraoperative Stimulation, um die Nadel zu platzieren, injiziert zunächst 0,05–0,2 ml Glycerol und verzichtet auf die Kontrastmitteldarstellung. Abhängig von der Anästhesie des 1. Astes füllt er die Zisterne mit weiteren 0,1–0,2 ml. Arias vergleicht eine Gruppe mit Zisternographie und eine Gruppe ohne Kontrastmitteldarstellung und sah im Ergebnis keinen Unterschied (Arias 1986). Der gewünschte oder postulierte Effekt des Glycerins auf nicht-myelinisierte Fasern hat sich nicht bestätigt. Es kommt zu einer nicht-selektiven Schädigung myelinisierter und nicht-myelinisierter Fasern im Ganglion (Isik et al. 2002). Das Ausmaß der Hypästhesie korreliert allerdings nicht mit dem Langzeiterfolg der Therapie (Sahni et al. 1990). Die Glyzerolinjektion wird auch heute noch von einigen Zentren ausgeführt. Die Ergebnisse seien im Folgenden vorgestellt (■ Tab. 5.2).

Cappabianca und Kollegen (1995) behandelten 191 Patienten. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug 1–7 Jahre. Schmerzfreiheit wurde in 92,7 % der Patienten erzielt, davon bei 64,9 % sofort und in 27,8 % der Fälle innerhalb von 6 Tagen. Lediglich 7,2 % sprachen nicht auf die Therapie an. Schmerzrezidive traten bei 23 % der Patienten im Durchschnitt nach 30,5 Monaten auf. Folgende Komplikationen gaben die Autoren an:

- Herpes labialis 17,3 %
- Korneaanästhesie 9,9 %
- Masseterschwäche 5,7 %
- Aseptische Meningitis 1,0 %
- Schmerzhaftes Dysästhesie 17,3 %
- Dysästhesie 33,0 %
- Milde Hypästhesie 46,1 %

Bei malignen Prozessen an der Schädelbasis nutzen einige Autoren auch später noch neurolytische Substanzen (Bremerich et al. 1988, Tronnier et al. 1988).

Sympathikusblockaden

Diese Technik soll der Vollständigkeit halber hier erwähnt werden, klinisch hat sie keine Bedeutung mehr. Temporäre Erfolge sind bei Blockaden des

Ganglion stellatum, insbesondere aber der oberen Halsganglien beschrieben (Bertling 1953; Hillenbrand 1946). Auf diesen basiert auch die sogenannte GLOA (ganglionäre lokale Opioidanalgesie) Therapie, bei der transoral 0,03 mg Buprenorphin in 5–10 ml NaCl 0,9 % um das Ganglion cervicale superius gespritzt wird (Freye 1999). Auch dieses Verfahren kann zur Überbrückung bei therapieresistenter Neuralgie vor Durchführung eines chirurgischen Verfahrens eingesetzt werden.

Chirurgische Verfahren

Penman berichtet in einem Übersichtsartikel über allerlei kuriose Therapieansätze zur Behandlung der Trigeminalneuralgie wie Ligatur der Arteria carotis, Appendektomien, Kolonresektionen, zervikale Sympathektomien, Mastoidektomien, Resektionen des Processus styloideus und unterschiedlichen Nervenresektionen wie z. B. des N. occipitalis (Penman 1968).

André (1756) beschreibt bereits in seiner Arbeit, in der er den Begriff „tic douloureux“ geprägt hat von bis dato gängigen Therapien unter anderem speziellen Diäten, antikonvulsiven (!) und antispastischen Medikationen, auch von peripheren Neurektomien. Weiter beschreibt er, dass er Patienten, die von George Marechal 1730 und 1732, dem Leibarzt Ludwigs des XIV. operativ behandelt wurden, nach wenigen Monaten nachbehandelt werden mussten, sodass diese Fälle wohl die ersten dokumentierten einer peripheren Neurektomie sind. Unklar ist, ob der Nerv operativ freigelegt wurde oder ob durch eine Stichinzision im Bereich des N. infraorbitalis eine Teilläsion des Nerven erzeugt wurde.

Johannes Daniel Schlichting (1703–1765) wird zwar von Bretschneider (1847) als erster zitiert, der eine solche Sektion durchgeführt hat und der eine Schmerzfreiheit nur so lange erzielte wie die Wunde eiterte (Schlichting 1748). In der Fassung von 1768 findet sich dieser Hinweis aber nicht mehr (Schlichting, 1768). Bretschneider wird im Übrigen auch von Krause in seinem Lehrbuch zitiert (Krause 1896).

Viellart beschreibt dagegen 3 Fälle einer Durchtrennung des N. infraorbitalis (1768). Weitere Zitate und Publikationen aus dem 18. Jahrhundert finden sich bei Bernstein 1829, so z. B. die Arbeit von J.W. Forstmann „de doloris faciei Fothergillii“, Duisburg 1790 oder Arnemans „der leidende Nerve wurde mit dem glücklichsten Erfolge durchschnitten“ (Bernstein 1829).

Tab. 5.2 Ergebnisse der retroganglionären Glycerolinjektion bei Trigeminusneuralgie

Autor	Patientenanzahl	Follow-up	Initia- lerfolg	Langzei- terfolg	Rezidiv	Komplikationen
Hakanson 1981	75	2–48 Monate	82 %	86 %	18 %	Milde Hypästhesie 60 %, schwere 18,5 %, ca. 50 % Herpes labialis
Sweet et al. 1981	27	Kurzzeit	88 %	–		18,5 % schwere Hypästhesie, Herabsetzung des Kornealreflexes in 18,5 %, kompletter Verlust 7,5 %
Lunsford und Bennett 1984	112	4–28 Monate	–	90 % (67 % schmerzfrei)	16,9 %	Leichte Hypästhesie 25,9 % Dysästhesie 8 %
Arias 1986	100	6–36 Monate	90 %	80 %	20 %	Leichte Hypästhesie 70 %, Herpes 10 %, Kopfschmerzen 9 %, Herabsetzung des Kornealreflexes 2 %, aseptische Meningitis 2 %
Beck et al. 1986	58	2–40 Monate	72 %	76 %	24 %	Leichte Hypalgesie 17 %, schwere 2 %, Herpes labialis 9 %, Facialislähmung 2 %
Dieckmann et al. 1987	51	1–2 Jahre	92 %		12 %	Leichte Hypästhesie 40 %
Saini 1987	552	6 Jahre	59 %	17 %	92 %	11 % schwere Dysästhesie, Anaesthesia dolorosa 4,7 %; Masseterschwäche 2,9 %; Keratitis 23 %, Herpes 2,7 %
Burchiel 1988	60	12 Monate	80 %	50 %	50 %	72 % leichte Hypästhesie, 22 % schwere Hypästhesie
Young 1988	162	6–67 Monate	90 %	77,8 %	18,5 %	72 % leichte Hypästhesie, 3 % schwere Hypästhesie permanente Hypästhesie 28 %, Analgesie 8 %, Kornealreflex vermindert 7,2 %, erloschen 1,8 %
North et al. 1990	85	6–54 Monate	80 %	80 %	20 %	1,2 % temporäre Doppelbilder; 3,5 % Hypästhesie, 5,8 % Kornealreflex vermindert oder erloschen
Fujimaki et al. 1990	122	38–54 Monate	88,5 %	40 %	72 %	63 % Hypästhesie 29 % schmerzhaftes Dysästhesie
Slettebo et al. 1993	60	4,5–9 Jahre	93 %		42 %	33 % Hypästhesie, 3 % Anaesthesia dolorosa
Vadokas et al. 1994	1041	5 Jahre	97 %		12,8 %	43 % Herpes, Hypästhesie 20 %, Dysästhesie 17,5 % Verminderung des Kornealreflexes 21,4 %
Cappabianca et al. 1995	191	1–7 Jahre	64,9 %	92,7 %	23 %	Herpes labialis 17,3 % Korneaanästhesie 9,9 % Masseterschwäche 5,7 % aseptische Meningitis 1,0 % schmerzhaftes Dysästhesie 17,3 % Dysästhesie 33,0 % milde Hypästhesie 46,1 %

(Fortsetzung)

■ Tab. 5.2 (Fortsetzung)

Autor	Patientenanzahl	Follow-up	Initia- lerfolg	Langzei- terfolg	Rezidiv	Komplikationen
Pickett et al. 2005*	53	81 Monate	78 %		58 %	Kornealreflex vermindert 7,2 %, Kornealreflex erloschen 2,1 % Parästhesien 3,1 % Masseterschwäche 4,1 % Herpes labialis 1 % Meningitis 2,1 %
Pollock 2005	98	3–52 Monate	65 %		17 %	53 % Hypästhesie, 8 % Dysästhesie
Chen et al. 2010	4012	1–25 Jahre	97,1 %	81,2 %	18 %	24 % Kopfschmerz 1,2 % Übelkeit 47,6 % Herpes labialis Verminderung des Kornealrefle- xes 6,3 % Retrobulbärhämatom 0,05 % 0,05 % temporäre Oculo- motoriusparese 0,12 % aseptische Meningitis

*bei MS-Patienten

Eine schöne Beschreibung liefert auch Kitson (1806), als er bei einem Patienten den N. supraorbitalis durchtrennt, um ihn von seinen Schmerzen zu befreien. Weitere erfolgreiche Therapien wurden von Haighton 1798, Hutchinson 1820 und Lizars für den 3. Ast (1821) beschrieben.

Carl von Patruban (1816–1880) durchtrennte den N. maxillaris retroorbital, indem er ein Tenotom auf dem Boden der Orbita möglichst weit nach hinten schob (Patruban 1853), während John Murray Carnochan (1817–1887) den Nerv 1856 in Chloroformnarkose über den N. infraorbitalis und den Sinus maxillaris aufsucht und entfernt. Er schreibt, das Ganglion von Gasseri sei ein „generator of nervous power of which like a galvanic battery, it affords a continuous supply; while the branches of the ganglion and the influence of the diseased trunk serve as conductors of the accumulated nervous sensibility. I believe that in such aggravated cases of neuralgia, the key of the operation is the removal of the Ganglion of Meckel, or its insulation from the encephalon“ (Carnochan 1877).

Obwohl bereits Dieffenbach, ähnlich wie Bell und Romberg, die Neurektomie kritisch betrachtete – er schrieb in seinem Lehrbuch 1845: „Die Durchschneidung eines Nerven ist ein Desperationsakt der Chirurgie, um den Kranken von den

qualvollsten Schmerzen zu befreien und ihn im glücklichsten Fall von seiner Neuralgie vollständig zu heilen, aber meistens auch eine unheilbare Lähmung herbei zu führen“ (Dieffenbach 1845) –, wurde der destruktive Eingriff von anderen, zum Beispiel Viktor von Bruns (1859) und A. Wagner (1869) häufig ausgeführt.

Die Ergebnisse von Wagner waren wie folgt:

- Heilung für mehrere Jahre 22,5 %
- Heilung für mehrere Monate 16,2 %
- Rezidive 47,8 %
- Erfolglosigkeit 8,1 %
- Tod postoperativ 5,4 % (mod. nach Römer 1955)

Um den komplizierten und komplikationsträchtigen Zugang Carnochans durch den Sinus maxillaris zu umgehen, beschrieb der Strassburger Georg Albert Lücke (1874) einen lateralen Zugang mit temporärer Resektion des Jochbeins, um zum Foramen rotundum zu gelangen.

Der Zugang zum N. mandibularis wurde erstmals 1821 durch Lizard beschrieben und später von Paravicini (1858) weiter ausgearbeitet. Dieser als „Paravicini’sche Operation“ bekannt gewordene Eingriff wurde von intraoral ausgeführt. Später folgten zahlreiche Modifikationen. Die erste Resektion des N. mandibularis am Foramen

ovale wird 1872 Pancoast zugeschrieben. Auch hier wurden zahlreiche Varianten, unter anderem von Krönlein (1892) und Rose (1892) berichtet.

Die intrakranielle Resektion von Trigeminasästen wurde getrennt von Victor Horsley (1857–1916) und William McEwen (1848–1924) im Jahre 1886 ausgeführt. Beim ersten Versuch, das Ganglion über einen temporalen Zugang mit einem Häkchen herauszureißen, verstarb der Patient kurze Zeit danach. Auch später war der Eingriff von einer hohen Mortalität begleitet. Die erste Durchtrennung der hinteren Trigeminalwurzel gelang Horsley dann 1891 (Abb. 5.8 a,b).

Im Folgejahr beschrieb Hartley die erste intrakranielle Durchtrennung des II. und III. Trigeminalastes. Zeitgleich führte Fedor Krause die erste Ganglionektomie durch. Er schreibt hierzu in seiner Monographie (S. 218):

» Dieses Verfahren wurde ungefähr in der selben Zeit von einem New-Yorker Chirurgen Frank Hartley in fast völlig übereinstimmender Weise an einem Kranken ausgeführt. Beide haben wir den selben Weg und zwar unabhängig von einander beschritten. Das ergibt sich aus den folgenden Daten. Die Arbeit von Frank Hartley ist am 19. März 1892 veröffentlicht und meine erste Kranke, welche auf dem Chirurgenkongress von 1892 zu

Berlin vorgestellt wurde, fast vier Wochen zuvor am 23. Februar operiert worden. Daher muss dieses Verfahren, sollte es überhaupt nach dem Urheber benannt werden, sowohl den Namen von Frank Hartley als auch den meinigen tragen....

In der Tat hat sich dieser Eingriff als Hartley-Krause-Operation eingebürgert (Krause 1896). 1897 versuchte J. Hutchinson das Ganglion subtotal zu reseziieren, um den ersten Ast zu schonen, 1900 modifizierte Harvey Cushing den Eingriff und operierte etwas weiter hinten, um den N. facialis zu schonen (Cushing 1900), einen ähnlichen Zugang hatte Poirier bereits 3 Jahre (Operationszeit am Kadaver 15 min, am Patienten 50 min) zuvor beschrieben.

Spiller und Frazier ersetzten die von Hartley und Krause beschriebene Resektion des Ganglions durch eine retroganglionäre Resektion, in erster Linie um den motorischen Ast zu schonen. Spiller konnte bereits 1901 nachweisen, dass ein resezierter sensibler Nervenstamm nicht regenerierte (Spiller und Frazier 1901). 1904 durchtrennte Frazier dann erstmals retroganglionär den sensiblen Trigeminalast (Frazier 1925) und konnte bereits drei Jahre später über 500 behandelte Fälle berichten (Frazier 1928). Francis Clark Grant (1891–1967) hat die Operationen nach Frazier (1870–1936;

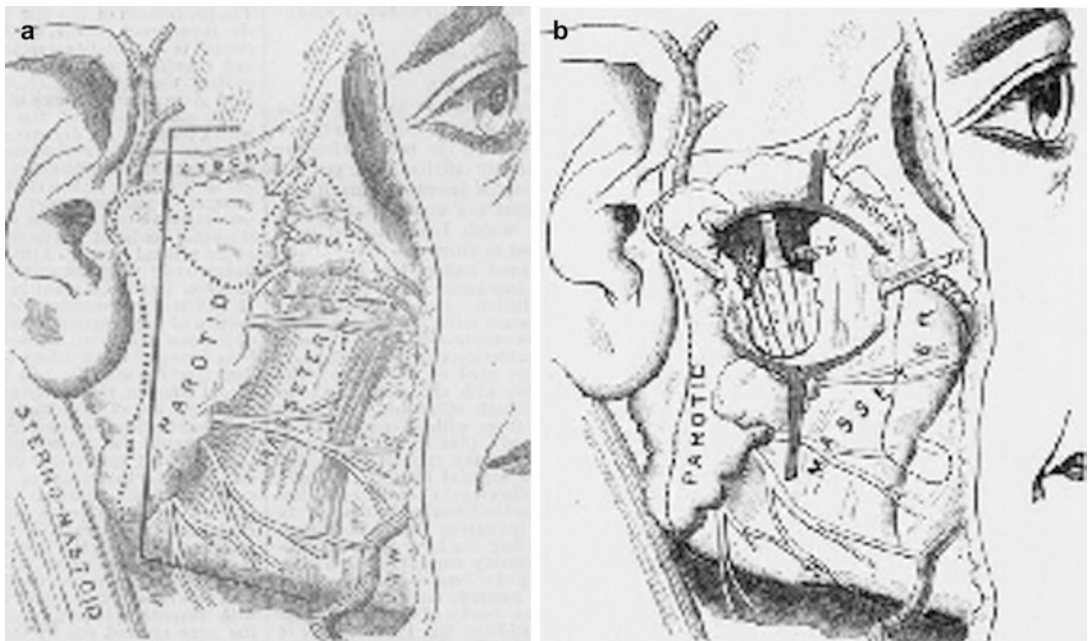


Abb. 5.8 a,b Aus Horsleys Publikation (1891) Zugang zum 2. Trigeminalast durch den Sinus maxillaris



■ **Abb. 5.9** Charles Harrison Frazier (1870–1936)

■ **Abb. 5.9**), seines Vorgängers in Philadelphia (Penn State University) zusammengestellt. Bei den ersten 353 Fällen wurde die sensible Wurzel komplett durchtrennt, bei den folgenden 590 Fällen das mediale Drittel erhalten, in der Hoffnung den ersten Ast schonen zu können. Damit gelang es ihm, das Risiko der Keratitis paralytica von 16,7 % auf 4,4 % zu senken. Allerdings wurde dies mit einem erhöhten Rezidivrisiko erkauft (in der ersten Gruppe 2 %, in der 2. Gruppe 7,4 %). Die Mortalität der gesamten Serie lag bei 1,6 % (4 % bei den ersten 100 Fällen, danach 0,36 %). Eine Dysästhesia dolorosa wurde in 4,3 % beobachtet.

Walter Dandy modifizierte den Eingriff und durchtrennte die sensible Wurzel parapontin über einen subokzipitalen Eingriff (Dandy 1925, 1929). Interessanterweise berichtet Dandy später über seine Beobachtungen bei ca. 500 Wurzeldurchtrennungen: „In many instances the nerve is grooved or bent in an angle by the artery. This I believe is the cause of tic douloureux“ (Dandy 1963).

Die Spiller-Frazier'sche Methode wurde jedoch bis in die späten 60er-Jahre in Deutschland neben der Elektrokoagulation durchgeführt.

Erwähnt werden soll die von Sjöquist beschriebene Traktotomie (Sjöquist 1936/1937, 1938), bei der über einen subcerebellären Weg der Tractus spinalis des N. trigeminus knapp oberhalb des Vaguskerens von lateral kommend über 8–10 mm

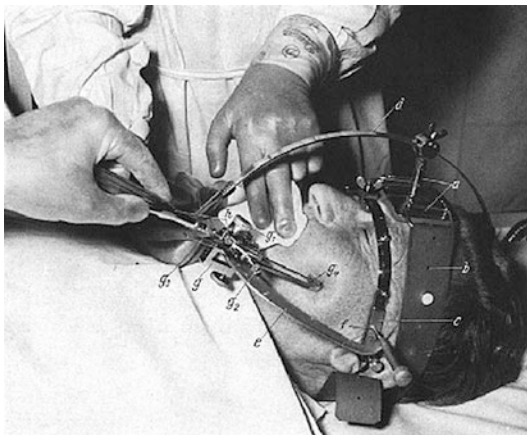
und in einer Tiefe von 3 mm durchtrennt wird. Es hat sich jedoch gezeigt, dass sich die Durchtrennung der Bahnen für alle Äste schwierig gestaltet und dass es durch die Nähe benachbarter Bahnen insbesondere des Tractus spinocerebellaris und Corpus restiforme zu Ataxien, Koordinationsstörungen und Vagusschädigungen kommt. Kirschner beschreibt in keinem seiner 4 Fälle Schmerzfreiheit erzielt haben zu können (Kirschner 1942). Tönnis gibt die Rezidivrate, insbesondere für den 3. Ast bei 135 Fällen mit 6,1 % an (Tönnis und Kreissel 1950). Auf die von Dogliotti 1938 erstmals beschriebene, von Walker (1942) und Guiot (1947) weiter entwickelte mesenzephalische Traktotomie, die von Freeman und Watts (1946) favorisierte präfrontale Lobotomie und die Silberklammerung von Ertl (1952) soll hier nicht weiter eingegangen werden.

Elektrokoagulation und Thermokoagulation nach Sweet

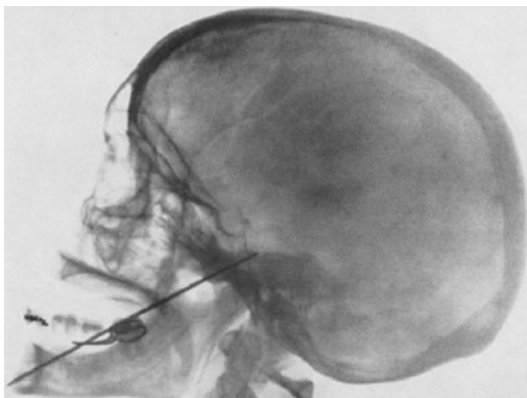
Das Problem der Unkontrollierbarkeit des in das Ganglion beziehungsweise in die Ganglionzisterne injizierten Alkohols bewog Martin Kirschner (geboren am 28.10.1879 Breslau, gestorben am 30.08.1942 in Heidelberg) eine risikoärmere Methode der perkutanen Trigeminausschaltung zu suchen. Zunächst nahm er im anatomischen Institut in Tübingen an 60 Leichenschädeln Vermessungen vor und entwickelte dann den nach ihm benannten „stereotaktischen Apparat“ oder Zielbügel, der das Foramen ovale anhand von Jochbogenbreite und Nasenwurzel/Ohreintrittspunkt berechnete (■ **Abb. 5.10**). Die erste Punktion wurde 1931 ausgeführt (■ **Abb. 5.11**; Kirschner 1931). 1942 konnte er bereits über die Behandlung von 1113 Patienten berichten (Kirschner 1942). Die Mortalität lag unter 1 %. Problematisch waren allerdings immer noch die Fälle einer Keratitis paralytica.

Bereits Goepel vermutet die Ursache der Trigeminalneuralgie im retroganglionären Anteil des Nerven. Er schreibt: „Die Ursache der TN ist noch immer unbekannt. Nach allen bisherigen Erfahrungen besteht aber der Anhalt, dass wir den Sitz der Störung in der Wurzel, auf dem Weg vom Ganglion Gasseri bis zum Eintritt in die Brücke zu suchen haben“ (Goepel 1949).

Ergebnisse: 56 Patienten, 50 idiopathisch, 6 symptomatisch; 70 Punktionen bei 68 Elektrokoagulationen; in 33 Fällen partieller sensibler Ausfall und Schonung des 1. Astes; 23 Fälle Läsion aller Äste



■ **Abb. 5.10** Die extrakranielle Eingriffe bei Trigeminusneuralgie einschließlich Verödung des Ganglion Gasseri. Aus Zenker 1956. Der Zielbügel wurde von der Firma Erbe in Tübingen hergestellt



■ **Abb. 5.11** Lage der Nadelspitze in Bereich des Ganglion Gasseri. Aus Zenker 1956

Goepel fasst zusammen, dass die Resultate hinsichtlich Erfolgen, Schonung des 1. Astes und Rezidiven mit der „schonenden“ Alkoholinjektion vergleichbar sind (■ Tab. 5.3).

Bereits 1932 vereinfachte K. H. Bauer die Technik und nutzte ein „Freihandverfahren“ (Bauer 1932), indem er die Härtel'sche Technik der Punktion ca. einen Zentimeter lateral des Mundwinkels und die Punktionsrichtung in Richtung der Pupille übernahm. Er führte eine Läsion mit 350 mA durch, bis die Impedanz, bzw. die Stromstärke durch Absinken der Leitfähigkeit zunahm.

Zenker hat 1938 über 325 Elektrokoagulationen bei 309 Fällen aus der Heidelberger Klinik berichtet. Die meisten Fälle lagen 2–6 Jahre zurück:

- Mortalität: 1,3 %
- Rezidive 18,4 % und primäre Versager 18,4 %
- Keratitis 5,2 %

Die relativ hohe Anzahl an primären Versagern ist nicht hinreichend erklärt.

Im Zeitraum von 1943–1967 führten er und seine Schüler (Klar, Piotrowski und Menzel) 2570 Läsionen durch. In 56 Fällen wurde eine doppelseitige Läsion ausgeführt (Klar 1960; Menzel et al. 1975) 76 % der Patienten waren nach der ersten Elektrokoagulation schmerzfrei. Lediglich 3 % der Patienten profitierten weder von einem noch von mehreren Eingriffen. Passagere Abduzenspareisen, Verletzungen der Tuba Eustachii mit Hämatotympanon, Masseterschwächen sind ohne Prozentzahl genannt, ebenso wie 3 Todesfälle (Meningitis, Thrombose der Arteria carotis und „apoplektischer Insult“). Eine Keratitis paralytica wurde in den letzten 14 Jahren der Serie nicht mehr gesehen.

Thiry erzielte mit deutlich geringeren Stromstärken deutlich bessere klinische Resultate bei akzeptabler Nebenwirkungsrate (Thiry 1962), aber Tönnis und Kreissel argumentierten aufgrund der beobachteten Nebenwirkungen einschließlich seltener Todesfälle gegen dieses Verfahren (Tönnis und Kreissel 1951).

Lieber berichtet in seiner Dissertation (1979) über 1232 Elektrokoagulationen an 808 Patienten zwischen 19 und 89 Jahren in den Jahren 1949–1979. Innerhalb der 30 Jahre traten bei 808 Patienten Schmerzrezidive nach der 1. Koagulation auf, nach der 2. noch bei 264, nach 3 Koagulationen bei 107 und nach 4 bei 36 Patienten. 51 Patienten (6,3 %) waren keine Responder, sodass ein offener chirurgischer Eingriff durchgeführt wurde (vor allem Traktotomie nach Sjöquist oder retroganglionäre Durchtrennung nach Dandy u. a.). Die von Lieber aufgeführten Komplikationen bei 1232 Eingriffen waren im Einzelnen

- Trauma auf dem Weg zum Foramen ovale (n=42),
- Karotispunktion intrakraniell, extradural im Syphonbereich (n=32),
- Punktion der Tuba auditiva oft mit Einblutung aus der Art. maxillaris in die Eustach'sche Tube (n=24),
- Hemiparesen (n=10, acht temporär) wahrscheinlich durch Abscheidungsthromben durch Teilkoagulation der Carotiswand,
- Keratitis neuroparalytica (n=13),
- Mortalität (n=2),

■ **Tab. 5.3** Ergebnisse von Goepel bei verschiedenen Eingriffen am Nervus trigeminus

	Totalanästhesie					Partialanästhesie	
	Frazier OP Total	Frazier OP subtotal	Alkohol Härtel	Alkohol Pichler	Elektrokoagulation Goepel	Alkohol Härtel	Elektrokoagulation Goepel
Mortalität	1,38 %	1,38 %	-	-	-	-	-
Rezidiv	2 %	7,4 %	4 %	12,3 %	8 %	70 %	30 %
Keratitis	16 %	4 %	Früh 10–15 %	10–13 %	4 %	0 %	0 %
			Spät 4 %				

- Oculomotoriuslähmung (temporär) (n=1),
- Abducenslähmung (n=1),
- Meningitis (=1),
- Masseterschwäche (n=12),
- Dys- oder Anaesthesia dolorosa (n=6).

Ähnliche Daten zu Ergebnissen und Komplikationen wurden von Hübner in Frankfurt bei 524 Läsionen bei 372 Patienten berichtet (Hübner 1968).

1953 entwickelte Ruland aus der Münsteraner Universitätsklinik die Technik der Elektrokoagulation der peripheren Trigeminasäste im Bereich der Austrittspunkte (Ruland 1953). Er nutzt eine von der Firma Erbe hergestellte perkutane Läsionssonde und koaguliert die Nerven über 15–30 sec bei ca. 300 mA. 1968 berichteten Krasemann und Honkomp (1968) über mehr als 1000 periphere Elektrokoagulationen bei 360 Patienten mit einer mehrjährigen Beschwerdefreiheit in 56 % der Fälle.

5.2.6 Selektive Thermokoagulation nach Sweet

Die selektivste Methode, einzelne Äste des N. trigeminus auszuschalten ist die „selektive Thermokoagulation“ nach Sweet.

Anatomie

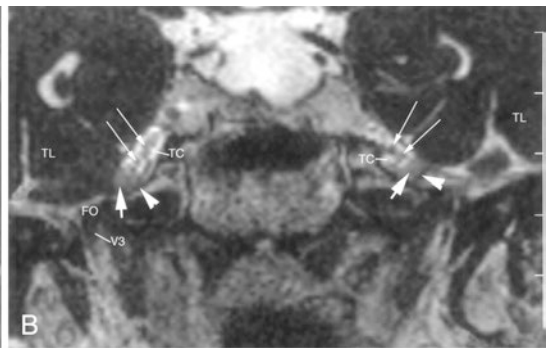
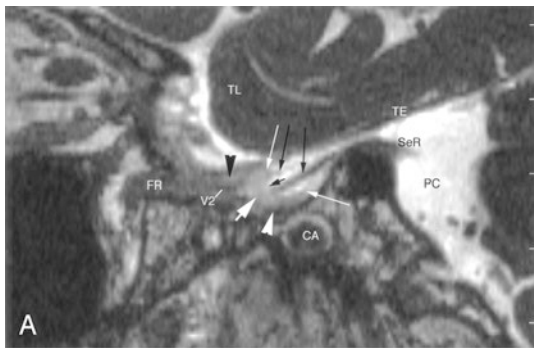
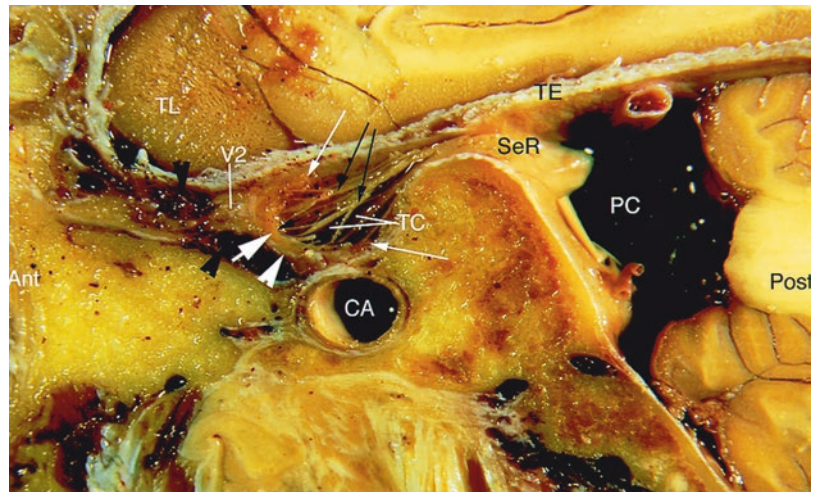
Topologisch anatomisch ist es sinnvoll, den peripheren N. trigeminus in einen extra- und einen intrakraniellen Anteil zu trennen. Der intrakranielle Anteil reicht dabei vom Austritt der motorischen und sensorischen Wurzel über das Ganglion bis zum Austritt der einzelnen Äste durch Foramina an der Schädelbasis. Die Trigeminalswurzel teilt sich in eine proximale Pars

compacta und eine distale trianguläre Pars plexiformis (Ferner 1970). Das Ganglion hat eine sichelförmige Form, an deren konvexen Seite die 3 Äste abgehen, während die Wurzel an der Konkavseite eintritt. Im plexiformen Teil finden sich sowohl parallel angeordnete Faserbündel als auch miteinander verbundene Fasern, die den 3. Ast mit Fasern des 2. oder 1. verbinden (Ferner 1948). Insbesondere finden sich auch proximal im Bereich der Nervenwurzel Anatomosen zwischen der motorischen und sensiblen Wurzel (Gudmundsson et al. 1971). Die Ganglienzellen liegen an der Ventralseite des Ganglion Gasseri. Von der hinteren Schädelgrube stülpt sich die Arachnoidea in das Cavum Meckeli vor, was erklärt, dass bei der Punktion Liquor abtropfen kann und dass bei der Injektion von Glycerol in der Regel alle Äste betroffen sind, und dass sich das Glycerol in der Ganglionzisterne ausbreiten kann.

Moderne MR-bildgebende Verfahren wie eine Kontrast verstärkte 3D-CISS Sequenz oder eine Time-of-Flight (TOF) MRA können heute die trigeminale Anatomie ausgezeichnet wiedergeben (Yousry et al. 2005; ■ Abb. 5.12, ■ Abb. 5.13).

Wegen der unkontrollierten Ausschaltung der einzelnen Trigeminasäste und der unterschiedlichen Nervenfasern entwickelt William Sweet 1965 die Technik der differenziellen Thermokoagulation. Er platzierte unter radiologischer Kontrolle eine 20-G-Lumbalnadel, die bis knapp vor dem Ende isoliert war durch das Foramen ovale. Den Nadelsitz überprüfte er mit einer Teststimulation. Den Führungsstab ersetzte er durch einen Thermistor und war somit in der Lage die Temperatur an der Nadelspitze zu messen. Die Punktion und die Erhitzung der Nadel wurden in Kurznarkose mit intravenösem Methohexital ausgeführt.

■ **Abb. 5.12** Sagittaler anatomischer Schnitt. Aus Yousry et al. 2005



■ **Abb. 5.13 a,b** Sagittale (a) und coronare (b) Darstellung der Ganglionzisterne. (Aus Yousry 2005) Temporallappen (TL); Arteria carotis (CA); Foramen ovale (FO), Foramen rotundum (FR); sensible Wurzel (SeR), Tentorium (TE); trigeminales Ganglion (*dicke weiße Pfeile*), Lippen des Ganglions (*dünne weiße Pfeile*), sensible Fasern aus der Wurzel in das Ganglion ziehend (*lange schwarze Pfeile*), Sinus Ganglii (*kurzer schwarzer Pfeil*), die weniger anreichernde Dura (*kurze weiße Pfeile*)

Durch die sequenzielle Erhitzung wollte er die C-Fasern selektiv schädigen und somit eine Hypalgesie ohne Hypästhesie erzeugen. Tierexperimentell ließ sich zeigen, dass die selektive Schädigung möglich ist (Letcher und Goldring 1968). Er konnte damit zum einen eine Schonung des ersten Astes erreichen und zum anderen die oft unangenehmen Dysästhesien vermeiden. Er erreichte in den ersten 5–10 Jahren eine initiale Schmerzfreiheit bei nahezu jedem Patient mit einer Rezidivrate von lediglich ca. 30 % (Sweet 1985). Bei den ersten seiner 274 Patienten beobachtete er noch eine korneale Anästhesie in 11 %. Später ließ sich die Anzahl der Patienten mit dieser Komplikation halbieren (Sweet und Wepsic 1974, 1976). In einer Übersichtsarbeit stellt er die von 1968–1975 erzielten Ergebnisse zusammen (Sweet 1976; ■ Tab. 5.4).

Technik und Ausführung

Sweet beschreibt in dieser Publikation sehr schön die Technik und die möglichen Fehler, genauso wie Siegfried und Vosmansky (1975). Im Wesentlichen entspricht diese Technik der heute noch in vielen Kliniken ausgeführten.

■ Präoperative Vorbereitung

- Absetzen von Antiokoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern 7–10 Tage vor dem Eingriff.
- 6 h Nüchternheit vor dem Eingriff, antineuralgische Therapie kann am Morgen mit einem Schluck Wasser eingenommen werden.
- Prämedikation des Patienten durch die Anästhesie ambulant oder am Vortag der Operation

■ **Tab. 5.4** Klinische Ergebnisse der selektiven Thermokoagulation. Mod. nach Sweet 1976

	Anzahl Patienten	Rezi-dive	Defizit außerhalb des Trigeminasareals	Tod	Korneaan-ästhesie	Schwere Dysästhesie
Broggi 1975	46		0	0		
Nugent 1974	292	15 %	0	1*	5 %	1,3 %
Onofrio 1975	135	12 %	0	0	7,4 %	1,5 %
Schürmann 1974	285	9 %	0	0		0,4 %
Siegfried 1975	300		0	0		
Sweet	484	28 %	0	0	5 %	1,2 %
Tew und Mayfield 1973	250	22 %	0	0	11 %	0,5 %
Thiry und Hotermann 1973	385	19 %	1 Hemiplegia, N.-XII-Parese	0	4,2 %	>3,5 %
Turnbull 1974	41	12 %	0	0	20 %	2,4 %

*Tod durch Pneumonie

Aufklärung des Patienten unter Erwähnung folgender Komplikationen:

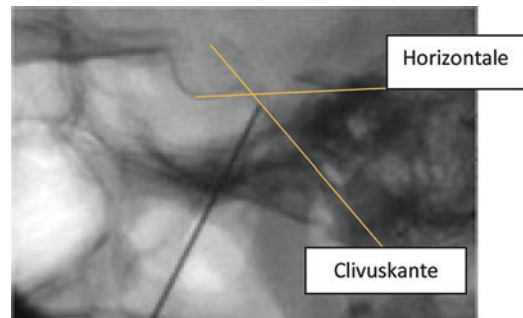
- Keratitis pseudoparalytica
- Doppelbilder
- Hypästhesie im betroffenen Areal (auch intraoral oder im Bereich der Zunge)
- Selten Dysästhesie oder Anaesthesia dolorosa
- Masseterschwäche
- Meningitis
- Blutung mit Kiefersperre
- Auftreten eines Herpes labialis

■ Narkose

Der Eingriff wird in Analgosedierung und Propofol-Kurznarkose durchgeführt. Das früher eingesetzte Methohexital (Panning und Wiegand 1985) wird heute nicht mehr genutzt. Der Narkosearzt sollte Atropin bereithalten (trigeminovagaler Reflex) und die Möglichkeit zur Intubation haben. Ein intravenöser Zugang ist verpflichtend, auch die Anlage eines EKG und einer Blutdruckmessung. Präoperativ kann eine Analgesie bereits mit 1–2 g Novalgin erfolgen.

■ Lagerung

Der Patient liegt in Rückenlage. Der Kopf sollte bequem in einer röntgendurchlässigen Kopfschale platziert sein. Der Bildwandler wird für die laterale Durchleuchtung so eingestellt, dass die Pori acustici überlagern und die Schädelbasis sichtbar ist. Der Winkel zwischen Clivuskante



■ **Abb 5.14** Punktion in lateraler Durchleuchtung; Zielrichtung ist der Winkel zwischen Clivuskante und Horizontalen

und dem Felsenbein bzw. der Horizontalen durch den Sellaboden sollte ebenfalls gut einsehbar sein (■ Abb. 5.14).

Der Arzt steht auf der Schmerzseite, die Röntgenquelle auf der gegenüberliegenden Seite. Der Kopf sollte nicht fixiert werden, da der Operateur ihn je nach Orientierung und Position des Röntgenbilds drehen muss. Die Neutralelektrode wird an den ipsilateralen Oberarm geklebt.

■ Durchleuchtung

Eine Durchleuchtung anterior-posterior wird nur in den seltensten Fällen benötigt. In 99 % der Fälle ist die laterale Durchleuchtung ausreichend, wenn man sich an die anatomischen Landmarken hält.

■ Punktion des Foramen ovale

Oberflächenanästhesie erfolgt 2–3 cm lateral des Mundwinkels. Optional kann man einen Punkt 3 cm vor dem Gehörgang auf der Haut markieren, wichtiger allerdings ist die radiologische Kontrolle. Der Patient sollte die Augen weit öffnen, um den ipsilateralen medialen Pupillenrand als zweite anatomische Landmarke zu identifizieren.

Die Punktion der Haut sollte zunächst in Richtung des Pupillenrands durchgeführt werden und, sobald die Nadel im Röntgenbild sichtbar ist, unter kontinuierlicher Röntgendurchleuchtung. Gelegentlich lässt sich das Foramen durch eine kleine Eindellung an der Schädelbasis erahnen. Optional kann der behandschuhte Finger intrabuccal die Nadel submukös führen, um eine intraorale Lage zu vermeiden. Nach Ansicht des Autors wird die Hand jedoch eher benötigt, um den Kopf zu fixieren, da der Patient bei Erreichen des Foramen ovale in der Regel schmerzbedingt den Kopf bewegt. Wenn der Finger in den Mund eingeführt wird, sollte kontralateral ein Beißschutz appliziert werden (■ Abb. 5.15).

Der Patient sollte in dieser Phase sediert aber kooperativ sein. Er sollte aber auch auf den plötzlichen heftigen Schmerz im Bereich des N. mandibularis vorbereitet sein.

Eine CT-gesteuerte oder navigationsgestützte Punktion ist in der Regel nicht erforderlich

(Laitinen 1984; Krol und Arbit 1988; Lin et al. 2011; Guo et al. 2016).

■ Vorschieben der Nadel anhand radiologischer Landmarken

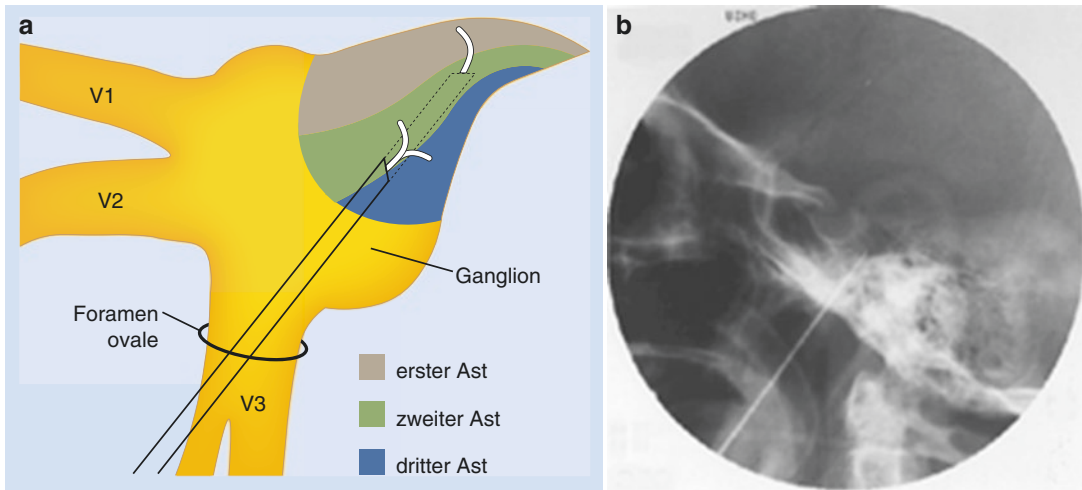
Für die Ausschaltung eines oder zweier Äste wird eine 22-G-Nadel mit einer 5 mm großen unisolierten Spitze benutzt. Die Penetration des Foramen sollte rasch durchgeführt werden. Die Tiefe bis zum Erreichen des Ganglions beträgt ca. 1–1,5 cm. Bei zu flacher, zu steiler oder lateralisierter Punktionsrichtung, stößt man auf den knöchernen Rand des Foramen in der Tiefe. Dann sollte die Nadel 2–3 cm zurückgezogen und die Punktionsrichtung korrigiert werden. Die Nadel sollte ohne Widerstand in und durch das Foramen eingeführt werden können. Das Abtropfen von (eventuell blutig tingiertem) Liquor weist auf einen korrekten Nadelsitz in der Zisterne hin. Anschließend wird der korrekte Nadelsitz mit dem Bildwandler dokumentiert (■ Abb. 5.16). V3 wird erreicht, wenn die Nadelspitze knapp unterhalb des Clivus zu sehen ist; V2 wird 2–5 mm weiter distal erreicht. Das Foramen lacerum mit der Arteria Carotis liegt ca. 1 cm weiter medial, der Karotiskanal und das Foramen jugulare deutlich weiter hinten (1–2 cm). Eine Punktion des Arnold'schen Kanal mit dem N. petrosus minor, der hinter dem Foramen ovale liegt, ist beschrieben. Der Kanal ist jedoch so eng, dass eine Punktion extrem unwahrscheinlich ist.

■ Teststimulation

Nun erfolgt zunächst eine Teststimulation mit 2 Hz. Das rhythmische Zucken des Unterkiefers zeigt eine korrekte Nadellage im Ganglion an. Danach wird die Frequenz auf 50 Hz (1 ms Impulsbreite) gestellt. Nun muss vorsichtig und schrittweise die Intensität gesteigert werden. In dieser Phase sollte der Patient möglichst wach und kooperativ sein, um die erzeugten Kribbelparästhesien anzugeben. Die OP-Schwester oder der Springer sollten dabei darauf aufpassen, dass der Patient nicht versucht, die Stelle der Parästhesien mit seinen Händen anzuzeigen. Bei einem nicht voroperierten Patienten erreicht man mit 0,1–0,5 Volt bereits eine ausreichende Intensität. Wenn bei Intensitäten über 1 Volt keine Kribbelparästhesien erzeugt werden können, liegt die



■ Abb. 5.15 Intraoperatives Setting mit Durchleuchtung lateral und der Elektrode „vor Ort“



■ Abb. 5.16 a Graphische und b radiologische Darstellung der korrekten Nadellage

Nadel entweder nicht korrekt (zu hoch oder in einem falschen Kanal) oder die Narkose ist noch zu tief. Patienten mit früheren Thermokoagulationen oder verklebten Zisternen nach Glycerol benötigen höhere Intensitäten, aber in der Regel nicht mehr als 1 Volt.

■ Läsion

Bei korrektem Nadelsitz erhält der Patient eine Propofol/Ultiva Kurznarkose (z. B. Sufentanil 10–15 µg als Bolus und 1 mg/kg Körpergewicht Propofol). Danach wird eine Läsion zwischen 70 und 75 °C über 60 sec ausgeführt, bei Patienten mit bereits bestehendem Dauerschmerz und Hypästhesie eher im unteren Temperaturbereich, ebenfalls bei Patienten mit multipler Sklerose. Aufgrund des vorgeschädigten Nerven sollte eher eine niedrigere Temperatur (70 °C) gewählt werden. Temperaturen über 75 °C bergen das Risiko eine ausgeprägte Hypästhesie oder sogar eine Dys- oder Anaesthesia dolorosa zu erzeugen. Im Rahmen der Läsion kann ein trigeminovagaler Reflex auftreten. Häufig werden die Patienten nach der Narkosegabe nicht sofort wach, sodass der klinische Effekt nicht überprüft werden kann, insofern ist die Anwesenheit eines erfahrenen Anästhesisten sehr wünschenswert. Gelegentlich zeigt sich eine ipsilaterale Gesichtsrötung.

■ Überprüfung der neurologischen Funktion

Wenn der Patient aus der Narkose erwacht ist, sollte eine sorgfältige neurologische Untersuchung

erfolgen (Prüfung des Kornealreflexes, Gefühl mit einem Wattebausch oder dem behandschuhten Finger und eine Spitz-Stumpfdiskrimination im Seitenvergleich).

Wünschenswert sind eine leichte Hypästhesie und eine aufgehobene Spitz-Stumpfdiskrimination. Sind diese nicht nachweisbar, kann eine 2. Läsion durchgeführt werden. Da die Fasern bereits teilgeschädigt sind, kann hier in der Regel auf eine zweite Kurznarkose verzichtet werden, insbesondere wenn die Nadellage nicht korrigiert oder diskret nach distal herausgezogen wird.

Mehr als 2 Läsionen sollten nicht durchgeführt werden. Auch eine stufenförmige Läsion mit steigenden Temperaturen verzögert den Eingriff ohne effektiver zu sein.

Indikation und Ergebnisse

Bereits 1977 publizierte Siegfried insgesamt 500 Eingriffe (Siegfried 1977). Obwohl er die Läsionen lediglich bei 65 °C über 60 sec ausführte, beobachtete er in 7,2 % eine bleibende Anästhesie im betroffenen Areal. 0,8 % der Patienten entwickelten eine Anaesthesia bzw. Hypaesthesia dolorosa und 1,4 % eine Keratitis paralytica. Nugent publizierte 1982 seine Serie mit zwischenzeitlich 800 Eingriffen und einem mittleren Follow-up von fast 5 Jahren. Er beobachtet in diesem Zeitraum 23 % Rezidive, einen Verlust des Kornealreflexes in 3 % und in 1 % eine Anaesthesia dolorosa (■ Tab. 5.5).

■ Tab. 5.5 Eine Übersicht über die Ergebnisse der großen Serien der 80er- und 90er-Jahre

Autor	Anzahl Patienten	Follow-up	Initiale Schmerzfreiheit	Rezidiv	Komplikationen
Siegfried 1977	500	8–57 Monate	98,1 %	4,3 %	Trochlearisparese 0,2 % Anaesthesia dolorosa 0,8 % Keratitis 1,4 % Parästhesien 1,8 % Masseterschwäche 17 %
Fraioli et al. 1989	533	2 Monate–11 Jahre (6,5 Jahre)	97 %	10 %	Doppelbilder 0,2 % Anaesthesia dolorosa 1,5 % Keratitis 3 % Parästhesien 15 % Masseterschwäche 3 %
Frank und Fabrizi 1989	700	Mehr als 3 Jahre	?	25 %	Doppelbilder 0,1 % Anaesthesia dolorosa 0,6 % Keratitis 1 % Masseterschwäche 8 %
Broggi et al. 1990	1000	5–14 Jahre (9 Jahre)	95 %	18 %	Doppelbilder 0,5 % Anaesthesia dolorosa 1,5 % Keratitis 0,6 % Masseterschwäche 10 %
Sweet 1990	702	1–33 Jahre (3,5 Jahre)	99 %	37 %	Doppelbilder 0,4 % Anaesthesia dolorosa 2 % Keratitis 3 % Masseterschwäche 65 %
Nugent 1982	800	4,7 Jahre	?	23 %	Anaesthesia dolorosa 1 % Keratitis 8 % Masseterschwäche 25 % Parästhesien 14 %
Tew und Loveren 1988	1200	1–21 Jahre	98 %	20 %	Doppelbilder 1 % Anaesthesia dolorosa 1 % Keratitis 2 % Masseterschwäche 16 %
Taha et al. 1995	154	15 Jahre	99 %	25 % nach 14 Jahren	Keratitis 2 % Masseterschwäche 15 % störende Dysästhesie 8 %
Kanpolat et al. 2001	1600	12–300 Monate	97,6 %	40 % nach 10 Jahren; 60 % nach 20 Jahren	Doppelbilder 0,8 % Anaesthesia dolorosa 0,8 % Keratitis 0,6 % Masseterschwäche 4,1 %

In der ophthalmologischen Literatur finden sich 4 Fälle mit unmittelbarer postoperativer Blindheit (Egan 2001). In diesen Fällen wurde wahrscheinlich versehentlich die Incisura orbitalis inferior punktiert. Im Jahre 1986 publizierte Sweet in einer Übersicht 14.000 Fälle.

5.2.7 Die Ballonkompression des Ganglion Gasseri

Taarnhoois Publikation aus dem Jahre 1952 entwarf ein völlig neues Behandlungskonzept für die Trigeminalneuralgie. Eine einfache Dekompression im

Bereich des Ganglions sollte zu einer deutlichen Schmerzreduktion führen. Allerdings zeigte sich in einer Nachuntersuchung von 100 derart behandelten Patienten ein Schmerzrezidiv von nahezu 85 % (Svien und Love 1959). Patienten mit einer erworbenen Hypästhesie durch den Eingriff schienen aber insgesamt eher zu profitieren als Patienten mit einer normalen Sensibilität. Folgerichtig schien das bei der Operation erlittene Trauma am Ganglion von Bedeutung zu sein. Dies führte zunächst zur Methode der offenen Kompression (Shelden et al. 1955, 1960; Graf 1963) und später zur perkutanen Kompression durch Ausübung von Druck auf das Ganglion (Jelasic 1959) oder zum Injizieren von unter Druck stehender Kochsalzlösung in die Ganglionzisterne (Christensen 1957), bevor Mullan im Jahre 1983 die perkutane Kompression mittels eines Ballons (Fogarty-Katheter) einführte (Mullan und Lichtor 1983). Die Kompression führt zu einer partiellen Demyelinisierung der neuronalen Fasern im Ganglion und in der retroganglionären Wurzel (Baker und Kerr 1963; Preul et al. 1990; Brown et al. 1996).

Operative Technik

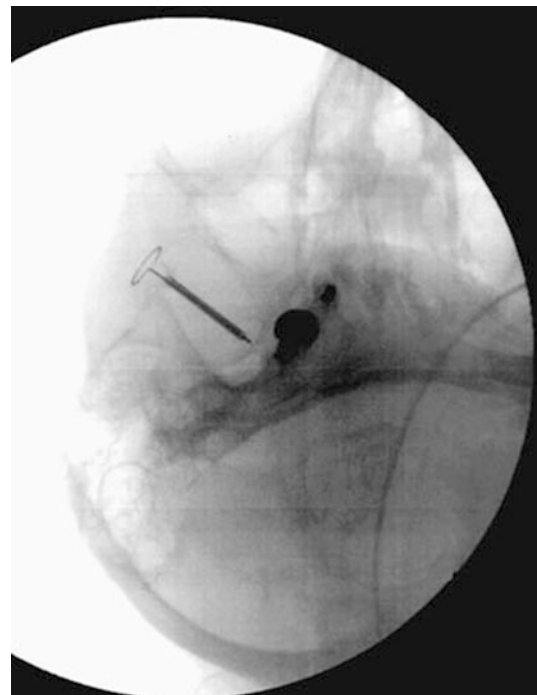
Die Operation sollte im Operationssaal unter sterilen Kautelen durchgeführt werden. Der Vorteil gegenüber der selektiven Thermokoagulation ist, dass der Eingriff in Vollnarkose durchgeführt werden kann. Der Nachteil liegt in der unselektiven Kompression des Ganglions bzw. aller 3 Äste und in dem deutlich häufigeren Auftreten des trigeminovagalen Reflexes.

Der Zugang sollte, wie bei den anderen Verfahren, unter seitlicher Durchleuchtung erfolgen. In jedem Fall sollte der Anästhesist Atropin bereithalten. Manche Autoren empfehlen sogar die Anlage eines externen Schrittmachers, da dieser eine mögliche Bradykardie besser beeinflussen kann als Atropin (Brown 2009). Der Fogarty Katheter Nr. 4 sollte mit Kontrastmittel gefüllt werden (max. 1 ml). Eine Insufflationskanüle kann den Druck messen. Der Druck sollte zwischen 1,3 und 1,5 atm liegen. Eine Druckmessung während des Eingriffs ist nicht nötig.

Die Haut sollte mit einer Stichinzision eröffnet werden. Die 14-G-Kanüle wird nur bis an das Foramen ovale herangeführt. Will man insbesondere den 1. oder 2. Ast erreichen, sollte das Foramen

weiter medial punktiert werden. Eine selektive Ausschaltung ist jedoch niemals möglich. Mit der Führungskanüle wird dann das Foramen penetriert. Hierdurch wird meist bereits ein trigeminovagaler Reflex ausgelöst. Die Führungskanüle wird bis an den Rand des Cavum Meckeli herangeführt (■ Abb. 5.17). Hier kann man ein „loss of resistance“, wie bei einer Durapunktion spüren. Die Führungskanüle sollte bis 15 mm oberhalb des Ganglions eingebracht werden. Die Richtung ist superomedial (eventuell kann ein gebogenes Stylet benutzt werden). Hier kann eine anterior-posteriore Durchleuchtung behilflich sein, um die sichtbare Grube des Cavum Meckeli zu erreichen. Die Dura sollte nicht punktiert werden; die Kompression muss intradural erfolgen. Entscheidend ist die Darstellung einer „Birnen-artigen“ Füllung des Katheters, um das Ganglion und den Beginn des retroganglionären Anteils zu erreichen (■ Abb. 5.18).

Wenn die Führungskanüle korrekt liegt, wird das Stilett entfernt und der Katheter eingeführt. Dieser kommt ungefähr 1 cm distal zur Spitze der



■ **Abb. 5.17** Platzieren der Führungskanüle in das Cavum Meckeli (nach Brown 2009). Je weiter man medial zu liegen kommt, desto eher werden der 2. oder 1. Ast erreicht. Blick von unten



■ **Abb. 5.18** Typisch birnenförmige Kontrastmittelfüllung

Führungskanüle zu liegen. Die Luft wird entleert und das Kontrastmittel mit Hilfe eines Dreiwegehahns instilliert. Gleichzeitig kann eine Druckmessung erfolgen. Auch die Inflation des Katheters löst einen trigeminovagalen Reflex aus. In der Regel reicht eine einminütige Kompression aus. Nach Deflation sollten Katheter und Führungskanüle gemeinsam gezogen werden, um eine Zerstörung des Ballons zu vermeiden. Bei zwei Drittel der Patienten besteht postoperativ eine Hypästhesie im Trigeminusareal, die sich nach mehreren Monaten zurückbilden kann. Darüber sollte der Patient informiert sein.

Tipps und Tricks

- Für den Eingriff sollte der Anästhesist 0,4 mg Atropin bereithalten
- Eventuell einen externen Schrittmacher legen und die Grenze auf 45 Schläge/min einstellen
- Röntgen bereits vor dem Eingriff in anterior-posterior und lateraler Durchleuchtung testen.

Indikationen und Ergebnisse

Die Ergebnisse der perkutanen Ballonkompression sind in ■ Tab. 5.6 aufgeführt.

Das Verfahren hat im Vergleich zu den anderen Verfahren, insbesondere zur selektiven Thermokoagulation, an Bedeutung verloren. Der Vorteil, diesen Eingriff in Vollnarkose ausüben zu können, wird durch das vermehrte und verstärkte Auftreten eines trigeminovagalen Reflexes bis hin zur Asystolie und

das häufigere Auftreten von Gefäßkomplikationen (Carotis-Sinus-cavernosus-Fisteln) wieder aufgehoben (Spaziante et al. 1988; Revuelta et al. 1993; Bergenheim und Linderoth 2008; Brown 1997). Auch die Masseterfunktion ist in der Regel postinterventiell eingeschränkt (Chroni et al. 2011).

Park et al. (2008) haben das Ergebnis mit der typischen Erscheinungsform des Ballons korreliert und konnten zeigen, dass die „Birnenform“ die besten Ergebnisse erzielte (■ Abb. 5.19; ■ Tab. 5.7).

Inzwischen liegen große Serien zur Ballonkompression (Abdennebi und Guenane 2014) mit mehr als 900 Patienten vor. Dort waren nach einem Monat 92,7 % der Patienten schmerzfrei, nach einem Jahr 67,1 % und nach 16 Jahren waren noch 62 % Patienten schmerzfrei. 27,8 % benötigten einen Zweiteingriff, davon nochmals ein Drittel einen dritten bzw. 15 % einen vierten Eingriff.

In einer Vergleichsuntersuchung mit 124 Patienten, bei denen eine Glyzerolinjektion vorgenommen wurde und 82 Patienten mit einer Ballonkompression behandelt wurden, zeigte sich für die Glyzerolgruppe ein guter postoperativer Effekt von 21 Monaten und bei der Ballonkompression von 20 Monaten. Das Nebenwirkungsrisiko (persistierende Hypästhesie) war für die Ballonkompression wesentlich günstiger. Auch trat nach der Ballonkompression in keinem Fall eine Hornhautsensibilitätsstörung auf (Asplund et al. 2016).

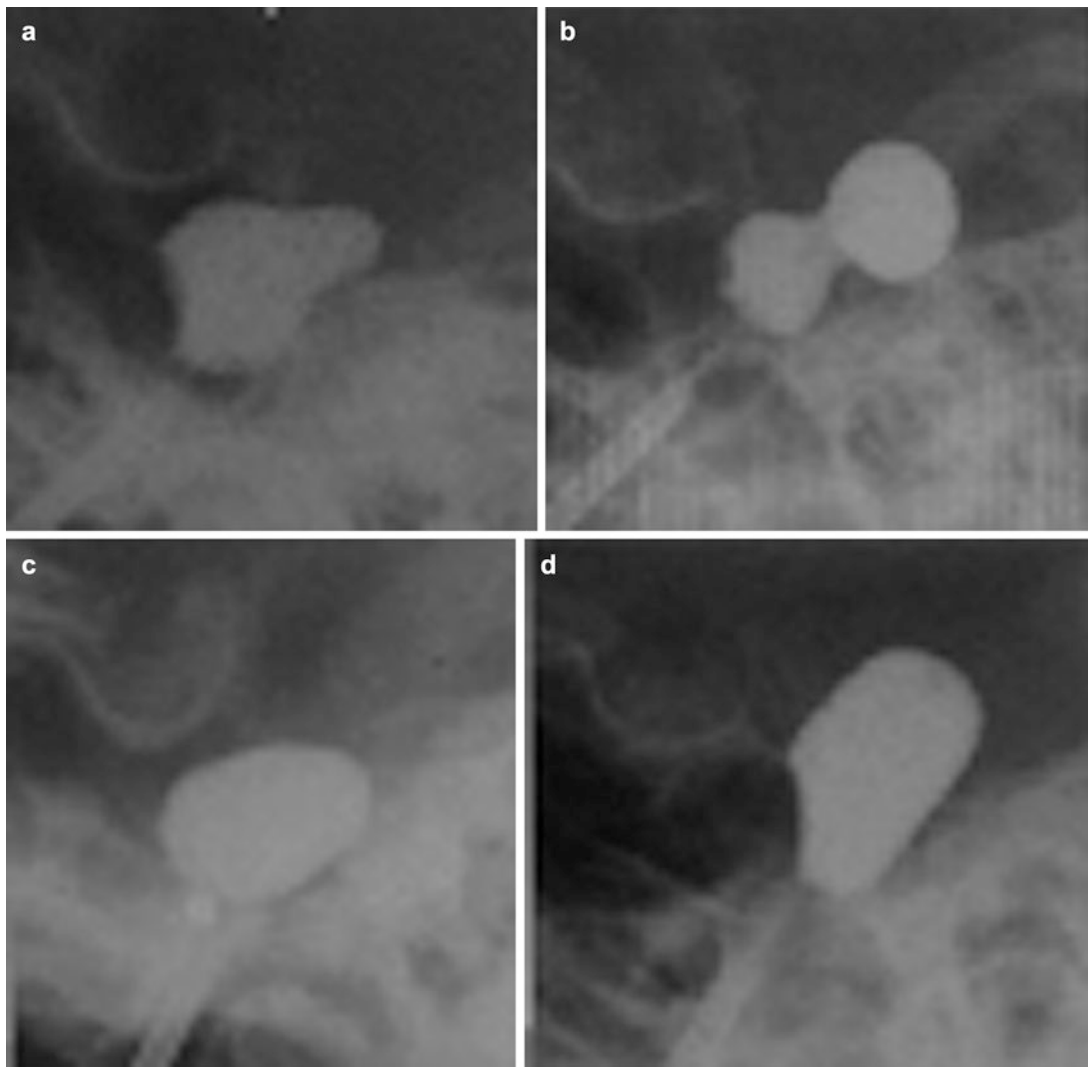
■ Fazit für die Praxis

Das Verfahren hat für den Patienten den Vorteil, dass es üblicherweise in Vollnarkose durchgeführt wird. Dennoch ist es insgesamt aufwendiger, risikoreicher (trigeminovagaler Reflex) und vor allem unselektiver als die Thermokoagulation.

5.2.8 Radiochirurgie

Die radiochirurgische Behandlung der Trigeminusneuralgie wurde 1971 von dem Schweden Lars Leksell eingeführt (Leksell 1971, 1983). Zielstruktur war entweder das Ganglion Gasseri oder der retroganglionäre Anteil des Nerven (■ Abb. 5.20). Robert Rand übernahm Anfang der 90er-Jahre diese Technik in den USA (Rand et al. 1993; Rand 1997), um therapierefraktäre Patienten zu behandeln und Kondziolka konnte bereits 1996 über eine Multizenterstudie mit 50 Patienten, die direkt am Eintritt der Wurzel in den Hirnstamm bestrahlt wurden publizieren (Kondziolka et al. 1996).

Tab. 5.6 Ergebnisse der Ballonkompression						
Author	Jahr	Anzahl der Patienten	Art und Dauer der Kompression	Follow-up	Schmerzunterdrückung	Komplikation
Belber und Rak	1987	33		84 Monate	Initial 100 %, 24 % Rezidive	Masseterschwäche 36 %; Hypästhesie 100 %, schwere Dysästhesie 9 %
Meglio et al.	1987	47		36 Monate	Initial 100 %; 55 % Rezidive	Masseterschwäche 4 %; schwere Dysästhesie 9 %, keine Hypästhesie
Brown und Preul	1989	22	Fogarthys Nr. 4, gefüllt mit 0,75–1 ml KM, Kompression 1266 mmHG	20 Monate	3 Rezidive nach 8, 10, 20 Monaten (2. Kompression)	Intraoperativer Blutdruckabfall und Bradykardie; Masseterschwäche 14 %, Hypästhesie 23 %, Dysästhesie 14 %
Lobato et al.	1990	144	Fogarthys Nr. 4, 1 Minute Kompression (1200 mmHG)	6 Monate bis 4,5 Jahre	6,2 % kein Erfolg (2. Kompression) 10 % nach 6–54 Monaten	Venöse Blutung aus Kanüle 11 %, arterielle Blutung 2,7 %; Herpes 11 %; transiente Doppelbilder 2,7 %; 1 Patient Karotis-Sinus cavernosus-Fistel; nach 1 Jahr bestanden bei 40 % der Patienten noch fleckförmige Hypästhesien
Lichter und Mullan	1990	100	Nr. 4 Fogarthys 1 min Kompression 0,7–1 ml	1–10 Jahre	Initial 100 %; nach 5 Jahren 20 % Rezidiv; nach 1–10 Jahren 28 % (3 Patienten 2 Kompressionen; 1 Patient 3 Kompressionen)	Persistierende Hypästhesie 17 %, Dysästhesie in 12 %; 1 Patient Trochlearisparesie (4 Monate)
Skirving und Dan	2001	496	0,75 ml für 2–7 min	10,7 Jahre	Nach 5 Jahren 19,5 % Rezidive; nach 10 Jahren 32 %	Initiale Ertaubung 89 %; nach 3 Monaten 4,6 %, Dysästhesie 3,8 %
Lee und Chen	2003	80	Gruppe 1: 60 sec Kompression Gruppe 2: 180 sec Kompression Nr. 4 Fogarthys	1 Jahr	Gruppe 1: 5 % Rezidiv Gruppe 2: 2,5 % Rezidiv	Alle Masseterschwäche temporär; Gruppe 2 signifikant mehr Ertaubung (V1: 0 vs. 37,5 %; V2: 27,5 vs. 57,5 %; V3 55 vs. 100 %) nach 1 Jahr
Brown und Pilitsis	2005	56	Nr. 4 Fogarthys, 0,7–0,75 ml; 1065–1215 mmHG für 1–1,5 min	4 Jahre	Initial bei 92 %; Schmerzrezidiv 16 %	Trigeminalreflex 92 % 1 Patient gestorben durch SAB
Chen et al.	2011	185	70–90 sec Kompression	8,9 Jahre	94 % initial Schmerzfrei; 14 % Schmerzrezidiv innerhalb von 2 Jahren; 38 % nach 10 Jahren	33 % Herpes simplex; 30 % Ertaubung unterschiedlichen Schweregrads; 1,5 % Abducensparese
Du et al.	2015	68 über 80 Jahre	Fogarthys Nr.4 0,45–0,8 ml; 3–8 min	40,1 Monate	Initial 97 % schmerzfrei; im Follow-up 80,9 %	Taubheit des Gesichts 97 % Masseterschwäche 28 %; Parästhesie 10 %, Doppelbilder 1,5 %



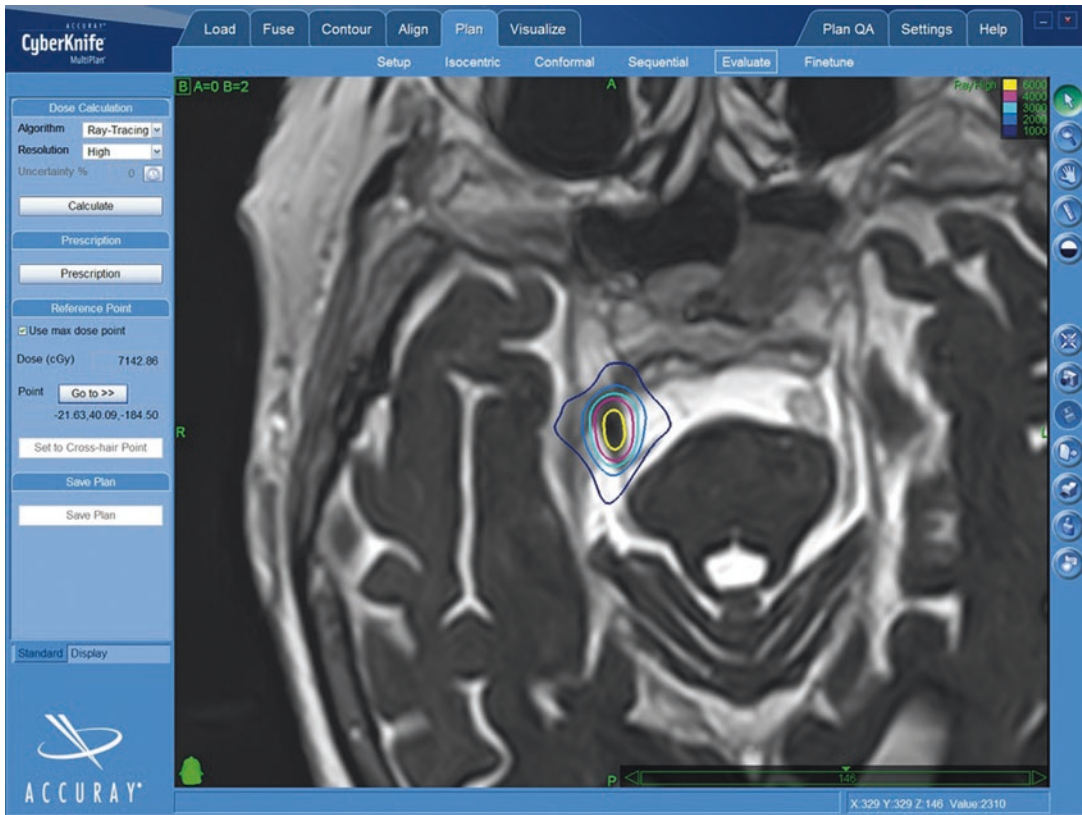
■ **Abb. 5.19 a-d** Verschiedene Möglichkeiten der Darstellung des Kontrastmittelgefüllten Ballons: **a** optimale Birnenform; **d** die zylindrische Form, bei der aus anatomischen Gründen keine Kompression des Ganglions in der Zisterne stattfindet und der Ballon repositioniert werden muss

■ **Tab. 5.7** Erfolgsabhängigkeit der Ballonkompression von der Darstellung des kontrastmittelgefüllten Ballons im Röntgenbild

	Birne (33)	Sand- uhr (4)	Oval (9)	Zylin- drisch (4)
Exzellent (27)	24	3	0	0
Gut (8)	4	0	4	0
Schlecht (3)	2	1	0	0
Versager (4)	0	0	1	3
Rezidiv (8)	3	0	4	1

Rand erzielte bei 8 seiner 12 Patienten eine komplette Schmerzfreiheit nach 3–4 Jahren. In der Serie von Kondziolka waren 32 der 50 Patienten voroperiert, die Strahlendosis variierte zwischen 60 und 90 Gray. Immerhin waren 58 % der Patienten nach durchschnittlich 18 Monaten schmerzfrei, weitere 36 % berichteten über eine 50–90%ige Schmerzlinderung. Lediglich 3 Patienten erlitten nach 5, 7 und 10 Monaten ein Schmerzrezidiv.

Bis 2013 waren mehr als 20.000 Patienten mit Trigeminusneuralgie behandelt worden. Trotz der hohen Patientenzahl sind sich die Anwender noch nicht über die optimale Strahlendosis und



■ Abb. 5.20 Radiochirurgischer Zielpunkt bei Trigeminalneuralgie

den exakten Zielpunkt einig. Die meisten Autoren wählen eine Dosis zwischen 75 und 90 Gy mit einem 4 mm Isocenter, sodass die 40–50 % Isodose-Kurve tangential zum Hirnstamm verläuft (Brisman et al. 2004; Regis et al. 2016). Höhere Dosen (>90 Gy) haben ein höheres Risiko, ein neues sensorisches Defizit zu erzeugen oder ein bestehendes zu verstärken. Auch das Risiko des Auftretens unangenehmer Dysästhesien ist höher (Nicol et al. 2000; Pollock et al. 2001; Young et al. 2013). Allerdings besteht eine deutliche Korrelation zwischen dem Auftreten eines sensorischen Defizits und der Länge der erzielten Schmerzfremheit (Pollock et al. 2002; Massager et al. 2004).

Andere Prädiktoren für das Outcome sind Voroperationen und das Vorliegen einer multiplen Sklerose oder anderer Raumforderungen (Brisman 2000; Chang et al. 2000). Patienten mit einer postherpetischen Neuralgie sprechen jedoch deutlich schlechter an (Urgosick et al. 2000).

Neben dem Gamma-Knife sind auch andere radiochirurgische Behandlungsquellen wie der

Linearbeschleuniger (Smith et al. 2003; Varela-Lema et al. 2015; Parikh et al. 2016) oder das CyberKnife (Villavicencio et al. 2008) mit vergleichbaren Ergebnissen eingesetzt worden.

Es gibt eine Reihe von retrospektiven und eine prospektive Vergleichsuntersuchung, bei denen die radiochirurgische Methode mit der retroganglionären Glycerolinjektion (Mathieu et al. 2012; Henson et al. 2005) und der mikrovaskulären Dekompression (Nanda et al. 2015, Pollock et al. 2010) verglichen wurde.

Bei Patienten mit einer Trigeminalneuralgie aufgrund einer Multiple-Sklerose-Erkrankung waren die Ergebnisse der Radiochirurgie und der perkutanen Glycerolinjektion vergleichbar. Die Morbidität (vermehrte sensorische Störungen mit Hypästhesie und Dysästhesie) war bei der perkutanen Methode höher. Der Nachteil der Radiochirurgie war der verzögerte Wirkungseintritt, sodass die Autoren folgerten, dass bei Patienten mit extremen Schmerzen, bei denen ein rascher Wirkungseintritt erforderlich ist, die perkutane Methode angewandt werden sollte,

alle anderen Patienten sollten eher radiochirurgisch behandelt werden (Mathieu et al. 2012).

Ähnliche Ergebnisse wurden bei der idiopathischen Neuralgie berichtet (Henson et al. 2005). Im Langzeitverlauf zeigt die mikrovaskuläre Therapie (als kurative Maßnahme) wesentlich bessere Ergebnisse als die Radiochirurgie. In der Studie von Nanda et al. waren nach durchschnittlich 5 Jahren 85 % der Patienten schmerzfrei, dagegen nur 45 % in der bestrahlten Gruppe (Nanda et al. 2015). In prospektiven Vergleichsanalysen waren 77 % bzw. 80 % der operierten und 56 % bzw. 45 % der bestrahlten Patienten schmerzfrei (Pollock et al. 2010; Linskey et al. 2008). Bei Schmerzrezidiven kann eine zweite radiochirurgische Maßnahme erfolgen, das Risiko für Nebenwirkungen steigt aber an, allerdings darf die zweite Strahlendosis auch nicht zu niedrig (<60 Gy) sein (Aubichon et al. 2011; Helis et al. 2015; Park et al. 2016).

In einer italienischen Studie wurden die Kosten des Cyber-Knifes mit den Kosten einer mikrovaskulären Dekompression verglichen (Tarricone et al. 2008). Allerdings wurden die Kosten des Cyber-Knifes prospektiv erhoben, während die Daten der MVD aus den Akten rekonstruiert wurden. Das Follow-up beider Gruppen war mit 6 Monaten sehr kurz. Die demographischen Daten der beiden Patientengruppen waren vergleichbar, der Schmerz, gemessen mit dem BNI-Score, bei den Cyber-Knife-Patienten schlechter. Allerdings erreichten postinterventionell 70 % der Patienten mit MVD und nur 50 % der Patienten mit dem Cyber-Knife einen BNI-Score von I oder II. Die Nebenwirkungsrate war in beiden Gruppen vernachlässigbar. Die reinen Behandlungskosten waren in der chirurgischen Gruppe nur knapp 400 Euro höher (3903,90 Euro vs. 4317 Euro). Hinzu kamen die Behandlungskosten im Krankenhaus für die operierte Gruppe. Insgesamt machten die durchschnittlichen Behandlungskosten 6641 Euro in der operierten Gruppe und 4388,50 Euro in der bestrahlten Gruppe aus.

Interessanterweise werden radiochirurgische Maßnahmen jetzt auch bei Glossopharyngeusneuralgie eingesetzt (Martinez-Alvarez et al. 2014; Pollock und Boes 2011), obwohl der Zeitpunkt schwieriger darzustellen ist. Die Ergebnisse der publizierten ca. 30 Patienten sind jedoch gut.

5.2.9 Mikrovaskuläre Dekompression (MVD)

Dandy war der erste, der eine Kompression einer Hirnstammarterie (der oberen Kleinhirnarterie) als Ursache für eine bestehende Trigeminalneuralgie annahm (Dandy 1934). Gardner war der erste, der eine Dekompressionsoperation durchführte, indem er ein Interponat zwischen Nerv und komprimierender Arterie einschob (Gardner und Miklos 1959). Später wurde das Konzept von Jannetta und Rand aufgenommen und verfeinert (Jannetta 1967; Jannetta und Rand 1966). Peter J. Jannetta (5. April 1932 bis 11. April 2016) gilt heute jedoch als Verbreiter der Hypothese des neurovaskulären Konflikts und seiner Therapie, nämlich der mikrochirurgischen, neurovaskulären Dekompression (Jannetta 1976, 1980). Ab den 1970er-Jahren wurde die mikrovaskuläre Dekompression auch von deutschen Autoren favorisiert (Penzholz 1983) und löste damit die bis dahin überwiegend durchgeführte Thermokoagulation nach Sweet oder die „Frazier-Operation“ (Durchtrennung des betroffenen Asts über einen extrakraniellen Zugang der mittleren Schädelgrube) ab.

Bezüglich der Pathogenese der „typischen“ oder „idiopathischen“ Trigeminalneuralgie (tic douloureux) ist die Hypothese des neurovaskulären Konflikts oder der neurovaskulären Kompression heute weitgehend akzeptiert. Das Argument des chirurgischen Traumas als Ursache des operativen Erfolgs (Adams 1989) konnte durch eine Reihe von Studien mithilfe neurophysiologischer Testverfahren oder quantitativ sensorischer Messungen widerlegt werden (Nurmikko und Eldridge 2001; Tronnier et al. 2001).

Technik und Ausführung

■ Diagnostik

In 90–95 % der Fälle findet der Operateur während einer mikrovaskulären Dekompression ein komprimierendes Gefäß, in der Regel eine Arterie, in seltenen Fällen eine Vene. Entsprechend den Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der Trigeminalneuralgie (Cruccu et al. 2008; Gronseth et al. 2008) besteht eine hohe Korrelation zwischen der präoperativen Darstellung eines komprimierenden Gefäßes und dem intraoperativen Befund, obwohl häufig auf der Gegenseite ein vergleichbarer Befund ohne Klinik nachzuweisen

ist oder bei Patienten ohne Neuralgie vergleichbare Gefäß-Nerv-Konflikte beobachtet werden. In der Vergangenheit wurde eine Sensitivität von 53–100 % und eine Spezifität von 29–93 % in der präoperativen Bildgebung in verschiedenen Studien beschrieben. Diese hohe Differenz ist durch die unterschiedlich eingesetzten MR-Techniken erklärt (Nagaseki et al. 1992). Einige Autoren berichten in neueren Arbeiten mit einer Kombination verschiedener MR-Techniken eine Sensitivität von 96 % und Spezifität von 100 % erreichen zu können (► Abschn. 5.2.2).

■ Lagerung während der Operation

Die halbsitzende Lagerung ist heute in nahezu allen Zentren von einer Seiten- oder „Parkbanklagerung“ oder einer Rückenlagerung mit zur Seite gewandtem Kopf abgelöst worden. Die Rückenlagerung ist

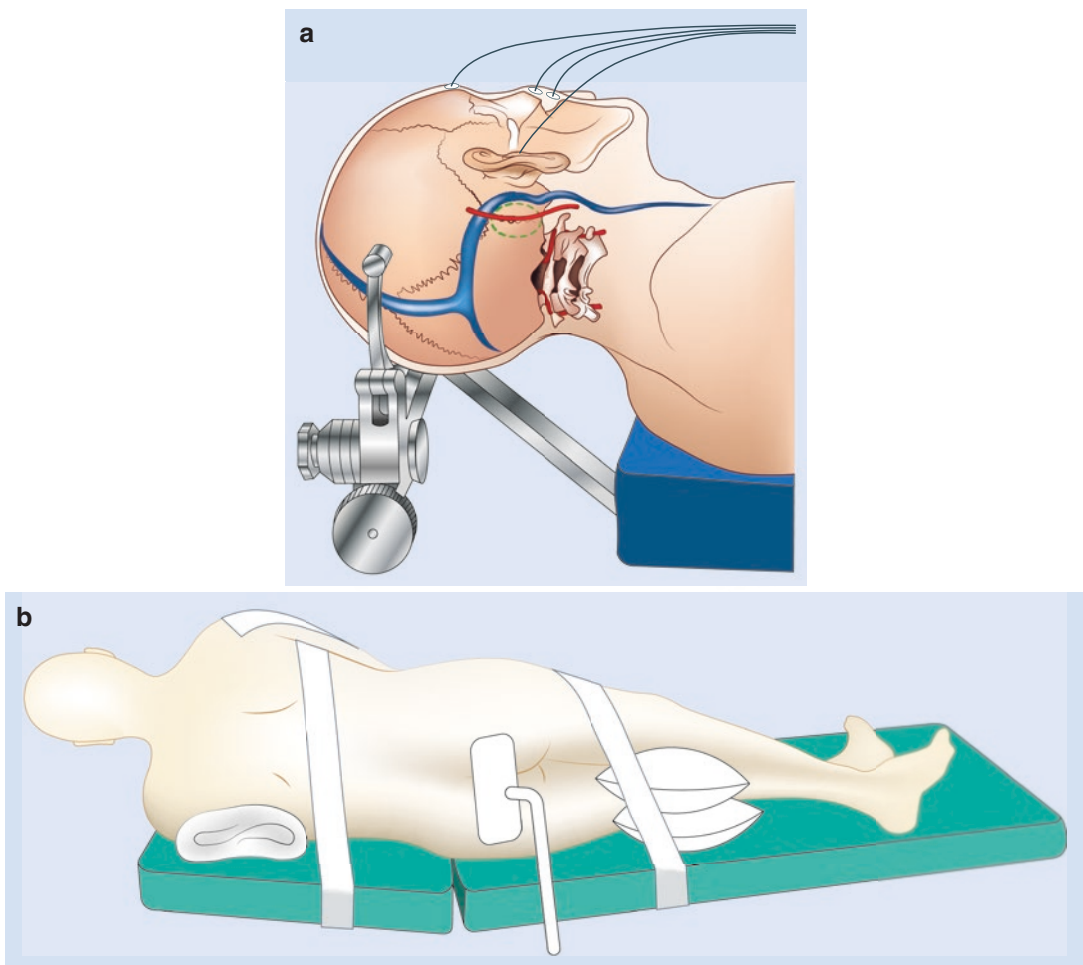
wegen der eingeschränkten HWS-Beweglichkeit bei älteren Patienten eher nicht anzuwenden (■ Abb. 5.21 a,b).

■ Intraoperatives Monitoring

Optional kann bei der mikrovaskulären Dekompression des N. trigeminus die Funktion des N. facialis und N. cochlearis abgeleitet werden. Bei einem streng lateralen suprazerebellären infratentoriellen Zugang ist ein Spateldruck auf die Nervengruppe von VII und VIII nahezu ausgeschlossen. Die Ableitung intraoperativer trigeminaler SEP hat sich nicht durchgesetzt.

■ Zugang und operative Technik

Typischerweise wird der infratentorielle laterale suprazerebelläre Zugang (Matsushima et al. 1989) gewählt. Der Hautschnitt sollte die darunterliegende



■ Abb. 5.21 a,b a intraoperatives Monitoring und b Seitenlagerung

Projektion des Sinus transversus um etwa 1 cm nach oben überschreiten. Der etwa 5 cm lange gerade oder leicht gebogene Schnitt sollt mindestens ca. 2 Fingerbreit vom Ohrmuschelansatz entfernt sein. Die Trepanation kann osteoklastisch oder osteoplastisch erfolgen.

Im Falle der osteoklastischen Trepanation sollte eine Kranioplastik eingesetzt oder das aufbewahrte Knochenmehl in die Knochenlücke gefüllt werden, um postoperative durale Schmerzen zu minimieren. Der Winkel von Sinus transversus und Sinus sigmoideus muss dargestellt werden. Der laterale Knochenrand sollte möglichst weit abgefräst werden. Eröffnete Mastoidzellen müssen sorgfältig mit Knochenwachs oder gegebenenfalls Muskelmasse abgedichtet werden. Die Dura wird bogenförmig, eventuell mit Entlastungsschnitt, eröffnet. Präoperativ verabreichtes Mannitol und Dexamethason reduzieren die Schwellung des Kleinhirns aus dem Duradefekt. Bei den überwiegend älteren Patienten mit begleitender zerebellärer Atrophie kann auf die antiödematöse Therapie auch verzichtet werden (Marion und Jannetta 1988).

Zunächst sollte mit einem kleinen Hirnspatel in die Tiefe vorgegangen werden und die suprazerebelläre und parapontine Zisterne eröffnet werden, damit der Zugang erleichtert wird. Das Einsetzen der Hirnspatel sollte unter mikroskopischer Sicht geschehen, um den Einriss suprazerebellärer Brückenvenen zu vermeiden. Nach Tiefersetzen des Spatels wird zunächst der Dandy-Venenkomplex sichtbar. Obwohl Jannetta kein Risiko sieht, diese Venen zu opfern, empfiehlt es sich zur Vermeidung einer venösen Kongestion, die arachnoidalen Verwachsungen um die Venen zu lösen. Dann ist eine weitere Mobilisation möglich und der N. trigeminus ohne Koagulation und die Durchtrennung von Venen zu erreichen. Eine eindeutige Somatotopie der einzelnen Äste in der Trigeminuswurzel gibt es nicht. Die Fasern vom N. ophthalmicus verlaufen eher medial (anterior) und oben (Gudmundsson et al. 1971; Pelletier et al. 1974; Sindou et al. 2002). Wenn die Sicht durch eine knöcherne Prominenz oder enge anatomische Verhältnisse begrenzt ist und sich nicht der gesamte Nervenverlauf darstellen lässt, können klappbare Spiegelchen oder ein Endoskop hilfreich sein (Piazza und Lee 2016).

In über 80 % ist die obere Kleinhirnarterie oder einer ihrer Äste für eine Kompression verantwortlich. Die vordere untere Kleinhirnarterie (AICA)

allein oder in Kombination war in 25 % für einen Gefäßkonflikt und in den Nerv eingebettete oder perforierende Venen in 28 % verantwortlich. In der Hälfte der Fälle lag die Kompression im Bereich der Wurzeintrittszone, in der anderen Hälfte im mittleren Drittel des Nerven und in unter 10 % im Bereich des Austritts aus dem Cavum Meckeli am Tentoriumrand (Sindou et al. 2002). In 10–15 % liegt eine Vene als komprimierendes Gefäß vor (Apfelbaum 1984; Richards et al. 1983). Nach mikrochirurgischer Lösung des Gefäßes vom Nerv hat der Neurochirurg 2 Möglichkeiten:

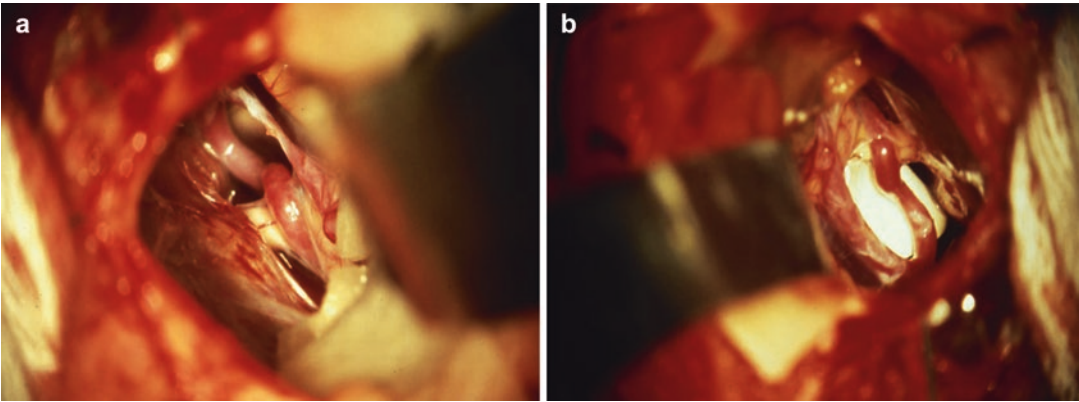
- Nach der Methode Jannettas wird ein Interponat zwischen Gefäß und Nerv platziert, wobei sich hier nicht-resorbierbare nichtschwellende Materialien wie Teflon® oder Goretex® durchgesetzt haben (Dacron® sollte wegen der drohenden Granulombildung nicht mehr benutzt werden; Eigenmuskel kann atrophieren oder resorbiert werden und wird heute ebenfalls nicht mehr eingesetzt). Allerdings sind auch nach Teflonnutzung Granulome entstanden, sodass wir das Gore-Tex® bevorzugen (Fujimaki et al. 1996; Smucker et al. 2007; Vitali et al. 2007)
- Einige Autoren bevorzugen, wenn anatomisch möglich, die „sling retraction technique“ (Sindou et al. 2008; Masuoka et al. 2011). Nach sorgfältiger Präparation des Gefäßes, möglichst ohne große Manipulation am Nerv, wird das betroffene Gefäß an der Dura mit einer Schlinge befestigt und vom Nerv abgehalten. Hierbei sind Knickbildungen im Gefäß dringend zu vermeiden (■ Abb. 5.22).

Nach Dekompression des Nerven und genauer Inspektion, ob eventuell weitere Kompressionen vorliegen, erfolgen eine sorgfältige Blutstillung (Valsalva-Manöver) und der wasserdichte Duraverschluss sowie der Verschluss der Knochenlücke. Auf die Einlage einer Wunddrainage kann in der Regel verzichtet werden. Eine 24-stündige Überwachung auf der Intensivstation ist zu empfehlen.

Indikationen und Ergebnisse

Große Serien mit mehreren hundert Patienten und einen Follow-up von 1–2 Jahrzehnten sind publiziert worden (Barker et al. 1996; Tronnier et al. 2001; Sandel und Eide 2013; ■ Tab. 5.8).

In 3,5–8 % der Fälle findet man keinen vaskulären Konflikt. Einige Autoren empfehlen dann eine



■ **Abb. 5.22 a,b** **a** Kompression des Trigeminalsnerven durch einen Ast der oberen Kleinhirnarterie; **b** Dekompression durch Einlage eines Goretex®-Interponats

■ **Tab. 5.8** Ergebnisse der mikrovaskulären Dekompression

Autor	Anzahl	Fol-low-up	Ergebnis	Komplikationen
Apfelbaum 1983	289	4,6 Jahre	92 % gut, 8 % Versager oder Rezidiv	Hypästhesie 30 %, Hörverlust 1,7 %; Mortalität 1 %
Bederson und Wilson 1989	252	5,1 Jahre	82 % gut; 14 % Versager oder Rezidiv	Hypästhesie 3 %, Hörverlust 3 %
Klun 1992	220	5,2 Jahre	88 % gut; 12 % Versager oder Rezidiv	Hörverlust 0,4 %, Mortalität 1,4 %
Barker et al. 1996	1155	6,2 Jahre	74 % exzellent oder gut nach 10 Jahren	Hörverlust 1 %, Mortalität 0,2 %
Kondo 1997	281	9,2 Jahre	86,6 %, 8,2 % Rezidive	Hörstörung 5,8 %
Broggi et al. 2000	141	38 Monate	15,3 % Rezidive	Hörverlust 3,2 %, 1 zerebelläres Hämatom
Tronnier et al. 2001	225	10,9 Jahre	65 % nach 10 Jahren schmerzfrei, 63 % nach 20 Jahren	Mortalität 0,8 %, Hörverlust 2,6 %
Tyler-Kabara et al. 2002	1739	11,3 Jahre	80,4 % exzellent oder gut, 16,3 % Rezidive	Facialisparese 1,7 %, Hörverlust 1,4 % Mortalität
Pamir und Peker 2006	90	5 Jahre	85 % gut oder exzellent, 11,7 % Rezidive	1,1 %, Hypästhesie, 1,1 % zerebellärer Infarkt; 1,1 % Trochlearisparese
Sindou et al. 2006	362	8 Jahre	84,9 % gut oder exzellent, 15,1 % Rezidiv	-
Sandel und Eide 2013	243	71 Monate	82,7 % exzellent oder gut für Attacken; 7 6 % für Dauerschmerz	Mortalität 0, 4 %, Hypästhesie 1,8 %, Hörverlust 2,7 %
Zhang et al. 2013	154	5,6 Jahre	87 % komplett schmerzfrei ohne Medikamente	0,6 % Hörverlust, 5 % Hypästhesie

partielle Rhizotomie oder führen ein „squeezing“ der sensiblen Wurzel durch. Trotzdem ist die Rezidivrate hier deutlich höher. Klun (1992) berichtet von einer Rezidivrate von 49 % innerhalb von 5

Jahren. Venöse Kompressionen kommen in einem großen Patientengut (Dumot und Sindou 2015) in knapp 9 % als alleinige Ursache für eine Kompression infrage, in 29 % in Kombination mit einer

arteriellen Kompression. Die Ergebnisse der Dekompression sind grundsätzlich nicht schlechter als bei arterieller Kompression.

Fazit für die Praxis

Die mikrovaskuläre Dekompression ist die einzig kausale und kurative Therapie bei Neuralgien, die durch einen neurovaskulären Konflikt bedingt sind. Die Langzeitergebnisse sind deshalb deutlich besser als bei perkutanen neuroläsionellen Verfahren. Die moderne Bildgebung ist zwischenzeitlich so gut, dass mit hoher Sicherheit bereits präoperativ der Gefäß-Nerv-Konflikt nachgewiesen wird. Es stellt sich die Frage, welches operative Vorgehen man wählt, wenn kein Konflikt darstellbar ist. Nach persönlicher Ansicht des Autors sollte dann ein läsionelles Verfahren (kontrollierte temperaturgesteuerte Thermokoagulation oder Radiochirurgie) eingesetzt werden.

5.2.10 Bewertung der chirurgischen Therapien der Trigemineuralgie

Es ist schwierig, allgemeine Empfehlungen für die „beste chirurgische Therapie“ zu geben. Die einzelnen Verfahren müssen mit dem betroffenen Patienten und seinen Angehörigen besprochen werden. Hierbei müssen Komorbiditäten, Erwartungen der Patienten und die Notwendigkeit eines raschen Therapieerfolgs berücksichtigt werden (Zakrewska und Thomas 1993). Verschiedene Autoren haben versucht, in ihren Einrichtungen Therapiealgorithmen zu etablieren (Lunsford und Apfelbaum 1985). Alle Autoren sind sich jedoch einig, dass die mikrovaskuläre Dekompression als kurative Therapie die besten Langzeitergebnisse bei vertretbarer operativer Morbidität erzielt. In einer Metaanalyse mit mehr als 10.000 Patienten stellten Tatli et al. 2008 die Ergebnisse wie folgt dar:

- **Mikrovaskuläre Dekompression** (16 Studien mit 4884 Patienten): akute Schmerzfreiheit durchschnittlich bei 91,05 % (76,4–98,2 %); Langzeitschmerzfreiheit 76,6 % (62–89 %); Rezidivrate 18,3 % (4–38 %). Als schwerwiegendste Komplikation das Auftreten eines ipsilateralen Hörverlusts (1–19 %) und eine Mortalität von 0,37 %
- **Radiofrequenzläsion** (Sweet) (9 Studien mit 4683 Patienten): initiale Schmerzfreiheit 90,3 % (81–98 %), Langzeiterfolg 50,4 % (20–83 %)

und Rezidivrate 45,9 % (18,1–80 %). Komplikationsrate: Hypästhesie im Trigeminusareal (5–98 %); Störung des Kornealreflexes (5–18 %) und Masseterschwäche 4–24 %

- **Ballonkompression** (2 Studien mit 577 Patienten): initiale Schmerzfreiheit 98,5 % (97–100 %); Langzeiterfolg 80,4 %; Rezidivrate 19,6 %; Komplikationen Hypästhesie im Trigeminusareal (4–72 %), Störung des Kornealreflexes 4 %; Masseterschwäche 66 %
- **Glycerolinstillation** (2 Studien mit 167 Patienten): initialer Behandlungserfolg 63 %, Langzeiterfolg in 38,5 % mit einer Rezidivrate von 62,5 %; Hauptkomplikation Trigeminushypästhesie
- **Radiochirurgie** (1 Studie mit 107 Patienten): initiale Schmerzfreiheit (nach wenigen Wochen) in 80,4 %, Langzeiterfolg in 58 %; Hauptkomplikation Trigeminusdysästhesie 20 % nach der ersten Radiochirurgie, 32 % nach der zweiten
- **Partielle Rhizotomie** (2 Studien mit 95 Patienten): initiale Schmerzfreiheit 79 %, Langzeiterfolg in 52,5 % und Rezidivrate 39 %; als Risiko die Entwicklung einer Dysästhesie (100 %) und Hörverlust 25 %

5.3 Glossopharyngeusneuralgie

Die Glossopharyngeusneuralgie ist gekennzeichnet durch lanzinierende Schmerzen im Versorgungsgebiet des 10. und 11. Hirnnerven (Larynx, Pharynx, Ohr, Tonsillen und hinterer Anteil der Zunge). Typischer Trigger für die Schmerzauslösung ist das Schlucken. Durch den vagalen Reiz sind auch Synkopen beschrieben (Ori et al. 1985). Die Glossopharyngeusneuralgie ist ungefähr hundertmal seltener als die Trigemineuralgie. Die Erstbeschreibung erfolgte 1910 durch Theodore Herman Weisenburg, 1915 durch Collet und 1920 durch Sicard und Robineau (Sicard und Robineau 1920), deshalb wird sie auch „Weisenburg-Sicard-Robineau-Syndrom“ oder „Collet-Sicard-Syndrom“ genannt. Später folgten Beschreibungen von Doyle (Doyle 1923) und Adson (Adson 1924). Ursprünglich wurden der 9. oder 10. Hirnnerv extra- oder intrakraniell (Uihlein und Love 1955) aufgesucht und durchtrennt.

Ursächlich ist auch hier in den meisten Fällen eine Kompression der hinteren unteren

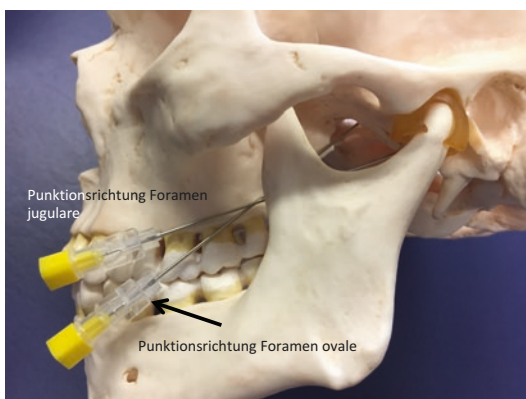
Kleinhirnarterie (PICA). Gelegentlich tritt sie auch gemeinsam mit einer Trigemineusneuralgie auf (Rushton et al. 1981).

Der Behandlungsalgorithmus entspricht dem der Trigemineusneuralgie. Zunächst werden Antikonvulsiva (Carbamazepin und/oder Gabapentin/Pregabalin verabreicht. Bei Nichtansprechen der Therapie oder intolerablen Nebenwirkungen kommen chirurgische Verfahren in Betracht.

5.3.1 Perkutane Thermorhizotomie

Dieses Verfahren entspricht der selektiven Thermokoagulation bei der Trigemineusneuralgie. In Freihandtechnik wird unter lateraler Durchleuchtung das Foramen jugulare punktiert (▣ Abb. 5.23). Die Punktion wird ebenfalls vom lateralen Mundwinkel aus ausgeführt. Die Punktionsrichtung ist allerdings 15 bis 20 Grad flacher. Die Nadelspitze sollte im anteromedialen Anteil des Foramens (pars nervosa) zu liegen kommen. Im hinteren Anteil (pars vasculosa) befinden sich neben der Vena jugularis der 10. und 11. Hirnnerv.

Die therapeutischen Ergebnisse sind mit denen der Thermokoagulation bei der Trigemineusneuralgie vergleichbar. Es liegen aber praktisch nur Fallberichte und Fallserien mit weniger als 10 Fällen vor (Giorgi und Broggi 1984; Salar et al. 1984; Arias 1986). Die initiale Schmerzfreiheit liegt bei über 90 %. Hauptkomplikation ist eine Schädigung des Vagus mit Stimmlippenparese, Heiserkeit und Schluckstörungen.



▣ **Abb. 5.23** Positionierung der Kanülen zur perkutanen Läsion des Ganglion trigeminale und des N. glossopharyngeus im Foramen jugulare nach Taha und Tew

5.3.2 Mikrovaskuläre Dekompression

Aufgrund der exzellenten Langzeitergebnisse gilt die mikrovaskuläre Dekompression als Mittel der Wahl bei der Behandlung der Glossopharyngeusneuralgie (▣ Tab. 5.9; Hamer 1986).

5.4 Trigemineusneuropathie und Anaesthesia dolorosa

Die Trigemineusneuropathie ist gekennzeichnet durch Dauerschmerzen mit eventuell zusätzlichem undulierendem Verlauf oder evozierten Schmerzspitzen, meist gepaart mit einem neurologischen Defizit. Neben der Hypästhesie in einem oder mehreren Ästen des N. trigeminus bestehen oft spontane Dysästhesien und eine Allodynie. Ursächlich sind Nervenschädigungen durch Trauma, zahnärztliche oder neurochirurgische Eingriffe (Rhizotomien im Bereich der Trigemineuswurzel, zu hohe Temperatur bei der Thermokoagulation oder zu hohe Strahlendosis bei der Radiochirurgie) Infektionen der Nasennebenhöhlen oder eine Zosterinfektion. Selten kann sich eine Neuropathie bei langer Nervenkompression durch einen neurovaskulären Konflikt oder im Rahmen einer schweren demyelinisierenden Läsion bei multipler Sklerose entwickeln. Die paroxysmalen Attacken weichen dann dem chronischen Dauerschmerz (Burchiel 1993). Passend zu einer chronischen Nervenläsion mit partieller Deafferentierung finden sich auch bildmorphologische Veränderungen, z. B. eine Volumenabnahme im Thalamus (Gustin et al. 2011).

Da es sich bei der Trigemineusneuropathie um Schmerzen handelt, die durch eine Nervenschädigung, gleich welcher Art, entstanden sind, sind weitere läsionelle Verfahren kontraindiziert.

In der Vergangenheit wurden klassische (idiopathische) und symptomatische Trigemineusneuralgien unterschieden; heute wird insbesondere die Trigemineusneuropathie bezüglich der jeweiligen zugrunde liegenden Schädigung unterschieden (► Abschn. 5.1).

Pathophysiologisch gelten für den N. trigeminus die gleichen Voraussetzungen wie für die peripheren Nerven und das Hinterhorn (► Kap. 1). Posttraumatische Veränderungen wurden unter anderem bei zahnärztlichen und kieferchirurgischen Eingriffen dokumentiert (Thieme 2016).

Tab. 5.9 Ergebnisse der mikrovaskulären Dekompression bei Glosopharyngeusneuralgie

Autor	Anzahl	Initialresultate	Langzeitergebnis	Komplikationen
Kondo 1998	20	100 % schmerzfrei	100 % schmerzfrei nach >11 Jahren	Temporäre Heiserkeit
Sampson et al. 2004	47	98 % schmerzfrei (46 von 47)	28 von 29 nach >12 Jahren schmerzfrei	Heiserkeit 12 % Dysphagie, Fazialisparesie
Ferroli et al. 2009	31	90 % schmerzfrei	90 % schmerzfrei nach 7,5 Jahren	Heiserkeit
Kandan et al. 2010	21	90 % schmerzfrei	90 % schmerzfrei nach 4 Jahren; (50 % der Fälle wurde Nerv durchtrennt)	Heiserkeit
Ma et al. 2016	103	94 %	1/3 partielle Rhizotomie von IX, 2/6 partielle Rhizotomie von IX und X 92–94 %	9× höhere Komplikationsrate bei Rhizotomie von IX und X durch Dysphagie, Heiserkeit

Nach Unterkieferosteotomien wird in einem hohen Prozentsatz eine einseitige oder beidseitige Läsion des N. alveolaris inferior beschrieben (Jääskeläinen et al. 2004). In einer prospektiven Studie mit mehr als 1000 Osteotomien bei Weisheitszähnen wurde eine Inzidenz von Schädigungen des N. alveolaris von 3,75 % und des N. lingualis von 2,1 % beschrieben (Gülicher und Gerlach 2000). Nach 6 Monaten betrug die nachweisbare Schädigung noch 0,91 % und des N. lingualis von 0,37 %. Nach Leitungsanästhesien wird eine temporäre Schädigung des N. lingualis von 0,15 % beschrieben (Krafft und Hickel 1994). Auch nach endodontischer Behandlung kann eine sogenannte atypische Odontalgie in 3–6 % auftreten (Melis et al. 2003), die sich zu einer Trigemini-neuropathie ausweiten kann. Auch Infektionen im Bereich der Nebenhöhlen können zu Trigemini-neuropathie führen (Benoliel et al. 2006). Weiterhin sind Schädigungen nach Zosterinfektionen beschrieben (Truini et al. 2015).

5.4.1 Medikamentöse Therapie

Während bei der typischen Neuralgie primär Antikonvulsiva (Carbamazepin, Gabapentin, Pregabalin) zum Einsatz kommen, wird die Trigemini-neuropathie wie andere neuropathische Schmerzen behandelt. Primär kommen hier trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin, Clomipramin etc.) und in zweiter Linie Gabapentin und Pregabalin zur Anwendung. Der Einsatz

topischer Substanzen wie Lidocain-Pflaster und Capsaicin-Pflaster ist im Gesichtsbereich schwierig.

5.4.2 Periphere Nerven-Feld-Stimulation (PFNS)

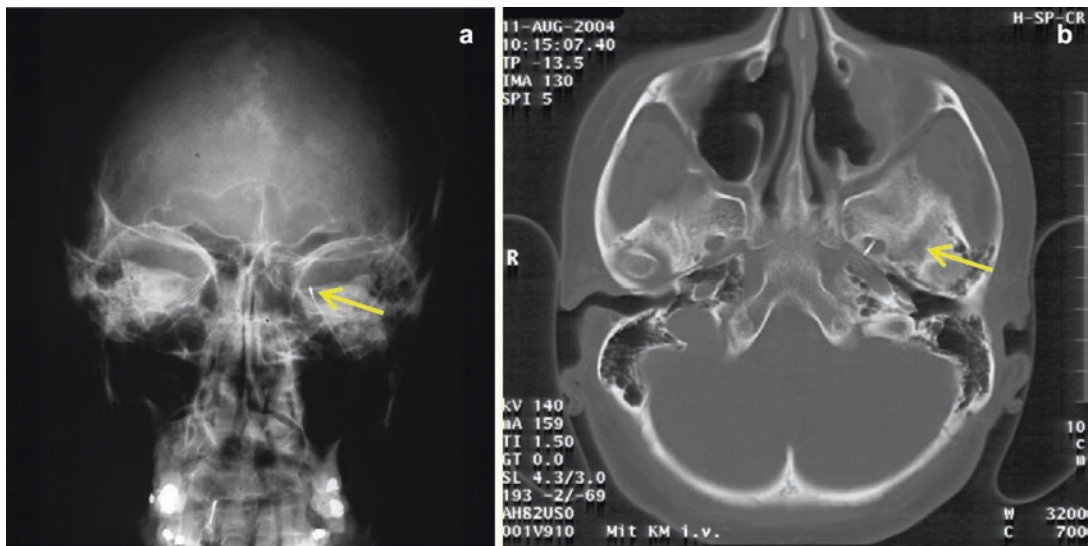
Hier werden Elektroden über die peripheren Endäste des jeweilig betroffenen Trigemini-areals subkutan platziert, insbesondere im Bereich des N. supraorbitalis und N. infraorbitalis, seltener im Bereich des Foramen mentale (wegen der Dislokationsgefahr). Zu dieser Therapie liegen Einzelfallberichte und kleine unkontrollierte Serien vor (Tab. 5.10).

5.4.3 Trigemini-stimulation

Die ersten Versuche, chronische Gesichtsschmerzen neuromodulatorisch zu behandeln, stammen von Shelden et al. (1967). Meyerson und Hakanson (1986) nutzten einen transkraniellen Weg, um eine Elektrode an der Dura im Bereich des Ganglion Gasseri zu fixieren. Da mit diesem Zugang keine Testung möglich war, wurde später, auch nach Herstellung einer speziellen Elektrode (Quinta, Model 3981, Medtronic Neurological), erneut der perkutane Zugang entwickelt (Abb. 5.24; Steude 1978; Meglio 1984; Broggi et al. 1987).

Broggi et al. (1987) berichten über 8 Patienten, von denen 7 in der Testphase eine Schmerzreduktion

Tab. 5.10 Ergebnisse der subkutanen Feldstimulation bei Trigeminasneuropathie					
Autor	Anzahl Patienten	Indikation	Ergebnis	Follow-up	Kommentar
Duntemann 2002	2	Postzosterische Neuralgie	2-mal gut bis exzellent mit Reduktion der Schmerzmedikation	Bis 3 Jahre	Besserung der Allodynie bei 1; bei 1 Erzeugen von Jucken, insbesondere mit höheren Frequenzen (>100 Hz)
Johnson und Burchiel 2004	10	4 postzosterische Neuralgie 6 posttraumatische Neuropathie	Alle mit posttraumatischer Neuropathie >50 % gebessert, 2 von 4 mit postzosterischer Neuralgie gebessert	26,6 Monate	30 % Komplikationen (n=3) 2 Hauterosion und Infektion im Bereich des retroaurikulären Konnektors, 1 Spannung des Extensionskabels
Upudvay et al. 2010	1	Supraorbitalis postzosterische Neuralgie	100%ige Schmerzreduktion	8 Wochen	
Lenchig et al. 2012	1	Posttraumatische Neuropathie V1 und V2	50%ige Schmerzreduktion	3 Monate	
Feletti et al. 2013	6	Posttraumatische Neuropathie	Reduktion von VAS 10 auf 2,7	17 Monate (0–32)	
Jacobs et al. 2016	7/8	3 typische Trigeminasneuralgie 3 postzosterische Neuralgie 2 Trigeminasneuropathie	6 mehr als 50%ige Schmerzreduktion	15,2 Monate (6–29)	7 erfolgreich getestet; 1 mit Infektion
Klein et al. 2016	8/10	4 Rezidiv einer typischen Trigeminasneuralgie 1 idiopathische Trigeminasneuralgie (nicht narkosefähig) 2 Neuropathie bei MS 1 postzosterische Neuropathie 1 unklare Neuropathie	6 exzellent, 2 gut	11,3 (5–28) Monate	



■ Abb. 5.24 a,b Implantierte Quinta Elektrode (mit freundlichem Dank an Herrn Dr. Mehrkens)

erfuhren. 5 Patienten zeigten auch nach 7–20 Monaten einen anhaltenden Effekt der Schmerzreduktion. Nur 1 Patient mit postherpetischer Neuralgie zeigte eine gute Schmerzlinderung, 1 Patient eine mäßige und 3 keinerlei Effekt.

Steude hat diesen Eingriff bei mehr als 300 Patienten durchgeführt. Mehr als die Hälfte der Patienten zeigten einen guten bis exzellenten Effekt mindestens 1 Jahr nach der Anlage. Das maximale Follow-up betrug 26 Jahre. Problematisch waren Revisionsoperationen, da diese spezielle Elektrode (Quinta) mit kleinen „Widerhaken“ versehen war und sich schlecht ziehen ließ, wenn beispielsweise das externe Verlängerungskabel gebrochen war. Elektrodendislokationen wurden in 10 % beschrieben mit der SP-Elektrode und in 30 % mit der Quinta Elektrode (Mehrkens und Steude 2007). Die Herstellung dieser Elektrode wurde später eingestellt. Die konventionellen SCS-Elektroden waren zu dick und die Dislokationsrate war inakzeptabel. Teilweise klagten die Patienten auch über einen Trismus durch Mitstimulation der motorischen Fasern des N. mandibularis.

In der Serie aus Toronto (Taub et al. 1997) wurden 34 Patienten behandelt. 19 Patienten erfuhren eine positive Teststimulation. Interessanterweise profitierten 5 von 7 Patienten mit zentralen Schmerzen (Post-Stroke Pain, Wallenberg-Syndrom, Z.n. ICA-Ligatur), nur 23 % der Patienten mit peripheren neuropathischen Schmerzen (Trigeminusneuropathie posttraumatisch oder iatrogen) und keiner der Patienten mit postzosterischer

Neuralgie. Die technischen Komplikationen waren mit 30 % relativ hoch. 21 % der Patienten erlitten eine infektiöse Komplikation, einschließlich eines Hirnabszesses.

Das Auftreten von Dysästhesien durch Anlage der Elektrode war abhängig vom Durchmesser der Elektrode (Van Buyten 2015). Die von Steude benutzten SP-Elektroden hatten einen Durchmesser von 0,7 mm, die später von ihm benutzte Quinta-Elektrode einen Durchmesser von 1,2 mm. Van Buyten entwickelte eine eigens hergestellte Elektrode mit 0,7 mm Durchmesser und einer elektromagnetischen Spitze, mit der navigiert das Foramen ovale erreicht werden kann (TSG-Elektrode Modell 09053) (Van Buyten et al. 2009). Weiterhin bleiben allerdings die Schwierigkeit der Fixierung der Elektrode im Bereich der Wange und die Leitung über das „hochmobile“ Kiefergelenk bis zum infraklavikulären Impulsgeber.

Die typischen Stimulationsparameter sind mit der TSG-Elektrode 50 Hz, 450 µs und eine Intensität von 0,2–2,5 Volt (Van Buyten 2015).

Mit dieser neuen Elektrode ist eine aktuelle retrospektive Studie publiziert worden (Kustermans et al. 2017). Von 22 Patienten erfuhren 77 % eine positive Testphase. 44 % waren nach 2 Jahren noch deutlich schmerzgelindert. Allerdings zeigten jüngere Patienten mehr Komplikationen und mehr Therapieversager.

Eine weitere aktuelle Arbeit beschreibt die Ergebnisse mit einer perkutanen Testphase und der Permanentelektrode über einen subtemporalen

navigierten Zugang (William et al. 2016). Auch diese Autoren beschrieben bei 7 ihrer 8 Patienten eine motorische Mitstimulation nach Platzierung der Elektrode im Ganglion Gasseri. 5 Patienten wurden permanent implantiert nach erfolgreicher (?) Testphase mit VAS Werten von 2–9. Diese 5 Patienten hätten eine konstante Schmerzlinderung über durchschnittlich 9,6 Monate erfahren. Insgesamt ist die Serie schwierig zu bewerten, da die Patienten zum großen Teil auch noch eine Stimulation in der Region des Ganglion sphenopalatinum erhielten (Plattenelektroden) und teilweise noch periphere Äste stimuliert wurden.

5.4.4 Tiefenhirnstimulation (DBS)

Die erste Publikation zur Behandlung einer Anaesthesia dolorosa stammt von Hosobuchi et al. (1973), der 3 von 4 Patienten erfolgreich behandeln konnte. Roldan beschrieb 1982 ebenfalls 2 Patientinnen mit neuropathischen Schmerzen nach einer Frazier-Operation und einer Thermorhizotomie. Beide wurden im VPM stimuliert (9 mm hinter Mid AC-PC, auf der AC-PC Linie und 9–10 mm lateral der Mittellinie). Beide waren 5 und 11 Monate nach der Implantation schmerzfrei. Die Oxford-Gruppe (Green et al. 2006) beschreibt 7 Patienten mit neuropathischen Gesichtsschmerzen und einer Stimulation im VPM und PVG/PAG. 2 Patienten erfuhren nur eine ca. 20%ige Besserung; die anderen eine 40- bis 100%ige Besserung nach 1 Jahr. Insgesamt gesehen sind nur wenige Serien beschrieben, die sich mit Gesichtsschmerzen befassen. Es scheint so zu sein, dass periphere traumatische neuropathische Schmerzen besser ansprechen als Patienten mit postzosterischer Neuralgie oder Anaesthesia dolorosa.

5.4.5 Motorkortex-Stimulation

Für die Behandlung der Trigemineuropathie durch eine Motorkortex-Stimulation existiert eine Fülle von klinischen Serien (Brown und Pilitis 2005; Rasche und Tronnier 2016; ■ Tab. 5.11) und eine Übersichtsarbeit (Monsalve et al. 2012). Gründe für das gute Ansprechen der neuropathischen Gesichtsschmerzen ist möglicherweise die große Repräsentation des Gesichtsareals auf dem kortikalen Homunculus.

In der Übersichtsarbeit von Monsalve (2012) werden die Ergebnisse von 118 Patienten mit neuropathischen Gesichtsschmerzen zusammengefasst. 100 Patienten wurden nach einer Testphase implantiert und 84 % zeigten am Ende der jeweiligen Behandlung eine befriedigende (>50%ige) Schmerzreduktion. Die wenigen randomisierten Studien (Lefaucheur et al. 2009; Nguyen et al. 2008; Smith et al. 2001; Velasco et al. 2008) summierten unterschiedliche neuropathische Schmerzsyndrome auf und fokussierten sich nicht auf neuropathische Gesichtsschmerzen.

Fazit für die Praxis

Bestehen neuropathische Schmerzen im 1. oder 2. Trigeminasast kann nach erfolgloser konservativer Therapie und bei erhaltener Restsensibilität eine periphere Nervenstimulation bzw. periphere Feldstimulation versucht werden. In Fällen einer Anaesthesia dolorosa oder Schmerzen in 2 bzw. allen Trigeminasästen ist aufgrund der geringeren Invasivität und der Datenlage in der Literatur die Motorkortex-Stimulation zu empfehlen.

5.5 Persistierender idiopathischer Gesichtsschmerz (PIFP – persistent idiopathic facial pain)

Diese seltene Form des Gesichtsschmerzes wurde früher als „atypischer Gesichtsschmerz“ bezeichnet. Er handelt sich hier um einen Dauerschmerz, der aber weder Gemeinsamkeiten mit den Neuralgien (paroxysmale Schmerzen) noch mit anderen Gesichtsschmerzformen oder der Trigemineuropathie (Plus- und/oder Minussymptome im Bereich eines oder mehrerer Trigeminasäste) aufweist.

In der Regel ist der Schmerz einseitig, häufig tief, ohne Bezug zu den Trigeminasästen oder es ist die gesamte Gesichtshälfte betroffen. Bildgebende Verfahren lassen keine Ursache erkennen. Die Patienten berichten häufig von einem Trauma des Gesichts, des Kiefers oder der Zähne in der Vorgeschichte. Die Pathophysiologie ist nicht bekannt (deshalb wurde der atypische Gesichtsschmerz früher als „psychiatrische“ Erkrankung geführt). Die Therapie des PIFP erfolgt medikamentös mit trizyklischen Antidepressiva, wie 50–100 mg Amitriptylin, oder mit selektiven Serotonin- und Noradrenalin Wiederaufnahmehemmern (Duloxetin, Mirtazapin, Venlafaxin).

Tab. 5.11 Ergebnisse der Motorkortex-Stimulation

Autor	Anzahl Patienten	Ergebnis (Patienten)	Stimulationsparameter	Fol-low-up	Kommentar
Meyerson et al. 1993	5	3 >50%ige Schmerzreduktion 2 >75%ige Schmerzreduktion	50 Hz, 300 μ s 20–30 % (3–5 V) unterhalb der Schwelle für motorische Antwort	8–28 Monate	Z. n. Ganglion Stimulation, DBS und SCS, die meisten hatten kurze generalisierte Anfälle während der Testphase
Ebel et al. 1996	7	6 von 7 implantiert; alle >50%ige Schmerzreduktion	60–130 Hz, 180–350 μ s, 3,5–8,5 Volt	5 Monate bis 2 Jahre	1 erlitt längeren speech arrest durch versehentliche Überstimulation
Nguyen et al. 1997	7	7 von 20 litten an Deafferentierungsschmerzen im Gesicht; 4 hatten 80–100%ige Schmerzreduktion und der Rest >60 %	25–55 Hz, 60–180 μ s, 1,3–4 Volt	28 Monate (17–39)	
Rainov und Heidecke 2003	2	Beide >50%ige Schmerzreduktion	100 Hz, 200 μ s, 2–8 mA	72 Monate	Nachfolgeuntersuchung der beiden 1997 publizierten Patienten
Brown und Pilitsis 2005	10	8 von 10 Implantiert; initial 88%ige Schmerzreduktion; nach 10 Monaten 75 %	40 Hz, 90–240 μ s, 2–8 Volt	3–24 Monate	
Rasche et al. 2006	17	10 von 17 mit trigeminaler Neuropathie; 50 % zeigten eine mehr als 50%ige Schmerzreduktion	5–100 Hz, 3,5–10 Volt, 210 μ s	3,6 Jahre	Verblindete Testphase
Lefaucheur et al. 2009	16	7 von 16 litten an neuropathischen Schmerzen im Gesicht (3 an typischer TN)	2 profitieren mit >60 %; 2 gar nicht (Sinus cavernosus Tumor und postzost. Neuralgie)	9–12 Monate	Randomisierte (on-off) Studie
Velasco et al. 2008	11	5 der 11 mit postzosterischer Neuralgie mit 40–86%iger Verbesserung der Schmerzen	40 Hz, 90 μ s, 2,0–3,5 Volt, bei 2 später 130 Hz und 6,5 Volt	1 Jahr	Verblindete Studie nach 60 und 90 Tagen randomisiert on-off für 30 Tage; zyklische Stimulation
Esfahani et al. 2011	3	Alle deutliche Schmerzreduktion von VAS 9–10 auf 1–2	1,6 $\pm$ 1,4 Volt, 93,3 $\pm$ 5,8 μ s PW, und 43,3 $\pm$ 5,8 Hz	2–72 Monate	
Raslan et al. 2011	11	8 von 11 implantiert, 5 hatten Langzeitschmerzreduktion >50 %	2–5 Volt, Impulsbreite 120–450 ms, 30–50 Hz	33 Monate	

(Fortsetzung)

■ Tab. 5.11 (Fortsetzung)

Autor	Anzahl Patienten	Ergebnis (Patienten)	Stimulationsparameter	Fol-low-up	Kommentar
Slotty et al. 2015	23	2 von 23 mit TNP; kein Effekt über 3 Monate hinaus	Nicht angegeben	7 und 9 Monate	Kein Langzeiteffekt in der gesamten Serie
Kolodziej et al. 2015	20	9 von 20 mit TNP; 7 hatten 80- bis 100%ige Schmerzreduktion; 2 60–79 %	2–7 Volt nicht kontinuierlich	6 Monate bis 6 Jahre	
Rasche und Tronnier 2016	36	26 von 36 zeigten Schmerzreduktion über 50 %	200–450 μ s, 20–50 Hz, 0,5–5 Volt	5,6 Jahre	Verblindete Testphase

Literatur

- Abdennebi B, Guenane L (2014) Technical considerations and outcome assessment in retrogasserian balloon compression for treatment of trigeminal neuralgia. Series of 901 patients. *Surg Neurol Int* 5: 118
- Adams CB (1989) Microvascular compression: an alternative view and hypothesis. *J Neurosurg* 70: 1–12
- Adson AW (1924) The surgical treatment of glossopharyngeal neuralgia. *Arch Neurol Psychiat* 12: 487–506
- Albrecht K, Krump J (1954) Diagnose, Differentialdiagnose und Behandlungsmöglichkeiten der Trigemini-neuralgie (unter besonderer Berücksichtigung der konservativen Behandlung mit Hydantoinpräparaten und Vitamin B12) *Münch Med Wschr* 96: 985–987
- Amir R, Devor M (1992) Axonal cross-excitation in nerve-end neuromas: comparison of A- and C-fibers. *J Neurophysiol* 68: 1160–1166
- André N (1756) *Observations pratiques sur les maladies de l'urètre et sur plusieurs faits convulsifs, & la guérison de plusieurs maladies chirurgicales, avec la décomposition d'un remède propre à réprimer la dissolution gangréneuse & cancéreuse, & à la réparer; avec des principes qui pourront servir à employer les différens caustiques.* Delaguette, Paris
- Apfelbaum RI (1983) Surgery for tic douloureux. *Clin Neurosurg* 31: 351–368
- Areatäus, the Cappadokian (1896) Vol. 28 übersetzt von Francis Adams, Sydenham Society Publications, London
- Arias MJ (1986) Percutaneous retrogasserian glycerol rhizotomy for trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 65: 32–36
- Arias MJ (1986) Percutaneous radio-frequency thermocoagulation with low temperature in the treatment of essential glossopharyngeal neuralgia. *Surg Neurol* 25: 94–96
- Aubuchon AC, Chan MD, Lovato JF, Balamucki CJ, Ellis TL, Tatter SB, McMullen KP, Munley MT, Deguzman AF, Ekstrand KE, Bourland JD, Shaw EG (2011) Repeat gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81: 1059–1065
- Baker GS, Kerr FWL (1963) Structural changes in the trigeminal system following compression procedures. *J Neurosurg* 20: 181–184
- Barker FG 2nd, Jannetta PJ, Bissonette DJ, Larkins MV, Jho HD (1996) The long-term outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *N Engl J Med* 334: 1077–1183
- Bartholow R (1876) *A Practical Treatise and Materia Medica and Therapeutics.* D. Appleton, London
- Bauer KH (1932) Elektrokoagulation des Ganglion Gasserii. *Zbl Chir* 819: 2963
- Beaver DL (1967) Electron microscopy of the gasserian ganglion in trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 26: Suppl: 138–150
- Beck DW, Olson JJ, Urig EJ (1986) Percutaneous retrogasserian glycerol rhizotomy for treatment of trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 65: 28–31
- Bederson JB, Wilson CB (1989) Evaluation of microvascular decompression and partial sensory rhizotomy in 252 cases of trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 71: 359–367
- Belber CJ, Rak RA (1987) Balloon compression rhizolysis in the surgical management of trigeminal neuralgia. *Neurosurgery* 20: 908–913
- Bell C (1821) On the nerves: giving an account on some experiments on their structure and functions, which lead to a new arrangement of the system. *Philos Trans R Soc Lond* 111: 398–424
- Bell C (1829) On the nerves of the face: second part. *Philos Trans R Soc Lond* 119: 317–330
- Benoliel R, Biron A, Quek SY, Nahlieli O, Eliav E (2006) Trigeminal neurosensory changes following acute and chronic paranasal sinusitis. *Quintessence Int* 37: 437–443
- Bergenheim AT, Linderth B (2008) Diplopia after balloon compression of retrogasserian ganglion rootlets for trigeminal neuralgia: Technical case report. *Neurosurgery* 62: 533–534
- Bergouignan (1942) Cures heureuses de névralgies faciales essentielles par le diphenyl-hydantoine de soude. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 63: 34–41
- Bernstein JG (1828) *Bibliothek oder Verzeichniss der medicinisch-chirurgischen Schriften, in welchen der in sämtlichen Zeitschriften des In- und Auslandes befindlichen Abhandlungen, Beobachtungen und Erfahrungen von 1750 bis mit Einschluss 1828, Frankfurt Andräische Buchhandlung, S. 411 und 412*

- Bertling F (1953) Die Novocain-Neuraltherapie des Ganglion stellatum als Behandlungsmethode auf dem Gebiet der Hals-, Nasen-, Ohrenkrankheiten. Indikationen und Erfahrungen. *Z Laryngol Rhinol Otol* 32: 76–87
- Beydoun A, Schmidt D, D'Souza J (2002) Oxcarbazepine versus carbamazepine in trigeminal neuralgia: a meta-analysis of three double blind comparative trials. *Neurology* 58 (Suppl 3): 02.083
- Bowsher D, Miles JB, Haggett CE, Eldridge PR (1997) Trigeminal neuralgia: a quantitative sensory perception threshold study in patients who had not undergone previous invasive procedures. *J Neurosurg* 86: 190–192
- Blom S (1962) Trigeminal neuralgia: its treatment with a new anticonvulsant drug (G-32883). *Lancet* 1: 839–840
- Borsook H, Kremers MY, Wiggins CG (1940) The relief of symptoms of major trigeminal neuralgia (tic douloureux) following the use of vitamin B1 and concentrated liver extract. *JAMA* 114: 1421–1423
- Bremerich A, Tronnier V, Miltner F (1988) Die isolierte oder kombinierte Chemoneurolyse in der Schmerztherapie inoperabler Karzinome im Mund-, Kiefer-, Gesichtsbereich. *Dtsch Z Mund-, Kiefer- u Gesichtschir* 12: 315–317
- Bretschneider H (1847) Versuch einer Begründung der Pathologie und Therapie äusserer Neuralgien, Verlag Friedrich Maucke, Jena
- Brisman R (2000) Gamma knife radiosurgery for primary management for trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 93 Suppl 3: 159–161
- Brisman R (2004) Gamma knife surgery with a dose of 75 to 76.8 Gray for trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 100: 848–854
- Broggi G (1975) Thermorhizotomy in trigeminal neuralgia; preliminary report of 46 cases. *Adv Neurosurg* 3: 274–286
- Broggi G, Servello D, Franzini A, Giorgi C (1987) Electrical stimulation of the Gasserian Ganglion for facial pain: preliminary results. *Acta neurochir Suppl* 39: 144–146
- Broggi G, Franzini A, Lasio G, Giorgi C, Servello D (1990) Long-term results of percutaneous retrogasserian thermorhizotomy for „essential“ trigeminal neuralgia: considerations in 1000 consecutive patients. *Neurosurgery* 26: 783–786
- Broggi G, Ferroli P, Franzini A, Servello D, Dones I (2000) Microvascular decompression for trigeminal neuralgia: comments on a series of 250 cases, including 10 patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68: 59–64
- Brown JA (1997) Direct carotid cavernous fistula after trigeminal balloon microcompression gangliolysis: Case report. *Neurosurgery* 40: 886
- Brown JA (2009) Percutaneous balloon compression for trigeminal neuralgia. *Clin Neurosurg* 56: 73–78
- Brown J, Coursaget C, Preul M, Sangvai D (1999) Mercury water and cauterizing stones: Nicolas André and tic douloureux. *J Neurosurg* 90: 977–981
- Brown JA, Hoeflinger B, Long PB, Gunning WT, Rhoades R, Bennet-Clarke CA, et al (1996) Axon and ganglion cell injury in rabbits after percutaneous trigeminal balloon compression. *Neurosurgery* 38: 993–1004
- Brown JA, Pilitsis JG (2005) Percutaneous balloon compression for the treatment of trigeminal neuralgia: results in 56 patients based on balloon compressure monitoring. *Neurosurg Focus* 18: E10
- Brown JA, Pilitsis JG (2005) Motor cortex stimulation for central and neuropathic facial pain: a prospective study of 10 patients and observations of enhanced sensory and motor function during stimulation. *Neurosurgery* 56: 290–297
- Brown JA, Preul MC (1989) Percutaneous trigeminal ganglion compression for trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 70: 900–904
- Brown JA, Preul MC (1988) Trigeminal depressor response during percutaneous microcompression of the trigeminal ganglion for trigeminal neuralgia. *Neurosurgery* 23: 745–748
- v. Bruns V (1859) Therapeutische Würdigung der Neurotomie. *Handb Prakt Chir, Abt.II, Bd. 1, 1859, S. 838*
- Burchiel KJ (1988) Percutaneous retrogasserian glycerol rhizolysis in the management of trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 69: 361–366
- Burchiel KJ (1993) Trigeminal neuropathic pain. *Acta Neurochir Suppl* 58: 145–149
- Burchiel KJ, Slavin KV (2000) On the natural history of trigeminal neuralgia. *Neurosurgery* 46: 152–154
- Campbell FG, Graham JG, Zikha KJ (1966) Clinical trial of carbamazepine (tegretol) in trigeminal neuralgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 29: 265–267
- Canavero S, Bonicalzi V, Ferroli P, Zeme S, Montalenti E, Benna P (1995) Lamotrigine control of idiopathic trigeminal neuralgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59: 646
- Cappabianca P, Spaziante R, Graziussi G, Tagliatalata G, Peca C, De Divitiis E (1995) Percutaneous retrogasserian glycerol rhizolysis for treatment of trigeminal neuralgia. Technique and results in 191 patients. *J Neurosurg Sci* 39: 37–45
- Carnochan JM (1858) Exsection of the trunk of the second branch of the fifth pair of nerves, beyond the ganglion of Meckel, for severe neuralgia of the face; with three cases. *Am J med Sci* 35: 134–143
- Carrasco RL, Yehuda S, Streifler M (1979) Clomipramine and amitriptyline in the treatment of severe pain. *Int J Neurosci* 9: 191–194
- Carrasana EJ, Schachter SC (1998) Alternative uses of lamotrigine and gabapentin in the treatment of trigeminal neuralgia. *Neurology* 50: 1192
- Catruban, C (1938) Über die operative Therapie des Tic douloureux. Vortrag vor der Gesellschaft der Ärzte in Wien. In: Fischer I. Geschichte der Gesellschaft der Ärzte in Wien 1837–1937, Springer Verlag, Wien
- Celsus AC (1971) De Medicina (Englische Übersetzung: Spencer WG). Cambridge, Harvard University Press
- Cenzato M, Stefani R, Ambrosi C, Latronico N, Milani D (2010) Surgical resolution of trigeminal neuralgia due to intra-axial compression by pontine cavernous angioma. *World Neurosurg* 74: 544–546
- Chakravorty BG (1965) Visual disturbance following fifth nerve ganglion injection. Report of two cases. *J Neurosurg* 23: 354–356
- Chang JW, Chang JH, Park YG, Chung SS (2000) Gamma knife radiosurgery for idiopathic and secondary trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 93 Suppl 3: 147–151
- Chen JF, Tu PH, Lee ST (2011) Long-term follow-up of patients treated with percutaneous balloon compression for trigeminal neuralgia in Taiwan. *World Neurosurg* 76: 586–591

- Chen L, Xu M, Zou Y (2010) Treatment of trigeminal neuralgia with percutaneous glycerol injection into Meckel's cavity: Experience with 4012 patients. *Cell Biochem Biophys* 58: 85–89
- Cheshire WP Jr (2002) Defining the role for gabapentin in the treatment of trigeminal neuralgia: a retrospective study. *J Pain* 3: 137–142
- Chroni E, Constantoyannis C, Prasoulis I, Kargiotis O, Kaggadis GC, Georgiopoulos M, et al (2011) Masseter muscle function after percutaneous balloon compression of trigeminal ganglion for the treatment of trigeminal neuralgia: A neurophysiological follow-up study. *Clin Neurophysiol* 122: 410–413
- Conforti R, Parlato RS, De Paulis D, Cirillo M, Marrone V, Cirillo S, Moraci A, Parlato C (2012) Trigeminal neuralgia and persistent trigeminal artery. *Neurol Sci* 33: 1455–1458
- Court JE, Kase CS (1976) Treatment of tic douloureux with a new anticonvulsant (clonazepam). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 39: 297–299
- Chang JW, Chang JH, Park YG, Chung SS (2000) Microvascular decompression in trigeminal neuralgia: a correlation of three-dimensional time-of-flight magnetic resonance angiography and surgical findings. *Stereotact Funct Neurosurg* 74: 167–174
- Christensen JC (1957) Percutaneous gangliolysis of the Gasserian ganglion with normal saline as treatment for trigeminal neuralgia. *Acta Neurol Latinoam* 3: 378–380
- Collet FJ (1916) Sur un nouveau syndrome paralytique pharyngo-laryngé par blessures du guerre (hémiplegia glosso-laryngo-scapulo-pharyngée). *Lyon médical* 124: 121–129
- Crooks DA, Miles JB (1996) Trigeminal neuralgia due to vascular compression in multiple sclerosis—post-mortem findings. *Br J Neurosurg* 10: 85–88
- Cruccu G, Leandri M, Feliciani M, Manfredi M (1990) Idiopathic and symptomatic trigeminal pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53: 1034–1042
- Cruccu G, Leandri M, Iannetti GD, Mascia A, Romaniello A, Truini A, Galeotti F, Manfredi M (2001) Small-fiber dysfunction in trigeminal neuralgia: carbamazepine effect on laser-evoked potentials. *Neurology* 56: 1722–1726
- Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, Nurmikko T, Zakrzewska JM; American Academy of Neurology Society; European Federation of Neurological Society (2008) AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol* 15: 1013–1028
- Cushing H (1900) A method of total extirpation of the Gasserian ganglion for trigeminal neuralgia. By a route through the temporal fossa and beneath the middle meningeal artery. *J Amer Med Assoc* 34: 1035–1041
- Dandy WE (1925) Section of the sensory root of the trigeminal nerve at the pons: preliminary report of the procedure. *Bull John Hopkins Hosp* 36: 105–106
- Dandy WE (1929) An operation for the cure of tic douloureux. Partial section of the sensory root at the pons. *Arch Surg* 18: 687–734
- Dandy WE (1934) Concerning the cause of trigeminal neuralgia. *Am J Surg* 24: 447–455
- Dandy WE (1963) The Brain, in Walters W, Ellis FHJ (eds): *Lewis-Walters' Practice of Surgery*, Hagerstown, MD: WF Prior, Vol XII, S. 1–671
- Davidoff LM (1944) The relief of tic douloureux with large doses of ferrous carbonate. *Trans Am Neurol Ass* 70: 176
- Davidoff LM (1950) Trifacial neuralgia *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 3: 1239–1246
- Devor M, Amir R, Rappaport ZH (2002) Pathophysiology of trigeminal neuralgia: the ignition hypothesis. *Clin J Pain* 18: 4–13
- Dewhurst K (1957) A symposium on trigeminal neuralgia with contributions from Locke, Sydenham, and other eminent seventeenth century physicians. *J. Hist Med Allied Sci* 12: 21–36
- Dieffenbach JF (1845) *Operative Chirurgie*. Bd 1, S.856
- Dogliotti AM (1938) First surgical sections in man of the lemniscus lateralis (Pain-Temperature pathway) at the brainstem for treatment of diffused rebellious pain. *Anesth Analg* 17: 143–145
- Dollinger J (1912) Die Behandlung der Trigeminalneuralgie mit den Schlässer'schen Alkoholeinspritzungen. *Dtsch Med. Wochenschr* 7: 38
- Doyle DB (1923) A study of 4 cases of glossopharyngeal neuralgia. *Arch Neurol Psychiat* 9: 34–46
- Du Y-F, Gu Q, Yang D-B, Dong X-Q, Du Q, Hao Wang H, Yu W-H (2015) Percutaneous balloon compression for primary trigeminal neuralgia in patients older than 80 years. *Chin Neurosurg J* 1:8. <https://doi.org/10.1186/s41016-015-0007-2>
- Dumot C, Sindou M (2015) Trigeminal neuralgia due to neurovascular conflicts from venous origin: an anatomical-surgical study (consecutive series of 124 operated cases). *Acta Neurochir* 157: 455–466
- Duntzman E (2002) Peripheral nerve stimulation for unremitting ophthalmic postherpetic neuralgia. *Neuromodulation* 5: 32–37
- Ebel H, Rust D, Tronnier V, Böker D, Kunze S (1996) Chronic precentral stimulation in trigeminal neuropathic pain. *Acta Neurochir* 138: 1300–1306
- Ecker A (1974) Tic douloureux. Eight years after alcoholic Gasserian injection. *N Y State Med J* 74: 1586–1592
- Egan RA, Pless M, Shults WT (2001) Monocular blindness as a complication of trigeminal radiofrequency rhizotomy. *Am J Ophthalmol* 131: 237–240
- Esfahani DR, Pisansky MT, Dafer RM, Anderson DE (2011) Motor cortex stimulation: functional magnetic resonance imaging-localized treatment for three sources of intractable facial pain. *J Neurosurg* 114: 189–195
- Ertl E (1942) Die peripherische Silberklammerung zur Behandlung der Trigeminalneuralgie. *Mscr Ohrhk* 76: 1
- Eulenburg A (1884) Die Osmiumsäurebehandlung bei peripheren Neuralgien. *Berl klin Wochenschr* 7: 99
- Farago F (1987) Trigeminal neuralgia: its treatment with two new carbamazepine analogues. *Eur Neurol* 26: 73–83
- Fehr JM Schmidt E (1671) *Naturae genius, medicorum Cel-sus, Jason Argonautarum, Bauschius occubuit*. Misc. Cur. med.-phys. Acad. nat. cur., Jenae, 2 Jena
- Feletti A, Santi GZ, Sammartino F, Bevilacqua M, Cisolto P, Longatti P (2013) Peripheral trigeminal nerve field stimulation: report of 6 cases. *Neurosurg Focus* 35: E10
- Ferner H (1948) Zur Anatomie der intrakranialen Abschnitte des N. trigeminus. *Arztl Wochenschr* 3: 380
- Ferner, H (1970) The anatomy of the trigeminal root and the Gasserian Ganglion and their relations to the

- cerebral meninges. In: Trigeminal Neuralgia (Walker A, Hassler W (eds). Thieme-Verlag S. 1–6
- Ferrolì P, Fioravanti A, Schiariti M, Tringali G, Franzini A, Calbucci F, Broggi G (2009) Microvascular decompression for glossopharyngeal neuralgia: a long-term retrospective review of the Milan-Bologna experience in 31 consecutive cases. *Acta Neurochir* 151: 1245–1250
- Fields WS, Hoff HE (1952) Relief of pain in trigeminal neuralgia by crystalline vitamin B12. *Neurology* 2: 131–139
- Flesch J (1909) Die Behandlung der Neuralgien mittels der Schüssler'schen Alkoholinjektion. *Zentralbl Grenzgeb Med u. Chir* 12: 15 und 16
- Flor H, Rasche D, Islamian AP, Rolk C, Yilmaz P, Ruppolt M, Capelle HH, Tronnier V, Krauss JK (2016) Subtle Sensory Abnormalities Detected by Quantitative Sensory Testing in Patients with Trigeminal Neuralgia. *Pain Physician* 19: 507–518
- Fothergill S (1804) A concise and systematic account of a painful affection of the nerves of the face commonly called tic douloureux. London, John Murray
- Fraioli B, Esposito V, Guidetti B, Cruccu G, Manfredi M (1989) Treatment of trigeminal neuralgia by thermocoagulation, glycerolization, and percutaneous compression of the gasserian ganglion and/or retrogasserian rootlets: long-term results and therapeutic protocol. *Neurosurgery* 24: 239–245
- Frank F, Fabrizio AP (1989) Percutaneous surgical treatment of trigeminal neuralgia. *Acta Neurochir* 97: 128–130
- Frazier CH (1925) Subtotal resection of sensory root for relief of major trigeminal neuralgia. *Arch Neurol Psychiatr* 13: 378–384
- Frazier CH (1928) Operation for the radical cure of trigeminal neuralgia: analysis of five hundred cases. *Ann Surg* 88: 534–547
- Freeman W, Watts JW (1946) Pain of organic disease relieved by prefrontal lobotomy. *Lancet* 1(6409): 953–955
- Freye E (1999) Opiode in der Medizin. Kapitel 26 Ganglionäre lokale Opioidanalgesie (GLOA), Springer Verlag Heidelberg, S. 189–191
- Fromm GH, Chattha AS, Terrence CF, Glass JD (1981) Role of inhibitory mechanisms in trigeminal neuralgia. *Neurology* 31: 683–687
- Fromm GH, Terrence CF, Maroon JC (1984) Trigeminal neuralgia. Current concepts regarding etiology and pathogenesis. *Arch Neurol* 41: 1204–1207
- Fromm GH, Terrence CF, Chatta AF (1984) Baclofen in the treatment of trigeminal neuralgia: double-blind study and long-term follow-up. *Ann Neurol* 15: 240–244
- Fujimaki T, Hoya K, Sasaki T, Kirino T (1996) Recurrent trigeminal neuralgia caused by an inserted prosthesis: report of two cases. *Acta Neurochir* 138: 1307–1309
- Fujimaki T, Fukushima T, Miyazaki S (1990) Percutaneous retrogasserian glycerol injection in the management of trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 73: 212–216
- Fukuda H, Ishikawa M, Okumura R (2003) Demonstration of neurovascular compression in trigeminal neuralgia and hemifacial spasm with magnetic resonance imaging: comparison with surgical findings in 60 consecutive cases. *Surg Neurol* 59: 93–99
- Gardner WJ (1966) Cross talk--the paradoxical transmission of a nerve impulse. *Arch Neurol* 14: 149–156
- Gardner WJ, Miklos MV (1959) Response of trigeminal neuralgia to decompression of sensory root; discussion of cause of trigeminal neuralgia. *J Am Med Assoc* 170: 1773–1776
- Giorgi C, Broggi G (1984) Surgical treatment of glossopharyngeal neuralgia and pain from cancer of the nasopharynx. A 20-year experience. *J Neurosurg* 61: 952–955
- Glaser MA (1931) Treatment of trigeminal neuralgia with trichloroethylene. *JAMA* 96: 916–920
- Goepel H (1949) Die Elektrokoagulation des Ganglion Gasseri nach Kirschner. Die Ergebnisse der Chirurgie und Orthopädie /Sonderabdruck aus Band 35, Springer, Berlin
- Graf CJ (1963) Trigeminal compression for tic douloureux. An evaluation. *J Neurosurg* 20: 1029–1032
- Green AL, Owen SL, Davies P, Moir L, Aziz TZ (2006) Deep brain stimulation for neuropathic cephalalgia. *Cephalalgia* 26: 561–567
- Gronseth G, Cruccu G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, Nurmikko T, Zakrzewska JM (2008) Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. *Neurology* 71: 1183–1190
- Gudmundsson K, Rhoton AL Jr, Rushton JG (1971) Detailed anatomy of the intracranial portion of the trigeminal nerve. *J Neurosurg* 35: 592–600
- Gülcher D, Gerlach KL (2000) Inzidenz, Risikofaktoren und Verlauf von Sensibilitätsstörungen nach operativen Weisheitszahnentfernungen. *Mund Kiefer Gesichtschir* 4: 99–104
- Guiot G, Forjass S (1947) La tractotomie mesencephalique par voie sous-temporale. *Rev. Neurol* 79: 733–739
- Guo Z, Wu B, Du C, Cheng M, Tian Y (2016) Stereotactic Approach Combined with 3D CT Reconstruction for Difficult-to-Access Foramen Ovale on Radiofrequency Thermocoagulation of the Gasserian Ganglion for Trigeminal Neuralgia. *Pain Med*. 2016 Feb 13. pii: pnv108. [Epub ahead of print]
- Gustin SM, Peck CC, Wilcox SL, Nash PG, Murray GM, Henderson LA (2011) Different pain, different brain: thalamic anatomy in neuropathic and non-neuropathic chronic pain syndromes. *J Neurosci* 31: 5956–5964
- Haddad FS, Taha JM (1990) An unusual cause for trigeminal neuralgia: contralateral meningioma of the posterior fossa. *Neurosurgery* 26: 1033–1038
- Härtel F (1912) Intrakranielle Leitungsanästhesie des Ganglion Gasseri. *Zentralbl f Chir* 21
- Härtel F (1912) Behandlung schwerer Trigeminalneuralgien durch Alkoholinjektionen in das Ganglion Gasseri. Berlin Gesellsch f Chir 25. November Verhandlungen, S.15
- Härtel F (1913) Die Behandlung der Trigeminalneuralgie mit intrakraniellen Alkoholeinspritzungen. Habilitationsschrift. Verlag von Vogel, Leipzig
- Härtel F (1914) Über die intrakranielle Injektionsbehandlung der Trigeminalneuralgie. *Med Klin* 10: 582–584
- Härtel F (1935) Röntgenologische Darstellung des Foramen ovale des Schädels und ihre Bedeutung für die

- Behandlung der Trigeminusneuralgie. Dtsch med Wochenschr 61(27): 1069–1072
- Härtel F (1938) 25 Jahre Ganglion-Injektionsbehandlung der Trigeminusneuralgie. Zschr ärztl. Fortb. 35: 303
- Haighton J (1798) A case of tic douloureux or painful affection of the face, successfully treated by division of the affected nerve. Medical Records London, S.19
- Hakanson S (1981) Trigeminal neuralgia treated by injection of glycerol into the trigeminal cistern. Neurosurgery 9: 638–649
- Hamer J (1986) Glossopharyngeusneuralgie und neurovaskuläre Dekompression. Nervenarzt 57: 302–305
- Harris W (1912) Alcohol injection of the Gasserian Ganglion for trigeminal neuralgia. Lancet 1: 218–221
- Harris W (1940) An analysis of 1443 cases of paroxysmal trigeminal neuralgia (trigeminal tic) and the end-results of Gasserian alcohol injection. Brain 63: 209–240
- Hartley F (1892) Intracranial neurectomy of the second and third division of the fifth nerve; a new method. NY Med J 55: 317–319
- Helis CA, Lucas JT Jr, Bourland JD, Chan MD, Tatter SB, Laxton AW (2015) Repeat Radiosurgery for Trigeminal Neuralgia. Neurosurgery 77: 755–761
- Henderson WR (1965) The anatomy of the Gasserian ganglion and the distribution of pain in relation to injections and operations for trigeminal neuralgia. Ann R Coll Surg Engl 37: 346
- Henson CF, Goldman HW, Rosenwasser RH, Downes MB, Bednarz G, Pequignot EC, Werner-Wasik M, Curran WJ, Andrews DW (2005) Glycerol rhizotomy versus gamma knife radiosurgery for the treatment of trigeminal neuralgia: an analysis of patients treated at one institution. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 63: 82–90.-373
- Herweh C, Kress B, Rasche D, Tronnier V, Tröger J, Sartor K, Stippich C (2007) Loss of anisotropy in trigeminal neuralgia revealed by diffusion tensor imaging. Neurology 68: 776–778
- Hillenbrand HJ (1946) Zur Behandlung der Trigeminusneuralgie. Med Klin 41: 605–607
- Hilton DA, Love S, Gradidge T, Coakham HB (1994) Pathological findings associated with trigeminal neuralgia caused by vascular compression. Neurosurgery 35: 299–303
- Hirschel G (1913) Lehrbuch der Lokalanästhesie für Studierende und Ärzte, Von Bergmann-Verlag, Wiesbaden
- Horsley V (1891) Remarks on the Various Surgical Procedures Devised for the Relief or Cure of Trigeminal Neuralgia (Tic Douloureux). Brit Med J 2: 1139–1143, 1191–93, 1249–1252
- Hosobuchi Y, Adams JE, Rutkin B (1973) Chronic thalamic stimulation for the control of facial anesthesia dolorosa. Arch Neurol 29: 158–161
- Hübner B (1968) Ist die Elektrokoagulation des Ganglion Gasseri bei der Trigeminusneuralgie noch zeitgemäß? Langenbecks Arch Klin Chir 322: 577–581
- Hude C (1923) Aretaeus edidit Carolus Hude. Corpus medicorum Graecorum 2, Leipzig/Berlin
- Hutchinson B (1820) Cases of Tic douloureux successfully treated. Longman, Hurst, Rees, Orme and Brown; London
- Ilberg G (1923) Das neurologisch-psychiatrische Wissen und Können des Aretäus von Kappadokien. Z Gesamte Neurol Psychiatr 86
- Isik N, Pamir MN, Benli K, Erbenli A, Erbenli T, Ruacan S (2002) Experimental trigeminal glycerol injection in dogs: Histopathological evaluation by light and electron microscopy. Stereotact Funct Neurosurg 79: 94–106
- Ito M, Sonokawa T, Mishina H, Iizuka Y, Sato K (1996) Dural arteriovenous malformation manifesting as tic douloureux. Surg Neurol 45: 370–375
- Jääskeläinen SK (2004) The utility of clinical neurophysiological and quantitative sensory testing for trigeminal neuropathy. J Orofac Pain 18: 355–359
- Jääskeläinen SK, Teerijoki-Oksa T, Virtanen A, Tenovuo O, Forssell H (2004) Sensory regeneration following intraoperatively verified trigeminal nerve injury. Neurology 62: 1951–1957
- Jääskeläinen SK, Teerijoki-Oksa T, Forssell H (2005) Neurophysiologic and quantitative sensory testing in the diagnosis of trigeminal neuropathy and neuropathic pain. Pain 117: 349–357
- Jackson J (1814) Extracts from a discourse on the disease called Tic douloureux. Med Phys Journal 31: 179–187
- Jakobs M, Unterberg A, Treede RD, Schuh-Hofer S, Ahmadi R (2016) Subcutaneous trigeminal nerve field stimulation for refractory trigeminal pain: a cohort analysis. Acta Neurochir 158: 1767–1774
- Jacoby GW (1885) The use of osmic acid in peripheral neuralgias. NY Med J 42: 123–126
- Jannetta PJ (1967) Arterial compression of the trigeminal nerve at the pons in patients with trigeminal neuralgia. J Neurosurg 26: Suppl: 159–162
- Jannetta PJ (1976) Microsurgical approach to the trigeminal nerve for tic douloureux. Progr Neurol Surg 7: 180–200
- Jannetta PJ (1980) Neurovascular compression in cranial nerve and systemic disease. Ann Surg 192: 518–525
- Jannetta PJ, Rand RW (1966) Transtentorial retrogasserian rhizotomy in trigeminal neuralgia by microneurosurgical technique. Bull Los Angeles Neurol Soc 31: 93–99
- Jawahar A, Kondziolka D, Kanal E, Bissonette DJ, Lunsford LD (2001) Imaging the trigeminal nerve and pons before and after surgical intervention for trigeminal neuralgia. Neurosurgery 48: 101–106
- Jefferson A (1963) Trigeminal root and ganglion injections using phenol in glycerine for the relief of trigeminal neuralgia. J Neurol Neurosurg Psychiatr 26: 345–352
- Jefferson A (1966) Trigeminal neuralgia: Trigeminal root and ganglion injections using phenol in glycerine. In: Pain (Knighton RS, Dumke PR Hrsg) Little, Brown, Boston S. 365–371
- Jelasic DF (1959) Über die Behandlung der Trigeminusneuralgie mittels mechanischer Kompression des Ganglion Gasseri durch das Foramen ovale. Acta neurochir 7: 440–445
- Jensen HP (1954) Die Behandlung der Trigeminusneuralgie mit Diphenylhydantoin. Ärztl Wochenschr 9: 105–108
- Jensen TS, Rasmussen P, Reske-Nielsen E (1982) Association of trigeminal neuralgia with multiple sclerosis: clinical and pathological features. Acta Neurol Scand 65: 182–189
- Johnson MD, Burchiel KJ (2004) Peripheral stimulation for treatment of trigeminal postherpetic neuralgia and trigeminal posttraumatic neuropathic pain: a pilot study. Neurosurgery 55: 135–141
- Jorns TP, Zakrewska JM (2007) Evidenced-based approach to the medical management of trigeminal neuralgia. Br J Neurosurg 21: 253–261

- Kandan SR, Khan S, Jeyaretna DS, Lhatoo S, Patel NK, Coakham HB (2010) Neuralgia of the glossopharyngeal and vagal nerves: long-term outcome following surgical treatment and literature review. *Br J Neurosurg* 24: 441–446
- Kanpolat Y, Savas A, Bekar A, Berk C (2001) Percutaneous controlled radiofrequency trigeminal rhizotomy for the treatment of idiopathic trigeminal neuralgia: 25-year experience with 1,600 patients. *Neurosurgery* 48: 524–532
- Kanpolat Y, Tatli M, Ugur HC, Kahilogullari G (2007) Evaluation of platybasia in patients with idiopathic trigeminal neuralgia. *Surg Neurol* 67: 78–81
- Katusic S, Beard CM, Bergstralh E, Kurland LT (1990) Incidence and clinical features of trigeminal neuralgia, Rochester, Minnesota, 1945–1984. *Ann Neurol* 27: 89–95
- Kerr FW, Miller RH (1966) The pathology of trigeminal neuralgia. Electron microscopic studies. *Arch Neurol* 15: 308–319
- King RB (1966) The value of mephenesin carbamate in the control of pain in patients with tic couloureux. *J Neurosurg* 25: 153–158
- King RB (1967) Evidence for a central etiology of tic couloureux. *J Neurosurg* 26: Suppl: 175–180
- Kirschner M (1931) Zur Elektrochirurgie. *Langenbecks Arch Klin Chir* 167: 761–768
- Kirschner M (1932) Zur Elektrokoagulation des Ganglion Gasseri. *Zentralbl Chir* 47: 2841–2843
- Kirschner M (1942) Die Behandlung der Trigeminalneuralgie. *München Med Wschr* 11: 235–269
- Kitson G (1806) Case of Tic douloureux. In: *The Edinburgh Medical and Surgical Journal*, 2nd vol. Archibald Constable and Company, Edinburgh 1806, S.319
- Klar E (1960) Über die Erfahrungen der Elektrokoagulation bei Trigeminalneuralgie an der Heidelberger Chirurgischen Universitätsklinik. *Langenbecks Arch Klin Chir* 294: 713–723
- Klein J, Sandi-Gahun S, Schackert G, Juratli TA (2016) Peripheral nerve field stimulation for trigeminal neuralgia, trigeminal neuropathic pain, and persistent idiopathic facial pain. *Cephalalgia* 36: 445–453
- Klun B (1992) Microvascular decompression and partial sensory rhizotomy in the treatment of trigeminal neuralgia: personal experience with 220 patients. *Neurosurgery* 30: 49–52
- Kolodziej MA, Hellwig D, Nimsky C, Benes L (2016) Treatment of Central Deafferentation and Trigeminal Neuropathic Pain by Motor Cortex Stimulation: Report of a Series of 20 Patients. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 77: 52–58
- Könnecke W (1917) Amaurose nach Alkoholinjektion in das Ganglion Gasseri. *Dtsch Zschr. Chir* 140: 225–232
- Kondo A (1997) Follow-up results of microvascular decompression in trigeminal neuralgia and hemifacial spasm. *Neurosurgery* 40: 46–51
- Kondo A (1998) Follow-up results of using microvascular decompression for treatment of glossopharyngeal neuralgia. *J Neurosurg* 88: 221–225
- Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC, Young RF, Vermeulen S, Duma CM, Jacques DB, Rand RW, Regis J, Peragut JC, Manera L, Epstein MH, Lindquist C (1996) Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia: a multiinstitutional study using the gamma unit. *J Neurosurg* 84: 940–945
- Krafft TC, Hickel R (1994) Clinical investigation into the incidence of direct damage to the lingual nerve caused by local anaesthesia. *J Craniomaxillofac Surg* 22: 294–296
- Krasemann PH, Honkomp J (1968) Eine einfache Behandlung der Trigeminalneuralgie. Erfahrungsbericht über etwa 1000 periphere Elektrokoagulationen. *Langenbeck Arch f Chir* 32: 581–583
- Krause F (1892) Resektion des Trigemini innerhalb der Schädelhöhle. *Arch Klin Chir* 44: 821–832
- Krause F (1896) Die Neuralgie des Trigemini nebst der Anatomie und Physiologie des Nerven. F.C.W. Vogel, Leipzig
- Krönlein U (1892) Über eine neue Methode der Freilegung des dritten Astes des Nervus trigeminus (Retrobulbäre Methode) *Arch Klin Chir* 43: 13–22
- Krol G, Arbit E (1988) Percutaneous electrocoagulation of the trigeminal nerve using CT guidance. Technical note. *J Neurosurg* 68: 972–973
- Kuhlenkampff D (1921) Über die Behandlung der Trigeminalneuralgie mit Alkoholinjektionen. *Ergeb Orthop und Chir (Hrsg Payr E et al.) Springer Heidelberg*, S. 356–452
- Kuhlenkampff D (1952) Über Pathogenese und Behandlung des Gesichts Tic. *Deutsch Gesundheitswesen* 32: 1022–1033
- Kustermans L, Van Buyten JP, Smet I, Coucke W, Politis C (2017) Stimulation of the Gasserian ganglion in the treatment of refractory trigeminal neuropathy. *J Craniomaxillofac Surg* 45: 39–46
- Lagares A, Rivas JJ, Jiménez L, Cicuendez M, Avendaño C (2010) Central demyelination in the pathogenesis of trigeminal neuralgia associated with cerebellopontine angle tumors: case report with ultrastructural trigeminal root analysis. *Neurosurgery* 66: E841–842
- Laitinen LV (1984) Trigeminal stereoguide: an instrument for stereotactic approach through the foramen ovale and foramen jugulare. *Surg Neurol* 22: 519–523
- Lanz-Wachsmuth (2004) *Praktische Anatomie* (Hrsg. J. Lang); Kopf-Gehirn-und Augenschädel, Sonderausgabe 2. Aufl, Springer Verlag Heidelberg, Berlin, New York
- Leal PR, Hermier M, Froment JC, Souza MA, Cristino-Filho G, Sindou M (2010) Preoperative demonstration of the neurovascular compression characteristics with special emphasis on the degree of compression, using high-resolution magnetic resonance imaging: a prospective study, with comparison to surgical findings, in 100 consecutive patients who underwent microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *Acta Neurochir* 152: 817–825
- Leal PR, Hermier M, Souza MA, Cristino-Filho G, Froment JC, Sindou M (2011) Visualization of vascular compression of the trigeminal nerve with high-resolution 3T MRI: a prospective study comparing preoperative imaging analysis to surgical findings in 40 consecutive patients who underwent microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *Neurosurgery* 69: 15–25
- Leandri M, Lundardi G, Inglese M, Messmer-Uccelli M, Mancardi GL, Gottlieb A, Solaro C (2000) Lamotrigine in trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis. *J Neurol* 247: 556–558
- Lechin F, van der Dijn B, Lechin ME, Amat J, Lechin AE, Cabrera A, Gómez F, Acosta E, Arocha L, Villa S, Jiménez V

- (1989) Pimozide therapy for trigeminal neuralgia. *Arch Neurol* 46: 960–963
- Lee ST, Chen JF (2003) Percutaneous trigeminal ganglion balloon compression for treatment of trigeminal neuralgia, part II: results related to compression duration. *Surg Neurol* 59: 149–154
- Lefaucheur JP, Drouot X, Cunin P, Bruckert R, Lepetit H, Créange A, Wolkenstein P, Maison P, Keravel Y, Nguyen JP (2009) Motor cortex stimulation for the treatment of refractory peripheral neuropathic pain. *Brain* 132: 1463–1471
- Leksell L (1971) Stereotaxic radiosurgery in trigeminal neuralgia. *Acta Chir Scand* 137:311–314
- Leksell L (1983) Stereotactic radiosurgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 46:797–803
- Lemos L, Alegria C, Oliveira J, Machado A, Oliveira P, Almeida A (2011) Pharmacological versus microvascular decompression approaches for the treatment of trigeminal neuralgia: clinical outcomes and direct costs. *J Pain Res* 4: 233–244
- Lemoyne J (1951) Le traitement de la névralgie faciale essentielle par le diphenyl-dithi-hydantoïne. *Concours Méd* 73: 461–462
- Lenchig S, Cohen J, Patin D (2012) A minimally invasive surgical technique for the treatment of posttraumatic trigeminal neuropathic pain with peripheral nerve stimulation. *Pain Physician* 15: E725–732
- Letcher FS, Goldring S (1968) The effect of radiofrequency current and heat on peripheral nerve action potential in the cat. *J Neurosurg* 29: 42–47
- Lewy FH (1938) The first authentic case of major trigeminal neuralgia and some comments on the history of the disease. *Ann Med Hist* 10: 247–250
- Lichter T, Mullan JF (1990) A 10-year follow-up review of percutaneous microcompression of the trigeminal ganglion. *J Neurosurg* 72: 49–54
- Liebel JT, Menger N, Langohr H (2001) Oxcarbazepine in der Behandlung der Trigeminusneuralgie. *Nervenheilkunde* 20: 461–465
- Lieber R (1979) Komplikationen bei der Elektrokoagulation nach der Methode von Martin Kirschner; Inauguraldissertation der Univ. Düsseldorf
- Lin MH, Lee MH, Wang TC, Cheng YK, Su CH, Chang CM, Yang JT (2011) Foramen ovale cannulation guided by intra-operative computed tomography with integrated neuronavigation for the treatment of trigeminal neuralgia. *Acta Neurochir* 153: 1593–1599
- Lindemann A (1929) Gefahren und Fehlleistungen der Anästhesierung der Trigeminusbahnen. *Dtsch Zahnheilk*. 74
- Lindstrom P, Lundblom V (1987) The analgesic effect of tocainide in trigeminal neuralgia. *Pain* 28: 45–50
- Linskey ME, Ratanatharathorn V, Peñagaricano J (2008) A prospective cohort study of microvascular decompression and Gamma Knife surgery in patients with trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 109 Suppl: 160–172
- Lizars J (1961) *Edinb Med Surg J* 1821, vol 17, S. 529 nach Behrman S. John Lizars – Centenary for a forgotten pioneer of the surgery of trigeminal neuralgia *Br Med J* 2: 1665–666
- Lobato RD, Rivas JJ, Sarabia R, Lamas E (1990) Percutaneous microcompression of the gasserian ganglion. *J Neurosurg* 72: 546–553
- Löwenstein A (1922) Andere Lidoperationen. In: Elschnig A. *Augenärztliche Operationslehre*, Band 1, 2. und 3. Auflage, Springer Verlag Berlin, S. 376–409
- Love S, Coakham HB (2001) Trigeminal Neuralgia. Pathology and pathogenesis. *Brain* 124: 2347–2360
- Love S, Grady T, Coakham HB (2001) Trigeminal neuralgia due to multiple sclerosis: ultrastructural findings in trigeminal rhizotomy specimens. *Neuropathol Appl Neurobiol* 27: 238–244
- Lücke GA (1874) Beschreibung der Neurektomie. *Dtsch Zschr Chir* 4: 322–329
- Lunsford LD, Apfelbaum RI (1985) Choice of surgical therapeutic modalities for treatment of trigeminal neuralgia: microvascular decompression, percutaneous retrogasserian thermal, or glycerol rhizotomy. *Clin Neurosurg* 32: 319–333
- Lunsford LD, Bennett MH (1984) Percutaneous retrogasserian glycerol rhizotomy for Tic douloureux: Part 1. *Neurosurgery* 14: 424–430
- Ma Y, Li YF, Wang QC, Wang B, Huang HAT (2016) Neurosurgical treatment of glossopharyngeal neuralgia: analysis of 103 cases. *J Neurosurg* 124: 1088–1092
- Marion DW, Jannetta PJ (1988) Use of perioperative steroids with microvascular decompression operations. *Neurosurgery* 22: 353–357
- Martínez-Álvarez R, Martínez-Moreno N, Kusak ME, Rey-Portolés G (2014) Glossopharyngeal neuralgia and radiosurgery. *J Neurosurg* 121 Suppl: 222–225
- Massager N, Lorenzoni J, Devriendt D, Desmedt F, Brotchi J, Levivier M (2004) Gamma knife surgery for idiopathic trigeminal neuralgia performed using a far-anterior cisternal target and a high dose of radiation. *J Neurosurg* 100: 597–605
- Masuoka J, Matsushima T, Kawashima M, Nakahara Y, Funaki T, Mineta T (2011) Stitched sling retraction technique for microvascular decompression: procedures and techniques based on an anatomical viewpoint. *Neurosurg Rev* 34: 373–379
- Mathieu D, Effendi K, Blanchard J, Séguin M (2012) Comparative study of Gamma Knife surgery and percutaneous retrogasserian glycerol rhizotomy for trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. *J Neurosurg* 117 Suppl: 175–180
- Matsushima T, Fukui M, Suzuki S, Rhoton AL Jr (1989) The microsurgical anatomy of the infratentorial lateral supracerebellar approach to the trigeminal nerve for tic douloureux. *Neurosurgery* 24: 890–895
- Menzel J, Piotrowski W, Penzholtz H (1975) Long-term results of Gasserian ganglion electrocoagulation. *J Neurosurg* 42: 140–143
- McQuay H, Carroll D, Jadad AR, Wiffen P, Moore A (1995) Anticonvulsant drugs for neuropathic pain: a systematic review. *BMJ* 311: 1047–1052
- Meglio M (1984) Percutaneous implantable chronic electrode for radiofrequency stimulation of the gasserian ganglion. A perspective in the management of trigeminal pain. *Acta neurochir Suppl* 33: 521–525
- Meglio M, Cioni B, d'Annunzio V (1987) Percutaneous microcompression of the gasserian ganglion. *Acta neurochir* 39 Suppl.: 142–143
- Mehrkens JH, Steude U (2007) Chronic electrostimulation of the trigeminal ganglion in trigeminal neuropathy:

- current state and future prospects. *Acta Neurochir Suppl* 97: 91–97
- Melis M, Lobo SL, Ceneviz C, Zawawi K, Al-Badawi E, Maloney G, Mehta N (2003) Atypical odontalgia: a review of the literature. *Headache* 43: 1060–1074
- Miller JP, Acar F, Bronwyn EH, Burchiel KJ (2009) Radiographic evaluation of trigeminal neurovascular compression in patients with and without trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 110: 627–632
- Møller AR (1991) The cranial nerve vascular compression syndrome: II. A review of pathophysiology. *Acta Neurochir* 113: 24–30
- Monsalve GA (2012) Motor cortex stimulation for facial chronic neuropathic pain: A review of the literature. *Surg Neurol Int* 3(Suppl 4): S290–311
- Moulin DE (1998) Pain in central and peripheral demyelinating disorders. *Neurol Clin* 16: 889–898
- Müller H R, Levy A (1963) Zur Pathogenese der Trigeminusneuralgie. *Acta Neurochir* 11: 385–397
- Mullan S, Lichtor T (1983) Percutaneous microcompression of the trigeminal ganglion for trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 59: 1007–1012
- Nagaseki Y, Horikoshi T, Omata T, Ueno T, Uchida M, Nukui H, Tsuji R, Sasaki H (1992) Oblique sagittal magnetic resonance imaging visualizing vascular compression of the trigeminal or facial nerve. *J Neurosurg* 77: 379–386
- Nanda A, Javalkar V, Zhang S, Ahmed O (2015) Long term efficacy and patient satisfaction of microvascular decompression and gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia. *J Clin Neurosci* 22: 818–822
- Napier LE, Sen-Gupta PC (1942) A peculiar neurological sequel to administration of 4:4'-of diamidino-diphenyl-ethylene (M & B 744) *Indian Med Gaz* 77: 71–74
- Neuber G (1884) Über Osmiumsäureinjektionen bei peripheren Neuralgien. *Med Chir Central Blatt* 19: 230–232
- Nguyen JP, Keravel Y, Feve A, Uchiyama T, Cesaro P, Le Guerin C, Pollin B (1997) Treatment of deafferentation pain by chronic stimulation of the motor cortex: report of a series of 20 cases. *Acta Neurochir Suppl* 68: 54–60
- Nguyen JP, Velasco F, Brugières P, Velasco M, Keravel Y, Boleaga B, Brito F, Lefaucheur JP (2008) Treatment of chronic neuropathic pain by motor cortex stimulation: results of a bicentric controlled crossover trial. *Brain Stimul* 1: 89–96
- Nicol B, Regine WF, Courtney C, Meigooni A, Sanders M, Young B (2000) Gamma knife radiosurgery using 90 Gy for trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 93 Suppl 3: 152–154
- North RB, Kidd DH, Piantadosi S, Carson BS (1990) Percutaneous retrogasserian glycerol rhizotomy. *J Neurosurg* 72: 851–856
- Nugent GR, Berry B (1974) Trigeminal neuralgia treated by with percutaneous radiofrequency lesions. *J Neurosurg* 40: 517–523
- Nugent GR (1982) Technique and results of 800 percutaneous radiofrequency thermocoagulations for trigeminal neuralgia. *Appl Neurophysiol* 45: 504–507
- Nurmikko TJ, Eldridge PR (2001) Trigeminal neuralgia—pathophysiology, diagnosis and current treatment. *Br J Anaesth* 87: 117–132
- Obermann M, Yoon MS, Eise D, Maschke M, Kaube H, Diener HC, Katsarava Z (2007) Impaired trigeminal nociceptive processing in patients with trigeminal neuralgia. *Neurology* 69: 835–841
- Obermann M, Yoon MS, Sensen K, Maschke M, Diener HC, Katsarava Z (2008) Efficacy of pregabalin in the treatment of trigeminal neuralgia. *Cephalalgia* 28: 174–181
- Offerhaus HK (1910) Die Technik der Injektionen in die Trigeminalsstämme und in das Ganglion Gasserii. *Arch klin Chir* 92: 74
- Olesen J (2013) for the Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 33: 629–808
- Onofrio BM (1975) Radiofrequency percutaneous Gasserian ganglion lesions. Results in 140 patients with trigeminal pain. *J Neurosurg* 42: 132–139
- Ori C, Salar G, Giron GP (1985) Cardiovascular and cerebral complications during glossopharyngeal nerve thermocoagulation. *Anaesthesia* 40: 433–437
- Green AL, Owen SL, Davies P, Moir L, Aziz TZ (2006) Deep brain stimulation for neuropathic cephalalgia. *Cephalalgia* 26: 561–567
- Pamir MN, Peker S (2006) Microvascular decompression for trigeminal neuralgia: a long-term follow-up study. *Minim Invasive Neurosurg* 49: 342–346
- Pancoast J (1872) New operation for the relief of persistent facial neuralgia. *Philadelphia Medical Times* 2: 85–87
- Panning B, Wiegand H (1985) Anästhesiologische Probleme und Komplikationen bei der Thermokoagulation des Ganglion Gasserii. *Neurochirurgia* 28: 61–63
- Paravicini L (1858) Proposta di un nuovo metodo per la nevrotomia e l'escisione del ramo dentale inferiore prima del suo ingresso nella mascella. *Annali universali di medicina* 164: 44–50
- Parikh RR, Goodman RR, Rhome R, Sudentas E, Trichter F, Harrison LB, Choi W (2016) Linear accelerator-based flattening-filter-free stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia: Feasibility and patient-reported outcomes. *Pract Radiat Oncol* 6: e1–7
- Park SC, Kwon do H, Lee do H, Lee JK (2016) Repeat Gamma-Knife radiosurgery for refractory or recurrent trigeminal neuralgia with consideration about the optimal second dose. *World Neurosurg* 86: 371–383
- Park S-S, Lee M-K, Kim J-W, Jung J-Y, Kim I-S, Ghang C-G (2008) Percutaneous balloon compression of trigeminal ganglion for the treatment of idiopathic trigeminal neuralgia: Experience in 50 Patients. *J Korean Neurosurg Soc* 43: 186–189
- Pearce JMS (2013) The Neurology of Aretaeus: Radix Pedis Neurologia. *Eur Neurol* 70: 106–112
- Peker S, Kurtkaya O, Uzün I, Pamir MN (2006) Microanatomy of the central myelin-peripheral myelin transition zone of the trigeminal nerve. *Neurosurgery* 59: 354–359
- Pelletier VA, Poulos DA, Lende RA (1974) Functional localization in the trigeminal root. *J Neurosurg* 40: 504–513
- Penman J (1953) Some developments in the technique of trigeminal injection. *Lancet* 1: 760–764
- Penman J (1968) Trigeminal neuralgia. In: Vinken PJ, Bruyn GW (Hrsg) *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 5, Headaches and cranial neuralgias. Amsterdam North-Holland, S. 296–322
- Penzholz H (1983) Die operative Behandlung der Trigeminusneuralgie. *Akt Neurol* 10: 29–34

- Piazza M, Lee JY (2016) Endoscopic and Microscopic Microvascular Decompression. *Neurosurg Clin N Am* 27: 305–313
- Pichler H (1920) 51 Alkoholeinspritzungen in das Gasser'sche Ganglion. *Wiener klin Wschr* 21: 365–369
- Piotrowski W (1968) Derzeitiger Standpunkt zur Elektrokoagulation des Ganglion Gasseri beim Gesichtsschmerz. *Langenbecks Arch klin Chir* 322: 573–577
- Pitres JA, Verger TPH (1902) Nevralgie faciale traitée par les injections modificatrices d' alcool. *Soc de Méd et de Chir de Bordeaux*
- Plessner W (1916) Über Trigemuserkrankung infolge von Trichloräthylenvergiftung. *Berl Klin Wochenschr* 53: 25–26
- Plessner W (1916) Vorläufige Mitteilung über Behandlungsversuche der Trigemineuralgie mit Trichloräthylen. *Berl Klin Wochenschr* 53: 514–515
- Poirier J (1903) Résection du ganglion supérieur pour tic douloureux de la face. *Soc de Chirurgie Juillet 1903, Arch Gén de Méd* 1790
- Pollock BE, Boes CJ (2011) Stereotactic radiosurgery for glossopharyngeal neuralgia: preliminary report of 5 cases. *J Neurosurg* 115: 936–939
- Pollock BE, Phuong LK, Foote RL, Stafford SL, Gorman DA (2001) High-dose trigeminal neuralgia radiosurgery associated with increased risk of trigeminal nerve dysfunction. *Neurosurgery* 49: 58–62
- Pollock BE, Phuong LK, Gorman DA, Foote RL, Stafford SL (2002) Stereotactic radiosurgery for idiopathic trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 97: 347–353
- Pollock BE, Schoeberl KA (2010) Prospective comparison of posterior fossa exploration and stereotactic radiosurgery dorsal root entry zone target as primary surgery for patients with trigeminal neuralgia. *Neurosurgery* 67: 633–638
- Preul MC, Long PB, Brown JA, Velasco ME, Weaver MT (1990) Autonomic and histopathological effects of percutaneous ganglion compression in the rabbit. *J Neurosurg* 72: 933–940
- Pujol A (1787) Essai sur la maladie de la face, nommée le tic douloureux; avec quelques réflexions, sur le raptus caninus de Coelius Aurelianus. *Théophile Barrois, Paris*
- Puusep L (1911) Über Behandlung von Neuralgien mittels Einspritzungen von Alkohol in den Nervenstamm. *Arch f. Psych Nervenkrankh* 48: 691–720
- Rainov NG, Heidecke V (2003) Motor cortex stimulation for neuropathic facial pain. *Neurol Res* 25: 157–161
- Rand RW, Jacques DB, Melbye RW, Copcutt BG, Levenick MN, Fisher MR (1993) Leksell Gamma Knife treatment of tic douloureux. *Stereotact Funct Neurosurg*. 61 Suppl 1: 93–102
- Rand RW (1997) Leksell Gamma Knife treatment of tic douloureux. *Neurosurg Clin N Am*. 8:75–78
- Rappaport ZH, Devor M (1994) Trigeminal neuralgia: the role of self-sustaining discharge in the trigeminal ganglion. *Pain* 56: 127–138
- Rasche D, Kress B, Schwark C, Wirtz CR, Unterberg A, Tronnier VM (2004) Treatment of trigeminal neuralgia associated with multiple sclerosis: case report. *Neurology* 63: 1714–1715
- Rasche D, Ruppolt M, Stippich C, Unterberg A, Tronnier VM (2006) Motor cortex stimulation for long-term relief of chronic neuropathic pain: a 10 year experience. *Pain* 121: 43–52
- Rasche D, Kress B, Stippich C, Nennig E, Sartor K, Tronnier VM (2006) Volumetric measurement of the pontomesencephalic cistern in patients with trigeminal neuralgia and healthy controls. *Neurosurgery* 59: 614–620
- Rasche D, Tronnier VM (2016) Clinical Significance of Invasive Motor Cortex Stimulation for Trigeminal Facial Neuropathic Pain Syndromes. *Neurosurgery* 79: 655–666
- Raslan AM, Nasser M, Bahgat D, Abdu E, Burchiel KJ (2011) Motor cortex stimulation for trigeminal neuropathic or deafferentation pain: an institutional case series experience. *Stereotact Funct Neurosurg* 89: 83–88
- Rasmussen P, Laursen J, Simonsen P, Pedersen CB, Thomsen KA (1986) Chronic facial pain following diseases affecting the maxillary antrum. *Acta neurochir* 82: 39–42
- Régis J, Tuleasca C, Resseguier N, Carron R, Donnet A, Gaudart J, Levivier M (2016) Long-term safety and efficacy of Gamma Knife surgery in classical trigeminal neuralgia: a 497-patient historical cohort study. *J Neurosurg* 124: 1079–1087
- Revuelta R, Nathal E, Balderrama J, Tello A, Zenteno M (1993) External carotid artery fistula due to micocompression of the gasserian ganglion for relief of trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 78: 499–500
- Richards P, Shawdon H, Illingworth R (1983) Operative findings on microsurgical exploration of the cerebello-pontine angle in trigeminal neuralgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46: 1098–1101
- Roldan P, Broseta J, Barcia-Salorio JL (1982) Chronic VPM stimulation for anesthesia dolorosa following trigeminal surgery. *Appl Neurophysiol* 45: 112–113
- Römer KH (1955) Der Trigemminus – Monographie zur Chirurgie des fünften Hirnnerven. *VEB Thieme Verlag, Leipzig*
- Rose AS, Jacobson BM (1940) Treatment of trigeminal neuralgia with vitamin B1 (thiamine hydrochloride). *Arch Neurol Psychiatry* 44: 1307–1311
- Rose W (1892) On the surgical treatment of trigeminal neuralgia. *Lancet* 139: Issue 3567: 71–73. Issue 3569: 182–184
- Ruland L (1953) Die periphere Elektrokoagulation als Behandlungsmethode gewisser Formen der Trigemineuralgie und schmerzhaften Neuromknoten. *Chirurg* 11: 502–503
- Rushton JG, Stevens JC, Miller RH (1981) Glossopharyngeal (vagoglossopharyngeal) neuralgia: a study of 217 cases. *Arch Neurol* 38: 201–205
- Rustagi A, Roychoudhury A, Bhutia O, Tripathi A, Srivastava MV (2014) Lamotrigine Versus Pregabalin in the Management of Refractory Trigeminal Neuralgia: A Randomized Open Label Crossover Trial. *J Maxillofac Oral Surg* 13: 409–418
- Sahni KS, Pieper DR, Anderson R, Baldwin NG (1990) Relation of hypesthesia to the outcome of glycerol rhizolysis for trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 72: 55–58
- Salar G, Baratto V, Ori C, Iob I, Mingrino S (1984) Percutaneous thermolesion of the glossopharyngeal nerve: Results and anatomophysiological considerations. *Acta neurochir Suppl* 33: 515–520
- Sampson JH, Grossi PM, Asaoka K, Fukushima T (2004) Microvascular decompression for glossopharyngeal neuralgia: long-term effectiveness and complication avoidance. *Neurosurgery* 54: 884–889
- Sandel T, Eide PK (2013) Long-term results of microvascular decompression for trigeminal neuralgia and hemifacial spasms according to preoperative symptomatology. *Acta Neurochir* 155: 1681–1692
- Schlichting JD (1768) *Examen van Land en Zee-Chirurgie*, Abraham Graal, Amsterdam

- Schlösser H (1903) Heilung peripherer Reizzustände sensibler und motorischer Nerven. *Klin Monatsbl Augenheilkunde* 61: 255
- Schlösser H (1907) Erfahrungen in der Neuralgiebehandlung von Alkoholeinspritzungen. *Verhandl Kongr Innere Med Wiesbaden*
- Schürmann K, Butz M, Brock M (1972) temporal retrogasserian resection of trigeminal root versus controlled elective percutaneous electrocoagulation of the ganglion of Gasser in the treatment of trigeminal neuralgia. Report on a series of 531 cases. *Acta neurochir* 26: 33–35
- Shelden CH, Pudenz RH, Freshwater DB, Crue CB (1955) Compression rather than decompression for trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 12: 123–126
- Shelden CH, Crue BL, Coulter JH (1960) Surgical treatment of trigeminal neuralgia and discussion of compression operation. *Postgrad Med X*: 595–601
- Shelden CH, Pudenz RH, Doyle J (1967) Electrical control of facial pain. *Am J Surg* 114: 209–212
- Shoja MM, Tubbs RS, Khalili M, Khodadoost K, Loukas M, Cohen-Gadol AA (2010) Esmail Jorjani (1042–1137) and his descriptions of trigeminal neuralgia, hemifacial spasm, and Bell's palsy. *Neurosurgery*. 67: 431–434
- Shulev Y, Trashin A, Gordienko K (2011) Secondary trigeminal neuralgia in cerebellopontine angle tumors. *Skull Base* 21: 287–294
- Sicard R, Robineau J (1920) Algie vélopharyngée essentielle: Traitement chirurgical. *Rev Neurol* 36: 256–257
- Siegfried J (1975) Results of percutaneous controlled thermocoagulation of the Gasserian ganglion in 300 cases of trigeminal pain. *Adv. Neurosurg* 3: 287–296
- Siegfried J (1977) 500 percutaneous thermocoagulations of the Gasserian ganglion for trigeminal pain. *Surg Neurol* 8: 126–131
- Siegfried J, Vosmansky M (1975) Technique of the controlled thermocoagulation of trigeminal ganglion. *Adv Neurosurg* 2: 199–209
- Sindou M, Howeydi T, Acevedo G (2002) Anatomical observations during microvascular decompression for idiopathic trigeminal neuralgia (with correlations between topography of pain and site of the neurovascular conflict). Prospective study in a series of 579 patients. *Acta Neurochir* 144: 1–12
- Sindou M, Leston JM, Decullier E, Chapuis F (2008) Microvascular decompression for trigeminal neuralgia: the importance of a noncompressive technique--Kaplan-Meier analysis in a consecutive series of 330 patients. *Neurosurgery* 63(4 Suppl 2): 341–350
- Sist T, Filadora V, Miner M, Lema M (1997) Gabapentin for idiopathic trigeminal neuralgia: report of two cases. *Neurology* 48: 1467
- Sjöquist O (1937) Eine neue Therapie bei Trigemini neuralgie. Durchschneidung des Tractus spinalis trigemini. *Zbl Neurochir* 2: 274–281
- Sjöquist O (1938) Studies on pain conduction in the trigeminal nerve: a contribution to the surgical treatment of facial pain. *Acta Psychiatr Neurol* 17(Suppl): 1–139
- Skirving DJ, Dan NG (2001) A 20-year review of percutaneous balloon compression of the trigeminal ganglion. *J Neurosurg* 94: 913–917
- Slettebo H, Hirschberg H, Lindegaard KF (1993) Long-term results after percutaneous retrogasserian glycerol rhizotomy in patients with trigeminal neuralgia. *Acta neurochir* 122: 231–235
- Slotty PJ, Eisner W, Honey CR, Wille C, Vesper J (2015) Long-term follow-up of motor cortex stimulation for neuropathic pain in 23 patients. *Stereotact Funct Neurosurg* 93: 199–205
- Smith GW, Miller JM (1953) The treatment of tic douloureux with stilbamidine. *Ann Int Med* 38: 335–338
- Smith H, Joint C, Schlugman D, Nandi D, Stein JF, Aziz TZ (2001) Motor cortex stimulation for neuropathic pain. *Neurosurg Focus* 11: E2
- Smith KJ, McDonald WI (1982) Spontaneous and evoked electrical discharges from a central demyelinating lesion. *J Neurol Sci* 55: 39–47
- Smith ZA, De Salles AA, Frighetto L, Goss B, Lee SP, Selch M, Wallace RE, Cabatan-Awang C, Solberg T (2003) Dedicated linear accelerator radiosurgery for the treatment of trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 99: 511–516
- Smucker P, Bonnin JM, Pritz MB (2007) Teflon granuloma with midbrain cysts after microvascular decompression of the trigeminal nerve. *Acta Neurochir* 149: 537–539
- Spaziante R, Cappabianca P, Peca C, de Divitiis E (1988) Subarachnoid hemorrhage and „normal pressure hydrocephalus“: fatal complications of percutaneous microcompression of the gasserian ganglion. Case report. *Neurosurgery* 22: 148–151
- Spiller WG, Frazier CH (1901) The division of the sensory root of the trigeminal for the relief of tic douloureux: an experimental, pathological and clinical study, with a preliminary report of one successfully treated patient. *Univ. PA med. Bull* 14: 341–352
- Stearo L, Leo A, Marano E (1984) Efficacy of baclofen in trigeminal neuralgia and some other painful conditions. A clinical trial. *Eur Neurol* 23: 51–55
- Steude U (1978) Percutaneous electro stimulation of the trigeminal nerve in patients with atypical trigeminal neuralgia. *Neurochirurgia* 21: 66–69
- Surtees SJ, Hughes RR (1954) Treatment of trigeminal neuralgia with Vitamine B12. *Lancet* 1: 439–441
- Sweet WH (1976) Treatment of facial pain by percutaneous differential thermorhizotomy. *Progr Neurol Surg* 7: 153–179
- Sweet WH (1985) The history of development of treatment of trigeminal neuralgia. *Clin Neurosurgery* 32: 294–318
- Sweet WH (1986) The treatment of trigeminal neuralgia (tic douloureux). *NEJM* 315: 174–177
- Sweet WH, Poletti CE, Macon JB (1981) Treatment of trigeminal neuralgia and other facial pains by retrogasserian injection of glycerol. *Neurosurgery* 9: 647–653
- Sweet WH, Wepsic JG (1974) Controlled thermocoagulation of trigeminal ganglion and rootlets for differential destruction pain fibers. *J Neurosurg* 39: 139–156
- Sweet WH (1990) Treatment of trigeminal neuralgia by percutaneous rhizotomy. In: Youmans JR (Hrsg) *Neurological Surgery*, Philadelphia Saunders, S. 3888–3921
- Svien HJ, Love JG (1959) Results of decompression operation for trigeminal neuralgia four years plus after operation. *J Neurosurg* 16: 653–655

- Taptas N (1911) Les injections d'alcool dans le ganglion de Gasser à travers le trou ovale. *Presse méd* 19: 798–799
- Taarnhøj P (1952) Decompression of the trigeminal root and the posterior part of the ganglion as a treatment in trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 9: 288–290
- Tarricone R, Aguzzi G, Musi F, Fariselli L, Casaco A (2008) Cost-effectiveness analysis for trigeminal neuralgia: Cyberknife vs microvascular decompression. *Neuropsych Dis Treatm* 4: 647–652
- Tatli M, Satıcı O, Kanpolat Y, Sindou M (2008) Various surgical modalities for trigeminal neuralgia: literature study of respective long-term outcomes. *Acta Neurochir* 150: 243–255
- Taub E, Munz M, Tasker RR (1997) Chronic electrical stimulation of the gasserian ganglion for the relief of pain in a series of 34 patients. *J Neurosurg* 86: 197–202
- Tew J, Mayfield F (1973) Trigeminal neuralgia. A new surgical approach. Percutaneous electrocoagulation of the trigeminal nerve. *Laryngoscope* 83: 1096–1101
- Tew JM jr, van Loveren HR (1988) Percutaneous rhizotomy in the treatment of intractable facial pain (trigeminal, glossopharyngeal and vagal nerves), in: Schmidek HH, Sweet WH (Hrsg) *Current Techniques in Operative Neurosurgery*. Orlando, Grune & Stratton, 1111–1123
- Thieme V (2016) Orofazialer Schmerz- Trigemineuralgie und posttraumatische Trigemineuropathie. Gemeinsamkeiten und Unterschiede. *Schmerz* 30: 99–117
- Thiry S (1962) Expérience personnelle basée sur 225 cas de névralgie essentielle du trijumeau traités par électrocoagulation stéréotaxique du ganglion de Gasser entre 1950 et 1960. *Neurochirurgie* 8: 86–92
- Thiry S, Hotermann JM (1974) Traitement de névralgie essentielle du trijumeau par stéréotaxie et électrocoagulation partielle sélective du ganglion de Gasser. Expérience portant sur 365 cas traités entre 1950 et 1970. *Neurochirurgie* 20: 55–60
- Thurel R (1961a) Névralgie faciale et alcoolisation du ganglion de Gasser. *Rev Neurol* 1961a: 104: 75–77
- Thurel R (1961b) Alcoolisation du ganglion de Gasser et diffusion de l'alcool aux formations nerveuses du voisinage. *Rev Neurol* 1961b: 104; 78–79
- Thurel R (1961c) Névralgie faciale et sclérose en plaques. *Rev Neurol* 1961c: 105; 346–347
- Tönnis W, Kreissel H (1950) Die Traktotomie nach Sjöquist in der Behandlung der Trigemineuralgie. *Zbl Chir* 75: 873–882
- Tönnis W, Kreissel H (1951) Die Bedeutung einer sorgfältigen Differentialdiagnose für die chirurgische Behandlung der Trigemineuralgie. *Dtsch Med Wochenschr* 76: 1202–1205
- Tronnier V, Bremerich A, Miltner F (1988) Die Chemoneurolyse und Chemorhizolyse als selektive Behandlungsmöglichkeit von Malignomschmerzen im Mund-, Kiefer-, Gesichts- und Halsbereich. *Tumordiagn* 9: 106–110
- Tronnier V, Bremerich A, Danz B (1990) Diagnostik von Gesichtsschmerzen. *Dtsch Med Wochenschr* 115: 1018–1022
- Tronnier VM, Rasche D, Hamer J, Kienle AL, Kunze S (2001) Treatment of idiopathic trigeminal neuralgia: comparison of long-term outcome after radiofrequency rhizotomy and microvascular decompression. *Neurosurgery* 48: 1261–1267
- Truini A, Haanpää M, Provitera V, Biasiotta A, Stancanelli A, Caporaso G, Santoro L, Cruccu G, Nolano M (2015) Differential myelinated and unmyelinated sensory and autonomic skin nerve fiber involvement in patients with ophthalmic postherpetic neuralgia. *Front Neuroanat* 9: 105. <https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00105>. eCollection 2015
- Turnbull I (1974) Percutaneous rhizotomy for trigeminal neuralgia. *Surg Neurol* 2: 385–392
- Tyler-Kabara EC, Kassam AB, Horowitz MH, Urgo L, Hadjipanayis C, Levy EI, Chang YF (2002) Predictors of outcome in surgically managed patients with typical and atypical trigeminal neuralgia: comparison of results following microvascular decompression. *J Neurosurg* 96: 527–531
- Uihlein A, Love JG, Corbin KB (1955) Intracranial section of the glossopharyngeal nerve. *Arch Neurol Psychiat* 74: 320–324
- Urgosík D, Vymazal J, Vladyka V, Liscák R (2000) Treatment of postherpetic trigeminal neuralgia with the gamma knife. *J Neurosurg* 93 Suppl 3: 165–168
- Upadhyay SP, Rana SP, Mishra S, Bhatnagar S (2010) Successful treatment of an intractable postherpetic neuralgia (PHN) using peripheral nerve field stimulation (PFNS). *Am J Hosp Pall Med* 27: 59–62
- Vadokas V, Ahyai A, Bockermann V, Markakis E (1994) Erfahrungen mit der retroganglionären Glycerin-Rhizotomie in der Behandlung der Trigemineuralgie. *Schmerz* 8: 216–221
- Van Buyten JP (2015) Trigeminal Ganglion Stimulation. *Prog Neurol Surg* 29: 76–82
- Van Buyten JP, Smet I, Van de Kelft E (2009) Electromagnetic navigation technology for more precise electrode placement in the foramen ovale: a technical report. *Neuromodulation* 12: 244–249
- Varela-Lema L, Lopez-Garcia M, Maceira-Rozas M, Munoz-Garzon V (2015) Linear accelerator stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia. *Pain Physician* 18: 15–27
- Velasco F, Argüelles C, Carrillo-Ruiz JD, Castro G, Velasco AL, Jiménez F, Velasco M (2008) Efficacy of motor cortex stimulation in the treatment of neuropathic pain: a randomized double-blind trial. *J Neurosurg* 108: 698–706
- Viellart, Pet. Maria, Praes Jos. Dussans. D (1768) *utrum in pertinacibus capitis faciei que doloribus aliquid prodesse possit section nervorum quinti partis?* 4. Halleri *Biblioth chirurg* Tom II, Paris, S. 545
- Villavicencio AT, Lim M, Burneikiene S, Romanelli P, Adler JR, McNeely L, Chang SD, Fariselli L, McIntyre M, Bower R, Broggi G, Thramann JJ (2008) Cyberknife radiosurgery for trigeminal neuralgia treatment: a preliminary multicenter experience. *Neurosurgery* 62: 647–655
- Vilming ST, Lyberg T, Latase X (1986) Tizanidine in the management of trigeminal neuralgia. *Cephalalgia* 6: 181–182
- Vitali AM, Sayer FT, Honey CR (2007) Recurrent trigeminal neuralgia secondary to Teflon felt. *Acta Neurochir* 149: 719–722
- Wagner A (1869) Über nervösen Gesichtsschmerz und seine Behandlung durch Neurektomie. *Arch Klin Chir* 11; 1–126
- Walker AE (1942) Relief of pain by mesencephalic tractotomy. *Arch Neurol* 48: 865

- Watson JC (2007) From paroxysmal to chronic pain in trigeminal neuralgia: implications of central sensitization. *Neurology* 69: 817–818
- Weisenburg TH (1910) Cerebello-pontine tumor diagnosed for six years as a tic dolooureux. The symptoms of irritation of the ninth and twelfth cranial nerves. *JAMA* 54: 1600–1604
- Wepfer JJ (1727) *Observationes medico-practicae, de affectibus capitis internis et externis. Studio et opera Bernhardini et Georgii Mich. Wepferi. Scaphusii, typ. et imp. J. A. Ziegleri*
- Wiffen PJ, McQuay HJ, Moore RA (2005) Carbamazepine for acute and chronic pain. *Cochrane Data Base Syst Rev* CD005451
- William A, Azad TD, Brecher E, Cherry T, Bernstein I, Bruce DM, Rohrer S, Smith Z, William M, Sabelman E, Heit G, Pezeshkian P, Sedrak M (2016) Trigeminal and sphenopalatine ganglion stimulation for intractable craniofacial pain—case series and literature review. *Acta Neurochir* 158: 513–520
- Wilner PR, Haedicke TA (1948) Relapsing Kala-Azar – Report of a Case with Cure Effected by Stilbamidine. *N Engl J Med* 239: 250–253
- Wooddhal B, Odom GL (1955) Stilbamidine isethionate therapy of tic dolooureux. *J Neurosurg* 12: 495–500
- Yuan M, Zhou HY, Xiao ZL, Wang W, Li XL, Chen SJ, Yin XP, Xu LJ (2016) Efficacy and Safety of Gabapentin vs. Carbamazepine in the Treatment of Trigeminal Neuralgia: A Meta-Analysis. *Pain Pract.* 2016 Feb 19. doi: <https://doi.org/10.1111/papr.12406>. [Epub ahead of print]
- Yoshino N, Akimoto H, Yamada I, Nagaoka T, Tetsumura A, Kurabayashi T, Honda E, Nakamura S, Sasaki T (2003) Trigeminal neuralgia: evaluation of neuralgic manifestation and site of neurovascular compression with 3D CISS MR imaging and MR angiography. *Radiology* 228: 539–545
- Young B, Shivazad A, Kryscio RJ, St Clair W, Bush HM (2013) Long-term outcome of high-dose γ knife surgery in treatment of trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 119: 1166–1175
- Young RF (1988) Glycerol rhizolysis for treatment of trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 69: 39–45
- Younis S, Maarbjerg S, Reimer M, Wolfram F, Olesen J, Baron R, Bendtsen L (2016) Quantitative sensory testing in classical trigeminal neuralgia—a blinded study in patients with and without concomitant persistent pain. *Pain* 15: 1407–1414
- Yousry I, Moriggl B, Schmid UD, Naidich TP, Yousry TA (2005) Trigeminal ganglion and its divisions: Detailed anatomic MR Imaging with contrast-enhanced 3D constructive interference in the steady state sequences. *AJNR Am J Neuroradiol* 26: 1128–1135
- Youssef AM, Gustin SM, Nash PG, Reeves JM, Petersen ET, Peck CC, Murray GM, Henderson LA (2014) Differential brain activity in subjects with painful trigeminal neuropathy and painful temporomandibular disorder. *Pain* 155: 467–475
- Zakrzenska JM (1995) *Trigeminal Neuralgia*. Saunders, London, 1995
- Zakrzenska JM, Patsalos PN (1989) Oxcarbazepine: a new drug in the management of intractable trigeminal neuralgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52: 472–476
- Zakrzenska JM, Patsalos PN (2002) Long-term cohort study comparing medical (oxcarbazepine) and surgical management of intractable trigeminal neuralgia. *Pain* 95: 259–266
- Zakrzenska JM, Thomas DG (1993) Patient's assessment of outcome after three surgical procedures for the management of trigeminal neuralgia. *Acta Neurochir* 122: 225–230
- Zhang H, Lei D, You C, Mao BY, Wu B, Fang Y (2013) The long-term outcome predictors of pure microvascular decompression for primary trigeminal neuralgia. *World Neurosurg* 79: 756–762
- Zenker R (1956) Die extrakraniellen Eingriffe bei der Trigeminalneuralgie einschließlich der Verödung des Ganglion Gasseri. in: Guleke RN, Zenker R (Hrsg.) *Allgemeine und spezielle Operationslehre, Band 4, 2. Auflage* Springer, Berlin, Heidelberg, S. 751–769

Chirurgische Therapie von Kopfschmerzen

6.1 Cluster-Kopfschmerz – 230

6.1.1 Pathomechanismus des Cluster-Kopfschmerzes – 231

6.1.2 Therapiemaßnahmen – 232

6.2 Andere trigemino-autonome Kopfschmerzen (SUNCT, SUNA, chronische paroxysmale Hemikranie) – 244

6.3 Migräne – 244

6.3.1 Medikamentöse Therapie – 245

6.3.2 Chirurgische Verfahren – 246

6.3.3 Perkutane Stimulationsverfahren – perkutane Stimulation des N. trigeminus (e-TNS) – 248

6.3.4 Konditionierte Stimulation – 249

6.3.5 Vagusnervenstimulation – 249

6.3.6 Transkranielle Magnetstimulation (TMS) – 250

6.3.7 Hochzervikale Rückenmarkstimulation – 250

6.3.8 Okzipitalnervenstimulation (ONS) – 250

6.4 Okzipitalneuralgie – 252

6.4.1 Klinische Symptomatik – 252

6.4.2 Therapie – 254

Literatur – 257

Kopfschmerzen sind in der Regel „primäre“ Kopfschmerzen, das heißt es liegt ihnen keine strukturelle Erkrankung des Gehirns oder der Meningen zugrunde. Die meisten dieser Schmerzen sind medikamentös im Anfall, der Attacke oder prophylaktisch zu behandeln (Diener et al. 2012). Nur eine Minderheit leidet an therapierefraktären Kopfschmerzen, in der Regel einer chronischen Migräne oder chronischem Cluster-Kopfschmerz. Für diese Patienten kommen interventionelle oder chirurgische Maßnahmen nach Ausschöpfen der konservativen Methoden infrage.

6.1 Cluster-Kopfschmerz

In der 2003 überarbeiteten Klassifikation der IHS (International Headache Society 2004) werden die sogenannten trigemino-autonomen Kopfschmerzen (TAK) zusammengefasst. Neben kurz andauernden Schmerzattacken unterschiedlicher Frequenz weisen diese Schmerzen begleitende autonome Symptome wie konjunktivale Injektion, Kongestion, Augentränen, Lidschwellung und Naselaufen ipsilateral zur Kopfschmerzattacke auf. Insbesondere beim Cluster-Kopfschmerz wird eine begleitende Gesichtsrötung (am häufigsten im Bereich des N. ophthalmicus) beobachtet. Dies führte auch zu den Synonymen „Erythropopalgie“ oder „Histaminkopfschmerz“. Anders als bei der Trigeminusneuralgie werden die betroffenen Patienten durch die Schmerzen nachts aufgeweckt. Die Attacken dauern beim Cluster-Kopfschmerz typischerweise 15–180 min an und können 1- bis 8-mal pro Tag auftreten.

Der Cluster-Kopfschmerz wurde erstmals eindeutig von Van Swieten 1745 beschrieben (Isler 1993). Eine frühere ungefähre Beschreibung gibt der Anatom Nicolaas Tulp (1593–1674) in seinen *Observationes medicae* 1641 (■ Abb. 6.1). Dort schreibt er auf Seite 3, Kapitel 32: „*Cornelius Tector, vir pleni habitus, excarnificatus aliquandiu, ab intolerabili capitis dolore: contorquebatur tandem, a contractione nervorum....quae etiam tam sedulas tulit suppetias, ut pulso per nares, plurimo pure brevi liberaverit hominem.*“ Neben den heftigen Schmerzen, lief dem Patienten viel Wasser aus der Nase und er war kurze Zeit danach geheilt. Er beschreibt einen weiteren Patienten, der immer zur selben Zeit an heftigsten Kopfschmerzen („*Durabat autem periodicus hic dolor*“; S.30) leidet, auch dies könnte ein Hinweis auf einen Cluster-Kopfschmerz sein.

NICOLAI TULPII AMSTELODAMENSIS EXCONSULIS OBSERVATIONES MEDICÆ. EDITIO QUINTA.

Cui brevis ipfius Authoris vitæ narratio
est præfixa, ac textuum auctorum
illustrationibus.



LUGDUNI BATAVORUM.

Apud { JOH: DU VIVIE,
VID. & FIL. C. BOUTESTEYN,
ANDR. DYCKHUYSEN,
& J. A. LANGERAK.
CIC ID CCXVI.

■ Abb. 6.1 Titelseite von Tulp's *Observationes medicae* 5. Auflage von 1716

Die Prävalenz liegt zwischen 0,1 und 0,9 % (Sjaastad und Bakkeiteig 2003; Torelli et al. 2005), Männer sind 3-mal häufiger betroffen (Bahra et al. 2002). Es scheint eine familiäre Häufung zu geben, obwohl der molekular-genetische Zusammenhang noch nicht geklärt ist. Man geht davon aus, dass ein Verwandter ersten Grades ein 5- bis 18-mal höheres Risiko hat, ebenfalls einen Cluster-Kopfschmerz zu erleiden, ein Verwandter 2. Grades ein 1- bis 3-faches Risiko (Russell 2004); andere Studien beschreiben ein 14- bis 39-faches Risiko (Russell et al. 1995; Leone et al. 2001). Zwillingsstudien sind bislang nicht eindeutig (Sjaastad et al. 1993; Coutourier et al. 1991, Roberge et al. 1992; Svennson et al. 2003).

Vom **episodischen Cluster-Kopfschmerz** spricht man wenn die Perioden der Attacken 7 Tage bis 1 Jahr dauern und dazwischen eine schmerzfreie Periode von mehr als 2 Wochen liegt. Diese Form tritt mit 80 % am häufigsten auf.

Die Schmerzattacken können durch Alkohol, Nikotin, Histamin oder Stress getriggert werden. Der **chronische Cluster-Kopfschmerz** dauert mehr als ein Jahr an ohne längere Unterbrechungen. Er kann sich aus einem episodischen Cluster-Kopfschmerz entwickeln (12 %) oder als „de novo“ chronischer Cluster-Kopfschmerz (20 %) auftreten. Sehr selten wandelt sich ein chronischer Cluster-Kopfschmerz in einen episodischen. Ein **therapierefraktärer chronischer Cluster-Kopfschmerz** ist wie folgt definiert: Mindestens 3 Attacken/Woche trotz 3 ausreichender Behandlungsversuche (Mitsikostas et al. 2014).

Die Schmerzen sind streng einseitig und können selten wechseln (ca. 12 %). Sie sind frontoorbital lokalisiert mit Ausstrahlung in Stirn, Kiefer, Rachen, Nacken und Ohr. Manche Patienten beschreiben den Schmerz „hinter dem Auge“ oder als „würde das Auge herausspringen“ oder als „glühendes Messer im Auge“. Die Schmerzintensität ist sehr hoch (VAS 10). Häufig tritt der Schmerz nachts oder in den frühen Morgenstunden auf. Im Gegensatz zu Migränapatienten verspüren Cluster einen Bewegungsdrang.

Die Diagnose erfolgt klinisch. Differenzialdiagnostisch müssen ein Glaukom und pathologische Prozesse an der Schädelbasis im Bereich der Fissura orbitalis (V1) ausgeschlossen werden.

6.1.1 Pathomechanismus des Cluster-Kopfschmerzes

Obwohl die klinischen Eigenschaften (Schmerz im 1. Trigeminusast; autonome Mitreaktion und zyklisches Auftreten) eindeutig sind, sind die zugrunde liegenden Ursachen noch nicht geklärt. Eine Hypothese ist eine Überaktivität des trigeminalen Systems. Stimulationen des trigeminalen Ganglion führen zu einer Ausschüttung von *Calcitonin-gene-related peptide* und Substanz P in die zerebralen Gefäße (Edvinsson und Goadsby 1998). Eine Erhöhung von CGRP fand sich in der Vena jugularis während der Cluster-Attacken und die CGRP-Konzentration veränderte sich bei Patienten mit episodischem Cluster-Kopfschmerz in der Attackenphase und der Remissionsphase (Goadsby und Edvinsson 1994). Dies spricht für eine Überaktivität des trigeminalen Systems, erklärt aber nicht, warum nur der erste Ast betroffen ist. Gleichzeitig kommt es zu einer Unterdrückung des sympathischen Systems und

Aktivierung des parasympathischen Systems (Miosis, Ptosis, Rhinorrhoe, Lakrimation etc.).

Ursprünglich wurde eine primär vaskuläre Ursache angenommen, da man Veränderungen in der Arteria carotis bei einem Patienten während einer Attacke beobachten konnte (Ekbohm und Greitz 1970). Auch im Tierexperiment zeigte sich eine Verminderung des Widerstands in der Arteria carotis und eine Zunahme des Blutflusses und der Gesichtstemperatur (Goadsby et al. 1986; Lambert et al. 1984). Eine weitere Theorie besagt, dass Veränderungen im Sinus cavernosus, wo sympathische und parasympathische Fasern konvergieren, zu den autonomen Zeichen führen (Moskowitz 1988, Hardebo 1994). Der afferente Schenkel des sogenannten Trigemino-autonomen Komplexes ist der N. trigeminus, der efferente Schenkel ist der parasympathische Anteil, über den Nervus petrosus maior und das Ganglion sphenopalatinum geleitet. Hierbei spielt vasoaktives intestinales Peptid (VIP) als Transmitter eine wesentliche Rolle (Goadsby und MacDonald 1985).

Die Neurone der parasympathischen Efferenzen liegen im Nucleus salivatorius superior der Brücke. Da bei Patienten mit Cluster-Kopfschmerzen die Testosteronspiegel gesenkt sind, wurde der Hypothalamus als möglicher zentraler Schrittmacher diskutiert (Kudrow 1976, 1977). Auch der zirkadiane Rhythmus anderer Hormone (Kortison, LH, STH und Prolaktin) ist gestört (Leone et al. 1990). Eine besondere Rolle scheint dem Melatonin zu zukommen, das als Marker für endogene zirkadiane Rhythmen gilt und selbst im Nucleus suprachiasmaticus des Hypothalamus reguliert wird (Gilette und McArthur 1996). Die Melatoninkonzentration ist bei Cluster-Patienten vermindert, v. a. wird der nocturnale Peak supprimiert (Waldenlind et al. 1987, 1994; Chazot et al. 1984). Schließlich konnten May und andere mit Hilfe von PET-Untersuchungen Aktivierungen im Hypothalamus bei spontanen und Nitroglyzerin-induzierten Attacken nachweisen (May et al., 1998; Sprenger et al. 2004). Ob der Hypothalamus der zentrale Schrittmacher ist oder ob diese Aktivierung ein Epiphänomen ist, ist bislang noch nicht geklärt. Denn auch in anderen Regionen, wie der Insel, im cingulären Kortex und kontralateralen Thalamus wurden Aktivierungen nachgewiesen. In einem interessanten Fallbericht verschwindet der Cluster-Kopfschmerz nachdem sich im Gyrus cinguli ein Glioblastom entwickelt hat (Robin et al. 2015).

Sicherlich spielt die Aktivierung der kaudalen Trigeminuskernkerne ebenfalls eine Rolle. Sie haben Verbindungen zum Hypothalamus (Malick et al. 2000). In der tierexperimentellen Studie konnten 16 % der zum Hypothalamus projizierenden Trigeminusneurone durch Korneanozizeptoren oder periorbitale Nozizeptoren stimuliert werden, 19 % respondierten auf elektrische oder mechanische Stimulation der Dura. Diese Neurone projizieren zum lateralen Hypothalamus, zum Nucleus supraopticus und suprachiasmaticus. Letzterer regelt unter anderem den zirkadianen Rhythmus, den Plasmakortisolspiegel und die Körpertemperatur (van den Pol 1991). Der Nucleus supraopticus reguliert unter anderem die Stressantwort (Armstrong 1995). Mithilfe VBM konnte aktuell eine Vergrößerung des vorderen Hypothalamus bei Patienten mit Cluster-Kopfschmerzen nachgewiesen werden (May et al. 1999; Arkin et al. 2016). Diese Veränderungen finden sich bei Migräne nicht (Matharu et al. 2003).

6.1.2 Therapiemaßnahmen

Bei der Behandlung muss man zwischen der Behandlung der akuten Attacken und einer prophylaktischen Behandlung unterscheiden. Auch hier gilt, dass chirurgische Maßnahmen erst nach Ausschöpfen medikamentöser Alternativen infrage kommen.

Akutbehandlung der Attacken

Aufgrund der extrem starken Schmerzhaftigkeit muss die Akuttherapie rasch und effizient wirken.

Sauerstofftherapie

Die Inhalation von 7–10 l Sauerstoff/min stellt die effektivste Akuttherapie dar. Darüber hinaus ist sie nebenwirkungsfrei. Sie wurde bereits von Horton erfolgreich eingesetzt (Horton 1956). Der genaue Effekt ist nicht bekannt; wahrscheinlich kommt es zu einer direkten Inhibition parasympathischer Fasern, während trigeminale Afferenzen der Dura nicht direkt beeinflusst werden (Akermann et al. 2009). Entscheidend ist eine hohe Flussrate. Manche Patienten benötigen selbst 12–15 l/min. Reiner Sauerstoff ist nachgewiesenermaßen besser als Luft (Fogan 1985; Rozen 2004; Cohen et al. 2009). Die Therapie in einer hyperbaren Kammer zeigte jedoch keinen Effekt (Nilsson et al. 2002; Schnabel et al. 2008).

Triptane

In einer kontrollierten randomisierten Studie konnte der Effekt von 6 mg Sumatriptan subkutan nachgewiesen werden. Mit dem Verum reduzierte sich die Schmerzintensität um 74 %, in der Placebogruppe um 26 % (The Sumatriptan Cluster Headache Study Group 1991). Nach 10–15 min waren mit Sumatriptan signifikant mehr Patienten schmerzfrei. 12 mg waren nicht effektiver als 6 mg aber mit mehr Nebenwirkungen behaftet, sodass 6 mg Sumatriptan sc. als empfohlene Dosis in der akuten Cluster-Attacke gilt (Ekbom et al. 1993, 1995). Interessanterweise hilft Sumatriptan besser beim episodischen als beim chronischen Cluster-Kopfschmerz und ist zur Prophylaxe nicht geeignet (Monstad et al. 1995; Göbel et al. 1998). Intranasales Sumatriptan (20 mg) ist ebenfalls effektiv, aber in geringerem Ausmaß als subkutanes Sumatriptan (Van Vliet et al. 2003; Schuh-Hofer et al. 2002; Hardebo und Dahlof 1998). Zolmitriptan (10 mg) kann ebenfalls in der akuten Attacke oral eingesetzt werden, ist aber nicht genauso stark wirksam wie subkutan verabreichtes Sumatriptan (Bahra et al. 2000). Dies gilt auch für intranasal verwendetes Zolmitriptan (Cittadini et al. 2006; Hedlund et al. 2009).

Ergotaminpräparate

Ergotamin wurde erstmals 1945 oral eingesetzt (Ekbom 1947; Kunkle et al. 1952). Dihydroergotamin (DHE) steht als intravenöse und intranasale Applikation zur Verfügung. Die intravenöse Gabe ist aufgrund der Bioverfügbarkeit rasch wirksam, aber in der klinischen Praxis untauglich. DHE ist intranasal nur wenig wirksam und scheint in einer Doppelblindstudie lediglich die Attackenintensität, nicht aber die Dauer oder Frequenz positiv zu beeinflussen (Andersen und Jespersen 1986). Das Hauptproblem der Ergotaminpräparate ist die Vasokonstriktion, deshalb sind sie bei Patienten mit KHK, Hypertonus oder pAVK kontraindiziert (Ekbom 1995).

Lidocain

In einer kleinen Fallserie zeigte sich, dass Lidocain beim Nitrat-induzierten Cluster-Kopfschmerz intranasal verwendet hilfreich war (Kitrelle et al. 1985). Dies wurde später in einer offenen Studie bei einem Drittel der Patienten bestätigt (Robbins 1995). In einer Vergleichsstudie wurden Lidocain, Kokain und Placebo getestet. Lidocain und Kokain

wären dem Placebo überlegen (Costa et al. 2000). Lidocain kann deshalb als Zusatz eingesetzt werden, da das Risikoprofil niedrig ist. Als First-line-treatment eignet es sich nicht.

Präventive Behandlung

Kortikosteroide

Kortikosteroide können in begrenztem Ausmaß präventiv eingesetzt werden (Horton 1952; Couch und Ziegler 1978; Prusinski et al. 1987; Cianchetti et al. 1998). Möglicherweise wirken Kortikosteroide über eine Senkung des CGRP-Spiegels. In einer offenen Studie mit 13 Patienten konnte die Applikation von Methylprednisolon (30 mg/kg/KG) eine deutliche Schmerzreduktion erzielen (Antonaci et al. 2005). Verblindete Studien stehen noch aus.

Methysergid

Methysergid mit seinem aktiven Metabolit Methylergometrin wurde erstmals von Sicuteri eingesetzt (Sicuteri 1959). Es liegen keine Placebo-kontrollierten Studien vor, aber in offenen Studien wurde der Effekt beim episodischen Cluster Kopfschmerz belegt (Dodick und Capobianco 2001; Campbell 1993; Brandt et al. 1991). Aufgrund schwerer Nebenwirkungen, insbesondere Retroperitonealfibrosen, Pleura- und Herzklappenfibrosen, wurde Methysergid vom Markt genommen.

Verapamil

Die wichtigste Substanz zur Prävention beim episodischen und chronischen Cluster-Kopfschmerz ist Verapamil (Matharu et al. 2003; May 2003). Dosierungen von 240–960 mg werden empfohlen (Goadsby et al. 2007), manchmal sind aber auch Dosierungen bis 1200 mg beschrieben (Francis et al. 2010). Initial sollte mit 3-mal 80 mg begonnen und danach alle 14 Tage um 80 mg erhöht werden. Die Dosisanpassung sollte durch EKG-Untersuchungen kontrolliert werden. Der exakte Wirkmechanismus ist nicht bekannt. Man nimmt an, dass das Präparat direkt auf die spannungsabhängigen Kalziumkanäle im Hypothalamus wirkt (Tfelt-Hansen und Tfelt-Hansen 2008). Leone führte eine randomisierte Studie mit 120 mg Verapamil verglichen mit Placebo durch und konnte eine signifikante Reduktion der Attackenfrequenz beobachten (Leone et al. 2000). Bussone zeigte eine vergleichbare Wirksamkeit von Verapamil und Lithium,

allerdings mit einem früheren Wirkungseintritt des Verapamils (Bussone et al. 1990). Bekannte Nebenwirkungen sind Ödeme, Magen-Darm-Probleme und dumpfe Kopfschmerzen.

Lithium

Lithium (Quilonum®) wirkt interessanterweise besser beim chronischen Cluster-Kopfschmerz als beim episodischen. In einer Übersichtsarbeit reagierten 78 % der Patienten mit chronischem Cluster-Kopfschmerz auf Lithium und 63 % mit episodischen Kopfschmerz im Langzeitverlauf (Ekblom 1981). In einer Placebo-kontrollierten Studie mit kürzerem Follow-up ließ sich dieses Ergebnis allerdings nicht bestätigen (Steiner et al. 1997). Die Therapie sollte mit 2×300 mg oder der Retardform (450 mg) begonnen werden. Der Lithiumspiegel sollte zwischen 0,6 mmol/l und 1,2 mmol/l liegen (Manzoni et al. 1983). Aufgrund der höheren Nebenwirkungsrate des Lithiums wird die Einnahme von Verapamil zur Prophylaxe bevorzugt.

Topiramat

Topiramat wirkt über verschiedene Mechanismen. Zum einen blockiert es die (verstärkend wirkende) Glycin-Bindungsstelle am erregenden, glutamatergen AMPA-Rezeptor und verstärkt durch Bindung an GABA-Rezeptoren deren hemmenden Effekt. Außerdem inaktiviert Topiramat den spannungsabhängigen Natriumkanal, wirkt modulierend auf spannungsabhängige Kalziumkanäle und bewirkt eine schwache Hemmung gewisser Isoenzyme der Karboanhydrase (Shank et al. 2000). Es inhibiert nozizeptive trigeminale Neuronen nach Reizung des Sinus sagittalis in Katzen (Storer und Goadsby 2004). Der klinische Effekt konnte in retrospektiven und einer prospektiven Studie nachgewiesen werden (Wheeler und Carrazana 1999; Förderreuther et al. 2002; Leone et al. 2003; Lainez et al. 2003). Die häufigste Nebenwirkung ist das Auftreten kognitiver Defizite. Deshalb ist eine vorsichtige Auftitrierung (25 mg/Woche) wichtig.

Valproinsäure

Valproinsäure vermindert über einen GABA-ergen Mechanismus eine neurogene Entzündung der Meningen (Cutrer und Moskowitz 1996). Hering und Kuritzky behandelten 15 Patienten mit Valproinsäure in einer Dosis von 600–1200 mg. 11 Patienten zeigten einen positiven Effekt, 9 waren

schmerzfrei (Hering und Kuritzky 1989). Allerdings konnte in einer doppelt-blinden Studie mit 96 Patienten kein Effekt nachgewiesen werden (El-Amrani et al. 2002). Der Wirkungseintritt dauert, wenn überhaupt, mehrere Wochen. Typische Nebenwirkungen der Valproinsäure sind Tremor, Alopezie, Gewichtszunahme, Leberdysfunktionen, Pankreatitis und Thrombozytopenie.

Botulinumtoxin

Botulinumtoxin senkt die Plasmaspiegel von CGRP in Migränepatienten. Deshalb wurde es versuchsweise auch bei Cluster-Patienten eingesetzt (Sostak et al. 2007; Robbins 2001; Freund und Schwartz 2000). Überzeugende, vor allem kontrollierte Studien liegen allerdings für den Cluster-Kopfschmerz noch nicht vor.

Andere Präparate

Offene Studien liegen zu Pizotifen, Levetiracetam, Gabapentin, Melatonin und Baclofen vor. Diese sollten jedoch nur zum Einsatz kommen, wenn die obengenannten Präparate nicht zum Erfolg führen.

Blockaden

Blockaden des N. occipitalis major unterbrechen den trigemino-autonomen Reflex und sind beim Cluster-Kopfschmerz hilfreich. In einer offenen Studie zeigte eine Blockade bei 57 % der Patienten einen 3-wöchigen Therapieeffekt (Lambru et al. 2014). In weiteren verblindeten Studien (Leroux et al. 2011; Ambrosini et al. 2005; Afridi et al. 2006) zeigte sich ein signifikanter Effekt bezüglich der Attackenunterdrückung durch Kortikosteroidinjektionen im Vergleich zu Placeboinjektionen. In der Studie von Ambrosini profitierten 80 % der Patienten in der Verumgruppe. Der Effekt hielt 4 Wochen an.

Blockaden des Ganglion sphenopalatinum können von intraoral oder transkutan vorgenommen werden. Durchgesetzt hat sich die weniger invasive Technik von topischem Lidocain, das mit einem Wattestäbchen in den Bereich der posterolateralen, betroffenen Nasenhöhle appliziert wird. Neben initial guten Ergebnissen (Costa et al. 2000; Hardebo und Elbner 1987; Kitrelle et al. 1985) wurde in einer anderen Studie mit 30 Patienten kein Effekt erzeugt (Robbins 1995). Der Vorteil der Methode ist, dass der Patient sie selbst anwenden kann.

Neuroläsionelle Methoden

Vor der Ära der Neuromodulation wurden verschiedene neuroläsionelle Verfahren zur Behandlung des chronischen Cluster-Kopfschmerzes eingesetzt. Diese wurden entweder im Bereich des Nervus trigeminus oder zur Unterbrechung der parasympathischen Fasern im Bereich des Ganglion sphenopalatinum oder des Nervus petrosus major superficialis ausgeführt.

Basierend auf den Untersuchungen von Choroski und Penfield (1932) zur parasympathischen Innervation führten bereits Gardner et al. (1947) die Durchtrennung des N. petrosus major bei unterschiedlichen Kopfschmerzformen durch. Trowbridge et al. (1953) nutzten ebenfalls den extraduralen subtemporalen Zugang bei 4 Patienten, von denen 2 am ehesten an einem Cluster-Kopfschmerz litten entsprachen. Der Nachuntersuchungszeitraum mit maximal 8 Monaten war allerdings sehr kurz. 1970 berichtet Stowell (1970) über 36 operierte Patienten im Verlauf von 20 Jahren. 32 waren initial schmerzfrei aber 15 entwickelten im Lauf der Zeit ein Rezidiv. Denecke beschreibt 1977 erfolgreiche Operationen, allerdings mit kurzem Follow-up und Watson berichtet 1983 von 4 Patienten, von denen 2 noch nach 4 bzw. 5 Jahren schmerzfrei waren (Watson et al. 1983).

Insgesamt gesehen hat man diese Methode aufgrund der hohen Rezidivrate heute verlassen.

Auch die Durchtrennung des N. **intermedius** hat sich nicht durchgesetzt. In den 50er-Jahren von Sachs (1968, 1969) propagiert und später in Variationen ausgeführt (Solomon et al. 1985; Solomon und Apfelbaum 1986), zeigten sich ebenfalls keine langanhaltenden Erfolge.

Die Bedeutung des Ganglion sphenopalatinum wurde unter anderem durch die Blockade mit 20 % Kokain durch Sluder (1908) entdeckt. Alkoholblockaden (Brown 1962) und Ganglionektomien (Meyer et al. 1970) des Ganglion sphenopalatinum sind in den 60er- und 70er-Jahren beschrieben. Mit beiden Eingriffen konnten keine Langzeiterfolge (> 1 Jahr) verzeichnet werden. Dies gilt auch für Radiofrequenzläsionen des Ganglions (Narouze et al. 2009) oder die gepulste Radiofrequenzläsion (Chua et al. 2011).

Alternativ werden seit über 100 Jahren Eingriffe am N. trigeminus durchgeführt. Bereits in der Serie von Harris (1936) wurden Patienten angegeben, die bereits 1909 an einer ciliaren Neuralgie litten und

mit Alkoholinjektionen behandelt wurden. Später wurden Glycerolinjektionen (Maxwell 1982, Hasenbusch et al. 1991; Pieper et al. 2000; Ekblom et al. 1987) und Thermokoagulationen (Onofrio und Campbell 1986; Watson et al. 1983; Mathew und Hurt 1988; Taha und Tew 1995) ausgeführt. In der Studie von Taha und Tew wurden 7 Patienten 5 Jahre (2–20) nachverfolgt. 2 Patienten waren schmerzfrei, 3 hatten geringe Schmerzen, die medikamentös behandelt werden konnten. Das Problem war, dass primär der erste Ast der Zielpunkt war und dass in der Regel ophthalmologische Probleme nach der Therapie bei den verschiedenen Methoden auftraten.

Durchtrennung des retroganglionären N. trigeminus

In einer Studie der Mayo-Klinik wurden 17 Patienten (alle rauchende Männer) mit einer kompletten (n=13) oder partiellen Durchtrennung des N. trigeminus über einen subokzipitalen Zugang behandelt (Kirkpatrick et al. 1993; Jarrar et al. 2003). 8 Patienten in der Arbeit von Jarrar hatten bereits eine oder mehrere Radiofrequenzläsionen hinter sich. Der Schmerz bestand seit durchschnittlich 8,8 Jahren (3–16 Jahre). Nach einer kompletten Läsion waren 92 % schmerzfrei oder nahezu schmerzfrei, nach der partiellen Durchtrennung 75 %. Das Follow-up betrug 6,7 Jahre (3 Monate bis 19 Jahre). Allerdings hatten über 80 % korneale Probleme und ein Patient entwickelte eine Anästhesia dolorosa. 2 Patienten entwickelten postoperative Cluster-Kopfschmerzen auf der Gegenseite. In einer Follow-up Untersuchung 2 Jahre später (Lin und Dodick 2005) konnten noch Daten von 13 Patienten erhoben werden. 3 waren komplett schmerzfrei und 5 waren zwar schmerzfrei, erlebten aber in dem gleichen zirkadianen Rhythmus wie präoperativ autonome Begleitsymptome, was bedeutet, dass zumindest die autonomen Symptome unabhängig von trigeminalen Afferenzen auftreten können. In der Studie von Kirkpatrick zeigte sich eindrücklich, dass nur bei einer kompletten Durchtrennung der Wurzel eine Chance auf Beschwerdefreiheit besteht.

Wesentlich enttäuschender sind die Ergebnisse der Neurochirurgen aus Durham. Sie führten bei 13 Patienten entweder Durchtrennungen des N. trigeminus und/oder des N. intermedius durch. Das Follow-up betrug im Mittel 37 Monate (2–135). Bis auf einen Patienten mit einem Zweiteingriff,

gaben alle Patienten innerhalb eines Jahres, manchmal schon innerhalb eines Monats, erneute Schmerzen an (Morgenlander und Wilkins 1990).

Radiochirurgie des N. Trigeminus

Eine vergleichbare läsionelle Methode ist die Radiochirurgie des retroganglionären N. trigeminus. Auch diese Methode wurde beim Cluster-Kopfschmerz eingesetzt (Donnet et al. 2005, 2006; McClelland et al. 2006, 2007; Kano et al. 2011). Die Neurotoxizität war in der gewählten Dosis sehr hoch und die Ergebnisse enttäuschend. So waren 9 der 10 Patienten bei McClelland nach 2 Jahren Therapieversager; 50 % hatten poststrahlentherapeutische Trigeminoströrungen, wobei die Strahlendosis im Vergleich zur Trigeminoströmneuralgie eher niedriger war (75 Gy). In der Studie von Donnet et al. (2005) waren 4 der 10 Patienten Therapieversager, 2 weitere hatten erhebliche Komplikationen (Dysästhesia dolorosa). Die Dosis betrug hier 80–85 Gy und das Follow-up 13,2 Monate. Die Autoren folgerten: "We consider the morbidity to be significant for the low rate of pain cessation...". In der nordamerikanischen Studie wurden 17 Patienten entweder im Bereich des N. trigeminus (n=8), des Ganglion sphenopalatinum (n=1) oder beiden Zielpunkten (n=8) bestrahlt. Nach 34 Monaten waren 10 von 17 Patienten schmerzfrei oder schmerzreduziert unter Beibehaltung der Medikation (BNI I-IIIb). Allerdings entwickelten 7 der 17 Patienten eine Hyp- oder Dysästhesie und 1 Patient einen Deafferentierungsschmerz (Kano et al. 2011).

Mikrovaskuläre Dekompression

Die für die Trigeminoströmneuralgie so erfolgreiche Operationsmethode wurde von der Arbeitsgruppe von Jannetta auch für den Cluster-Kopfschmerz in einer Serie von 28 Patienten angewandt (Lovely et al. 1998). Initial war etwas mehr als die Hälfte der Patienten schmerzfrei und 75 % erlebten eine mehr als 50%ige Schmerzreduzierung. Nach durchschnittlich 5 Jahren sank die Erfolgsquote aber auf lediglich 43 %, sodass diese Methode für den Cluster-Kopfschmerz nicht weiter verfolgt wurde.

Läsionelle Verfahren im Bereich des Ganglion sphenopalatinum mittels Radiofrequenz (Sanders und Zuurmond 1997) oder radiochirurgischer Behandlung (Lad et al. 2007; Pollock und Kondiolka 1997) wurden ebenfalls beschrieben.

In der Studie von Sanders und Zuurmond wurden 56 Patienten mit episodischen Cluster-Kopfschmerzen und 10 mit chronischen Cluster-Kopfschmerzen über einen infrazygomatischen Zugang mittels Radiofrequenzläsionen therapiert, die nicht auf eine pharmakologische Therapie ansprachen. Knapp 61 % der Patienten mit episodischem Cluster-Kopfschmerz profitierten aber lediglich 30 % mit chronischen Kopfschmerzen. Das mittlere Follow-up für die beiden Gruppen betrug 29,1 und 24 Monate (das längste Follow-up 70 Monate). 8 Patienten klagten posinterventionell über Nasenbluten, ein Wangenhämatom bestand bei 11 Patienten, bei 4 Patienten wurde unbeabsichtigt der N. maxillaris mitgeschädigt. 9 Patienten berichteten über eine zirka 3 Monate anhaltende Hypästhesie des Gaumens.

Radiochirurgische Serien sind klein. Es gibt einen Fallbericht mit dem Cyberknife und einem 12-monatigen Follow-up (Lad et al. 2007) sowie einen Fallbericht mit dem Gammaknife (Pollock und Kondziolka 1997). In der Regel wurde der N. trigeminus oder der N. trigeminus gemeinsam mit dem Ganglion sphenopalatinum bestrahlt.

Neuromodulation

Non-invasive Vagusnervstimulation

Afferente Fasern des N. vagus enden im Nucleus caudalis nervi trigemini (Ruggiero et al. 2000). Der wichtigste Hirnnervenkern für den N. vagus ist der Nucleus tractus solitarius, wo schmerzhaft afferente Projektionen aus der Dura enden (Goadsby und Hoskin 1997). Tierexperimentelle Studien konnten zeigen, dass eine Vagusnervstimulation Schmerz und Allodynie unterdrückt (Lyubashina et al. 2012; Oshinsky et al. 2014). In einer aktuellen Arbeit wird eine nichtinvasive Vagusnervstimulation mit dem „gammaCore-System“ untersucht (■ Abb. 6.2). Von 19 Patienten (11 mit chronischem Cluster-Kopfschmerz, 8 mit episodischem Kopfschmerz) haben 15 Patienten bis zu 1 Jahr nach Applikation profitiert. 47 % der Attacken konnten nach etwas mehr als 11 min unterbunden werden. 10 Patienten konnten ihren Sauerstoffbedarf um mehr als die Hälfte reduzieren, die Attackenfrequenz konnte von 4,5/24 h auf 2,6/24 h gesenkt werden ($p < 0,0005$) (Nesbitt et al. 2015).

In einer aktuellen Multicenterstudie mit 93 Patienten konnte der Effekt der transkutanen



■ Abb. 6.2 Medipresse: gammaCore-System

Vagusnervstimulation im Vergleich zur medikamentösen Stimulation belegt werden (Gaul et al. 2016). Die Patienten stimulierten 3-mal täglich; 2-mal zur Prävention und/oder zusätzlich in der akuten Attacke. Die Attackenfrequenz wurde um durchschnittlich knapp 4 Attacken je Woche, in der Langzeitanwendung von 7,6 Attacken je Woche reduziert.

Das Gerät produziert eine 5 kHz sinusoidale Stimulation mit Intensitäten bis maximal 24 Volt (60 mA) und 25 Hz.

Invasive Vagusnervstimulation

Mauskop beschrieb 2005 2 Patienten, die von einer invasiven Vagusnervstimulation profitierten. Unter Berücksichtigung der guten Ergebnisse der transkutanen Stimulation sollte dieses Verfahren für diese Indikation nicht mehr eingesetzt werden.

Hochzervikale Rückenmarkstimulation

Der erste Fallbericht erschien 2008 (Wolter et al. 2008). Die Stabelektrode wurde bis in Höhe HWK2 vorgeschoben. Bereits intraoperativ konnten Parästhesien im C2-Dermatom, aber auch im Bereich von V1 und V2 ausgelöst werden. 2011 publizierten die Autoren dann eine Serie von 7 Patienten mit einem mittleren Follow-up von knapp 2 Jahren mit anhaltender klinischer Besserung und folgerten, dass die Ergebnisse vergleichbar mit denen der Okzipitalnervstimulation seien (Wolter et al. 2011).

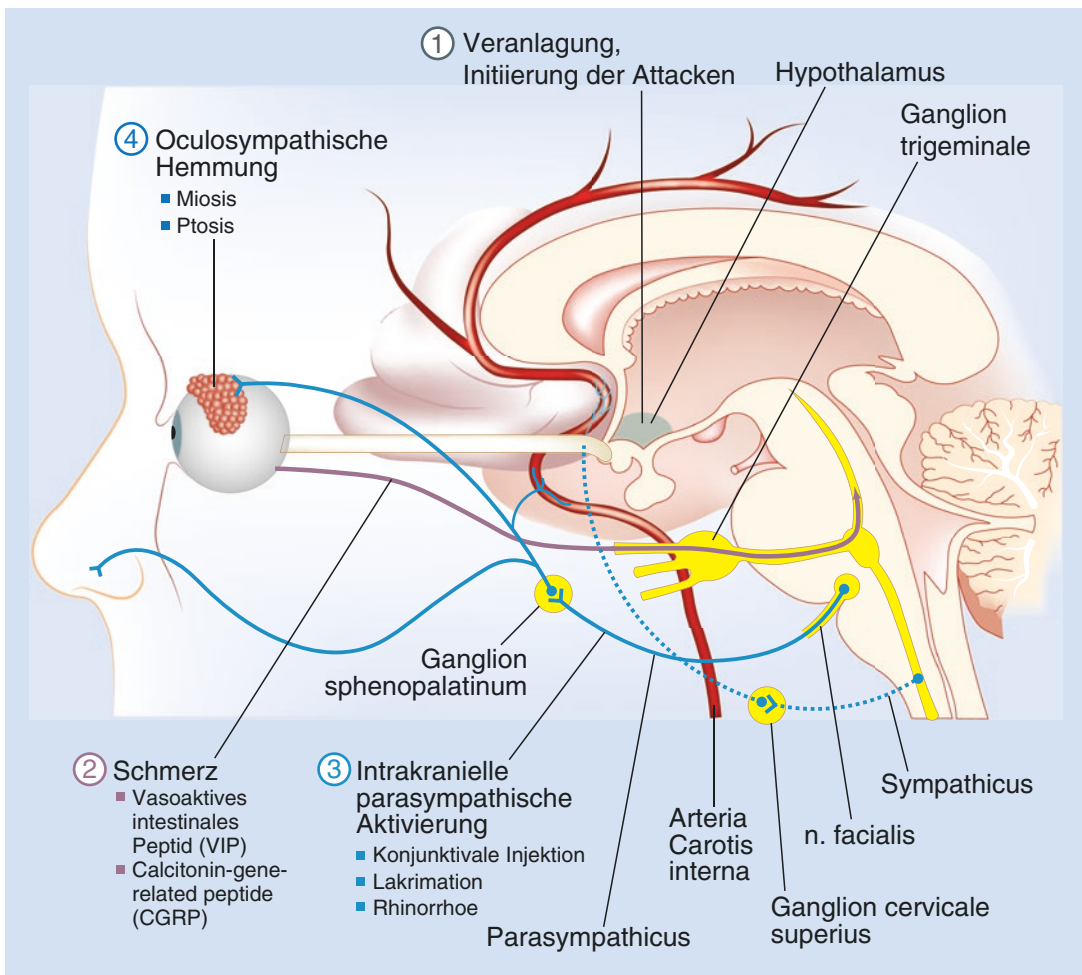
In einer aktuellen Studie (Lambru et al. 2016) wurde eine zervikale 10 kHz Stimulation bei 7 Patienten (4 mit chronischer Migräne, 2 mit SUNCT bzw. SUNA und ein Patient mit Cluster-Kopfschmerz) eingesetzt. Der Patient, der ursprünglich mit Okzipitalnervstimulation (ONS) behandelt

worden war, war 9 Monate schmerzfrei, dann kamen die Cluster-Attacken, allerdings mit verminderter Intensität, zurück.

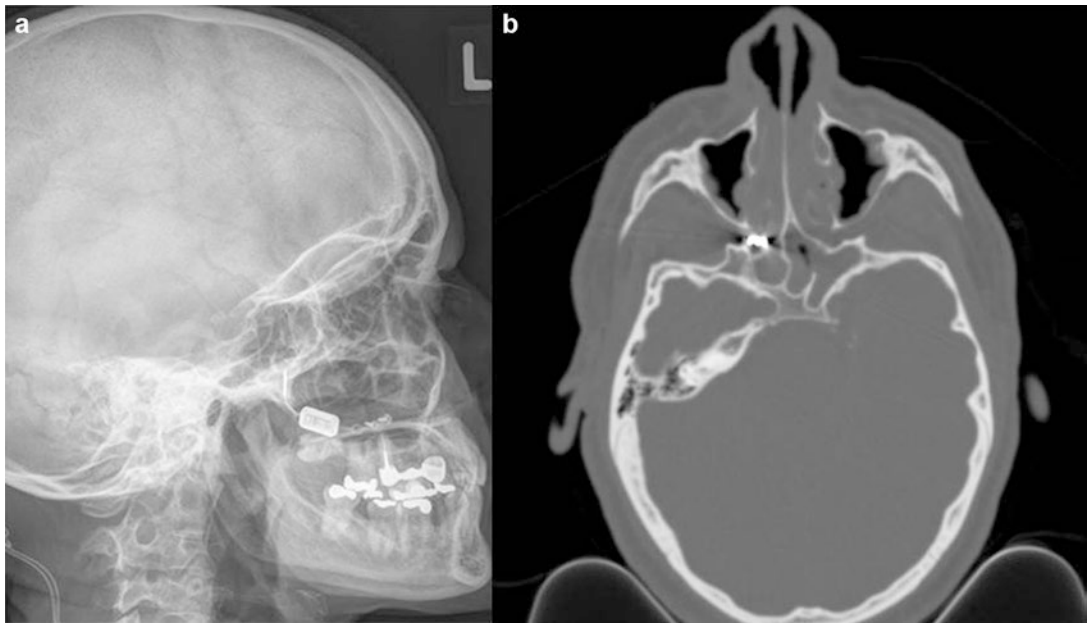
Stimulation des Ganglion Sphenopalatinum

Das Ganglion sphenopalatinum oder pterygopalatinum gehört zum efferenten Projektionssystem des Nucleus tractus salivatorius und damit zum efferenten Schenkel des trigemino-autonomen Reflexes (Goadsby 2002) und ist für die Vermittlung von Lakrimation, Kongestion und periorbitaler Rötung zuständig, welche durch trigeminale Reize aktiviert und im Nucleus caudalis n. trigemini umgeschaltet werden (May und Goadsby 1999; Goadsby 2009; ■ Abb. 6.3). Initial versuchte man akute Cluster-Attacken mit temporären perkutanen Elektroden zu unterdrücken

(Ansarinia et al. 2010). Dies gelang bei 6 Patienten in 11 von 18 Attacken. Aufgrund dieser positiven Resultate wurde eine europäische Multicenterstudie initiiert, die die Effektivität der Ganglion-sphenopalatinum-Stimulation mit einem an der Maxilla fixierten Implantat (*ATI Neurostimulation System*, ■ Abb. 6.4) bei 28 Patienten nachweisen konnte. 68 % der Patienten erfuhren eine mehr als 50%ige Schmerzreduktion (Schoenen et al. 2013). Die häufigsten Nebenwirkungen der Therapie sind eine Elektrodendislokation und eine temporäre (teilweise permanente) Hypästhesie im Bereich des Zahnfleisches der oberen Zahnreihe auf der implantierten Seite. Entscheidend ist, dass es sich hier um eine On-demand-Therapie handelt, d. h. der Patient aktiviert sein System durch ein externes Stimulationsgerät, wenn seine Cluster-Attacke beginnt.



■ Abb. 6.3 Trigeminoautonomer Komplex



■ **Abb. 6.4** a,b : Implantiertes Stimulator des Ganglion sphenopalatinum **a** im seitlichen Röntgen, **b** im CCT (mit freundlicher Genehmigung von Frau Dr. Ahmadi)

Okzipitalnervenstimulation (ONS)

Die Technik der ONS war für die Therapie der Okzipitalneuralgie (► Abschn. 6.4) entwickelt worden (Weiner und Reed 1999).

Technik

Die ursprüngliche Technik von Weiner und Reed wurde inzwischen von mehreren Autoren modifiziert (Franzini et al. 2009; Tronnier und Rasche 2010). Die Elektroden (meist Stabelektroden) werden von lateral (Trentman und Zimmerman 2008; Trentman et al. 2011; Plazier et al. 2016) oder gekreuzt von der Mittellinie aus platziert (Burns et al. 2007; Schwedt et al. 2007; Tronnier und Rasche 2010; Müller et al. 2011; ■ Abb. 6.5, ■ Abb. 6.6).

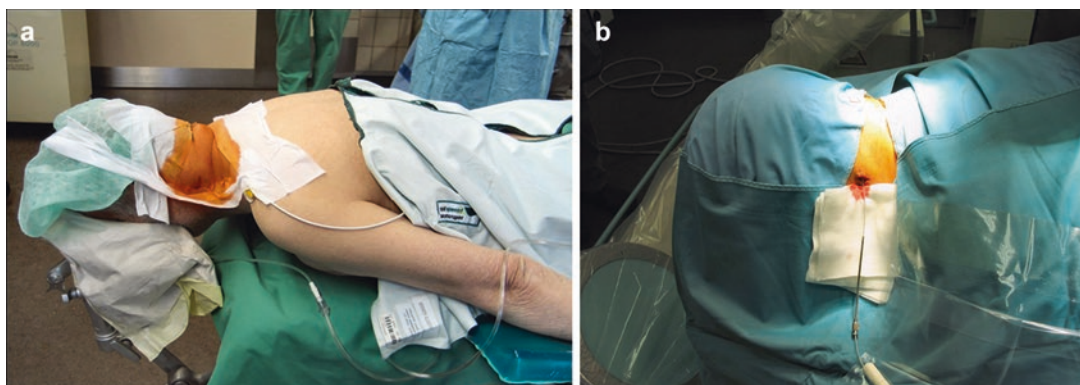
Die meisten Autoren bevorzugen auch bei einseitigem Cluster-Kopfschmerz eine bilaterale Implantation. Wie bei anderen Stimulationsverfahren sollte eine Teststimulation erfolgen (Müller et al. 2011). In der Literatur werden bislang ganz unterschiedliche Stimulationsparameter angegeben (0,1–12 Volt, 3–130 Hz und 90–450 μ s). In der Regel werden größere Impulsbreiten (210–450 μ s und Intensitäten zwischen 1 und 3 Volt bevorzugt (der Patient sollte ein leichtes Kribbeln

im C2-Dermatom verspüren) und Frequenzen zwischen 30 und 80 Hz eingesetzt.

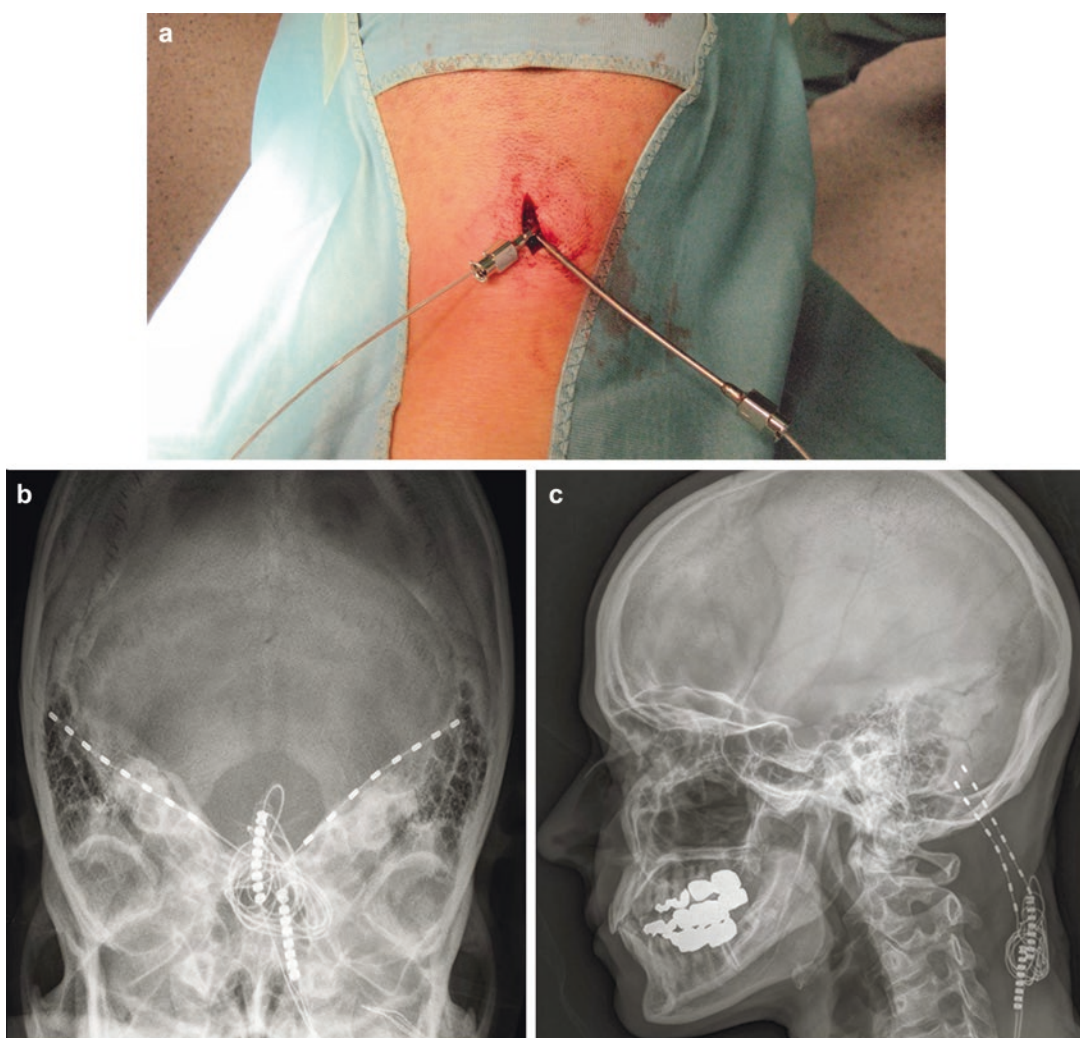
Bislang ist das größte Problem die Elektroden-dislokation. In größeren Serien werden Dislokationsraten bis 67 % angegeben. Deshalb wird empfohlen, Elektroden vor dem Konnektor in Schleifen zu legen, im Sinne einer Zuggurtung, und diese fest an der epifaszialen Schicht zu verankern (Sloty et al. 2015; Pittelkow 2016).

Indikation und Ergebnisse

Initial wurden im Jahr 2007 zwei Studien mit jeweils 8 Cluster-Patienten mit aussichtsreichen Ergebnissen publiziert (Magis et al. 2007; Burns et al. 2007). In der Studie von Magis waren 2 Patienten komplett schmerzfrei, wobei 1 Patient noch schmerzfreie autonome Attacken hatte. Burns berichtete dann 2 Jahre später retrospektiv über eine Serie von 14 Patienten mit bilateraler ONS. Nach durchschnittlich 17,5 Monaten zeigten 10 Patienten eine klinische Besserung. 3 Patienten zeigten eine 90%ige Besserung, 3 eine Besserung von 40–60 % (Burns et al. 2009). Müller berichtet von 10 Patienten mit einem durchschnittlichen Follow-up von 12 Monaten. 9 der 10 Patienten profitierten deutlich von der



■ Abb. 6.5 a,b Mediale und laterale Elektrodenimplantation



■ Abb. 6.6 a-c Mittellinienhautschnitt mit gekreuzter Elektrodenlage und postoperative Elektrodenlage

Stimulation. Bei einem Patienten war lediglich die Spannungskopfschmerzkomponente gebessert. Der Cluster-Kopfschmerz allerdings nicht (Müller et al. 2011).

In der Follow-up Studie von Magis waren initial 80 % der Patienten nahezu beschwerdefrei, nach bis zu 5 Jahren hielt der Effekt bei 60 % der Patienten an. Auch diese Autoren beobachteten einen Seitenwechsel der Cluster-Attacken nach unilateraler Stimulation (36 %) und in 36 % autonome schmerzfreie Attacken. Infektionen traten in 20 % der Fälle auf. Im Jahr 2016 hat Magis diese 15 Patienten nochmals analysiert (maximales Follow-up 8,6 Jahre). Nach durchschnittlich 71 Monaten traten 4 Infektionen auf (1 unmittelbar postoperativ und 3 verzögert), 2 Patienten beendeten die Therapie wegen intolerabler Parästhesien. Von den restlichen 10 Patienten entwickelten 4 Patienten einen episodischen Cluster-Kopfschmerz, 6 behielten den chronischen Cluster-Kopfschmerz. Von diesen Patienten konnte 1 Patient seine Medikamente komplett absetzen, die restlichen 5 Patienten zeigten eine Reduktion der Schmerzattacken um 70 %. (Magis et al. 2016). Der Wechsel von einem chronischen in einen episodischen Kopfschmerz passiert allerdings bei einem Drittel der Patienten auch spontan (Manzoni et al. 1991). Leone hat im Jahr 2016 ebenfalls Langzeitergebnisse von 35 Patienten mit chronischem Cluster-Kopfschmerz publiziert (Leone et al. 2016). Das mittlere Follow-up betrug 6,1 Jahre (1,6 bis 10,7 Jahre). Etwa zwei Drittel der Patienten waren nach dieser Zeit als Responder (mehr als 50%ige Attackenreduktion/Tag) zu bezeichnen. Ein Drittel der Patienten waren Non-Responder, wobei die Hälfte durchschnittlich 14,6 Monate angesprochen hatte (Late Non-Responder). In 20 % kam es zu einer Elektrodendislokation.

Komplikationen

Die häufigsten Komplikationen sind Elektroden-dislokationen und Hauterosionen über den liegenden Elektroden mit konsekutiven Infektionen (Trentman et al. 2011). Deshalb ist ein neues Elektrodendesign dringend erforderlich. In einer in-vitro-Studie wurden die Längenveränderungen bei Patientenbewegungen gemessen. Die geringsten Veränderungen gab es bei der lateralen

Implantationsmethode und der Platzierung des Impulsgebers infraklavikulär (Trentman et al. 2010).

Tiefenhirnstimulation im hinteren hypothalamischen Areal

Diese Form der Neuromodulation erscheint sehr attraktiv, da man zentral der hypothetischen pathophysiologischen Bahnen bzw. im hypothetischen „Generator“ stimuliert.

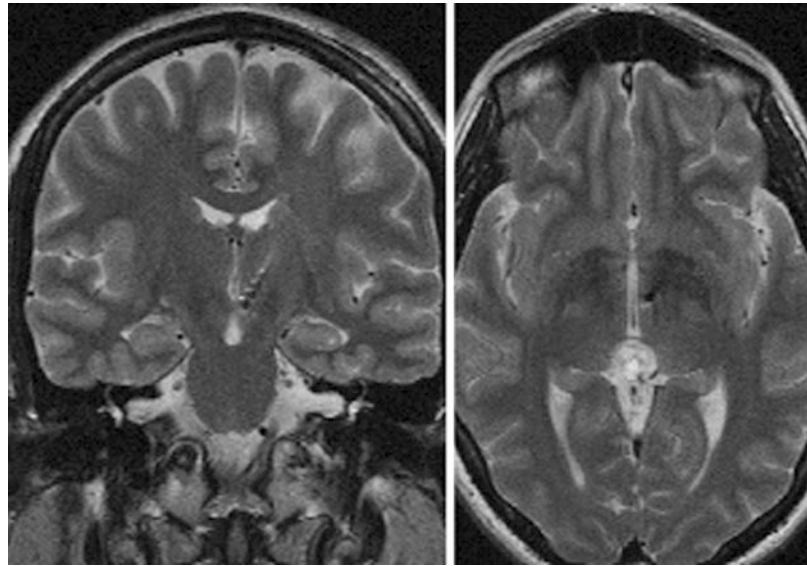
Der erste Patient, bei dem eine Stimulation im Hypothalamus bei chronischen Cluster-Kopfschmerzen durchgeführt wurde, hatte bereits verschiedene läsionelle Verfahren im Bereich des rechten N. trigeminus hinter sich, bevor eine bilaterale Stimulation zu einer deutlichen Schmerzlinderung ohne Medikamenteneinnahme führte (Leone et al. 2001). Bereits früher war der Hypothalamus Zielpunkt für therapeutische Interventionen (Sano et al. 1970). Sano beschrieb bereits die autonomen Veränderungen wie Tachykardie, Tachypnoe, Blutdruckanstieg und Mydriasis unter Stimulation.

Nach einer ursprünglichen Begeisterung für dieses neue Therapieverfahren, ist heute eher eine nüchterne Betrachtung der Ergebnisse im Langzeitverlauf im Vergleich zu weniger aufwendigen und invasiven Verfahren wie der Okzipitalnervenstimulation und Ganglion sphenopalatinum-Stimulation eingetreten. Die amerikanische Headache Society Guideline (Robbins et al. 2016) spricht sogar von einer negativen Evidenz und gibt eine Level-B-Empfehlung (wahrscheinlich ineffektiv), basierend auf der bislang einzigen randomisierten kontrollierten Studie (Fontaine et al. 2010). Die europäische Kopfschmerz-Gesellschaft sieht keinen Effekt in der Behandlung akuter Attacken, jedoch einen gewissen Effekt in der Prophylaxe (Leone et al. 2006; Martelletti et al. 2013). Wichtig ist in jedem Falle eine strenge und standardisierte Indikationsstellung (Leone et al. 2004).

Technik

Der Eingriff erfolgt stereotaktisch in Analgosedierung. Ursprünglich wurden die Elektroden unilateral auf der Seite der Cluster-Attacken platziert (Rasche et al. 2006; ■ Abb. 6.7). Die meisten Autoren bevorzugen heute eine bilaterale Implantation.

■ **Abb. 6.7** Unilaterale Hypothalamusstimulation. Aus Rasche et al. 2006



Die gewählten Zielpunkte variieren ein wenig von Autor zu Autor:

Sanos Dreieck: Y = 1 mm vor – 2 mm hinter dem Mittelpunkt AC-PC
X = 2 mm lateral der Mittellinie
Z = 2–4 mm unter der AC-PC-Linie

Leone: Y = 6 mm hinter dem Mittelpunkt AC-PC
X = 2 mm lateral der Mittellinie
Z = 8 mm unter der AC-PC-Linie

Tronnier: Y = 3 mm hinter dem Mittelpunkt AC-PC
X = 2 mm lateral der Wand des 3. Ventrikels
Z = 5 mm unter der AC-PC-Linie

Seijo: Y = 1,5 mm hinter dem Mittelpunkt AC-PC
X = 4,8 mm neben der Wand des 3. Ventrikels
Z = 4 mm unter der AC-PC-Linie

Die ursprünglich von Leone 2001 angegebenen Koordinaten wurden später von Franzini et al. (2003) korrigiert (3 mm hinter, 2 mm lateral Mittellinie und 5 mm unter AC-PC) und heute von den meisten Operateuren genutzt, obwohl immer noch Varianten (Seijo) beschrieben werden.

Eine interessante Studie wurde von Fontaine und Kollegen (2010) publiziert. Sie beschreiben zum einen, dass die effektiven Elektrodenpositionen bei den Respondern 2,98 mm lateral der Mittellinie, 3,53 mm hinter dem Mittelpunkt der AC-PC Linie und 3,31 mm unter dieser Linie liegen. Alle Elektrodenkontakte lagen damit nicht mehr im Hypothalamus, sondern eher im mesenzephalen

Grau. Die benachbarten Fasciculus longitudinalis medialis und dorsalis (Schultz) verbinden die hypothalamischen Kerne mit autonomen Zentren im Hirnstamm. Somit sollte man eher von einer Stimulation in der hinteren hypothalamischen oder retrothalamischen Region sprechen (Seijo et al. 2011; Magis et al. 2012). Interessanterweise fand sich kein Unterschied in der Elektrodenkontaktposition zwischen Respondern und Nicht-Respondern. Diese Tatsache und der verzögert auftretende Effekt sprechen gegen eine direkte Beeinflussung eines hypothalamischen Generators und eher für sekundär auftretende neuroplastische Veränderungen. Direkt hinter dem Hypothalamus beginnt das

ventrale tegmentale Areal, sodass einige Autoren auch von VTA-Stimulation sprechen (Akram et al. 2016). Diese platzieren die Elektroden direkt nach T2-MRT-Kriterien (knapp oberhalb der Corpora mamillaria, anteromedial des Nucleus ruber und hinter dem Tractus mamillothalamicus).

Die Planung wird typischerweise im MRT vorgenommen (alternativ CT). Im MRT wird ein dünn-schichtiger (1,0 mm) 3-dimensionaler T1-gewichteter Datensatz mit Kontrastmittel erstellt, um die vordere und hintere Kommissur darzustellen. Häufig wird die doppelte Kontrastmittel-Menge gegeben, um auch kleine Gefäße im Bereich der Trajektorien darstellen zu können. Zusätzlich werden T2-gewichtete Aufnahmen im Zielbereich axial ausgeführt (2 mm), um den Nucleus ruber und den Tractus mamillothalamicus darzustellen. Der Zielpunkt sollte 3–5 mm hinter dem Tractus, medial des Vorderrands des Nucleus ruber gelegen sein.

Mikroableitungen sind bei der Zielpunktfindung nicht hilfreich. Gewöhnlich wird eine relativ regelmäßige langsame neuronale Aktivität von 10–25 Hz gemessen (Cordella et al. 2007; Sani et al. 2009), die sich von der etwas rascheren Aktivität des medialen Thalamus unterscheidet. Salvenartige Entladung oder eine oszillatorische Aktivität konnte im Hypothalamus nicht festgestellt werden. Da in der Literatur ein Fall einer fatalen Blutung durch ein nicht vorher bekanntes Aneurysma beschrieben wurde (Schoenen et al. 2005), sollten die Mikroableitungen nicht mehr als 1–2 mm unterhalb des Zielpunkts ausgeführt werden. In den präoperativen Planungs-MRTs ist auf Gefäße in diesem Bereich besonders zu achten.

Bei der intraoperativen Teststimulation treten ebenso wie im periventrikulären Grau autonome Reaktionen wie Tachypnoe, Tachykardie, Blutdruckanstieg, Mydriasis und bei höheren Intensitäten Doppelbilder und Panikattacken (Franzini et al. 2003; Sano et al. 1970; Rasche et al. 2006). Die typischen Stimulationsparameter sind 0,7–3 Volt, 180–185 Hz und 60–90 μ s.

Indikation und Ergebnisse

Nach der ersten erfolgreichen Implantation (Leone et al. 2001) erfolgte zunächst die Publikation einer kleinen Serie mit 5 Patienten (Franzini et al. 2003). 3 dieser Patienten zeigten erst nach 2–4 Monaten eine signifikante Besserung. 2006 publizierte Leone dann über 16 Patienten, von

denen 13 schmerzfrei oder nahezu schmerzfrei waren mit einem Follow-up von knapp 3 Jahren (Leone et al. 2004; Leone 2006). 2008 beschrieb die Gruppe schließlich 50 Patienten (16 eigene), von denen 23 eine knapp 60%ige Besserung nach 1–4 Jahren zeigten (Leone et al. 2008).

Bis 2013 wurde über 64 Patienten publiziert mit einer klinischen Besserung von knapp zwei Dritteln der betroffenen Symptome (Anzahl, Dauer und Intensität der Attacken). 42 % der Patienten waren schmerzfrei, der Rest zeigte eine mehr als 50%ige Symptomreduktion (Magis und Schoenen 2012; Strahle und Sagher 2013). Neben den initial sehr optimistischen Arbeiten der Mailänder Arbeitsgruppe häuften sich auch kritische Publikationen, die ein Nachlassen des Effekts bzw. primäre Therapieversager beschrieben (Bartsch et al. 2008). Insbesondere zeigte eine randomisierte verblindete Studie von 4 Wochen keinen Unterschied zwischen der Verum- und der Sham-Stimulation (Fontaine et al. 2010). Erst in der darauffolgenden offenen Studierphase zeigte sich die Verum-Stimulation überlegen. Sicherlich war, berücksichtigt man den Wirkmechanismus, die verblindete Untersuchung von 4 Wochen deutlich zu kurz. Dennoch hat die International Headache Society basierend auf dieser Studie die Tiefenhirnstimulation zur Behandlung des Cluster-Kopfschmerzes nicht empfohlen (Robbins et al. 2016).

Eine Übersicht über die durchgeführten Studien gibt ■ Tab. 6.1.

Andere Zielpunkte

Die französische Arbeitsgruppe um Charbardes und Benabid beschrieben aktuell eine endoventrikuläre Stimulation mit deutlich geringen Intensitäten (0,9–2,3 Volt). Sie verwenden hierfür neben dem Planungs-MRT auch eine Ventrikulographie, um die Elektrode (Medtronic, Modell 3389) auf den Boden des hinteren 3. Ventrikels zu platzieren. 6 von 7 Patienten zeigten eine signifikante Besserung (3 totale Remission und 3 mehr als 50%ige Besserung) nach 12 Monaten. 5 Patienten stimulierten bipolar und 2 monopolar. Die Parameter waren 130 Hz, 60 μ s Impulsbreite und 0,9–2 Volt. Häufigste Nebenwirkungen waren intensitätsabhängige konjugierte rotierende Augenbewegungen (Chabardés et al. 2016). Interessanterweise besserten sich auch Angstzustände und Depressionen.

Tab. 6.1 Ergebnisse der Stimulation im hinteren Hypothalamusareal zur Behandlung des chronischen Cluster-Kopfschmerzes

Autor	Anzahl Patienten	Erfolgreich stimulierte Patienten (<50 % Schmerzreduktion)	Follow-up	Nebenwirkungen
Schoenen 2005	6	3 von 6	4 Jahre	1 letale Blutung, Panikattacken, Oculomotorikstörungen
D'Andrea 2006	3	2 von 3	2,5 Jahre	
Leone 2006	16	12 von 16	2 Jahre	Klinisch irrelevante Blutung
Benabid 2006*	1	1	1 Jahr	
Rasche 2006,2008*	1	1	8 Monate	Schmerzfrei 8 Monate lang, danach Effekt unter 50 % und nach 1 Jahr explantiert
Starr 2007	4	2 von 4	1 Jahr	TIA
Owen 2007	1	1	9 Monate	
Mateos 2007*	2	2	1 Jahr	
Black 2007*	2	2	2,6 Jahre	
Bartsch 2008	6	2 von 6	1,4 Jahre	
Piacentino 2008*, 2014	4	4	>5 Jahre	
Nikka 2009*	2	2	2 Jahre	
Fontaine 2010	11	6 von 11	1 Jahr	Hemiparese, Infektion
Hidding 2011	1	1	?	Kopfschmerz, Tremor
Seijo 2011	5	5 von 5	1–5 Jahre	Permanente Miose, Euphorie
Akram 2016	21	17 von 21	1,5 Jahre	1 x permanente Trochlearisparese

* Fälle von Bartsch zusammen publiziert

Die von einigen Autoren (Akram et al. 2016) beschriebene VTA (ventrales Tegmentum) entspricht dem retrothalamischen Areal.

Komplikationen

Das Risiko von Hirnblutungen in diesen Arealen ist höher (ca. 3 %) als bei anderen subkortikalen Zielpunkten. Die Nähe zum Ependym des 3. Ventrikels und die direkt unter dem 3. Ventrikel liegenden Gefäße sind der anatomische Grund hierfür. Außerdem können akut autonome Dysregulationen auftreten, die allerdings unter Langzeitstimulation nicht mehr nachweisbar sind. Es finden sich auch keine Veränderungen der Körpertemperatur, der Elektrolytbalance oder hormonelle Änderungen (Leone et al. 2013). Die beobachteten Oculomotoriusstörungen sind dagegen intensitätsabhängig.

Fazit für die Praxis

Die Ergebnisse der ONS und der tiefen Hirnstimulation sind im Langzeitverlauf vergleichbar. Aufgrund der geringeren Invasivität und der potenziell weniger gefährlichen Nebenwirkungen sollte der ONS der Vorzug gegeben werden. Diese Verfahren dienen vor allem der Prävention und nicht der Behandlung der akuten Cluster-Attacke. Zur Behandlung der akuten Attacke ist heute die transkutane Vagusnervenstimulation oder als invasives Verfahren die Ganglion-sphenopalatinum-Stimulation zu empfehlen. Die Daten der hochzervikalen SCS sollten zunächst von anderen Arbeitsgruppen repliziert werden. Eventuell kann mit einer Hochfrequenzstimulation, ähnlich wie bei der Migräne, eine verblindete Studie durchgeführt werden.

6.2 Andere trigemino-autonome Kopfschmerzen (SUNCT, SUNA, chronische paroxysmale Hemikranie)

Gemeinsam mit dem Cluster-Kopfschmerz gehören diese Kopfschmerzsyndrome zu den erst in der 2003 überarbeiteten Version der International Headache Society (IHS) neu klassifizierten trigeminoautonomen Kopfschmerzen. Allen diesen Kopfschmerzformen sind kurzdauernde Schmerzattacken und autonome ipsilateral zum Schmerz auftretende Begleitsymptome gemeinsam.

Die Schmerzen beim **SUNCT** (Shortlasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing) sind zirka 15 sec bis etwa 2 min lang. Die Attackenfrequenz ist deutlich höher (80–200 Attacken/Tag) als beim Cluster-Kopfschmerz. Männer sind deutlich häufiger betroffen als Frauen (ca. 15:1). Auch beim **SUNCT**-Syndrom wird eine hypothalamische Mitbeteiligung und Dysfunktion trigeminaler Afferenzen vermutet (Goadsby und Lipton 1997; Truini et al. 2006). Trigeminaler Reflexe und Laser-evozierte Potenziale sind jedoch unauffällig, was für eine eher zentrale als periphere trigeminale Ursache spricht. Unglücklicherweise sind Pharmaka bei der Therapie nicht erfolgreich. Weder die typischen Antikonvulsiva (wie bei der Trigeminalneuralgie), noch Triptane (wie bei der Migräne) oder Indomethazin (wie bei der chronisch paroxysmalen Hemikranie) zeigen Wirkung. Am erfolgreichsten ist ein Versuch mit Lamotrigin oder Topiramate.

Da die Erkrankung so selten ist, gibt es nur wenige Fallberichte zu chirurgischen Therapieverfahren. In Fällen, in denen ein neurovaskulärer Konflikt im MRT nachweisbar ist, kann eine mikrovaskuläre Dekompression hilfreich sein (Kitahara et al. 2015). Kitahara beschreibt 2 Fälle (einen mit einem Follow-up von 2 Jahren), bei denen nicht nur die Schmerzattacken sondern auch die autonomen Symptome nach der Dekompression verschwanden. Favoni et al. (2013) fanden in ihrer Übersicht von mehr als 200 Fällen in ca. einem Drittel der Fälle einen neurovaskulären Konflikt. Die meisten (75 %) der Patienten profitierten von einer mikrovaskulären Dekompression.

Die tiefe Hirnstimulation im hinteren hypothalamischen Areal (VTA) wurde wie beim Cluster-Kopfschmerz von verschiedenen Autoren eingesetzt (Leone et al. 2005; Lyons et al. 2009; Bartsch et al. 2011, Miller et al. 2016). Miller

beschreibt eine Serie von 11 Patienten mit einem mittleren Follow-up von 29 Monaten (7–63) und einer Verbesserung der täglichen Attackenfrequenz um 78 %. Der Zielpunkt entspricht dem für Cluster-Kopfschmerz (Akram et al. 2016).

Lambru therapierte 9 Patienten (6 Patienten mit SUNCT, 3 mit SUNA) mit ONS. 8 Patienten zeigten im Verlauf von 38 Monaten eine deutliche klinische Besserung (Lambru et al. 2014).

Fasst man diese Resultate zusammen, sollten Patienten mit SUNCT oder SUNA nach einem Therapieversuch mit Lamotrigin (und eventuell Gabapentin oder Topiramate) zunächst eine ONS erhalten, es sei denn, es findet sich im MRT ein neurovaskulärer Konflikt. Sollte kein neurovaskulärer Konflikt nachweisbar sein und die ONS nicht zum gewünschten Erfolg führen, ist eine ipsilaterale DBS zu empfehlen.

Fazit für die Praxis

Zusammenfassend wird in der europäischen Leitlinienempfehlung (Marteletti et al. 2013) festgehalten, dass invasive Neuromodulationsverfahren lediglich bei therapierefraktären chronischen Kopfschmerzformen infrage kommen sollten. Für den chronischen Cluster-Kopfschmerz wird die Stimulation des Ganglion sphenopalatinum und die ONS empfohlen, bevor eine Tiefenhirnstimulation indiziert wird, da letztere, bei gleicher Wirksamkeit, ein höheres, v. a. schwereres Nebenwirkungspotenzial aufweist. Die Deutsche Kopfschmerzgesellschaft hat aufgrund der Studienlage für die Okzipitalnervenstimulation beim chronischen Cluster-Kopfschmerz eine Level-B-Empfehlung ausgesprochen (man sollte implantieren, wenn weniger invasive Verfahren nicht ansprechen) (Jürgens et al. 2011).

6.3 Migräne

12 % der Weltbevölkerung leidet an Migräneattacken, die die tägliche Lebensqualität erheblich beeinträchtigen. Migräne ist die Erkrankung mit der dritthöchsten Prävalenz und liegt auf dem sechsten Platz der am häufigsten beeinträchtigenden Erkrankungen. In den USA leiden ca. 36 Mio. Menschen an Migräne (Burch et al. 2015). Die durchschnittliche Prävalenz in Europa liegt bei 14,7 % (17,6 % Frauen und 8 % Männer). Kinder sind zu 4–5 % befallen. Grundsätzlich wird bei den verschiedenen Migränetypen, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll, zwischen einer

Akuttherapie und einer präventiven Therapie unterschieden. Für chirurgische oder interventionelle Verfahren kommt lediglich die chronische Migräne und mögliche Kombinationsformen infrage. Als chronische Migräne bezeichnet man eine Migräne mit mehr als 15 Kopfschmerztagen im Monat. Klinisch imponieren attackenweise heftige, häufig einseitige pulsierende Kopfschmerzen. Die einzelnen Attacken sind häufig von Übelkeit, Erbrechen, Phono- und Photophobie begleitet. Die Dauer der Attacken beträgt zwischen 4 und 72 h (IHS-Klassifikation 2013). Seitenwechsel, auch innerhalb einer Attacke sind beschrieben. Etwa 10–15 % der Patienten erleben vor der Kopfschmerzattacke reversible neurologische Reiz- oder Ausfallerscheinungen (sogenannte Auren). Am häufigsten (99 %) sind visuelle Reizerscheinungen in Form von Lichtblitzen (Fortifikationen). Typische anamnestische Angaben sind hormonelle Änderungen (Menstruation, Ovulation, Schwangerschaft oder Stillzeit), körperliche Belastung, Stress und eine Osmophobie.

Differenzialdiagnostisch müssen Spannungskopfschmerzen oder Medikamenten-induzierte Kopfschmerzen sowie trigemino-autonome Kopfschmerzen unterschieden werden.

Eine klinische Indikation zur Durchführung einer apparativen Diagnostik besteht lediglich zum Ausschluss sekundärer Kopfschmerzen (z. B. durch Tumoren). Typischerweise wird in diesen Fällen heute ein MRT durchgeführt.

In den letzten beiden Jahrzehnten wurden verschiedene funktionelle Bildgebungsverfahren zur Klärung der Ursache der Migräne eingesetzt. So zeigte sich in verschiedenen Studien eine ipsilaterale Hirnstammaktivierung im PET (v. a. im periaquäduktalen Grau), die bei akuten Attacken nachweisbar war und sich durch die Einnahme von Triptanen nicht beeinflussen ließ. Diese beeinflussten lediglich die gleichzeitig auftretenden neokortikalen Aktivierungen (Weiller et al. 1995). Mithilfe des funktionellen MRT konnte die sogenannte *Cortical spreading depression* als Ursache für die visuelle Aura im Bereich des visuellen Kortex nachgewiesen werden (Leao 1944; Hadjickani et al. 2001). Diese wiederum scheint schmerzhaftes trigeminale Afferenzen zu aktivieren (Bolay et al. 2002; Stankewitz et al. 2011). Allerdings zeigte sich in f-MRT-Studien auch eine Aktivierung im Hypothalamus, was möglicherweise die zirkadiane Rhythmik der Migräne erklärt (Denuelle et al. 2007). Studien, die voxel-basierte Morphometrie nutzten, konnten nachweisen, dass bei Migränepatienten diskrete Verminderungen der

grauen Substanz in frontalen und temporalen Hirnarealen vorliegen (Kim et al. 2008; Valfre et al. 2008; Schmidt-Wilcke et al. 2008); dagegen zeigt sich im periaquäduktalen Grau eher eine Substanzvermehrung (Rocca et al. 2006). Veränderungen der weißen Substanz scheinen dagegen lediglich bei Patienten mit Aura nachweisbar zu sein (Rocca et al. 2008; Dinia et al. 2013).

6.3.1 Medikamentöse Therapie

Hier werden Medikamente zur Kupierung einer Migräneattacke von Medikamenten, die zur Migräneprophylaxe eingesetzt werden, unterschieden.

Die klassischen Präparate zur Behandlung einer mittelschweren bis schweren Migräneattacke sind die Triptane. Das früher häufig verschriebene Ergotamin gibt es aktuell nur noch in oraler Form und ist weniger wirksam als die Triptane. Das erste zugelassene Triptan war das Sumatriptan, das den Vorteil hat, dass es auch rektal, als Nasenspray und subkutan anwendbar ist. Die Nachfolgepräparate haben prinzipiell die gleichen Kontraindikationen wie Sumatriptan (Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, arterielle Verschlusskrankheit, Morbus Raynaud, hochgradige Leber- und Niereninsuffizienz, TIA, Schlaganfall in der Vorgeschichte). Triptane sollten im Kindesalter nicht angewendet werden. Eine Übersicht zur Applikation und Dosierung gibt ■ Tab. 6.2.

Zirka 40–70 % der Patienten geben allerdings keine Besserung innerhalb der ersten 2 h auf Triptane an (Ferrari et al. 2001). Wenn die erste

■ Tab. 6.2 Applikation und Dosierungen der Triptane bei Migräne

Sumatriptan	50–100 mg p.o. 25 mg rektal 10–20 mg nasal 6 mg subkutan
Zolmitriptan	2,5–5 mg 5 mg nasal
Naratriptan	2,5 mg p.o.
Rizatriptan	10 mg p.o.
Almotriptan	12,5 mg p.o.
Elmetriptan	20 oder 40 mg p.o.
Frovatriptan	2,5 mg p.o.

Einnahme nicht geholfen hat, macht eine zweite Gabe des gleichen Triptans keinen Sinn. Triptane sollten bei Migräne mit Aura erst nach Abklingen der Aura gegeben werden (May 2006). Die Einnahme von Triptanen kann zu Medikamenten-induzierten Kopfschmerzen führen (Katsarava et al. 2005)

Andere nichtsteroidale Analgetika und Novalgine sind ebenfalls in der Attacke wirksam, sollten aber in der Regel mit der Einnahme eines Antiemetikums (Metoclopramid 10–20 mg p.o.; 20 mg rektal oder 10 mg i.m., i.v. oder s.c.; alternativ: Domperidon 20–30 mg p.o.) eingenommen werden.

Eine medikamentöse Prophylaxe soll die Attackenfrequenz, Attackenintensität und Dauer der Attacken senken. Ziel ist eine Reduktion der Ereignisse um mindestens 50 %. Die in Tab. 6.3 aufgeführten Präparate werden zur Prophylaxe eingesetzt.

Bei Kindern sollten Migräneattacken mit 15 mg/kg Körpergewicht Paracetamol oder 10 mg/kg KG Ibuprofen behandelt werden.

Die Injektion von Botulinumtoxin in die frontalen Muskeln und den Temporalmuskel ist eine seit 2011 zugelassene Therapie für die chronische Migräne. Hier spielt wahrscheinlich weniger die anti-acetylcholinerge Wirkung an der Muskelendplatte eine Rolle als die Verhinderung der Ausschüttung pronozzeptiver Transmitter an sensorischen Neuronen und die Verhinderung der Expression von TRPV-1-Rezeptoren. Botulinumtoxin (OnabotulinumtoxinA, Allergan) hat sich in mehreren Studien erfolgreich in der Therapie der chronischen Migräne erwiesen (Dodick et al. 2010; Aurora et al. 2014). OnabotulinumtoxinA (Botox®) wird dabei an 31 von 39 spezifischen Kopf- und Nackenmuskelbereichen mit

einer Mindestdosierung von 155 Allerganeinheiten injiziert (Alternativpräparate: AbobotulinumtoxinA: *Dysport (Ipsen), IncobotulinumtoxinA: Xeomin®(Merz) mit jeweils spezifischen firmenbezogenen Einheiten) in einem Abstand von 12 Wochen (Blumenfeld et al. 2010; Abb. 6.8).

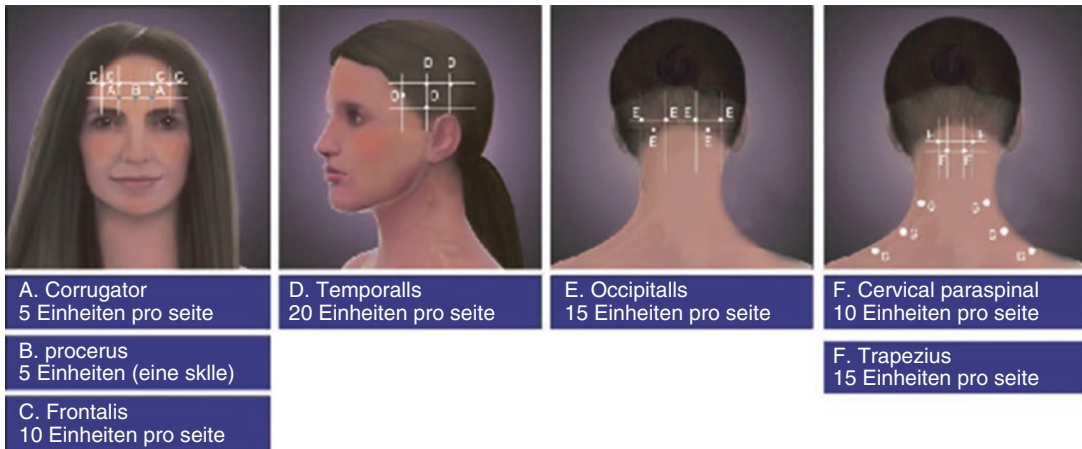
Bereits nach einem ersten Injektionszyklus konnte eine 50%ige Verminderung der Kopfschmerz-tage beobachtet werden. 21,6 % der Patienten benötigten einen 2. oder 3. Zyklus. Nach 6 Monaten betrug die durchschnittliche Reduktion der Kopfschmerz-tage 12 Tage (Aurora et al. 2010).

Eine Übersicht über neue medikamentöse Therapieansätze (GCRP-Agonisten, TRPV-Rezeptor-Modulatoren, Glutamatergika ua.) gibt Diener in einer aktuellen Arbeit (Diener et al. 2015)

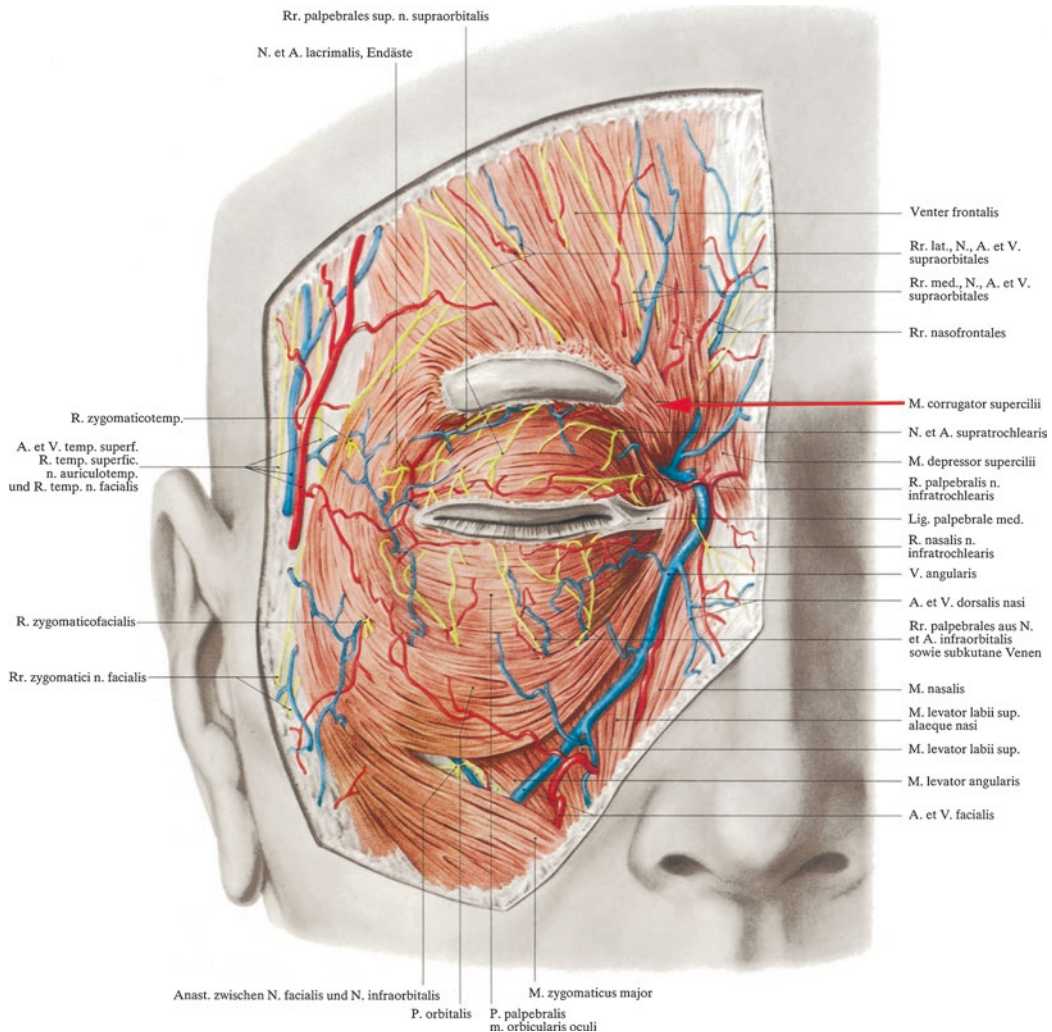
6.3.2 Chirurgische Verfahren

Im Rahmen eines Face-liftings bemerkte der plastische Chirurg Bahman Guyuran, dass nach Durchtrennung des M. corrugator supercilii die Migräneattacken einer Patientin beseitigt waren (Guyuran et al. 2002). In einer retrospektiven Studie konnte er zeigen, dass bei 15 von 39 Patienten nach der Operation die Schmerzen komplett sistierten, bei weiteren 16 deutlich gebessert waren. Im Rahmen einer prospektiven Studie untersuchte er den prädiktiven Wert einer Botulinumtoxin Injektion. Bei 29 Patienten (24 Frauen) zeigten 24 (82,8 %) eine komplette Remission der Schmerzen. Diese erhielten eine Resektion des M. corrugator supercilii (Abb. 6.9). Bei den Patienten mit partieller Remission wurde zusätzlich der Ramus zygomaticus temporalis des N. trigeminus (N. auriculotemporalis) durchtrennt.

Tab. 6.3 Substanzen zur Migräneprophylaxe			
Wirkstoff	Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Metoprolol Propanolol Bisoprolol	50–200 mg 40–240 mg 5–10 mg	Müdigkeit, Hypotonie, Schlafstörungen Schwindel, Hypoglykämie, Bronchospasmus Bradykardie, Magen-Darmprobleme, Impotenz	AV-Block, Bradykardie, Herzinsuffizienz Diabetes mellitus, Hypotonie
Flunarizin	5–10 mg	Müdigkeit, Gewichtszunahme Magen-Darmprobleme, fokale Dyskinesien	Fokale Dystonie, Schwangerschaft
Valproinsäure	500–600 mg	Müdigkeit, Schwindel, Tremor, Gewichtszunahme, Haarausfall, Leberfunktionsstörungen	Schwangerschaft, Leberfunktionsstörungen
Topiramate	50–100 mg	Müdigkeit, Gewichtsabnahme, Konzentrationsstörungen, Psychosen, Engwinkelglaukom	Engwinkelglaukom, Niereninsuffizienz



■ **Abb. 6.8** Injektionsort und -menge von Botulinumtoxin bei chronischer Migräne in Abhängigkeit von der Schmerzlokalisation. Aus Blumenfeld et al. 2010

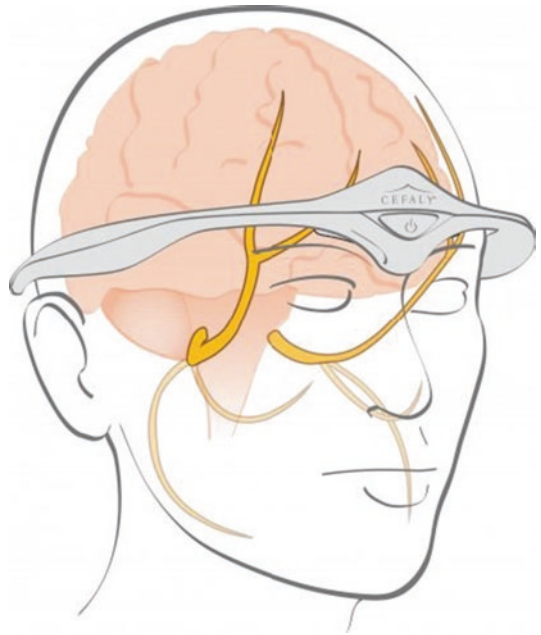


■ **Abb. 6.9** M. corrugator supercilii

Knapp die Hälfte der Patienten waren postoperativ schmerzfrei (10 von 21), die anderen zeigten eine deutliche Schmerzreduktion. Das mittlere Follow-up betrug 1 Jahr (Guyuron et al. 2011). 2015 wurden dann nochmal die Patienten untersucht, die mindestens ein Follow-up von einem Jahr hatten (durchschnittlich 38,2 Monate). Von diesen 14 Patienten konnten die Kopfschmerzstage pro Monat von 25 auf 5 gesenkt werden. Die Kopfschmerzdauer pro Tag und die Intensität waren ebenfalls signifikant gesenkt (Guyuron et al. 2015). Letztlich handelt es sich bei den Maßnahmen um eine Dekompression u. a. des N. supraorbitalis und N. supratrochlearis, sie werden von dem Autor aber als „deactivation of migraine trigger site“ bezeichnet. In Fällen von okzipitalem Ursprung der Schmerzen resezierte der Chirurg dann Teile des M. semispinalis, um den N. occipitalis zu dekomprimieren. Die Methode und die Studien wurden von verschiedenen Autoren heftig kritisiert (Mathew 2014). Ein Kritikpunkt ist, warum nach erfolgreicher Botoxinjektion diese nicht fortgeführt wird, da sich die Effektivität in einer kontrollierten Studie (Diener et al. 2010) gezeigt hat. Andere Kritikpunkte betreffen die Einschlusskriterien, die Form der behandelnden Migräne (episodische versus chronische), und die Art der „Sham-Chirurgie“ sowie der fehlende Nachweis der postoperativen Medikamenteneinnahme. Die Daten sind bislang auch noch nicht von anderen Autoren repliziert worden.

6.3.3 Perkutane Stimulationsverfahren – perkutane Stimulation des N. trigeminus (e-TNS)

Das „cephaly-Gerät“ (cephaly Technology, Herstal, Belgien) ist ein transkutaner batteriegetriebener Nervenstimulator, der an der Stirn appliziert wird und mit selbsthaftenden Klebe-Elektroden den N. supraorbitalis und N. supratrochlearis stimuliert (Abb. 6.10). Er trägt zur Migräneprophylaxe bei und ist primär nicht für den akuten Anfall gedacht. Er sendet bipolare Rechteckimpulse aus, mit einer Impulsweite von 250–300 μ s und 60–120 Hz. Die maximale Intensität beträgt 16 mA, die langsam ansteigend, beginnend mit 1 mA aufgebaut wird. Die applizierte Intensität kann jedoch vom Patienten gesteuert werden. Das Gerät soll bevorzugt in den Abendstunden für



■ Abb. 6.10 Extern tragbares Stimulationssystem
(► www.cefaly.com)

20 min zur Prophylaxe eingesetzt werden (60 Hz, 300 μ s, bis 16 mA). Eine andere Programmeinstellung ist zu Kupierung der Attacken vorgesehen (100 Hz, 250 μ s, bis 16 mA), wobei die Intensität deutlich höher gewählt werden muss. Ein drittes Programm ist als Antistressprogramm gedacht (bis 14 mA, 120 Hz).

In einer Pilotstudie (Gérardy et al. 2009) konnte die durchschnittliche Frequenz der Migräneattacken von 3,9 auf 2,8 gesenkt werden. Im Akutstadium konnten 13 % der Attacken ohne Rescue-Medikation beseitigt werden, in 20 % der Attacken konnte die Medikation hinausgeschoben werden und in 45 % benötigte man zur Unterdrückung der Attacken eine zusätzliche Akutmedikation. Im sogenannten prospektiven randomisierten Multicenter „Premice Trial“ wurden 67 Patienten mit mindestens 2 Migräneattacken pro Tag untersucht (Schoenen et al. 2013). Nach einem Monat „baseline“ Therapie wurden die Patienten in eine Verum- und eine „sham“-Gruppe randomisiert. In der Intention-to-treat Analyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied. Die stimulierten Patienten zeigten eine Reduktion der Migränetage um knapp 30 % und der Kopfschmerzstage um 32,3 % nach 3 Monaten während dies in der Placebogruppe lediglich 4,9 bzw. 3,4 % waren. Die akute Migränemedikation konnte in

der Verumgruppe um 36,7 % gesenkt werden, während sie in der Sham-Gruppe mit 0,4 % leicht zunahm. Nebenwirkungen wurden in dieser Studie nicht beschrieben.

In einer Beobachtungsstudie mit mehr als 2300 Patienten konnte die Effektivität und die Sicherheit der Therapie bestätigt werden (Magis et al. 2013). Nach einer Testperiode von knapp 60 Tagen nutzten noch mehr als 50 % der Patienten das Gerät. 4,3 % aller Patienten berichteten über Nebenwirkungen, in der Regel intensitätsabhängige Parästhesien und Müdigkeit. Insbesondere der sedierende Effekt unter Therapie konnte in einer weiteren verblindeten Studie nachgewiesen werden (Piquet et al. 2011). Dabei zeigte sich eine Abhängigkeit und positive Korrelation zur genutzten Frequenz. In einer aktuellen Studie mit „de-novo-Patienten“, das heißt Patienten, deren Migräne (ohne Aura) noch nicht behandelt worden war, zeigte sich ebenfalls eine signifikante Reduktion der Migräneattacken und Migränetage (Russo et al. 2015).

Bezüglich der Wirkungsweise liegen elektrophysiologische (Di Lenola et al. 2015) und bildgebende Untersuchungen (D'Ostillo et al. 2015) bislang nur in Abstraktform vor. Es zeigte sich eine Zunahme der thalamischen Aktivität (N20-P25 Peak Amplitude in den SSEP) und eine Normalisierung des orbitofrontalen Hypometabolismus im FDG-PET.

6.3.4 Konditionierte Stimulation

Diese Form der Stimulation wird seit Jahrzehnten eingesetzt und wurde unter anderem durch das Prinzip der diffusen schmerzhaften inhibitorischen Kontrolle (DNIC) bekannt. Viele Akupunkturverfahren und TENS-Verfahren berufen sich auf diese Technik. Ein neues Gerät aus Israel ist seit Kurzem auf dem Markt, das über eine App des Smartphones bei akuten Migräneattacken angesteuert werden kann. Dieses Gerät (Nerivio Migra, Theranica Bioelectronics, Netanya Israel) ist ein Chip, der auf die Haut des Oberarms geklebt wird und eine gemischte A β -, A δ - und C-Faser-Stimulation mit 100 Hz erzeugt. In einer ersten doppelt verblindeten Sham-kontrollierten Studie (Yarnitsky et al. 2017) zeigte sich eine signifikante Reduktion der Schmerzintensität der Attacken (73 % vs. 24 %) bis hin zur Schmerzfreiheit (44 % vs. 6 %). Nebenwirkungen im Sinne von Pflasterallergien o. ä. sind bislang nicht beschrieben.

6.3.5 Vagusnervenstimulation

Diese Stimulationsform entwickelte sich, nachdem ein Patient mit Epilepsie und Migräne mit einem Vagusnervstimulator versorgt wurde. Die Epilepsie wurde nicht beeinflusst, aber seine Migräneattacken verschwanden (Sadler et al. 2002). Weitere Studien zeigten einen begrenzten Effekt (Hord et al. 2003; Lennaerts et al. 2008; Cecchini et al. 2009). Später wurde das perkutane, oben bereits beschriebene GammaCore®-System zur Behandlung der Migräne eingesetzt. In einer offenen Studie konnten 22 % der akuten Migräneattacken beseitigt und 54 % deutlich vermindert werden (Goadsby et al. 2014). Hierzu wird das Gerät zweimal 90 sec in einem Intervall von 15 sec an den rechten N. vagus platziert. Auch bei chronischer Migräne zeigte sich ein positiver Effekt mit deutlicher Reduktion der Schmerzattacken (mehr als 50 %) bei knapp der Hälfte der Patienten (Barbanti et al. 2015). Unklar ist allerdings bislang, wie lange und wie häufig das Gerät zur Prävention der Migräne eingesetzt werden muss (Silberstein et al. 2014).

Ein weiteres transkutanes Gerät ist das NEMOS® t-VNS Gerät (Cerbomed, Erlangen, Germany), das im Bereich der Concha des äußeren Ohrs (Ohrmuschel) den N. auricularis magnus stimuliert (Abb. 6.11). Auch dieses Handgerät ist Batterie-betrieben. In einer randomisierten Studie konnte mit einer Stimulation von 1 Hz (250 μ s, 30 sec on, 30 sec off) über 4 h/Tag und 3 Monate eine Reduktion der Kopfschmerztag um mehr als 50 % erzielt werden. Im Vergleich gelang dieses mit 25 Hz nur um 13 % (Straube et al. 2015).



■ Abb. 6.11 t-VNS Gerät (Nemos, Erlangen)

6.3.6 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

Single- oder Paired-Pulse und repetitive transkranielle Magnetstimulation (sTMS und rTMS) werden zur Therapie der Migräne eingesetzt (Clarke et al. 2006; Lipton und Pearlman 2010). Die Idee hinter einer single-pulse-Therapie ist, dass durch eine okzipitale Stimulation in der Aura die Cortical spreading depression (CSD) unterbrochen werden kann (Holland et al. 2009).

Eine Pilotstudie mit 42 Patienten verglich eine hoch- und niedrigintensive Doppelpuls-Stimulation. 75 % der Attacken konnten deutlich reduziert werden hinsichtlich Dauer, Intensität und Frequenz, 32 % der Patienten hatten keine weitere Attacke in den nächsten 24 h. In anderen Studien sprachen vor allem Patienten mit Aura sehr gut auf eine Einzelpuls-Stimulation an (Clarke et al. 2006). In einer weiteren Placebo-kontrollierten Studie zeigte sich 2 h nach Stimulation bei 69 % der Patienten kein Schmerz oder nur geringer Schmerz, bei der Sham-Gruppe bei 48 % ($p=0,1$). Hochsignifikante Unterschiede gab es hinsichtlich der Phonophobie, Photophobie und begleitenden Übelkeit (Mohammad et al. 2006a). Ein kleines Handgerät wurde entwickelt, das positive Resultate in einer Pilotstudie (Mohammad et al. 2006b) und in einer Multicenterstudie (Lipton et al. 2010) nachwies. Auch die rTMS zeigte in verschiedenen Studien einen Effekt, wobei hier die Applikation über dem dorsolateralen präfrontalen Kortex erfolgte (Brighina et al. 2004, Teepker et al. 2010).

6.3.7 Hochzervikale Rückenmarkstimulation

Die hochzervikale epidurale Rückenmarkstimulation stellt eine mögliche Alternative zur Okzipitalnervenstimulation dar. Insbesondere die parästhesiefreie Stimulation mit 10 kHz wurde bei Kopfschmerzsyndromen eingesetzt. In einer offenen prospektiven Studie wurden 17 Patienten implantiert. 14 stimulierten noch nach 6 Monaten (3 Patienten beendeten die Studie vorzeitig, 2 wegen einer Infektion und 1 Therapieversager). Die Hälfte der stimulierten Patienten zeigte eine mehr als 30%ige Reduktion in der Anzahl der Kopfschmerztage nach 6 Monaten (Arcioni et al. 2016). In einer weiteren retrospektiven Studie mit

unterschiedlichen Kopfschmerzsyndromen zeigten 4 Patienten mit chronischer Migräne nach 12–40 Monaten eine signifikante Reduktion der Kopfschmerztage und Analgetikaeinnahme (Lambrou et al. 2016). Insgesamt ist die Datenlage sicherlich noch nicht ausreichend, um eine Bewertung der Methode abzugeben.

6.3.8 Okzipitalnervenstimulation (ONS)

Basierend auf den vorliegenden Untersuchungen gelten folgende Indikationen heute für die Okzipitalnervenstimulation:

1. Therapierefraktäre chronische Migräne
2. Therapierefraktärer Cluster-Kopfschmerz (inklusive SUNCT und SUNA)
3. Therapierefraktäre Hemicrania continua
4. Therapierefraktäre Okzipitalneuralgie

Es gibt klinische Hinweise, dass Mischformen der oben beschriebenen Syndrome ebenfalls auf eine Okzipitalnervenstimulation positiv ansprechen. Die klinischen Daten für posttraumatische Kopfschmerzen sind zu heterogen, um eine Aussage treffen zu können. Die Komplikationsrate für dieses Verfahren ist relativ hoch. Bis zu 50 % der Patienten müssen wegen einer Elektroden-dislokation oder eines Kabelbruchs reoperiert werden.

Eine der ersten Studien, die einen Effekt der ONS auf Migräne nachweisen konnte, war eine retrospektive Studie mit einem Follow-up von 18 Monaten mit einer Unterdrückung der Attacken in knapp 90 % (Popeney und Alo 2003). In einer eleganten PET-Studie (Matharu et al. 2004) konnte gezeigt werden, dass es zu Steigerungen der Durchblutung in der dorsalen Brücke, im Pulvinar und im vorderen cingulären Kortex durch die ONS kommt, also zu einer Modulation zentraler schmerzverarbeitender Strukturen. Nachdem mehrere Fallserien, teilweise vermischt mit anderen Kopfschmerzsyndromen, publiziert wurden, erschienen die ersten randomisierten Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen. Eine Übersicht findet sich in  Tab. 6.4.

In den 3 Placebo-kontrollierten Studien (Saper et al. 2011; Silberstein et al. 2012; Serra und Marchioretto 2012) zeigte sich eine signifikante Senkung der Anzahl der Kopfschmerztage pro

Tab. 6.4 Ergebnisse der ONS bei Migräne (modifiziert nach Chen et al. 2015)

Autor	N	Studiendesign	Diagnostische Kriterien	Anamnese	Teststimulation Diagnostischer Block	Follow-up	Kommentar
Lipton et al. 2009 PRISM	140	Multicenter ONS versus Sham	Migräne mit und ohne Aura, chronische Migräne	Therapieresistent auf <2 akute und präventive Medikationen	Teststimulation aber ohne Relevanz für Implantation	Doppelt-blind für 12 Wochen, offen für 1 Jahr	Industriegesponsert, publiziert als Abstract
Saper et al. 2011 Onstim	67	ONS vs. Sham vs. Medikation	Chronische Migräne	Refraktär auf mindestens 2 prophylaktische Medikamente	Erfolgreicher Testblock (>50 %) erforderlich	Verblindet 12 Wochen, offen 3 Jahre	Industriegesponsert
Silberstein et al. 2012	157	Multicenter parallel Studie ONS vs. Sham	Chronische Migräne	Refraktär auf 2 Akutmedikamente und 2 Klassen Prophylaktika	Erfolgreiche Teststimulation (>50 %) erforderlich	Doppelt-blind 12 Wochen, offen 1 Jahr	Industriegesponsert
Serra und Marchioretto 2012	29	Singlecenter cross-over	Chronische Migräne oder overuse Kopfschmerz	Refraktär auf 2 Prophylaktika	Erfolgreiche Teststimulation (>50 %)	Kontrolliert 2x1 Monat, offen 1 Jahr	Nicht gesponsert
Slotty et al. 2014	8	Singlecenter cross-over, suprathreshold vs. subthreshold	Chronische Migräne	Bereits vorbehandelt, mehr als 30 % Schmerzreduktion für mind. 3 Monate	Erfolgreiche Vorthherapie	Verblindet subthreshold	Kein Funding

Woche nach 1 bzw. 3 Monaten; eine signifikante Senkung der Schmerzintensität und des Migräne Disability Assessments. Eine eindeutige Senkung der Medikation konnte teilweise aufgrund des Studiendesigns nicht festgestellt werden.

Zwei weitere aktuelle Arbeiten befassen sich mit den Langzeitergebnissen der ONS. Dodick und Kollegen (2015) untersuchten in einer Placebo-kontrollierten verblindeten Multicenter-Studie mit 150 Patienten die Effektivität in einer 3-monatigen verblindeten Phase und die 1-Jahres-Ergebnisse in dem offenen Follow-up. Auch hier konnte gezeigt werden, dass die Anzahl der Kopfschmerztag und die Intensität signifikant reduziert werden konnten. Allerdings benötigten 40 % der Patienten eine operative Revision; 29 erlitten eine Elektrodenmigration, 7 einen Elektrodenbruch, 8 eine Erosion und 5 eine allergische Reaktion auf das Implantat.

In der Arbeit von Miller et al. (2016) werden 53 Patienten überwiegend mit chronischer Migräne untersucht. Nach durchschnittlich 42 Monaten (6–97) sank die Anzahl der Kopfschmerztag um 8,51 Tage ($p < 0,001$) in der Gesamtgruppe und um 5,8 Tage in der Gruppe mit chronischer Migräne ($p < 0,01$). Auch die Schmerzintensität und die Dauer der Attacken waren signifikant reduziert. In dieser Arbeit fanden sich keine Dislokationen oder Elektrodenbrüche, allerdings 5,7 % Erosionen. In 9,4 % war die Stimulation ineffektiv und das Implantat wurde entfernt.

Kombinationsbehandlungen von peripherer N. supraorbitalis und Okzipitalnervenstimulation sind beschrieben (Reed et al. 2010; Hann und Sharan 2013). 14 Patienten mit einer bilateralen ONS und ipsilateralen Supraorbitalisstimulation bei chronischer Migräne wurden 3–60 Monate nachuntersucht. 10 Patienten zeigten eine mehr als 50%ige Besserung hinsichtlich der Schmerzintensität. 40 % der Patienten erlitten eine Elektrodendislokation und 21 % eine Allodynie durch die Supraorbitalisstimulation. Letztlich mussten 37,5 % nochmals operiert werden.

■ Komplikationen

Die häufigsten Komplikationen sind Elektroden-dislokationen (0–100 % in allen Serien, 10–25 % in den kontrollierten Studien). Bei längerer Beobachtungszeit nimmt die Dislokationsrate zu. Ebenfalls zeitabhängig ist die Infektionsrate (4–30 %), wobei Infektionen häufig auch durch

Elektroden- oder Kabelperforationen entstehen. Das Elektrodendesign und die Fixiertechnik bedürfen dringend einer Überarbeitung.

Fazit für die Praxis

Bevor neurostimulative Verfahren zur Therapie der chronischen Migräne zum Einsatz kommen, sollte mindestens ein Therapieversuch mit zwei Substanzen für die Akutbehandlung und für die Prophylaxe in ausreichendem Zeitraum durchgeführt worden sein. Im Anschluss sollte zunächst ein nicht-invasives Verfahren zum Einsatz kommen. Erst wenn dadurch kein Behandlungserfolg zu erzielen ist, kann eine Okzipitalnervenstimulation erwogen werden. Die Ergebnisse sind im Allgemeinen nicht so gut wie beim Cluster-Kopfschmerz und der Okzipitalneuralgie und die Hardware ist noch nicht ausgereift.

Die Europäische Kopfschmerz-Gesellschaft (Marteletti et al. 2013) gibt folgende Empfehlungen ab: „In Chronic Migraine the use of ONS seems acceptable although based on limited evidence. Application of the noninvasive tVNS, tDCS, rTMS, TENS and tSNS in chronic headaches are not yet evidence based, given the poor amount of controlled data. However, it needs to be mentioned that these devices are relatively harmless when compared to more invasive and costly neurostimulation devices and may be tried before using more invasive neurostimulation devices.“

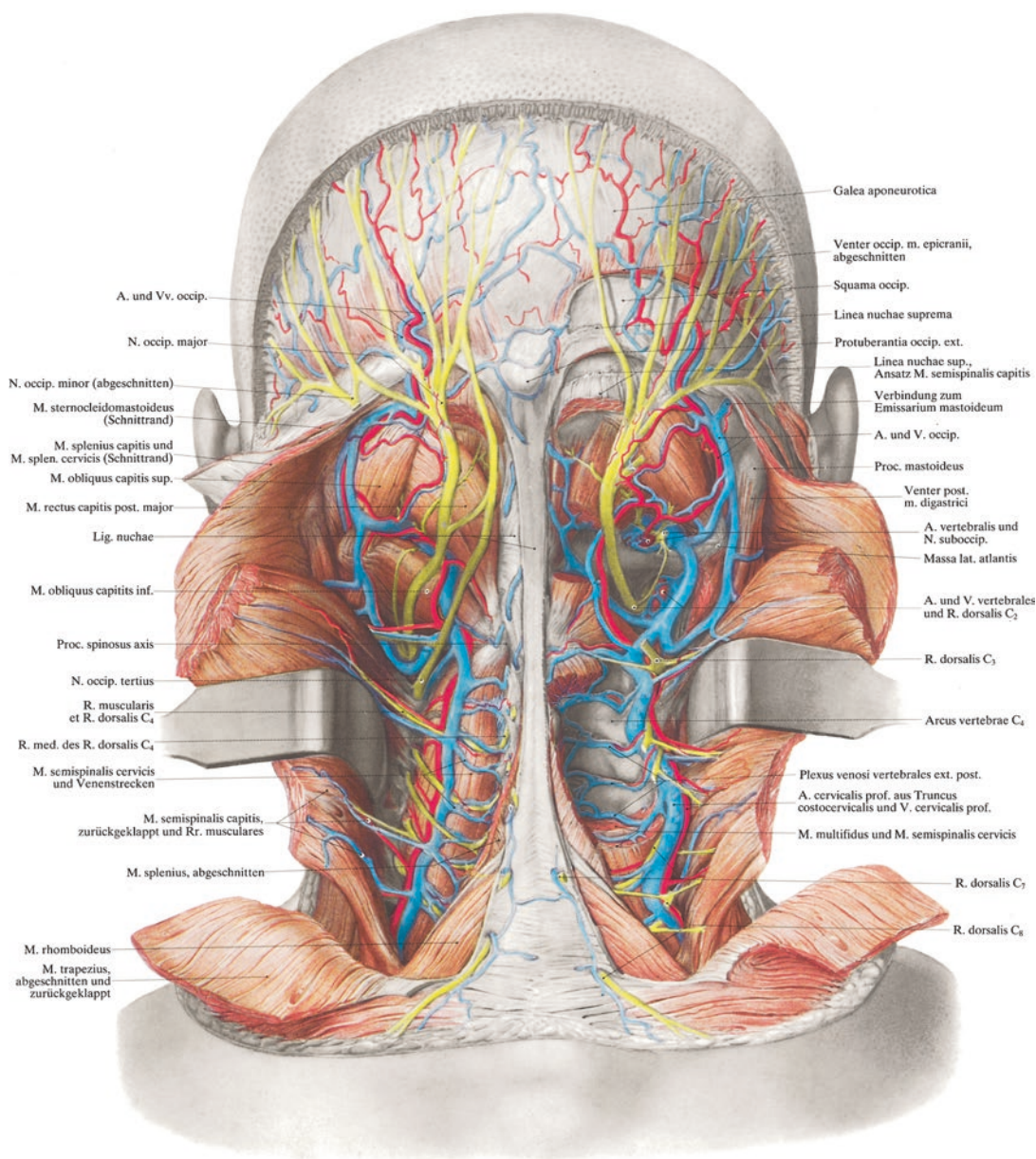
Die deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft gibt für die Okzipitalnervenstimulation zur Behandlung der chronischen Migräne eine C-Empfehlung (kann) (Jürgens et al. 2011).

6.4 Okzipitalneuralgie

Zu den „anderen Kopfschmerzsyndromen“ werden hier die Okzipitalneuralgie und der chronische Spannungskopfschmerz gezählt.

6.4.1 Klinische Symptomatik

Schmerzen im Hinterkopf und im Nacken werden bei attackenartiger Natur gerne als **Okzipitalneuralgie** bezeichnet (■ Abb. 6.12). Dies bezieht sich eher auf die Lokalisation als auf die Pathomechanismen oder Ursachen. Der Schmerz sollte in die Region des großen und kleinen Okzipitalnerven projizieren und von stechendem anfallsartigem Charakter sein. So definiert auch die International



■ **Abb. 6.12** Die komplexen anatomischen Strukturen und die Innervierung im Kopf-Nackenbereich

Headache Society: „paroxysmal shooting or stabbing pain in the dermatomes of the greater or lesser occipital nerves, accompanied by diminished sensation or dysaesthesiae in the affected area. It is commonly associated with tenderness over the nerve concerned. (2004)“. In weit über 80 % ist der große Okzipitalnerv betroffen, in seltenen Fällen der kleine. Die Inzidenz wird in einer niederländischen Studie mit 3,2/100.000 angegeben, ist aber aufgrund der häufigen Fehldiagnosen mit Vorsicht zu bewerten (Koopman et al. 2009).

Differenzialdiagnostisch sollten

- Veränderungen des Atlantookzipitalgelenks (Star et al. 1992, Ehni und Benner 1984, Tancredi und Caputi 2004),
- eine Chiari-Malformation (Caranci et al. 2008),
- rheumatoide Arthritis (Clavel und Clavel 1996),
- Tumoren im Nackenbereich (Liang und Luo 2012; Sierra-Hidalgo et al. 2011),
- eine postzosterische Neuralgie (Filadora et al. 1999; Kitahara und Shimohama 2006),

- ein myofaszielles Schmerzsyndrom (Graff-Radford et al. 1986),
- posttraumatische Veränderungen („Schleudertrauma“) (Magnusson et al. 1996; Evans 1992),
- zervikale Bandscheibenvorfälle (Babur 1989; Fujiwara et al. 2016),
- infektiöse Prozesse mit Lymphknotenschwellungen (Mourouzis et al. 2005),
- „zervicogener“ Kopfschmerz (Sjaastad et al. 1986) und
- Riesenzell-Arteritis (Pfadenhauer und Weber 2003; Gonzales-Gay et al. 2001; Jundt und Mock 1991)

ausgeschlossen werden.

Insbesondere Funktionsstörungen des temporomandibulären Systems können mit anderen Kopfschmerzsyndromen und auch der Trigeminusneuralgie verwechselt werden. Auch hier kommt es zu einem triggerbaren Schmerz (Kauen), der sich auf den 1. oder 2. Ast beziehen kann. Vadokas zeigte in einer Studie, dass von 577 Patienten mit der Diagnose „idiopathische Trigeminusneuralgie“ 14 % an einer Myoarthropathie und 9 % an einem „zervikalen“ Problem litten (Vadokas und Lotzmann 1995).

Als Exoten sind die Entstehung einer Okzipitalneuralgie nach einem Piercing der Ohren oder einer Haartransplantation zu werten (Siefferman und Khelemsky 2015).

6.4.2 Therapie

Die Therapie ist primär medikamentös und physikalisch. Haltungskorrektur, Physiotherapie, eventuell Entspannungsübungen, lokale Wärme oder Kälte sollten zunächst zum Einsatz kommen.

Medikamentös können trizyklische Antidepressiva, Gabapentin, Muskelrelaxantien, NSAID oder Opiate zum Einsatz kommen. Erstaunlicherweise existieren keine Studien zur medikamentösen Therapie.

Lokale Injektionen

Lokale Injektionen können diagnostisch oder therapeutisch sein. Hierbei können die Injektionen in Höhe der Wurzel C2 oder am peripheren Nerv ausgeführt werden (Bogduk 1981; Barnsley

et al. 1993). In einer randomisierten kontrollierten Studie wurde eine Steroidinjektion mit einer gepulsten Radiofrequenzläsion verglichen, wobei die letztere nach 6 Monaten der Injektion bezüglich der Schmerzreduktion überlegen war (Cohen et al. 2015).

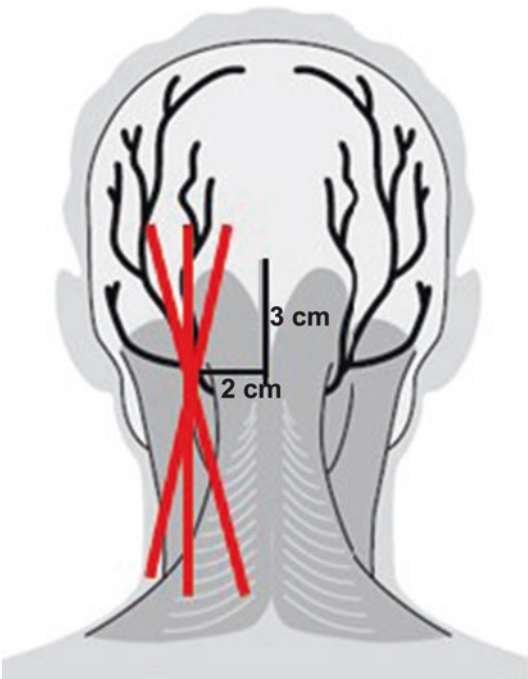
Hilfreich scheint die Injektion von Botulinumtoxin zu sein, das zunächst für den Torticollis, später auch zur Schmerzbehandlung eingesetzt wurde (Tsui et al. 1986; Binder et al. 2000; Taylor et al. 2008; Kapural et al. 2007). Allerdings handelt es sich hier nur um retrospektive Studien mit kleinen Patientenzahlen.

Gepulste Radiofrequenzläsionen

Gepulste Radiofrequenzläsionen wurden in zwei retrospektiven und einer prospektiven Studie zur Behandlung eingesetzt (Choi et al. 2012; Huang et al. 2012; Vanelderden et al. 2010). In allen Studien zeigte sich eine ca. 50%ige Schmerzreduktion zwischen 3 und 10 Monaten. Die Parameter waren wie folgt: 40–60 Volt; 2 Hz; 20 ms Impulse/sec, 120 sec-Zyklus; 150–500 Watt Impedanz und 42 °C.

Radiofrequenzläsionen wurden von Blume (1976) favorisiert. Blume beschrieb seine Serie von 114 Patienten, die nach konservativen Therapiemaßnahmen zunächst eine diagnostische Blockade erhielten. 78,1 % zeigten ein gutes oder exzellentes Resultat (50–100 % Schmerzfreiheit) 17,5 % profitierten überhaupt nicht. Es zeigten sich keine Unterschiede bei traumatisch induzierten und „spontanen“ Neuralgien. Die Läsionselektrode wird 2 cm neben der Mittellinie und 3 cm unterhalb der Protuberantia occipitalis eingeführt. Wichtig ist eine Läsion in unterschiedlichen Richtungen (10 Uhr, 12 Uhr und 14 Uhr), um anatomische Variante der Äste des N. occipitalis zu erreichen. Die Läsion wird über 120 sec bei 85 °C ausgeführt. Finiels und Batifol berichten in einer aktuellen Studie (Finiels und Batifol 2016) von 78 Patienten, die nach einer diagnostischen Blockade eine Thermoläsion erhielten (■ Abb. 6.13). Diese zeigte in knapp 90 % nach 6 Monaten einen guten bis exzellenten Erfolg und war damit der Botulinuminjektion und der ONS überlegen. Allerdings wurden in dieser Serie ein Todesfall und eine permanente Hemiplegie beschrieben.

Periphere Neurektomien wurden in der Vergangenheit durchgeführt (Hunter und Mayfield 1949;



■ **Abb. 6.13** Punktrichtungen für die Thermoläsion des N. occipitalis maior

Sharma et al. 2005), führten jedoch häufig zu Schmerzrezidiven. Periphere Dekompressionen wurden von Magnusson 1996 und eine Dekompression der C2-Wurzel von Sweet und Poletti (Poletti 1983; Poletti und Sweet 1990; Jansen et al. 1989; Pikus und Philips 1996; Choi et al. 2015; ■ Tab. 6.5) empfohlen. Es handelt sich allerdings nur um Fallberichte oder kleinere Serien. Das Gleiche gilt für Berichte über C2-Ganglionektomien oder intradurale Rhizotomien (Stechison und Mullin 1994; Chambers 1954; Horowitz und Jonas 1993; Dubuisson 1995; Lozano et al. 1998; Pisapia et al. 2012). Dubuisson berichtet, dass 10 von 14 Patienten nach durchschnittlich 33 Monaten noch eine Schmerzreduktion von über 50 % aufwiesen (C1- bis C3-Rhizotomie). Allerdings entwickelten sich bei einigen Patienten eine An- bzw. Dysästhesia dolorosa. Lozano konnte in seiner Arbeit zeigen, dass 67 % seiner 39 Patienten eine gute (50- bis 90%ige) oder exzellente (>90%ige) Schmerzreduktion erlebten. Bei Pisapia waren 66 % nach durchschnittlich 45 Monaten schmerzgelindert. In der retrospektiven Studie von Choi mit 68 Patienten zeigten 83,9 % der Patienten eine signifikante

■ **Tab. 6.5** Resultate der C2-Ganglionektomie oder Dekompression

Autor	Anzahl Patienten	Studien-design	Ergebnis	Follow-Up	Kommentar
Jansen et al. 1989	16	Retro-spektiv	81 % Schmerzfrei, 19 % besser	Durchschnittlich 27 Monate (4–125)	14 Dekompression, 2 Ganglionektomie
Pikus et al. 1996	35	Retro-spektiv	90 % besser oder schmerzfrei, 10 % keine Verbesserung	21 Monate (1–61)	C2-Ganglion-Dekompression
Lozano et al. 1998	39	Retro-spektiv	49 % exzellent, 18 % gut, 33 % Versager	19–49 Monate	Ganglionektomie
Acar et al. 2008	20	Retro-spektiv	20 % exzellent, 40 % gut	42,5 Monate (18–75)	C2- oder C3-Ganglionektomie
Pisapia et al. 2012	29	Retro-spektiv	28 % exzellent, 38 % gut	45 Monate (1–138)	C2-Dekompression bei 11 Patienten, bei 10 Ganglionektomie, bei 8 beides
Choi et al. 2015	68	Retro-spektiv	17,6 % exzellent, 63,5 % gut	31,3 Monate (18–68)	C2-Dekompression

Reduktion der VAS ein Jahr nach einer Dekompression von C2. Nach 5 Jahren waren es noch 69 %. Am häufigsten wurden Veränderungen des venösen Plexus festgestellt.

Okzipitalnervstimulation (ONS)

Die Okzipitalnervstimulation, die auch für die chronische Migräne, den Cluster-Kopfschmerz und die Hemicrania continua eingesetzt wird, wurde zunächst als direkte Nervenstimulation, d.h. mit Präparation des Nerven und direktem Kontakt zur Elektrode entwickelt (Picaza et al. 1977; Weiner und Reed 1999). Später erfolgte dann die Stimulation als periphere Feldstimulation oder subkutane Stimulation in Projektion auf das Hinterhaupt über C2.

■ Ergebnisse der ONS bei Okzipitalneuralgie

Eine Übersicht über die Ergebnisse gibt **Tab. 6.6**.

Die Daten der Okzipitalnervstimulation sind auch im Langzeitverlauf über einige Jahre hin gut. Deshalb wird das Verfahren auch von einer Expertengruppe des Congress of Neurological Surgeons (CNS), der American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASRA) und American Interventional Headache Society (AIHS) mit einer Level III Empfehlung ausgestattet (Sweet et al. 2015). Offiziell zugelassen sind die Implantate für diese Indikation bislang nicht. Die Hauptprobleme sind, wie bei den anderen Indikationen auch, die Elektrodendislokation und -erosion nach subkutaner Platzierung.

Tab. 6.6 Ergebnisse der ONS

Autor	Anzahl Patienten	Studien-design	Ergebnis	Follow-up	Kommentar
Picaza et al. 1977	6	Retro-spektiv	3 von 6 gut bis exzellent	12–46 Monate	Direkte Stimulation
Weiner und Reed 1999	13	Retro-spektiv	1,5–6 Jahre	92 % der Patienten mehr als 50 % Schmerzreduktion	Stabelektrode
Nörenberg und Winkelmüller 2001	3	Retro-spektiv	Alle > 50 % Schmerzreduktion	>12 Monate	Stabelektrode
Oh et al. 2004	10	Retro-spektiv	1–6 Monate	94 % mehr als 50 %	Plattenelektrode subkutan
Kapural et al. 2005	6	Retro-spektiv	3 Monate	VAS von 8 auf 2 PDI 48 auf 14	Plattenelektrode subkutan
Rodrigo-Royo et al. 2005	4	Retro-spektiv	4–16 Monate	Alle mehr als 50%ige Schmerzreduktion	Stabelektrode (zervikogener Kopfschmerz)
Slavin et al. 2006	14	Retro-spektiv	Durchschnittlich 22 Monate (5–32)	70 % mehr als 50%ige Schmerzreduktion	Stabelektrode
Johnstone und Sundaraj 2006	7	Retro-spektiv	Durchschnittlich 25 Monate (6–47)	50 % Besserung auf VAS Reduktion der Opioide	Plattenelektrode
Tronnier und Rasche 2010	3	Retro-spektiv	6–41 Monate	Alle Besserung um 80–100 %	Stabelektrode
Palmisani et al. 2013	3	Retro-spektiv	28–31 Monate	Alle mehr als 50 % Schmerzreduktion	Stabelektrode
Finiels und Batifol 2016	5	Retro-spektiv	Mindestens 6 Monate	4 von 5 mehr als 50 % Schmerzreduktion	

Fazit für die Praxis

Das Entscheidende in der Behandlung der Okzipitalneuralgie ist die Stellung der richtigen Diagnose und der Ausschluss einer kurativen Ursache. Zunächst sollte eine physiotherapeutische Behandlung erfolgen und anschließend eine medikamentöse Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva oder Antikonvulsiva (Gabapentin oder Prägabalin). Vor invasiven chirurgischen Maßnahmen sollte aufgrund der Datenlage ein Versuch mit Botulinumtoxin durchgeführt werden. Nach Versagen dieser Maßnahmen ist die Implantation eines Neurostimulators mit subkutanen Elektroden das Mittel der Wahl. Destruktive Eingriffe sollten heute nicht mehr durchgeführt werden und die Evidenz für die gepulsten Radiofrequenzverfahren ist noch zu schwach.

Literatur

- Acar F, Miller J, Golshani KJ, Israel ZH, McCartney S, Burchiel KJ (2008) Pain relief after cervical ganglionectomy (C2 and C3) for the treatment of medically intractable occipital neuralgia. *Stereotact Funct Neurosurg* 86: 106–112
- Afridi SK, Shields KG, Bhola R, Goadsby PJ (2006) Greater occipital nerve injection in primary headache syndromes—prolonged effects from a single injection. *Pain* 122: 126–129
- Akerman S, Holland PR, Lasalandra MP, Goadsby PJ (2009) Oxygen inhibits neuronal activation in the trigeminocervical complex after stimulation of trigeminal autonomic reflex, but not during direct dural activation of trigeminal afferents. *Headache* 49: 1131–1143
- Akram H, Miller S, Lagrata S, Hyam J, Jahanshahi M, Hariz M, Matharu M, Zrinzo L (2016) Ventral tegmental area deep brain stimulation for refractory chronic cluster headache. *Neurology* 86: 1676–1682
- Ambrosini A, Vandenheede M, Rossi P, Aloj F, Sauli E, Pierelli F, Schoenen J (2005) Suboccipital injection with a mixture of rapid- and long-acting steroids in cluster headache: a double-blind placebo-controlled study. *Pain* 118: 92–96
- Andersson PG, Jespersen LT (1986) Dihydroergotamine nasal spray in the treatment of attacks of cluster headache. *Cephalalgia* 6: 51–54
- D'Andrea G, Granella F, Perini F, Farruggio A, Leone M, Busson G (2006) Platelet levels of dopamine are increased in migraine and cluster headache. *Headache* 46: 585–591
- Ansarinia M, Rezai A, Tepper SJ, Steiner CP, Stump J, Stanton-Hicks M, Machado A, Narouze S (2010) Electrical stimulation of sphenopalatine ganglion for acute treatment of cluster headaches. *Headache* 50: 1164–1174
- Antonaci F, Costa A, Candeloro E, Sjaastad O, Nappi G (2005) Single high-dose steroid treatment in episodic cluster headache. *Cephalalgia* 25: 290–295
- Arcioni R, Palmisani S, Mercieri M, Vano V, Tigano S, Smith T, Fiore MR, Al-Kaisy A, Martelletti P (2016) Cervical 10 kHz spinal cord stimulation in the management of chronic, medically refractory migraine: A prospective, open-label, exploratory study. *Eur J Pain* 20: 70–78
- Arkink EB, Schmitz N, Schoonman GG, van Vliet JA, Haan J, van Buchem MA, Ferrari MD, Kruit MC (2016) The anterior hypothalamus in cluster headache. *Cephalalgia*. 2016 Aug 16. pii: 0333102416660550. [Epub ahead of print]
- Armstrong WE (1995) Hypothalamic supraoptic and periventricular nuclei. In: *The rat nervous system*, Paxinos G (Hrsg) Academic Press, San Diego S. 377–390
- Aurora SK, Dodick DW, Diener HC, DeGryse RE, Turkel CC, Lipton RB, Silberstein SD (2014) OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: efficacy, safety, and tolerability in patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program. *Acta Neurol Scand* 129: 61–70
- Babur H (1989) Occipital neuralgia alias C2-C3 radiculopathy. *J Neurol Orthop Med Surg* 10: 133–139
- Bahra A, Gawe MJ, Hardebo JE, Millson D, Breen SA, Goadsby PJ (2000) Oral zolmitriptan is effective in the acute treatment of cluster headache. *Neurology* 54: 1832–1839
- Bahra A, May A, Goadsby PJ (2002) Cluster headache: a prospective clinical study with diagnostic implications. *Neurology* 58: 354–361
- Barbanti P, Grazi L, Egeo G, Padovan AM, Liebler E, Busson G (2015) Non-invasive vagus nerve stimulation for acute treatment of high-frequency and chronic migraine: an open-label study. *J Headache Pain* 16: 61. <https://doi.org/10.1186/s10194-015-0542-4>
- Barnsley L, Lord S, Bogduk N (1993) Comparative local anaesthetic blocks in the diagnosis of cervical zygapophysial joint pain. *Pain* 55: 99–106
- Bartsch T, Pinsker MO, Rasche D, Kinfe T, Hertel F, Diener HC, Tronnier V, Mehdorn HM, Volkmann J, Deuschl G, Krauss JK (2008) Hypothalamic deep brain stimulation for cluster headache: experience from a new multicase series. *Cephalalgia*. 2008; 28: 285–295
- Bartsch T, Falk D, Knudsen K, Reese R, Raethjen J, Mehdorn HM, Volkmann J, Deuschl G (2011) Deep brain stimulation of the posterior hypothalamic area in intractable short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing (SUNCT). *Cephalalgia* 31: 1405–1408
- Binder WJ, Brin MF, Blitzer A, Schoenrock LD, Pogoda JM (2000) Botulinum toxin type A (BOTOX) for treatment of migraine headaches: an open-label study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 123: 669–676
- Blume HG (1976) Radiofrequency denervation in occipital pain: A new approach in 114 cases. *Adv Pain Res Ther* 1: 691–698
- Blumenfeld A, Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, Binder WJ (2010) Method of injection of onabotulinumtoxinA for chronic migraine: a safe, well-tolerated, and effective treatment paradigm based on the PREEMPT clinical program. *Headache* 50: 1406–1418

- Bogduk N (1981) Local anesthetic blocks of the second cervical ganglion: a technique with application in occipital headache. *Cephalalgia* 1981;1: 41–50
- Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA (2002) Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med* 8: 136–142
- Brandt T, Paulus W, Pöhlmann W (1991) Cluster headache and chronic paroxysmal hemicrania: current therapy. *Nervenarzt* 62: 329–339
- Brighina F, Piazza A, Vitello G, Aloisio A, Palermo A, Daniele O, Fierro B (2004) rTMS of the prefrontal cortex in the treatment of chronic migraine: a pilot study. *J Neurol Sci* 227: 67–71
- Brown LA (1962) Mythical sphenopalatine ganglion neuralgia. *South Med J* 55: 670–672
- Burch RC, Loder S, Loder E, Smitherman TA (2015) The prevalence and burden of migraine and severe headache in the United States: updated statistics from government health surveillance studies. *Headache* 55: 21–34
- Burns B, Watkins L, Goadsby PJ (2007) Treatment of medically intractable cluster headache by occipital nerve stimulation: long-term follow-up of eight patients. *Lancet* 369: 1099–1106
- Burns B, Watkins L, Goadsby PJ (2009) Treatment of intractable chronic cluster headache by occipital nerve stimulation in 14 patients. *Neurology* 72: 341–345
- Bussone G, Leone M, Peccarisi C, Miceli G, Granella F, Magri M, Manzoni GC, Nappi G (1990) Double blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. *Headache* 30: 411–417
- Campbell JK (1993) Diagnosis and treatment of cluster headache. *J Pain Symptom Manage* 8: 155–64
- Caranci G, Mercurio A, Altieri M, Di Piero V (2008) Trigeminal neuralgia as the sole manifestation of an Arnold-Chiari type I malformation: case report. *Headache* 48: 625–627
- Cecchini AP, Mea E, Tullo V, Curone M, Franzini A, Broggi G, Savino M, Bussone G, Leone M (2009) Vagus nerve stimulation in drug-resistant daily chronic migraine with depression: preliminary data. *Neurol Sci* 30 Suppl 1: S101–104
- Chabardès S, Carron R, Seigneuret E, Torres N, Goetz L, Krainik A, Piallat B, Pham P, David O, Giraud P, Benabid AL (2016) Endoventricular Deep Brain Stimulation of the Third Ventricle: Proof of Concept and Application to Cluster Headache. *Neurosurgery*. 2016 May 26. [Epub ahead of print]
- Chambers WR (1954) Posterior rhizotomy of the second and third cervical nerves for occipital pain. *J Am Med Assoc* 155: 431–432
- Chazot G, Claustrat B, Brun J, Jordan D, Sassolas G, Schott B (1984) A chronobiological study of melatonin, cortisol, growth hormone and prolactin secretion in cluster headache. *Cephalalgia* 4: 213–220
- Chen YF, Bramley G, Unwin G, Hanu-Cernat D, Dretzke J, Moore D, Bayliss S, Cummins C, Lilford R (2015) Occipital nerve stimulation for chronic migraine—a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 10: e0116786. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116786>
- Choi HJ, Oh IH, Choi SK, Lim YJ (2012) Clinical outcomes of pulsed radiofrequency neuromodulation for the treatment of occipital neuralgia. *J Korean Neurosurg Soc* 51: 281–285
- Choi KS, Ko Y, Kim YS, Yi HJ (2015) Long-term outcome and prognostic factors after C2 ganglion decompression in 68 consecutive patients with intractable occipital neuralgia. *Acta Neurochir* 157: 85–92
- Chorobski J, Penfield W (1932) Cerebral vasodilator nerves and their pathways from the medulla oblongata, with observations on the pial and intracerebral vascular plexus. *Arch. Neurol Psychiatry* 28: 1257–1289
- Chua NH, Vissers KC, Wilder-Smith OH (2011) Quantitative sensory testing may predict response to sphenopalatine ganglion pulsed radiofrequency treatment in cluster headaches: a case series. *Pain Pract* 11: 439–445
- Cianchetti C, Zudeas A, Marchei F (1998) High-dose intravenous methylprednisolone in cluster headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 64: 418
- Cittadini E, May A, Straube A, Evers S, Bussone G, Goadsby PJ (2006) Effectiveness of intranasal zolmitriptan in acute cluster headache: a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *Arch Neurol* 63: 1537–1542
- Clavel M, Clavel P (1996) Occipital neuralgia secondary to exuberant callus formation. Case report. *J Neurosurg* 85: 1170–1171
- Clarke BM, Upton AR, Kamath MV, Al-Harbi T, Castellanos CM (2006) Transcranial magnetic stimulation for migraine: clinical effects. *J Headache Pain* 7: 341–346
- Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ (2009) High-flow oxygen for treatment of cluster headache: a randomized trial. *JAMA*. 302: 2451–2457
- Cohen SP, Peterlin BL, Fulton L, Neely ET, Kurihara C, Gupta A, Mali J, Fu DC, Jacobs MB, Plunkett AR, Verdun AJ, Stojanovic MP, Hanling S, Constantinescu O, White RL, McLean BC, Pasquina PF, Zhao (2015) Randomized, double-blind, comparative-effectiveness study comparing pulsed radiofrequency to steroid injections for occipital neuralgia or migraine with occipital nerve tenderness. *Pain* 156: 2585–2594
- Cordella R, Carella F, Leone M, Franzini A, Broggi G, Bussone G, Albanese A (2007) Spontaneous neuronal activity of the posterior hypothalamus in trigeminal autonomic cephalalgias. *Neurol Sci* 28: 93–95
- Costa A, Pucci E, Antonaci F, Sances G, Granella F, Broich G, Nappi G (2000) The effect of intranasal cocaine and lidocaine on nitroglycerin-induced attacks in cluster headache. *Cephalalgia* 20: 85–91
- Couch JR, Ziegler DK (1978) Prednisone therapy for cluster headache. *Headache* 18: 219–221
- Couturier EG, Hering R, Steiner TJ (1991) The first report of cluster headache in identical twins. *Neurology* 41: 761
- Cutrer FM, Moskowitz MA (1996) Wolff Award 1996. The actions of valproate and neurosteroids in a model of trigeminal pain. *Headache* 36: 579–585
- Denecke HJ (1977) Zur Chirurgie des N. petrosus major bei langjährigen Kopfschmerzen. *HNO* 25: 48–50
- Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F, Geraud G (2007) Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. *Headache* 47: 1418–1426
- Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, Silberstein SD, Brin MF (2010) PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 30: 804–814

- Diener HC, Rabe K, Gerwig M, Müller O, Sure U, Gaul C (2012) Neurostimulation zur Behandlung von Kopfschmerzen. *Nervenarzt* 83: 994–1000
- Diener HC, Charles A, Goadsby PJ, Holle D (2015) New therapeutic approaches for the prevention and treatment of migraine. *Lancet Neurol* 14: 1010–1022
- Di Lenola D, Coppola G, Serrao M, Di Lorenzo C, Pierelli F (2015) Transcutaneous supraorbital nerve stimulation enhances somatosensory thalamic activity in migraine between attacks: a central mechanism of clinical efficacy? *J Headache Pain* 16(Suppl 1): A160
- Dinia L, Bonzano L, Albano B, Finocchi C, Del Sette M, Saitta L, Castellan L, Gandolfo C, Roccatagliata L (2013) White matter lesions progression in migraine with aura: a clinical and MRI longitudinal study. *J Neuroimaging* 23: 47–52
- Dodick DW, Capobianco DJ (2001) Treatment and management of cluster headache. *Curr Pain Headache Rep* 5: 83–91
- Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, Diener HC, Brin MF (2010) PREEMPT Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 50: 921–936
- Dodick DW, Silberstein SD, Reed KL, Deer TR, Slavin KV, Huh B, Sharan AD, Narouze S, Mogilner AY, Trentman TL, Ordia J, Vaisman J, Goldstein J, Mekhail N (2015) Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: long-term results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. *Cephalalgia* 35: 344–358
- Donnet A, Tamura M, Valade D, Regis J (2006) Trigeminal nerve radiosurgical treatment in intractable chronic cluster headache: unexpected high toxicity. *Neurosurgery* 59: 1252–1257
- Dubuisson D (1995) Treatment of occipital neuralgia by partial posterior rhizotomy at C1-3. *J Neurosurg* 82: 581–586
- D'Ostilio K, Thibaut A, Laureys S, Cosseddu A, Sava SL, Gérard P, Schoenen J et al (2015) Cerebral FDG uptake changes after supraorbital transcutaneous electrical stimulation with the Cefaly(R) device in patients with migraine. Poster at International Headache Conference, Valencia, Spain, 14–17 May 2015
- Edvinsson L, Goadsby PJ (1998) Neuropeptides in headache. *Eur J Neurol* 5: 329–341
- Ehni G, Benner B (1984) Occipital neuralgia and the C1-2 arthrosis syndrome. *J Neurosurg* 61: 961–965
- Ekbom K (1947) Ergotamine tartrate orally in Horton's histaminic cephalalgia (also called Harris's ciliary neuralgia). *Acta Psychiatr Scand* 46: 106
- Ekbom K (1981) Lithium for cluster headache: review of the literature and preliminary results of long-term treatment. *Headache* 21: 132–139
- Ekbom K (1995) Treatment of cluster headache: clinical trials, design and results. *Cephalalgia* 15(suppl 15): 33–36
- Ekbom K, Greitz T (1970) Carotid angiography in cluster headache. *Acta Radiol* 10: 177–186
- Ekbom K, Monstad I, Prusinski A, Cole JA, Pilgrim AJ, Noronha D (1993) Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of cluster headache: a dose comparison study. *Acta Neurol Scand* 88: 63–69
- Ekbom K, Lindgren L, Nilsson BY, Hardebo JE, Waldenlind E (1987) Retro-Gasserian glycerol injection in the treatment of chronic cluster headache. *Cephalalgia* 7: 21–27
- Ekbom K, Krabbe A, Micelli G, et al (1995) Cluster headache attacks treated for up to three months with subcutaneous sumatriptan (6 mg). *Cephalalgia* 15: 230–236
- El Amrani M, Massiou H, Bousser MG (2002) A negative trial of sodium valproate in cluster headache: methodological issues. *Cephalalgia* 22: 205–208
- Evans RW (1992) Some observations on whiplash injuries. *Neurol Clin* 10: 975–997
- Favoni V, Grimaldi D, Pierangeli G, Cortelli P, Cevoli S (2013) SUNCT/SUNA and neurovascular compression: new cases and critical literature review. *Cephalalgia* 33: 1337–1348
- Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ (2001) Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 358: 1668–1675
- Filadora VA 2nd, Sist TC, Lema MJ (1999) Acute herpetic neuralgia and postherpetic neuralgia in the head and neck: response to gabapentin in five cases. *Reg Anesth Pain Med* 24: 170–174
- Finiels PJ, Batifol D (2016) The treatment of occipital neuralgia: Review of 111 cases. *Neurochirurgie pii: S0028-3770(16)30063-7*. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2016.04.004>. [Epub ahead of print]
- Förderreuther S, Mayer M, Straube A (2002) Treatment of cluster headache with topiramate: effects and side-effects in five patients. *Cephalalgia* 22: 186–189
- Fogan L (1985) Treatment of cluster headache. A double-blind comparison of oxygen v air inhalation. *Arch Neurol* 42: 362–363
- Fontaine D, Lazorthes Y, Mertens P, Blond S, Géraud G, Fabre N, Navez M, Lucas C, Dubois F, Gonfrier S, Paquis P, Lanteri-Minet M (2010) Safety and efficacy of deep brain stimulation in refractory cluster headache: a randomized placebo-controlled double-blind trial followed by a 1-year open extension. *J Headache Pain* 11: 23–31
- Fontaine D, Lanteri-Minet M, Ouchchane L, Lazorthes Y, Mertens P, Blond S, Geraud G, Fabre N, Navez M, Lucas C, Dubois F, Sol JC, Paquis P, Lemaire JJ (2010) Anatomical location of effective deep brain stimulation electrodes in chronic cluster headache. *Brain* 133: 1214–1223
- Francis GJ, Becker WJ, Pringshiem TM (2010) Acute and preventive pharmacologic treatment of cluster headache. *Neurology* 75: 463–473
- Franzini A, Ferrolì P, Leone M, Broggi G (2003) Stimulation of the posterior hypothalamus for treatment of chronic intractable cluster headaches: first reported series. *Neurosurgery* 52: 1095–1099
- Franzini A, Messina G, Leone M, Broggi G (2009) Occipital nerve stimulation (ONS). Surgical technique and prevention of late electrode migration. *Acta Neurochir* 151: 861–865
- Freund BJ, Schwartz M (2000) The use of Botulinum toxin-A in the treatment of refractory cluster headache: case reports. *Cephalalgia* 20: 235–233

- Fujiwara Y, Izumi B, Fujiwara M, Nakanishi K, Tanaka N, Adachi N, Manabe H (2016) C2 spondylotic radiculopathy: the nerve root impingement mechanism investigated by para-sagittal CT/MRI, dynamic rotational CT, intraoperative microscopic findings, and treated by microscopic posterior foraminotomy. *Eur Spine J* 2016 Jul 21 [Epub ahead of print]
- Gardner WJ, Stowell A, Dutlinger R (1947) Resection of the greater superficial petrosal nerve in the treatment of unilateral headache. *J Neurosurg* 44: 105–114
- Gaul C, Diener HC, Silver N, Magis D, Reuter U, Andersson A, Liebler EJ, Straube A; PREVA Study Group (2016) Non-invasive vagus nerve stimulation for PREvention and Acute treatment of chronic cluster headache (PREVA): A randomised controlled study. *Cephalalgia* 36: 534–546
- Gérardy P, Fabry D, Fumal A, Schoenen J (2009) A pilot study on supra-orbital surface electrotherapy in migraine. *Cephalalgia* 29: 134
- Gillette MU, McArthur AJ (1996) Circadian actions of melatonin at the suprachiasmatic nucleus. *Behav Brain Res* 73: 135–139
- Goadsby PJ (2002) Pathophysiology of cluster headache: a trigeminal autonomic cephalgia. *Lancet Neurol* 1: 251–257
- Goadsby PJ (2009) Lacrimation, conjunctival injection, nasal symptoms... cluster headache, migraine and cranial autonomic symptoms in primary headache disorders – what's new? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80: 1057–1058
- Goadsby PJ, Edvinsson L (1994) Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. *Brain* 117: 427–434
- Goadsby PJ, Lambert GA, Lance JW (1986) Stimulation of the trigeminal ganglion increases flow in the extracerebral but not the cerebral circulation of the monkey. *Brain Res* 381: 63–67
- Goadsby PJ, Lipton RB (1997) A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short-lasting headaches with autonomic feature, including new cases. *Brain* 120: 193–209
- Goadsby PJ, MacDonald GJ (1985) Extracranial vasodilation mediated by vasoactive intestinal polypeptide (VIP). *Brain Res* 329: 285–288
- Goadsby PJ, Cohen AS, Matharu MS (2007) Trigeminal autonomic cephalalgias; diagnosis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep* 7: 117–125
- Goadsby PJ, Hoskin KL (1985) The distribution of trigeminovascular afferents in the nonhuman primate brain *Macaca nemestrina*: a c-fos immunocytochemical study. *J Anat* 190: 367–375
- Goadsby PJ, Grosberg BM, Mauskop A, Cady R, Simmons KA (2014) Effect of noninvasive vagus nerve stimulation on acute migraine: an open-label pilot study. *Cephalalgia* 34: 986–993
- Göbel H, Lindner V, Heinze A, Ribbat M, Deuschl G (1998) Acute therapy for cluster headache with sumatriptan: findings of a one year long-term study. *Neurology* 51: 908–911
- González-Gay MA, García-Porrúa C, Brañas F, Alba-Losada J (2001) Giant cell arteritis presenting as occipital neuralgia. *Clin Exp Rheumatol* 19: 47
- Graff-Radford SB, Jaeger B, Reeves JL (1986) Myofascial pain may present clinically as occipital neuralgia. *Neurosurgery* 19: 610–613
- Guyuron B, Tucker T, Davis J (2002) Surgical treatment of migraine headaches. *Plast Reconstr Surg* 109: 2183–2189
- Guyuron B, Krieger JS, Davis J, Amini SB (2011) Five-year outcome of surgical treatment of migraine headaches. *Plast Reconstr Surg* 127: 603–608
- Guyuron B, Lineberry K, Nahabet EH (2015) A retrospective review of the outcomes of migraine surgery in the adolescent population. *Plast Reconstr Surg* 135: 1700–1705
- Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, Kwong KK, Cutrer FM, Rosen BR, Tootell RB, Sorensen AG, Moskowitz MA (2001) Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 4687–4692
- Hann S, Sharan A (2013) Dual occipital and supraorbital nerve stimulation for chronic migraine: a single-center experience, review of literature, and surgical considerations. *Neurosurg Focus* 35: E9
- Hardebo JE (1994) How cluster headache is explained as an intracavernous inflammatory process lesioning sympathetic fibres. *Headache* 34: 125–131
- Hardebo JE, Elner A (1987) Nerves and vessels in the pterygopalatine fossa and symptoms of cluster headache. *Headache* 27: 528–532
- Hardebo JE, Dahlof C (1998) Sumatriptan nasal spray (20 mg/dose) in the acute treatment of cluster headache. *Cephalalgia* 18: 487–489
- Harris W (1936) Ciliary Neuralgia and its Treatment. *Br Med J* 1(3922): 457–460
- Hassenbusch SJ, Kunkel RS, Kosmorsky GS, Covington EC, Pillay PK (1991) Trigeminal cisternal injection of glycerol for treatment of chronic intractable cluster headaches. *Neurosurgery* 29: 504–508
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (2004) The International Classification of Headache Disorders. 2nd ed. *Cephalalgia* 24 Suppl 1: 9–160
- Hedlund C, Rapoport AM, Dodick DW, Goadsby PJ (2009) Zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of cluster headache: a meta-analysis of two studies. *Headache* 49: 1315–1323
- Hering R, Kuritzky A (1989) Sodium valproate in the treatment of cluster headache: an open trial. *Cephalalgia* 9: 195–198
- Hidding U, May A (2011) Mere surgery will not cure cluster headache--implications for neurostimulation. *Cephalalgia* 31: 112–115
- Holland PR, Schembri CT, Fredrick JP, Goadsby PJ (2009) Transcranial magnetic stimulation for the treatment of migraine aura. *Cephalalgia* 29: A250
- Hord ED, Evans MS, Mueed S, Adamolekun B, Naritoku DK (2003) The effect of vagus nerve stimulation on migraines. *J Pain* 4: 530–534
- Horowitz MB, Yonas H (1993) Occipital neuralgia treated by intradural dorsal nerve root sectioning. *Cephalalgia* 13: 354–360
- Horton B (1956) Histaminic cephalgia. Differential diagnosis and treatment: 1176 patients 1932–1955. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 31: 325–333
- Horton BT (1952) Histaminic cephalgia. *Lancet* 72: 92–98

- Huang JH, Galvagno SM Jr, Hameed M, Wilkinson I, Erdek MA, Patel A, Buckenmaier C 3rd, Rosenberg J, Cohen SP (2012) Occipital nerve pulsed radiofrequency treatment: a multi-center study evaluating predictors of outcome. *Pain Med* 13: 489–497
- Hunter CR, Mayfield FH (1949) Role of the upper cervical roots in the production of pain in the head. *Am J Surg* 78: 743–751
- The International Classification of Headache Disorders (2013) 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 33: 629–808
- Isler H (1993) Episodic cluster headache from a textbook of 1745: Van Swieten's classic description. *Cephalalgia* 13: 172–174
- Jansen J, Bardosi A, Hildebrandt J, Lücke A (1989) Cervicogenic, hemicranial attacks associated with vascular irritation or compression of the cervical nerve root C2. Clinical manifestations and morphological findings. *Pain* 39: 203–212
- Jarrar RG, Black DF, Dodick DW, Davis DH (2003) Outcome of trigeminal nerve section in the treatment of chronic cluster headache. *Neurology* 60: 1360–1362
- Johnstone CS, Sundaraj R (2006) Occipital nerve stimulation for the treatment of occipital neuralgia-eight case studies. *Neuromodulation* 9: 41–47
- Jürgens T, Paulus W, Tronnier V, Gaul C, Lampl C, Gantenbein A, May A, Diener HC (2011) Einsatz neuromodulierender Verfahren bei primären Kopfschmerzen. *Nervenheilkunde* 1–2: 47–58
- Jundt JW, Mock D (1991) Temporal arteritis with normal erythrocyte sedimentation rates presenting as occipital neuralgia. *Arthritis Rheum* 34: 217–219
- Kapural L, Mekhail N, Hayek SM, Stanton-Hicks M, Malak O (2005) Occipital nerve electrical stimulation via the midline approach and subcutaneous surgical leads for treatment of severe occipital neuralgia: a pilot study. *Anesth Analg* 101: 171–174
- Kapural L, Stillman M, Kapural M, McIntyre P, Guirgus M, Mekhail N (2007) Botulinum toxin occipital nerve block for the treatment of severe occipital neuralgia: a case series. *Pain Pract* 7: 337–340
- Kano H, Kondziolka D, Mathieu D, Stafford SL, Flannery TJ, Niranjana A, Pollock BE, Kaufmann AM, Flickinger JC, Lunsford LD (2011) Stereotactic radiosurgery for intractable cluster headache: an initial report from the North American Gamma Knife Consortium. *J Neurosurg* 114: 1736–1743
- Katsarava Z, Muessig M, Dzagnidze A, Fritsche G, Diener HC, Limmroth V (2005) Medication overuse headache: rates and predictors for relapse in a 4-year prospective study. *Cephalalgia* 25: 12–15
- Kihara T, Shimohama S (2006) Occipital neuralgia evoked by facial herpes zoster infection. *Headache* 46: 1590–1591
- Kim JH, Suh SI, Seol HY, Oh K, Seo WK, Yu SW, Park KW, Koh SB (2008) Regional grey matter changes in patients with migraine: a voxel-based morphometry study. *Cephalalgia* 28: 598–604
- Kirkpatrick PJ, O'Brien MD, MacCabe JJ (1993) Trigeminal nerve section for chronic migrainous neuralgia. *Br J Neurosurg* 7: 483–490
- Kitahara I, Fukuda A, Imamura Y, Ikawa M, Yokochi T (2015) Pathogenesis, Surgical Treatment, and Cure for SUNCT Syndrome. *World Neurosurg* 84: 1080–1083
- Kittrelle JP, Grouse DS, Seybold ME (1985) Cluster headache. Local anesthetic abortive agents. *Arch Neurol* 42: 496–498
- Koopman JS, Dieleman JP, Huygen FJ, de Mos M, Martin CG, Sturkenboom MC (2009) Incidence of facial pain in the general population. *Pain* 147: 122–127
- Kudrow L (1976) Plasma testosterone levels in cluster headache: preliminary results. *Headache* 16: 228–231
- Kudrow L (1977) Plasma testosterone and LH levels in cluster headache. *Headache* 17: 91–92
- Kunkle EC, Pfeiffer J, Wilhoit WM, Hamrick J (1952) Recurrent brief headache in cluster pattern. *Trans Am Neurol Assoc* 27: 240–243
- Lad SP, Lipani JD, Gibbs IC, Chang SD, Adler JR Jr, Hendersson JM (2007) Cyberknife targeting the pterygopalatine ganglion for the treatment of chronic cluster headaches. *Neurosurgery* 60: E580–E581
- Láinez MJA, Pascual J, Pascual AM, Santonja JM, Ponz A, Salvador A (2003) Topiramate in the prophylactic treatment of cluster headache. *Headache* 2003;43: 784–789
- Lambert GA, Bogduk N, Goadsby PJ, Duckworth JW, Lance JW (1984) Decreased carotid arterial resistance in cats in response to trigeminal stimulation. *J Neurosurg* 61: 307–315
- Lambru G, Abu Bakar N, Stahlhut L, McCulloch S, Miller S, Shanahan P, Matharu MS (2014) Greater occipital nerve blocks in chronic cluster headache: a prospective open-label study. *Eur J Neurol* 21: 338–343
- Lambru G, Shanahan P, Watkins L, Matharu MS (2014) Occipital nerve stimulation in the treatment of medically intractable SUNCT and SUNA. *Pain Physician* 17: 29–41
- Lambru G, Trimboli M, Palmisani S, Smith T, Al-Kaisy A (2016) Safety and efficacy of cervical 10 kHz spinal cord stimulation in chronic refractory primary headaches: a retrospective case series. *J Headache Pain* 17: 66
- Lenaerts ME, Oommen KJ, Couch JR, Skaggs V (2008) Can vagus nerve stimulation help migraine? *Cephalalgia* 28: 392–395
- Leone M, May A, Franzini A, Broggi G, Dodick D, Rapoport A, Goadsby PJ, Schoenen J, Bonavita V, Bussone G (2004) Deep brain stimulation for intractable chronic cluster headache: proposals for patient selection. *Cephalalgia* 24: 934–937
- Leone M, Franzini A, Broggi G, May A, Bussone G (2004) Long-term follow-up of bilateral hypothalamic stimulation for intractable cluster headache. *Brain* 127: 2259–2264
- Leone M, Partuno G, Vescovi A, Bussone G (1990) Neuroendocrine dysfunction in cluster headache. *Cephalalgia* 10: 235–239
- Leao A (1944) Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 7: 359–390
- Leone M (2006) Deep brain stimulation in headache. *Lancet Neurol* 5: 873–877
- Leone M, D'Amico D, Frediani F, Moschiano F, Grazzi L, Attanasio A, Bussone G (2000) Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study versus placebo. *Neurology* 54: 1382–1385
- Leone M, Franzini A, Bussone G (2001) Stereotactic stimulation of posterior hypothalamic gray matter in a patient with intractable cluster headache. *N Engl J Med* 345: 1428–1429

- Leone M, Russell MB, Rigamonti A, Attanasio A, Grazzi L, D'Amico D, Usai S, Bussone G (2001) Increased familial risk of cluster headache. *Neurology* 56: 1233–1236
- Leone M, Dodick D, Rigamonti A, D'Amico D, Grazzi L, Mea E, Bussone G (2003) Topiramate in cluster headache prophylaxis: an open trial. *Cephalalgia* 23: 1001–1002
- Leone M, Franzini A, D'Andrea G, Broggi G, Casucci G, Bussone G (2005) Deep brain stimulation to relieve drug-resistant SUNCT. *Ann Neurol* 57: 924–927
- Leone M, Franzini A, Broggi G, Mea E, Cecchini AP, Bussone G (2006) Acute hypothalamic stimulation and ongoing cluster headache attacks. *Neurology* 67: 1844–1845
- Leone M, Proietti Cecchini A, Franzini A, Broggi G, Cortelli P, Montagna P, May A, Juergens T, Cordella R, Carella F, Bussone G (2008) Lessons from 8 years' experience of hypothalamic stimulation in cluster headache. *Cephalalgia* 28: 787–797
- Leone M, Franzini A, Proietti Cecchini A, Bussone G (2013) Success, failure, and putative mechanisms in hypothalamic stimulation for drug-resistant chronic cluster headache. *Pain* 154: 89–94
- Leone M, Proietti Cecchini A, Messina G, Franzini A (2016) Long-term occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache. *Cephalalgia* 2016 (epub ahead)
- Leroux E, Valade D, Taifas I, Vicaut E, Chagnon M, Roos C, Ducros A (2011) Suboccipital steroid injections for transitional treatment of patients with more than two cluster headache attacks per day: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 10: 891–897
- Liang H, Luo B (2012) Occipital neuralgia as a presenting symptom of gastric cancer metastasis. *Cephalalgia* 32: 796
- Lin H, Dodick DW (2005) Tearing without pain after trigeminal root section for cluster headache. *Neurology* 65: 1650–1651
- Lipton RB, Pearlman SH (2010) Transcranial magnetic stimulation in the treatment of migraine. *Neurotherapeutics* 7: 204–212
- Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, Saper JR, Aurora SK, Pearlman SH, Fischell RE, Ruppel PL, Goadsby PJ (2010) Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *Lancet Neurol* 9: 373–380
- Lipton RB, Goadsby PJ, Cady RK, Aurora SK, Grosberg BM, Freitag FG, Silberstein SD, Whiten DM, Jaax KN (2009) PRISM study: occipital nerve stimulation for treatment-refractory migraine [abstract PO47]. *Cephalalgia* 29: 30. doi: <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2009.5335024>
- Lovely TJ, Kotsiakis X, Jannetta PJ (1998) The surgical management of chronic cluster headache. *Headache* 38: 590–594
- Lozano AM, Vanderlinden G, Bachoo R, Rothbart P (1998) Microsurgical C-2 ganglionectomy for chronic intractable occipital pain. *J Neurosurg* 89: 359–365
- Lyons MK, Dodick DW, Evidente VG (2009) Responsiveness of short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing to hypothalamic deep brain stimulation. *J Neurosurg* 110: 279–281
- Lyubashina OA, Sokolov AY, Panteleev SS (2012) Vagal afferent modulation of spinal trigeminal neuronal responses to dural electrical stimulation in rats. *Neuroscience* 222: 29–37
- Magis D, Allena M, Bolla M, De Pasqua V, Remacle JM, Schoenen J (2007) Occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache: a prospective pilot study. *Lancet Neurol* 6: 314–321
- Magis D, Gerardy PY, Remacle JM, Schoenen J (2011) Sustained effectiveness of occipital nerve stimulation in drug-resistant chronic cluster headache. *Headache* 51: 1191–1201
- Magis D, Schoenen J (2012) Advances and challenges in neurostimulation for headaches. *Lancet Neurol* 11: 708–719
- Magis D, Jensen R, Schoenen J (2012) Neurostimulation therapies for primary headache disorders: present and future. *Curr Opin Neurol* 25: 269–276
- Magis D, Sava S, d'Elia TS, Baschi R, Schoenen J (2013) Safety and patients' satisfaction of transcutaneous supraorbital neurostimulation (tSNS) with the Cefaly® device in headache treatment: a survey of 2,313 headache sufferers in the general population. *J Headache Pain* 14: 95. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-14-95>
- Magis D, Gérard P, Schoenen J (2016) Invasive occipital nerve stimulation for refractory chronic cluster headache: what evolution at long-term? Strengths and weaknesses of the method *J Headache Pain* 17: 8
- Magnússon T, Ragnarsson T, Björnsson A (1996) Occipital nerve release in patients with whiplash trauma and occipital neuralgia. *Headache* 36: 32–36
- Malick A, Strassman RM, Burstein R (2000) Trigemino-hypothalamic and reticulohypothalamic tract neurons in the upper cervical spinal cord and caudal medulla of the rat. *J Neurophysiol* 84: 2078–2112
- Manzoni GC, Bono G, Lanfranchi M, Miceli G, Terzano MG, Nappi G (1983) Lithium carbonate in cluster headache: assessment of its short and long-term therapeutic efficacy. *Cephalalgia* 3: 109–114
- Manzoni GC, Miceli G, Granello F, Tassorelli C, Zanferrari C, Cavallini A (1991) Cluster headache—course over ten years in 189 patients. *Cephalalgia* 11: 169–174
- Martelletti P, Jensen RH, Antal A, Arcioni R, Brighina F, de Tommaso M, Franzini A, Fontaine D, Heiland M, Juergens TP, Leone M, Magis D, Paemeleire K, Palmisani S, Paulus W, May A; European Headache Federation (2013) Neuromodulation of chronic headaches: position statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain* 14: 86
- Matharu MS, Bartsch T, Ward N, Frackowiak RS, Weiner R, Goadsby PJ (2004) Central neuromodulation in chronic migraine patients with suboccipital stimulators: a PET study. *Brain* 127: 220–230
- Matharu MS, Boes CJ, Goadsby PJ (2003) Management of trigeminal autonomic cephalgias and hemicrania continua. *Drugs* 63: 1637–1677
- Matharu MS, Good CD, May A, Bahra A, Goadsby PJ (2003) No change in the structure of the brain in migraine: a voxel-based morphometric study. *Eur J Neurol* 10: 53–57

- Mathew NT, Hurt W (1988) Percutaneous radiofrequency trigeminal gangliorhizolysis in intractable cluster headache. *Headache* 28: 328–331
- Mathew PG (2014) A critical evaluation of migraine trigger site deactivation surgery. *Headache* 54: 142–152
- Mauskop A (2005) Vagus nerve stimulation relieves chronic refractory migraine and cluster headaches. *Cephalalgia* 25: 82–86
- May A (2003) Headaches with (ipsilateral) autonomic symptoms. *J Neurol* 250: 1273–1278
- May A (2006) Diagnostik und moderne Therapie der Migräne. Vom kritischen zum zufriedenen Patienten. *Dtsch Arztebl* 103: 944–952
- May A, Bahra A, Büchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ (1998) Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 352: 275–278
- May A, Ashburner J, Büchel C, McGonigle DJ, Friston KJ, Frackowiak RS, Goadsby PJ (1999) Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. *Nat Med* 5: 836–838
- May A, Goadsby PJ (1999) The trigeminovascular system in humans: pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 19: 115–127
- McClelland S 3rd, Tendulkar RD, Barnett GH, Neyman G, Suh JH (2006) Long-term results of radiosurgery for refractory cluster headache. *Neurosurgery* 59: 1258–1562
- McClelland S 3rd, Barnett GH, Neyman G, Suh JH (2007) Repeat trigeminal nerve radiosurgery for refractory cluster headache fails to provide long-term pain relief. *Headache* 47: 298–300
- Meyer JS, Binns PM, Ericsson AD, Vulpe M (1970) Sphenopalatine ganglionectomy for cluster headache. *Arch Otolaryngol* 92: 475–484
- Miller S, Watkins L, Matharu M (2016) Long-term outcomes of occipital nerve stimulation for chronic migraine: a cohort of 53 patients. *J Headache Pain* 17: 68. <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0659-0>
- Miller S, Akram H, Lagrata S, Hariz M, Zrinzo L, Matharu M (2016) Ventral tegmental area deep brain stimulation in refractory short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks. *Brain* 139: 2631–2640
- Mitsikostas DD, Edvinsson L, Jensen RH, Katsarava Z, Lampl C, Negro A, Osipova V, Paemeleire K, Siva A, Valade D, Martelletti P (2014) Refractory chronic cluster headache: a consensus statement on clinical definition from the European Headache Federation. *J Headache Pain* 15: 79
- Mohammad YM, Kothari R, Hughes, Nkrumah M, Fischell S, Robert F, Schweiger J, Ruppel P (2006a) Transcranial magnetic stimulation (TMS) relieves migraine headache. *Headache* 46: 839
- Mohammad YM, Hughes G, Nkrumah M, Fischell S, Fischell R, Ruppel P, Schweiger J (2006b) Self administered transcranial magnetic stimulation (TMS) during aura phase improved and aborts headache. *Headache* 46: 857
- Monstad I, Krabbe A, Miceli G, Prusinski A, Cole J, Pilgrim A, Shevlin P (1995) Preemptive oral treatment with sumatriptan during a cluster period. *Headache* 35: 607–613
- Morgenlander JC, Wilkins RH (1990) Surgical treatment of cluster headache. *J Neurosurg* 72: 866–871
- Moskowitz MA (1988) Cluster headache: evidence for a pathophysiologic focus in the superior pericarotid cavernous sinus plexus. *Headache* 28: 584–586
- Mourouzis C, Saranteas T, Rallis G, Anagnostopoulou S, Teseromatis C (2005) Occipital neuralgia secondary to respiratory tract infection. *J Orofac Pain* 19: 261–264
- Mueller OM, Gaul C, Katsarava Z, Diener HC, Sure U, Gasser T (2011) Occipital nerve stimulation for the treatment of chronic cluster headache – lessons learned from 18 months experience. *Cent Eur Neurosurg* 72: 84–89
- Narouze S, Kapural L, Casanova J, Mekhail N (2009) Sphenopalatine ganglion radiofrequency ablation for the management of chronic cluster headache. *Headache* 49: 571–577
- Nesbitt AD, Marin JC, Tompkins E, Ruttledge MH, Goadsby PJ (2015) Initial use of a novel noninvasive vagus nerve stimulator for cluster headache treatment. *Neurology* 84: 1249–1253
- Nilsson Remahl AI, Ansjön R, Lind F, Waldenlind E (2002) Hyperbaric oxygen treatment of active cluster headache: a doubleblind placebo-controlled cross-over study. *Cephalalgia* 22: 730–739
- Nörenberg E, Winkel Müller W (2001) Die epifasziale Elektrostimulation des N. occipitalis bei therapierefraktärer Okzipitalisneuralgie. *Schmerz* 15: 197–199
- Oh MY, Ortega J, Bellotte JB, Whiting DM, Alo K (2004) Peripheral nerve stimulation for the treatment of occipital neuralgia and transformed migraine using a c1-2-3 subcutaneous paddle style electrode: a technical report. *Neuromodulation* 7: 103–112
- Onofrio BM, Campbell JK (1986) Surgical treatment of chronic cluster headache. *Mayo Clin Proc* 61: 537–544
- Oshinsky ML, Murphy AL, Hekierski H Jr, Cooper M, Simon BJ (2014) Noninvasive vagus nerve stimulation as treatment for trigeminal allodynia. *Pain* 155: 1037–1042
- Owen SL, Green AL, Davies P, Stein JF, Aziz TZ, Behrens T, Voets NL, Johansen-Berg H (2007) Connectivity of an effective hypothalamic surgical target for cluster headache. *J Clin Neurosci* 14: 955–960
- Palmisani S, Al-Kaisy A, Arcioni R, Smith T, Negro A, Lambru G, Bandikatla V, Carson E, Martelletti P (2013) A six year retrospective review of occipital nerve stimulation practice—controversies and challenges of an emerging technique for treating refractory headache syndromes. *J Headache Pain* 14: 67
- Pfadenhauer K, Weber H (2003) Giant cell arteritis of the occipital arteries—a prospective color coded duplex sonography study in 78 patients. *J Neurol* 250: 844–849
- Piacentino M, D'Andrea G, Perini F, Volpin L (2014) Drug-resistant cluster headache: long-term evaluation of pain control by posterior hypothalamic deep-brain stimulation. *World Neurosurg* 81: 442.e11–115
- Picaza JA, Hunter SE, Cannon BW (1977/1978) Pain suppression by peripheral nerve stimulation. Chronic effects of implanted devices. *Appl Neurophysiol* 40: 223–234
- Pieper DR, Dickerson J, Hassenbusch SJ (2000) Percutaneous retrogasserian glycerol rhizolysis for treatment

- of chronic intractable cluster headaches: long-term results. *Neurosurgery* 46: 363–370
- Pikus HJ, Phillips JM (1996) Outcome of surgical decompression of the second cervical root for cervicogenic headache. *Neurosurgery* 39: 63–70
- Piquet M, Balestra C, Sava SL, Schoenen JE (2011) Supraorbital transcutaneous neurostimulation has sedative effects in healthy subjects. *BMC Neurol* 11: 135. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-135>
- Pisapia JM, Bhowmick DA, Farber RE, Zager EL (2012) Salvage C2 ganglionectomy after C2 nerve root decompression provides similar pain relief as a single surgical procedure for intractable occipital neuralgia. *World Neurosurg* 77: 362–369
- Plazier M, Van Camp T, Mevnosky T, Ost J, DeRidder D, Van-neste S (2016) A simple technique for surgical placement of occipital nerve stimulators without anchoring the lead. *J Neurol Surg A* 77: 441–446
- Pitteltkow TP, Pagani-Estevéz GL, Landry B, Pingree MJ, Eldrige JS (2016) Occipital Neuromodulation: A Surgical Technique with Reduced Complications. *Pain Physician* 19: E1005–1012
- Poletti CE (1983) Proposed operation for occipital neuralgia: C-2 and C-3 root decompression. Case report. *Neurosurgery* 12: 221–224
- Poletti CE, Sweet WH (1990) Entrapment of the C2 root and ganglion by the atlanto-epistrophic ligament: clinical syndrome and surgical anatomy. *Neurosurgery* 27: 288–291
- Pollock BE, Kondziolka D (1997) Stereotactic radiosurgical treatment of sphenopalatine neuralgia. Case report. *J Neurosurg* 87: 450–453
- Popeney CA, Aló KM (2003) Peripheral neurostimulation for the treatment of chronic, disabling transformed migraine. *Headache* 43: 369–375
- Prusinski A, Kozubski W, Szulc-Kuberska J (1987) Steroid treatment in the interruption of clusters in cluster headache patients. *Cephalalgia* 7(suppl 6): 332–333
- Rasche D, Foethke D, Gliemroth J, Tronnier VM (2006) Tiefenhirnstimulation im posterioren Hypothalamus zur Behandlung des chronischen Clusterkopfschmerzes. *Schmerz* 20: 439–444
- Rasche D, Klase D, Tronnier VM (2008) Neuromodulation bei Clusterkopfschmerz. Klinische Verlaufsbeobachtung nach Tiefenhirnstimulation im posterioren Hypothalamus zur Behandlung des chronischen Clusterkopfschmerzes, Fallbericht – Teil II. *Schmerz* 22 Suppl 1: 37–40
- Reed KL, Black SB, Banta CJ 2nd, Will KR (2010) Combined occipital and supraorbital neurostimulation for the treatment of chronic migraine headaches: initial experience. *Cephalalgia* 30: 260–271
- Roberge C, Bouchard JP, Simard D, Gagné R (1992) Cluster headache in twins. *Neurology* 42: 1255–1256
- Robin AM, Pabaney AH, Mitsias PD, Schwab JM (2015) Further evidence for a pain pathway involving the cingulate gyrus: a case of chronic cluster headache cured by glioblastoma. *Stereotact Funct Neurosurg* 93: 194–198
- Robbins MS, Starling AJ, Pringsheim TM, Becker WJ, Schwedt TJ (2016) Treatment of Cluster Headache: The American Headache Society Evidence-Based Guidelines. *Headache* 56: 1093–1106
- Robbins L (1995) Intranasal lidocaine for cluster headache. *Headache* 35: 83–84
- Robbins L (2001) Botulinum toxin A (Botox) for cluster headache: 6 cases. *Cephalalgia* 21: 492–503
- Rocca MA, Ceccarelli A, Falini A, Colombo B, Tortorella P, Bernasconi L, Comi G, Scotti G, Filippi M (2006) Brain gray matter changes in migraine patients with T2-visible lesions: a 3-T MRI study. *Stroke* 37: 1765–1770
- Rocca MA, Pagani E, Colombo B, Tortorella P, Falini A, Comi G, Filippi M (2008) Selective diffusion changes of the visual pathways in patients with migraine: a 3-T tractography study. *Cephalalgia* 28: 1061–1068
- Rodrigo-Royo MD, Azcona JM, Quero J, Lorente MC, Acín P, Azcona J (2005) Peripheral neurostimulation in the management of cervicogenic headache: four case reports. *Neuromodulation* 8: 241–248
- Rozen TD (2004) High oxygen flow rates for cluster headache. *Neurology* 63: 593
- Ruggiero DA, Underwood MD, Mann JJ, Anwar M, Arango V (2000) The human nucleus of the solitary tract: visceral pathways revealed with an "in vitro" postmortem tracing method. *J Auton Nerv Syst* 79: 181–190
- Russell MB (2004) Epidemiology and genetics of cluster headache. *Lancet Neurol* 3: 279–283
- Russell MB, Andersson PG, Iselius L (1996) Cluster headache is an inherited disorder in some families. *Headache* 36: 608–612
- Russo A, Tessitore A, Conte F, Marcuccio L, Giordano A, Tedeschi G (2015) Transcutaneous supraorbital neurostimulation in "de novo" patients with migraine without aura: the first Italian experience. *J Head Pain* 16: 69. <https://doi.org/10.1186/s10194-015-0551-3>
- Sachs E Jr (1968) The role of the nervus intermedius in facial neuralgia. Report of four cases with observations on the pathways for taste, lacrimation, and pain in the face. *J Neurosurg* 28: 54–60
- Sachs E Jr (1969) Further observations on surgery of the nervus intermedius. *Headache* 9: 159–161
- Sadler RM, Purdy RA, Rahey S (2002) Vagal nerve stimulation aborts migraine in patient with intractable epilepsy. *Cephalalgia* 22: 482–484
- Sanders M, Zuurmond WW (1997) Efficacy of sphenopalatine ganglion blockade in 66 patients suffering from cluster headache: a 12- to 70-month follow-up evaluation. *J Neurosurg* 87: 876–880
- Sani S, Shimamoto S, Turner RS, Levesque N, Starr PA (2009) Microelectrode recording in the posterior hypothalamic region in humans. *Neurosurgery* 64(3 Suppl): ons161–167
- Sano K, Mayanagi Y, Sekino H, Ogashiwa M, Ishijima, B (1970) Results of stimulation and destruction of the posterior hypothalamus in man. *J Neurosurg* 33: 689–707
- Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD, McCarville S, Sun M, Goadsby PJ, ONSTIM Investigators (2011) Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia* 31: 271–285
- Schmidt-Wilcke T, Gänssbauer S, Neuner T, Bogdahn U, May A (2008) Subtle grey matter changes between migraine patients and healthy controls. *Cephalalgia* 28: 1–4
- Schnabel A, Bennet M, Schuster F, Roewer N, Kranke P (2008) Hyper- or normobaric oxygen therapy to treat

- migraine and cluster headache pain. *Cochrane review*. *Schmerz* 22: 134–136
- Schoenen J, Di Clemente L, Vandenheede M, Fumal A, De Pasqua V, Mouchamps M, Remacle JM, de Noordhout AM (2005) Hypothalamic stimulation in chronic cluster headache: a pilot study of efficacy and mode of action. *Brain* 128: 940–947
- Schoenen J, Jensen RH, Lantéri-Minet M, Láinez MJ, Gaul C, Goodman AM, Caparso A, May A (2013) Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. Pathway CH-1: a randomized, sham-controlled study. *Cephalalgia* 33: 816–830
- Schoenen J, Vandersmissen B, Jeanette S, Herroelen L, Vandenheede M, Gérard P, Magis D (2013) Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: a randomized controlled trial. *Neurology* 80: 697–704
- Schuh-Hofer S, Reuter U, Kinze S, Einhüpl KM, Arnold G (2002) Treatment of acute cluster headache with 20 mg sumatriptan nasal spray – an open pilot study. *J Neurol* 249: 94–99
- Schwedt TJ, Dodick DW, Hentz J, Trentman TL, Zimmerman RS (2007) Occipital nerve stimulation for chronic headache—long-term safety and efficacy. *Cephalalgia* 27: 153–157
- Scott M (1968) Occipital neuralgia. *Penn Med* 71: 85–88
- Seijo F, Saiz A, Lozano B, Santamarta E, Alvarez-Vega M, Seijo E, Fernández de León R, Fernández-González F, Pascual J (2011) Neuromodulation of the posterolateral hypothalamus for the treatment of chronic refractory cluster headache: Experience in five patients with a modified anatomical target. *Cephalalgia* 31: 1634–1641
- Serra G, Marchioretto (2012) Occipital nerve stimulation for chronic migraine: A randomized trial. *Pain Physician* 15: 245–253
- Sharma RR, Devadas RV, Pawar SJ, Lad SD, Mahapatra AK (2005) Current status of peripheral neurectomy for occipital neuralgia. *Neurosurg Q* 15: 232–238
- Sicuteri F (1959) Prophylactic and therapeutic properties of 1- methyl-lysergic acid butanolamide in migraine. *Int Arch Allergy* 15: 300–307
- Siefferman J, Khelemsky Y (2015) Occipital Neuralgia after Hair Transplantation and Its Treatment. *Case Rep Neurol Med*. 2015: 428413. Published online 2015 Jan 26. doi: 0.1155/2015/428413
- Sierra-Hidalgo F, Ruíz J, Morales-Cartagena A, Martínez-Salio A, Serna Jde L, Hernández-Gallego J (2011) Infiltrative cervical lesions causing symptomatic occipital neuralgia. *Cephalalgia*. 31: 1493–1496
- Silberstein SD, Da Silva AN, Calhoun AH, Grosberg BM, Lip-ton RB, Cady RK, Dorlas S, Simmons KA, Mullin C, Liebler EJ, Goadsby PJ, Saper JR (2014) EVENT Study Group. Non-invasive Vagus Nerve stimulation for chronic migraine prevention in a prospective, randomized sham-controlled pilot study (the EVENT study): report from the double-blind phase. *Headache* 54: 1426
- Silberstein SD, Dodick DW, Saper J, Huh B, Slavin KV, Sharan A, Reed K, Narouze S, Mogilner A, Goldstein J, Trentman T, Vaisman J, Ordia J, Weber P, Deer T, Levy R, Diaz RL, Washburn SN, Mekhail N (2012) Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: Results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. *Cephalalgia* 32: 1165–1179
- Shank RP, Gardocki JF, Streeter AJ, Maryanoff BE (2000) An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia* 41(suppl 1): S3–S9
- Sjaastad O, Bakketeig LS (2003) Cluster headache prevalence. Vaga study of headache epidemiology. *Cephalalgia* 23: 528–533
- Sjaastad O, Fredriksen TA, Stolt-Nielsen A (1986) Cervicogenic headache, C2 rhizopathy, and occipital neuralgia: a connection? *Cephalalgia* 6: 189–195
- Sjaastad O, Shen JM, Stovner LJ, Elsäas T (1993) Cluster headache in identical twins. *Headache* 33: 214–217
- Slavin KV, Nersesyan H, Wess C (2006) Peripheral neurostimulation for treatment of intractable occipital neuralgia. *Neurosurgery* 58: 112–119
- Slotty PJ, Bara G, Vesper J (2015) The surgical technique of occipital nerve stimulation. *Acta Neurochir* 157: 105–108
- Sluder G (1908) The role of the sphenopalatine (or Meckle's) ganglion in nasal headaches. *New York Med J* 989–990
- Solomon S, Apfelbaum RI (1986) Surgical decompression of the facial nerve in the treatment of chronic cluster headache. *Arch Neurol* 43: 479–482
- Solomon S, Apfelbaum RI, Guglielmo KM (1985) The cluster-tic syndrome and its surgical therapy. *Cephalalgia* 5: 83–89
- Sostak P, Krause P, Forderreuther S, Reinisch V, Straube A (2007) Botulinum toxin type-A therapy in cluster headache: an open study. *J Headache Pain* 8: 236–241
- Sprenger T, Boecker H, Tolle TR, Bussone G, May A, Leone M (2004) Specific hypothalamic activation during a spontaneous cluster headache attack. *Neurology* 62: 516–517
- Stankewitz A, Aderjan D, Eippert F, May A (2011) Trigeminal nociceptive transmission in migraineurs predicts migraine attacks. *J Neurosci* 31: 1937–1943
- Star MJ, Curd JG, Thorne RP (1992) Atlantoaxial lateral mass osteoarthritis. A frequently overlooked cause of severe occipitocervical pain. *Spine* 17(6 Suppl): S71–76
- Starr PA, Barbaro NM, Raskin NH, Ostrem JL (2007) Chronic stimulation of the posterior hypothalamic region for cluster headache: technique and 1-year results in four patients. *J Neurosurg* 106: 999–1005
- Stechison MT, Mullin BB (1994) Surgical treatment of greater occipital neuralgia: an appraisal of strategies. *Acta Neurochir* 131: 236–240
- Steiner TJ, Hering R, Couturier EG, Davies PT, Whitmarsh TE (1997) Double-blind placebo-controlled trial of lithium in episodic cluster headache. *Cephalalgia* 17: 673–675
- Storer RJ, Goadsby PJ (2004) Topiramate inhibits trigemino-vascular neurons in the cat. *Cephalalgia* 24: 1049–1056
- Stowell A (1970) Physiologic mechanisms and treatment of histaminic or petrosal neuralgia. *Headache* 9: 187–194
- Strahle J, Sagher O (2014) Deep brain stimulation of the posterior hypothalamus for cluster headache—how high should the threshold be? *World Neurosurg* 81: 306–308
- Straube A, Ellrich J, Eren O, Blum B, Ruscheweyh R (2015) Treatment of chronic migraine with transcutaneous stimulation of the auricular branch of the vagal nerve

- (auricular t-VNS): a randomized, monocentric clinical trial. *J Headache Pain* 16: 543. <https://doi.org/10.1186/s10194-015-0543-3>
- Svensson DA, Larsson B, Waldenlind E, Pedersen NL (2003) Shared rearing environment in migraine: results from twins reared apart and twins reared together. *Headache* 43: 235–244
- Sweet JA, Mitchell LS, Narouze S, Sharan AD, Falowski SM, Schwab JM, Machado A, Rosenow JM, Petersen EA, Hayek SM, Arle JE, Pilitis JG (2015) Occipital Nerve Stimulation for the Treatment of Patients With Medically Refractory Occipital Neuralgia: Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline. *Neurosurgery* 77: 332–341
- Taha JM, Tew JM Jr (1995) Long-term results of radiofrequency rhizotomy in the treatment of cluster headache. *Headache* 35: 193–196
- Tancredi A, Caputi F (2004) Greater occipital neuralgia and arthrosis of C1-2 lateral joint. *Eur J Neurol* 11: 573–574
- Taylor M, Silva S, Cottrell C (2008) Botulinum toxin type-A (BOTOX) in the treatment of occipital neuralgia: a pilot study. *Headache* 48: 1476–1481
- Teepker M, Hötzel J, Timmesfeld N, Reis J, Mylius V, Haag A, Oertel WH, Rosenow F, Schepelmann K (2010) Low-frequency rTMS of the vertex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia* 30: 137–144
- Tfelt-Hansen P, Tfelt-Hansen J (2008) Verapamil for cluster headache. *Clinical pharmacology and possible mode of action. Headache* 49:117–125
- The Sumatriptan Cluster Headache Study Group (1991) Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. *N Engl J Med* 325: 322–326
- Torelli P, Beghi E, Manzoni GC (2005) Cluster headache prevalence in the Italian general population. *Neurology* 64: 469–474
- Trentman TL, Zimmerman RS (2008) Occipital nerve stimulation: Technical and surgical aspects of implantation. *Headache* 48: 319–327
- Trentman TL, Mueller JT, Shah DM, Zimmerman RS, Noble BM (2010) Occipital nerve stimulator lead pathway length changes with volunteer movement: an in vitro study. *Pain Pract* 10: 42–48
- Trentman TL, Zimmerman RS, Dodick DW (2011) Occipital nerve stimulation: Technical and surgical aspects of implantation. In: Slavin KV (Hrsg) *Peripheral Nerve Stimulation*. *Prog Neurol Surg* 24: 96–108
- Tronnier V, Rasche D (2010) Subkutane periphere Stimulation des N.occipitalis major zur Behandlung chronischer Kopfschmerzsyndrome. *Schmerz* 24: 441–448
- Trowbridge WV, French JD, Bayless AE (1953) Greater superficial petrosal neurectomy for orbitofacial pain; preliminary report. *Neurology* 3: 707–713
- Truini A, Barbanti P, Galeotti F, Leandri M, Cruccu G (2006) Trigeminal sensory pathway function in patients with SUNCT. *Clin Neurophysiol* 117: 1821–1825
- Tsui JK, Eisen A, Stoessl AJ, Calne S, Calne DB (1986) Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Lancet* 2: 245–247
- Vadokas V, Lotzmann KU (1995) Funktionelle Störungen des kranio-mandibulären Systems und der Halswirbelsäule als differentialdiagnostisches Problem der Trigeminusneuralgie. *Schmerz* 9: 29–33
- Valfrè W, Rainero I, Bergui M, Pinessi L (2008) Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. *Headache* 48: 109–117
- Van den Pol AN (1991) The suprachiasmatic nucleus: morphological and cytochemical substrates for cellular interaction. In: *Suprachiasmatic Nucleus: The Mind's clock*. Klein DC, Moore RY, Reppert SM (Hrsg) Oxford University Press, New York, S. 17–50
- Vanelderen P, Rouwette T, De Vooght P, Puylaert M, Heylen R, Vissers K, Van Zundert J (2010) Pulsed radiofrequency for the treatment of occipital neuralgia: a prospective study with 6 months of follow-up. *Reg Anesth Pain Med* 35: 148–151
- Van Vliet JA, Bahra A, Martin V, Ramadan N, Aurora SK, Mathew NT, Ferrari MD, Goadsby PJ (2003) Intranasal sumatriptan in cluster headache: randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 60: 630–633
- Waldenlind E, Gustafsson SA, Ekblom K, Wetterberg L (1987) Circadian secretion of cortisol and melatonin in cluster headache during active cluster periods and remission. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50: 207–213
- Waldenlind E, Ekblom K, Wetterberg L, Fanciullacci M, Marabini S, Scuteri F, Polleri A, Murialdo G, Filippi U (1994) Lowered circannual urinary melatonin concentrations in episodic cluster headache. *Cephalalgia* 14: 199–204
- Watson CP, Morley TP, Richardson JC, Schutz H, Tasker RR (1983) The surgical treatment of chronic cluster headache. *Headache* 23: 289–295
- Weiller C, May A, Limmroth V, Jüptner M, Kaube H, Schayck RV, Coenen HH, Diener HC (1995) Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1: 658–660
- Weiner RL, Reed KL (1999) Peripheral neurostimulation for control of intractable occipital neuralgia. *Neuromodulation* 2: 217–221
- Wheeler SD, Carrasana EJ (1999) Topiramate-treated cluster headache. *Neurology* 53: 234–236
- Wolter T, Kaube H, Mohadjer M (2008) High cervical epidural neurostimulation for cluster headache: case report and review of the literature. *Cephalalgia* 28: 1091–1094
- Wolter T, Kiemen A, Kaube H (2011) High cervical spinal cord stimulation for chronic cluster headache. *Cephalalgia* 31: 1170–1180
- Yarnitsky D, Volokh L, Ironi A, Weller B, Shor M, Shifrin A, Granovsky Y (2017) Nonpainful remote electrical stimulation alleviates episodic migraine pain. *Neurology* 88: 1250–1255

Schmerzsyndrome

7.1 Karzinomschmerzen – 269

- 7.1.1 Medikamentöse Therapie – 269
- 7.1.2 Neuroläsionelle Verfahren – 270
- 7.1.3 Offene Rhizotomie – 270
- 7.1.4 Chordotomie – 271
- 7.1.5 Intrathekale und intraventikuläre Medikamentengabe – 271
- 7.1.6 Radiochirurgische Schmerztherapie – 274
- 7.1.7 Neurostimulation – epidurale Rückenmarkstimulation – 274

7.2 Schmerzen bei postzosterischer Neuralgie (PZN) – 276

- 7.2.1 Einleitung – 276
- 7.2.2 Epidemiologie – 276
- 7.2.3 Pathophysiologie – 277
- 7.2.4 Therapie – 279

7.3 Schmerzen bei Querschnittssyndromen – 285

- 7.3.1 Einleitung – 285
- 7.3.2 Therapie – 287

7.4 Schmerzhaftes Polyneuropathien – 290

7.5 Diabetische Polyneuropathie (DPN) – 291

- 7.5.1 Diagnostik – 291
- 7.5.2 Therapie – 292

7.6 Failed-back-surgery-Syndrom (FBSS)/chronischer Rücken-Beinschmerz – 294

- 7.6.1 Einführung und Definitionen – 294
- 7.6.2 Epidemiologie und Kosten – 296
- 7.6.3 Anamnese – 297
- 7.6.4 Klinische Untersuchung – 297
- 7.6.5 Bildgebung – 297
- 7.6.6 Diagnostische Blockaden – 298

7.6.7 Ursachen für einen postoperativen chronischen Rücken-Beinschmerz – 298

7.6.8 Therapie – 300

7.7 Thalamisches Schmerzsyndrom – Central post-stroke pain (CPSP) – 305

7.7.1 Pathophysiologische Konzepte – 307

7.7.2 Diagnostik – 307

7.7.3 Therapie – 308

7.8 Phantomschmerz – 311

7.8.1 Definition und Symptomatik – 311

7.8.2 Epidemiologie – 311

7.8.3 Therapie – 312

Literatur – 315

7.1 Karzinomschmerzen

Nahezu die Hälfte der Patienten mit einem Karzinom leidet an Schmerzen. Im Endstadium vieler Tumorerkrankungen sogar 75 % der Patienten (Bennett et al. 2012, Fields 1995, Van den Beuken-van Everdingen et al. 2007). Hierbei kann es sich um tumorbedingte, überwiegend nozizeptive Schmerzen (z. B. bei Knochenmetastasen), viszerale Schmerzen oder neuropathische Schmerzen (Nervenkompression, Plexusinfiltration) handeln. In einer Übersichtsarbeit werden die Häufigkeiten bei mehr als 11.000 Patienten wie folgt angegeben (Bennett et al. 2012):

- Nozizeptiv 59,4 %
- Neuropathisch 19 %
- Gemischt (nozizeptiv-neuropathisch) 20,1 %

Betrachtet man die Ätiologie von neuropathischen Schmerzen bei Karzinompatienten (n=1674) waren 64 % durch das Malignom direkt bedingt, 20,3 % durch die Therapie bedingt und 10,2 % unabhängig vom Krebsleiden.

Gerade durch die erfolgreiche Behandlung vieler Tumorerkrankungen und das bessere Überleben treten heutzutage jedoch häufiger Tumorthherapie-bedingte Schmerzen auf, wie zum Beispiel Chemotherapie-induzierte Polyneuropathien oder Strahlentherapie-induzierte Plexusneuropathien. Im angelsächsischen Sprachgebrauch spricht man von „Persistent postsurgical pain (PSP)“ (Werner und Kongsgaard 2014), „Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN)“ oder „Radiation-toxicity-associated pain“. Seltene Formen sind Graft-versus-host-disease-induzierte Polyneuropathien oder Aromatase-inhibitor-induzierte Arthralgien (Niravath 2013). Man geht heute von 14,5 Mio. Krebsüberlebenden in den USA aus, die Anzahl wird bis 2024 auf 19 Mio. steigen; in Großbritannien sollen es 2030 ca. 3 Mio. sein. Für Deutschland werden die aktuellen Zahlen auf ca. 3,5 Mio. geschätzt (Maddams et al. 2012).

Die Inzidenz postchirurgischer Schmerzen hängt vom jeweiligen Eingriff ab (Cregg et al. 2013; ■ Tab. 7.1).

Häufig haben diese Schmerzen einen neuropathischen Charakter mit den entsprechenden Plus- und Minussymptomen (Haroutiunian et al. 2013). Risikofaktoren für die Entwicklung postchirurgischer Schmerzen konnten sowohl

eingriffsspezifisch und als auch patientenspezifisch evaluiert werden:

- Starkes Gewebetrauma, Anlage von Wunddrainagen (Peng et al. 2014)
- Durchtrennung oder starke Retraktion von Nerven (Kehlet et al. 2006)
- Operationsdauer über 3 h
- Akute starke postoperative Schmerzen über 3–4 Tage (Peng et al. 2014)
- Intensität und Dauer präoperativer Schmerzen (Bruce et al. 2012)
- Weibliches Geschlecht und jüngerer Alter (Liu et al. 2012)

Eine weitere wesentliche Ursache für Tumorthherapie-bedingte Schmerzen ist die Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie. Die Prävalenz beträgt 68 % 1 Monat nach der Therapie und 60 % 3 Monate nach der Chemotherapie (Seretny et al. 2014). Neben vorbestehenden Nervenschäden spielt die Wahl des Chemotherapeutikums und die kumulative toxische Wirkung eine wesentliche Rolle (Park et al. 2013). Klinisch äußern sich diese Neuropathien wie andere auch mit neuropathischen Schmerzen und Strumpf- bzw. Handschuh-artiger Hypästhesie (Verstappen et al. 2003; Wolf et al. 2008). Wichtig ist die Kenntnis, dass Cis-Platin und Bortezomib ebenfalls zu autonomen Störungen führen können (van den Bent 2005).

Strahlungsbedingte Schmerzen sind vor allen Dingen bekannt nach Eingriffen mit postoperativer Bestrahlung bei Kolon- und Rektumkarzinomen und Urogenitaltumoren. Bedingt durch eine Schädigung des Dünndarms entstehen in 10–15 % chronisch abdominelle Schmerzen mit einer starken Einschränkung der Lebensqualität. Strahlenbedingte Spätschäden sind nach Radiotherapie in der Gegend des Plexus brachialis (Mammakarzinom, Hals-Nasen-Ohren-Tumore) bekannt (Chen et al. 2012). Sie können auch Jahrzehnte später auftreten (Johansson 2006).

7.1.1 Medikamentöse Therapie

Obwohl die medikamentöse Therapie entsprechend den WHO-Kriterien heute Standard in der Behandlung von Tumorschmerzen ist, wird durchaus diskutiert, ob die Stufe 2 mit schwach wirksamen Opioiden notwendig ist oder ob nicht sofort zu niedrig dosierten (WHO-III-) Opiaten (z. B. Morphin oder Oxycodon gegriffen

Tab. 7.1 Inzidenz postoperativer Schmerzen bei unterschiedlichen chirurgischen Eingriffen. Mod. nach Cregg et al. 2013

Chirurgischer Eingriff	Inzidenz von postoperativen Schmerzen (PSP)	Inzidenz von schweren postoperativen Schmerzen
Mammachirurgie	>50 %	10–15 %
Thorakotomie	30–50 %	3–16 %
Amputation	30–85 %	5–10 %
Leistenoperation	20–60 %	10–25 %
Herzchirurgie	30–55 %	5–10 %

werden sollte (Maltoni et al. 2005; Portenoy 2011). Auf der anderen Seite leiden 14 % der Patienten trotz adäquater Therapie gemäß den WHO-Kriterien noch an Schmerzen, 25 % der Patienten leiden an Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie (Christo 2008; Zech et al. 1995), sodass zu der ursprünglich 3-stufigen Skala als vierte Stufe die interventionellen (neuraxialen und neurolytischen) Therapien hinzugekommen sind (WHO 1990).

Andererseits ist auch der Nutzen von Nicht-Opioid-Analgetika belegt. In einer Übersichtsarbeit wurden evidenzbasierte Empfehlungen zur Gabe von Metamizol bei Tumorschmerzen herausgegeben (Gärtner et al. 2017). In randomisierten Studien konnte die Gabe von Metamizol die Schmerzen signifikant besser reduzieren als Placebo und dies bereits in einer Dosis von 1,5–2 g täglich. Höhere Dosen (3×2 g) waren noch effektiver und vergleichbar mit der Einnahme von 60 mg Morphin!

Die Therapie Tumorthherapie-induzierter neuropathischer Schmerzen sollte sich an den Leitlinien zur Therapie neuropathischer Schmerzen orientieren (Finnerup et al. 2015). Präemptive Maßnahmen, um den postchirurgischen Schmerz zu vermeiden waren nicht wirklich erfolgreich. Die präoperative Gabe von Gabapentin oder trizyklischen Antidepressiva scheint zwar effektiv zu sein, verursachte aber postoperativ Probleme mit einer vermehrten Sedierung der Patienten (Clarke et al. 2012; Mishriky et al. 2015). Auch präoperative Blockaden zeigten bei lediglich einem von 4–5 Patienten einen Behandlungsvorteil (Andreae und Andreae 2013; Humble et al. 2015).

Zur Therapie Chemotherapie-induzierter Polyneuropathien liegt nur eine kontrollierte randomisierte Studie vor, die eine Reduktion von 1,06 (im Vergleich 0,34 bei Placebo) auf der VAS

nach Einnahme von Duloxetin beschrieb (Smith et al. 2013). Topische Substanzen (Capsaicin und Lidocain) können versucht werden. Neuerdings wurde eine Menthol-Creme erfolgreich getestet (Fallon et al. 2015).

7.1.2 Neuroläsionelle Verfahren

Es stellt sich die Frage, ob neuroläsionelle Verfahren bei der Therapie Malignom-assoziiierter Schmerzen noch indiziert und zeitgemäß sind. Nach Ansicht des Autors muss man die Lebenserwartung (soweit das möglich ist), die Lebensqualität unter den möglichen Therapieoptionen (z. B. hochdosierte systemische Opiatgabe versus deutliche Reduktion dieser Medikation nach schmerzchirurgischem Eingriff) und das Risiko bzw. die physische und psychische Belastung eines interventionellen Eingriffs sorgfältig abwägen und mit dem Patienten und den Angehörigen besprechen.

7.1.3 Offene Rhizotomie

Für diesen Eingriff, der nur segmental Schmerzen ausschalten kann, besteht keine Indikation mehr. Im Bereich der Extremitäten kann er nur bei bereits eingetretenem Funktionsverlust ausgeführt werden. Im Thorakalbereich muss er in der Regel über mehrere Segmente ausgeführt werden, was ein deutliches operatives Trauma bedeutet. In der Serie von Barrash und Leavens (1973) mit 71 Patienten und multiplen intraduralen Rhizotomien (z. B. D2–D8 bei Lungenkarzinom oder C3–D3 bei Plexustumor) waren 40 Patienten schmerzfrei und 10 zeigten eine deutliche Schmerzreduktion bis zum Tode nach durchschnittlich 10,5 Monaten.

5 Patienten überlebten 3 Jahre. 17 Patienten erhielten zusätzliche Operationen (Chordotomien, Cingulotomien, Leukotomien). 5 Patienten verstarben postoperativ (Pneumonie, Meningitis nach Liquorfistel, 2 Herzinfarkte, rupturiertes Divertikulum). 5 Patienten erlitten eine Liquorfistel, von diesen mussten 3 operativ revidiert werden.

7.1.4 Chordotomie

Die perkutane Chordotomie stellt in erfahrenen Händen bei geeigneter Indikation (unilateraler Schmerz unterhalb C4) einen risikoarmen und für den Patienten wenig belastenden Eingriff dar (Durchführung in Analgosedierung). Leider wird er kaum noch durchgeführt, sodass die neurochirurgische Expertise zunehmend schwindet. Stuart und Cramond (1993) berichten von 273 Patienten, die sie chordotomiert haben (unter 4000 zugewiesenen Patienten mit Malignom-bedingten Schmerzen). Sie berichten von 89 % der Patienten mit zufriedenstellender Schmerzreduktion und sehen v. a. bei Patienten mit Lungenkarzinom und Pleuramesotheliomen eine gute Indikation.

7.1.5 Intrathekale und intraventikuläre Medikamentengabe

Die rückenmarksnahe Verabreichung von Arzneimitteln stellt eine Alternative zur systemischen Therapie bei Tumorschmerzen dar. Durch das Einbringen des Pharmakons in die Nähe der Rezeptoren kann die Dosis deutlich reduziert werden und die Nebenwirkungen, die bei systemischer Gabe entstehen, können häufig umgangen werden. Seit der Entdeckung der Opioidrezeptoren (Pert und Snyder 1973) und ihrer Liganden (Hughes et al. 1975) sowie dem Wirksamkeitsnachweis im Tierexperiment (Yaksh und Rudy 1976) wurden schon bald die ersten epiduralen und intrathekalen Gaben bei Karzinompatienten erprobt (Wang et al. 1979; Behar et al. 1979). Die epidurale Gabe wird heute seltener angewandt, da diese lediglich im Bereich weniger Segmente wirkt. Die Analgesie wird eher über die Nervenwurzeln vermittelt, da nur wenig der analgetischen Substanz die Dura überwindet. Die erforderlichen Dosen sind um den Faktor 10 höher. Das Nebenwirkungsprofil jedoch geringer, sodass eine epidu-

rale Gabe im Endstadium einer Tumorerkrankung indiziert sein kann (Christo und Mazlomdoost 2008).

Hogan et al. (1991) therapierte 16 Patienten mit epiduralem Morphin, nachdem die systemische Therapie nicht mehr ausreichte. 6 Patienten profitierten von der alleinigen epiduralen Morphingabe, 10 Patienten benötigten ein Morphin/Bupivacain-Gemisch. Smitt et al. (1998) behandelten 91 Patienten mit therapierefraktären Schmerzen über einen 3-Jahres-Zeitraum. 76 % der Patienten mit nozizeptiven Schmerzen und 33 % mit neuropathischen Schmerzen profitierten von der Therapie, allerdings auf Kosten von erheblichen, meist Katheter-bedingten und infektiösen Nebenwirkungen (inklusive 11 epiduralen Abszessen).

Allerdings lassen sich 90 % der tumorbedingten Schmerzen mit Analgetika erfolgreich behandeln (Grond et al. 1996, Fields 1995). Von den verbleibenden 10 % profitieren wiederum mehr als 50–90 % von der intrathekalen spinalen Medikamentengabe mit Opiaten, Ziconotiden oder Medikamentenkombinationen (Brüel und Burton 2016; Zheng et al. 2017).

Intrathekale Opiode bei Malignomschmerzen

Die Implantation von gasgetriebenen Pumpen mit der Möglichkeit der perkutanen Programmierbarkeit oder mit konstantem Flow, bei denen eine Erhöhung der Dosis durch eine veränderte Konzentration des Medikaments im Lumen der Pumpe bestimmt wird, ist dann indiziert, wenn die systemische Therapie mit Opioiden unzureichend oder durch systemische Nebenwirkungen begrenzt ist (Obstipation, Harnverhalt, Sedierung u. a.). Wegen der raschen und unkomplizierten Dosisanpassung sind programmierbare Pumpen bei Karzinomschmerzen aufgrund der Dynamik der Schmerzsymptomatik zu bevorzugen, auch wenn sie teurer sind. Dadurch, dass die Systeme komplett implantierbar sind, gewinnt der Patient wieder an Mobilität und Lebensqualität. Manche Autoren fordern auch bei Karzinomschmerzen eine Testphase (Van Dongen et al. 1999). Der Autor dieses Buches hält diese jedoch nur bei nicht Malignom-bedingten Schmerzen für indiziert. Bei Malignomschmerzen, bei denen in der Regel systemische Opiode bereits gegeben wurden und klar ist, dass es sich um einen „opioidsensitiven Schmerz“ handelt, sollte der Patient nicht noch eine längere Testphase durchlaufen,

sondern rasch behandelt und implantiert werden. Ähnlich sehen es die Autoren der 2012 publizierten Polyanalgesic Consensus Conference (Deer et al. 2012).

Verschiedene Autoren haben die Effektivität der intrathekalen Therapie bei Malignom-bedingten Schmerzen bestätigt (DeVulder et al. 1994; Ricci et al. 1995; Schultheiss et al. 1992, Wallace und Yaksh 2000). In einer exzellenten randomisierten Studie, in der die intrathekale Therapie mit einer konventionellen systemischen Therapie (conventional medical management – CMM) verglichen wurde, zeigte sich bei vergleichbarem klinischem Effekt eine verbesserte Lebensqualität und sogar ein längeres

Überleben (54 % der Patienten in der Gruppe der intrathekalen Therapie versus 37 % in der CMM-Gruppe) durch die verminderte Neurotoxizität des Morphins bei der intrathekalen Therapie (v. a. Müdigkeit und Sedierung, dadurch verbesserte körperliche Aktivität und Lebenswille, Smith et al. 2002).

Neben Morphin ist lediglich Ziconotid als intrathekales Analgetikum zugelassen. In der klinischen Praxis werden allerdings eine Reihe anderer Opiode (Hydromorphin, Fentanyl, Sulfentanil) und andere Substanzen (Clonidin, Bupivacain) alleine oder in Kombinationen eingesetzt. Wichtig ist, dass es sich bei den nicht zugelassenen Medikationen oder Kombinationen um einen individuellen

Abb. 7.1 Vergleich des schmerzlindernden Effekts unter konventioneller medikamentöser Therapie (CMM) und intrathekaler Medikamentengabe (intrathecal drug delivery – IDDS) bei Patiententten mit Malignom-bedingten Schmerzen. Aus Smith et al. 2002

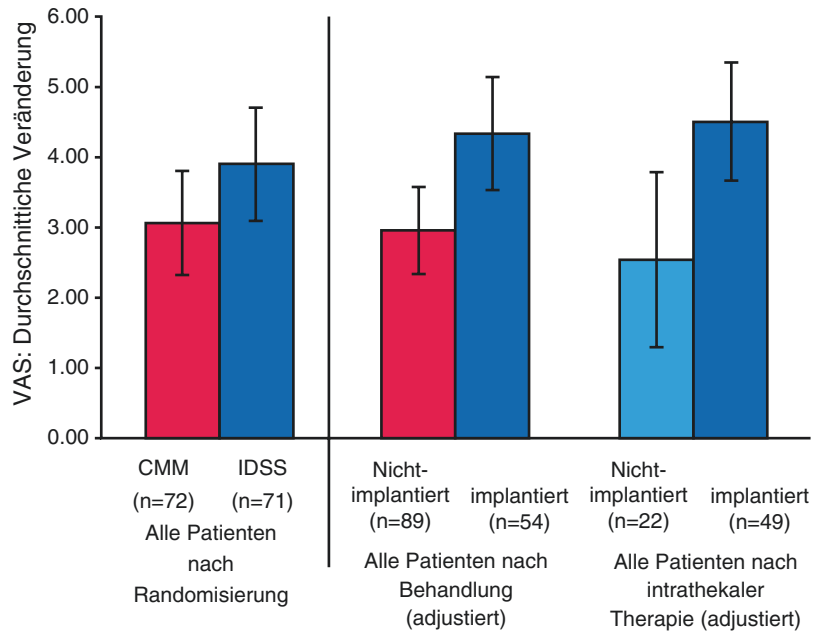
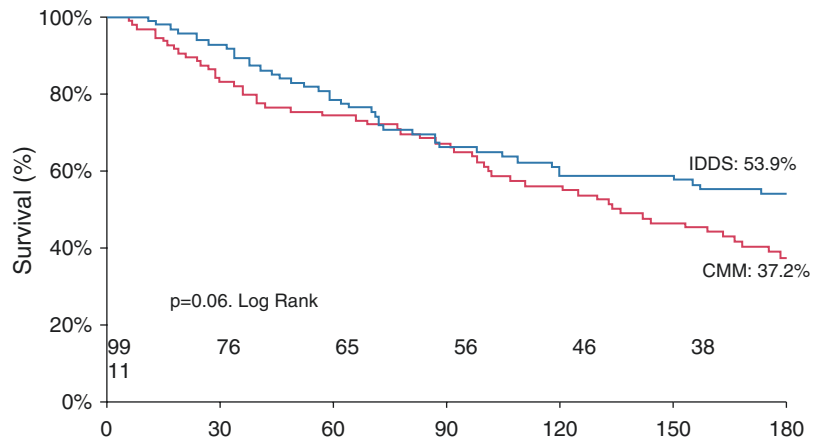


Abb. 7.2 Kaplan-Meier Kurve für das Überleben unter konventioneller (CMM) und intrathekaler Schmerztherapie (IDDS). Aus Smith et al. 2002



Heilversuch handelt, über den der Patient und gegebenenfalls seine Angehörigen aufzuklären sind. Langzeitstudien bestätigen den Effekt der intrathekalen Therapie mit Opioiden oder Kombinationen bei Malignom-bedingten Schmerzen und nicht Malignom-bedingten Schmerzen (Paice et al. 1996; Bennett et al. 2000; Hassenbusch et al. 1990)

Intrathekales Ziconotid bei Malignomschmerzen

Das zweite Analgetikum, das für eine intrathekale Therapie zugelassen ist, ist das synthetische ω -Conotoxin Ziconotid. Es ist dem Gift der Kegelschnecke *Conus magus* nachempfunden und seine Wirkung entwickelt sich über eine Blockade eines präsynaptischen spannungsgesteuerten Kalziumkanals. Die Zulassungsstudien wurden teilweise an Patienten mit Malignom-bedingten Schmerzen und AIDS durchgeführt (Staats et al. 2004). Interessanterweise wird Ziconotid überwiegend in Frankreich, Italien und Spanien für Karzinomschmerzen eingesetzt, in Deutschland dagegen eher nicht (Raffaelli et al. 2011; Dupoirion et al. 2012; dela Calle et al. 2015).

In einer sizilianischen Studie von Bellinghieri (unpubliziert) wurden 30 Patienten mit Malignom-assoziierten Schmerzen therapiert. 16 Patienten erhielten eine Monotherapie mit Ziconotid und 14 eine Kombinationstherapie (Morphin und Ziconotid). Die Tumorentitäten waren folgende:

- Kolorektales Karzinom: 5
- Mammakarzinom: 4
- Bronchialkarzinom: 3
- Pancoasttumor: 3

- Pankreaskarzinom: 6
- Harnblasenkarzinom: 2
- Ovarialkarzinom: 2
- Je 1 Patient mit multiplem Myelom und Leiomyosarkom

Komplette Schmerzfreiheit konnte bei 10 Patienten erzielt werden, bei weiteren 15 Patienten konnte eine Schmerzreduktion von mehr als 70 % erzielt werden und bei weiteren 4 eine Reduktion über 40 % vom Ausgangswert auf der visuellen Analogskala (VAS). Überwiegend lagen die Ziconotidkonzentrationen bei den Patienten zwischen 6 µg/Tag und 10,8 µg/Tag.

In einer weiteren italienischen Studie (Patienten mit Schmerzen bedingt durch Knochenmetastasen) wurde eine Kombinationstherapie von intrathekalem Ziconotid mit Morphin durchgeführt (Alicino et al. 2012). Eingeschlossen wurden Patienten mit einem Wert >70 auf der VAS. Ziconotid wurde mit einer Tagesdosis von 2,4 µg gestartet und wöchentlich um 1,2 µg gesteigert. Nach 7 Tagen und 4 Wochen war der VAS Wert um 51 % und 62 % verbessert.

Intraventrikuläre Opioidgabe

Sehr selten, insbesondere bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren kann eine intraventrikuläre Medikamentengabe indiziert sein (Leavens et al. 1982; Roquefeuil et al. 1983; Nurchi 1984; Andersen et al. 1991; Karavelis et al. 1996; ■ Tab. 7.2; ■ Abb. 7.3).

Nurchi beschreibt die Gabe von isotonem Morphin über ein Ommayareservoir. Es wurden Dosen

■ Tab. 7.2 Schmerzreduktion nach intraventrikulärer Opiatgabe. Mod. nach Ballantyne und Carwood 2005

Autor	Patienten	Exzellent	Gut	Unbefriedigend
Blond 1985	17	12	3	2
Blond 1987	79	60	16	3
Houdek 1990	5	5	0	0
Lenzi 1985	38	24	12	2
Lobato 1983	17	12	5	0
Lobato 1985	44	36	7	1
Nurchi 1984	5	5	0	0
Karavelis 1996	90	61	13	12
Insgesamt	295	215	56	20



■ **Abb. 7.3** Patientin mit Metastasen eines Mammakarzinoms im Bereich der Schädelbasis: Lagerung zur infraklavikulären Pumpenimplantation mit intraventrikulärem Katheter

von 0,75–3 mg eingesetzt. Die Analgesie dauerte 36–48 h nach der Injektion an. Ein Patient entwickelte nach der Injektion von 4 mg eine Miosis und Atemdepression, die mit 2 Dosen Naloxon intravenös behandelt werden musste (Nurchi 1984).

In einer aktuellen Arbeit wurde ein Ziconotid/Morphin/Ropivacain Gemisch bei 4 Patienten (3 mit Malignom-bedingten Schmerzen) intraventrikulär appliziert (Staquet et al. 2016). Die Initialdosis von Ziconotid betrug 0,48 µg/Tag. Die Erhaltungsdosis 1,2 µg. Das Follow-up war durchschnittlich 10 Monate. Bei einem Patienten wurde die Ziconotid-medikation wegen psychiatrischer Nebenwirkungen vorzeitig beendet und die Therapie mit Ropivacain/Morphin fortgesetzt. 3 Tage später ist der Patient an seiner Grunderkrankung verstorben.

■ Tipps und Tricks

- Bei der intraventrikulären Morphinapplikation (nicht zugelassen!) sollte der Ventrikelskatheter bei engen Ventrikeln navigiert oder stereotaktisch implantiert werden. Der Katheter sollte mit seinen Perforationen sicher im Ventrikelsystem liegen (am besten im 3. Ventrikel).
- Die intraventrikuläre Medikamentengabe (Umrechnung der Äquivalentdosis wichtig: 1/10 der intrathekalen spinalen Gabe) sollte erst einen Tag nach der Implantation (Reflux am Katheter) und nach dokumentierter (CCT) Katheterlage erfolgen.
- Bei längerer Lebenserwartung kann eine Medikamentenpumpe an ein Bohrlochreservoir angeschlossen werden.

7.1.6 Radiochirurgische Schmerztherapie

Neben chirurgischen Verfahren sollten auch strahlentherapeutische Verfahren zur Schmerztherapie in Betracht gezogen werden. Insbesondere bei Knochenmetastasen durch ein Prostata- oder Mammakarzinom, die in 50 % zu erheblichen Schmerzen führen (Mantyh 2013; Fontanella et al. 2015; McKay et al. 2017).

Für die nuklearmedizinische palliative Schmerztherapie sind Strontium [^{89}Sr]chlorid und Samarium [^{153}Sm]EDTMP für osteoblastische Knochenmetastasen zugelassen. Die Dosisberechnung erfolgt individuell je nach Befall, die Injektion kann ambulant durchgeführt und der Wirkungseintritt nach einer Woche erwartet werden. Die Wirkung hält 2–3 Monate an. Während der Therapie muss das Blutbild überwacht werden. Kontraindikation sind eine bestehende Myelodepression (Thrombozyten <60.000/µl und Leukozyten <2400/µl) und eine stark eingeschränkte Nierenfunktion. Die orale oder systemische Schmerzmedikation sollte weitergeführt werden, kann in der Regel aber reduziert werden (Elgazzar und Maxon 1993; Fuster et al. 2000). Alternativ können auch Halbkörperbestrahlungen durchgeführt werden, die in der Regel aber belastender sind (Salazar et al. 1986).

7.1.7 Neurostimulation – epidurale Rückenmarkstimulation

In einem Cochrane-Review von 2015 (Peng et al. 2015) wird keine Empfehlung für eine SCS ausgesprochen. Zum einen, da seit dem ersten Cochrane-Review aus dem Jahr 2013 keine neue Studien vorgelegt wurden und zum anderen, weil weiterhin keine randomisierten kontrollierten Studien vorliegen. Der Review bezieht sich auf 4 Vorher-nacher-Studien mit insgesamt 92 Patienten, von denen alle deutlich von der Therapie profitierten, allerdings waren die Patientendaten, die Selektionskriterien und das Implantationsprotokoll zu heterogen, um eine Empfehlung für die Therapie abzugeben.

Meglio et al. (1989) beschreibt 11 Patienten in einer Serie von 106 mit krebserkrankten Schmerzen. 3 der 11 Patienten profitierten von der Testphase und wurden implantiert. Die Schmerzreduktion betrug initial 75 %. Ein Patient zeigte einen Monat später keinen Effekt mehr. Die anderen beiden

7.1 · Karzinomschmerzen

berichteten von einer 50%igen Schmerzreduktion bis zu ihrem Tod 2,5 bzw. 5 Monate später. Shimoji (Shimoji et al. 1993) berichtet über eine Serie von 45 Patienten mit Malignom-bedingten Schmerzen. Allerdings wurden die Elektroden im Endstadium der Erkrankung entfernt, sodass keine endgültige Aussage getroffen werden kann. Yakovlev beschreibt in seiner ersten Studie 14 Patienten (Yakovlev et al. 2010) mit Krebs-bedingten Brustschmerzen. Nach der Implantation einer SCS im oberen Thorakalbereich (D3/D4) konnte die VAS von 7,4 auf 3,7 gesenkt werden. Die Opioiddosis konnte in den meisten Fällen dramatisch gesenkt werden. In der zweiten Studie (Yakovlev et al. 2011) wurden 15 Patienten mit tumorbedingten Rückenschmerzen beschrieben. Auch hier zeigten sich ähnliche Effekte bis 12 Monate nach der Implantation. Allerdings sind diese Erfolge von anderen Autoren nicht repliziert worden. Malignom-bedingte Schmerzen gelten allgemein nicht als Indikation für eine SCS, da sich die Schmerzlokalisation durch die Grunderkrankung verändern kann, die Lebenserwartung häufig nicht sicher bestimmt werden kann und ein Teil der Schmerzen nozizeptiv ist. Für neuropathische Tumorthherapie-induzierte Schmerzen kann die SCS allerdings durchaus hilfreich sein (Cata et al. 2004; Hamid und Haider 2007),

Entscheidend für die Wahl des schmerzlin- dernden Eingriffs ist die geschätzte Lebenserwartung der Patienten. Patienten mit einer Lebenserwartung über 3 Monaten sind prinzipiell Kandidaten für eine chirurgische Intervention, da das chirurgische und anästhesiologische Risiko in guter Relation zum erwarteten Nutzen einer deutlichen Schmerzreduktion unter verminderter Analgetikaeinnahme steht. Insbesondere die nozizeptive Komponente der Malignomschmerzen kann durch neuroläsionelle Verfahren oder eine intrathekale Therapie verbessert werden. Bei einer Lebenserwartung deutlich über einem Jahr besteht dagegen das Risiko, dass der Effekt neuroläsioneller Verfahren nachlässt oder Deafferentierungsschmerzen auftreten.

Fazit für die Praxis

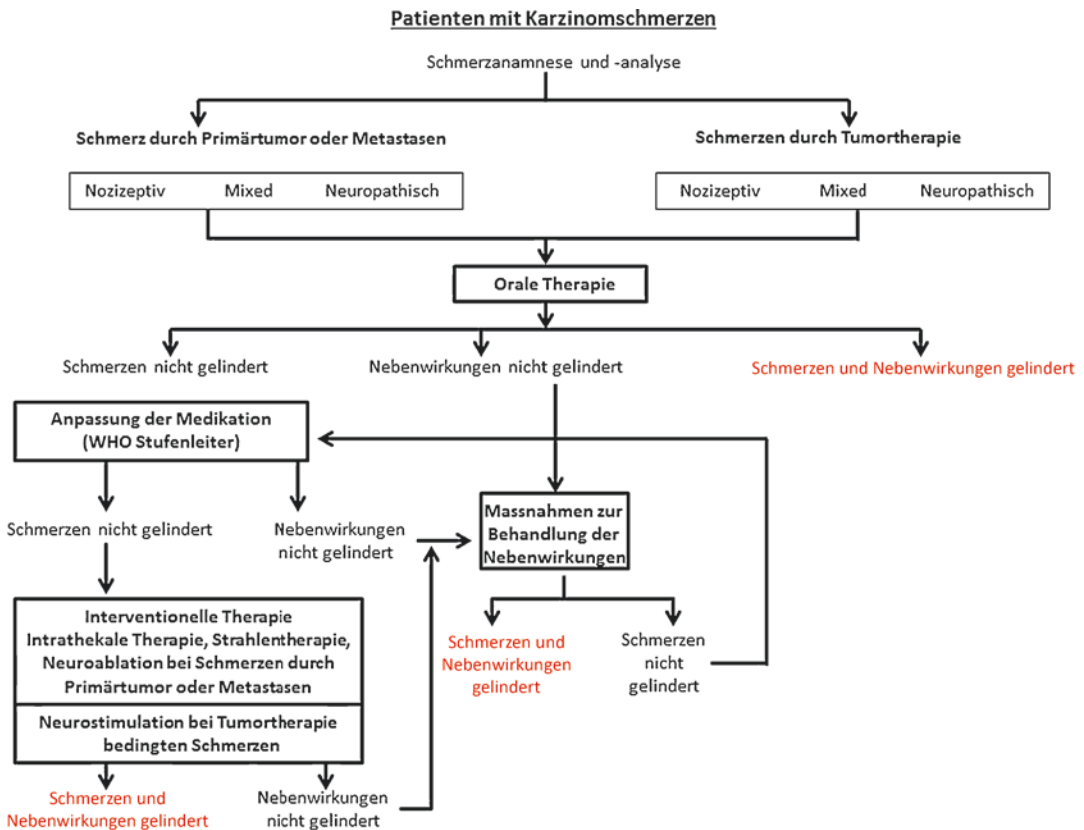
Karzinomschmerzen müssen schnell und effektiv behandelt werden. Neben der medikamentösen Therapie entsprechend dem Stufenplan der WHO (Abb. 7.4) müssen tumorspezifische Schmerzzusammenhänge mitberücksichtigt werden, z. B. das gute Ansprechen von Knochenschmerzen auf Aspirin (McNicol et al. 2005), Bisphosphonate oder Deno-



■ **Abb. 7.4** WHO Stufenleiter. Die Stufe 2 wird heute in der Regel übersprungen

sumab (anti-RANKL – receptor activation of nuclear factor κ -B ligand) oder der Strahlentherapie (bzw. Radioisotope) und der Einsatz von Kortikosteroiden bei Nervenkompression. Daneben sollten physikalische Maßnahmen, Physiotherapie und Entspannungsmaßnahmen zum Einsatz kommen. Für Durchbruchsschmerzen sollten rasch wirksame Opiate (z. B. transmucosale Fentanylapplikation) zur Verfügung stehen. Wenn eine intrathekale Therapie erwogen wird, soll auf eine langwierige Testphase verzichtet werden. Abhängig von der Lebenserwartung ist zu überprüfen, ob eine subkutane Pumpe implantiert werden darf oder ob die intrathekale Gabe über einen implantierten Port und eine externe Pumpe erfolgen soll. Der Einsatz neuroläsioneller Verfahren bei umschriebenen Schmerzen hängt von der Risiko-Nutzen-Bewertung ab, z. B. ob bereits neurologische Ausfälle (Blase/Mastdarm oder Lähmung durch Plexusinfiltration oder pathologische Wirbelsäulenfraktur) bestehen oder nicht.

Neurochirurgen und andere interventionelle Schmerztherapeuten sollten sich wieder in zunehmenden Maße Patienten mit Malignom-bedingten Schmerzen widmen. Obwohl sich die palliativmedizinische Betreuung dieser Patienten in den letzten Jahren deutlich verbessert hat, gilt häufig noch die Einstellung, Patienten mit Tumor-bedingten Schmerzen invasive Verfahren, gleich welcher Art, möglichst ersparen zu wollen. Dies führt gelegentlich dazu, dass die Patienten mit Opiaten (oral, systemisch oder transdermal) in so hohen Dosen therapiert werden müssen, dass auch dadurch die Lebensqualität erheblich reduziert wird (Sedierung, Übelkeit, Obstipation etc.). Hier können selektive schmerztherapeutische Verfahren wie die intrathekale Medikamentengabe oder



■ Abb. 7.5 Therapiealgorithmus bei Karzinomschmerzen

gezielte neurolytische Blockaden oder als ultima ratio auch eine Chordotomie oder Rhizotomie zu einer deutlichen Analgetikareduktion führen und damit die Lebensqualität dieser Patienten verbessern (■ Abb. 7.5).

wenigen Wochen ausheilt. Das neurotrope Virus wird durch eine kindliche Windpockeninfektion akquiriert. In Nordamerika und Europa sind 95 % der jungen Erwachsenen seropositiv für VZV (Johnson et al. 2007; Johnson und Rice 2014).

7.2 Schmerzen bei postzosterischer Neuralgie (PZN)

7.2.1 Einleitung

Die postzosterische Neuralgie ist die häufigste Komplikation einer Gürtelrose (Herpes Zoster) und der am häufigsten durch eine Infektion entstandene neuropathische Schmerz. Die Gürtelrose entsteht durch eine Reaktivierung von Varizella-Zoster-Viren (VZV), die in den sensiblen spinalen oder trigeminalen Ganglien ruhen, und ist normalerweise gekennzeichnet durch einen blasenförmigen schmerzhaften Ausschlag, der auf ein oder mehrere Dermatome bezogen ist und nach

7.2.2 Epidemiologie

Die Lebenszeit-Inzidenz für die Entwicklung einer Gürtelrose ist 25 % (Bowsher 1999; Miller et al. 1993). Sie nimmt mit ansteigendem Lebensalter zu und liegt bei über 85-Jährigen bei 50 %. Grund dafür ist die natürliche Abnahme der zellulären Immunabwehr (Burke et al. 1982, Schmauder 2001). Die jährliche Inzidenz beträgt ca. 3,4 von 1000 bei 50-Jährigen und steigt auf 11 von 1000 bei 90-Jährigen (Insinga et al. 2005). Die Rezidivrate liegt bei Immunkompetenten bei 6 % (Johnson und Rice 2014). Für die Europäische Union geht man von 18 Mio. Fällen von Gürtelrose aus (Johnson et al. 2007). Aufgrund der demographischen Entwicklung wird diese Anzahl

in den kommenden Jahren steigen und somit auch die Fälle einer postzosterischen Neuralgie.

Die epidemiologischen Daten zur Entstehung einer postzosterischen Neuralgie schwanken zwischen 2,6 % bis zu 25 % (Cunningham und Dworkin 2000; Meister et al. 1998; Scott et al. 2003), abhängig vom Alter der Patienten und vom Zeitpunkt der Erhebung (unter der Berücksichtigung möglicher Spontanheilungen). Der Schmerz der postzosterischen Neuralgie unterscheidet sich in seiner Qualität vom akuten Zosterschmerz und stellt damit keine bloße „Verlängerung des Zosterschmerzes“ dar. Man spricht von einer postzosterischen Neuralgie wenn 3–6 Monate nach der Eruption des Exanthems noch Schmerzen bestehen.

7.2.3 Pathophysiologie

Der Begriff Herpes Zoster setzt sich aus den griechischen Begriffen „Herpes“ für kriechen (ἑρπεῖν) und „Zoster“ (Gürtel, um die Waffen zu befestigen) zusammen. Der angelsächsische Begriff „Shingles“ leitet sich vom Lateinischen „Cingulum“ für Gürtel ab. Beides beschreibt den gürtelförmigen Charakter der Erkrankung wie der Deutsche Begriff „Gürtelrose“, wobei aufgrund des erythematösen Charakters, der sich wie eine Rose um den Leib schmiegt, auch der Begriff „Wundrose“ gebraucht wurde. Die Erkrankung ist seit dem Altertum bekannt, und es finden sich unterschiedliche Rezepturen zur Therapie bereits in mittelalterlichen Textbüchern oder Schriften (Rubin 1974; Abraham und Murray 2001). Der Bezug zum Nervensystem wurde jedoch erst 1831 hergestellt, als Bright die Dermatombezogenheit der Gürtelrose erkannte (Bright 1831). Romberg (1853) und von Bärensprung stellten dann die Beziehung der Erkrankung zu einer Neuralgie und dem jeweiligen betroffenen sensiblen Ganglion dar (Von Bärensprung 1861, 1862). Gowers berichtet über einen Fall William Jenners, der sich in der Verzweiflung die betroffene Haut heraus-schneiden ließ und als dies nichts half, sich erschoss (Gowers 1888). Ein ähnlicher Fall, der im Suizid endete, wird von Osler (1892) beschrieben. Dies sind bereits früh dokumentierte Beispiele der extremen Schmerzintensität und der dadurch bedingten Verzweiflung der Patienten. Im gleichen Jahr entdeckte von Bokay, dass es sich bei den Windpocken und der Gürtelrose um den „gleichen“ Prozess handelte (von Bokay 1909).

Im Jahre 1900 publizierten Head und Campbell die bislang größte pathologische Studie und beschrieben sehr schön, dass sich die pathologischen Veränderungen in einem sensiblen Hinterwurzelganglion oder trigeminalen Ganglion und in unmittelbarer Nachbarschaft im dazugehörigen Nerven nachweisen ließen (Head und Campbell 1900, S. 363, 368 und 372). Sie zeigten auf, dass die Wahrscheinlichkeit des Auftretens in bestimmten Dermatomen häufiger war als in anderen (V1, C2–C4, T2–12, L1) und sie berichteten von Patienten mit Schmerzen aber ohne typisches Exanthem (S. 393 ff.). Diese Variante wurde von Widal (1907) „zona fruste“ und von Weber (1916) „zoster sine herpete“ genannt. Der mikroskopische Nachweis des Virus gelang Paschen 1919 (1933) und der serologische Zusammenhang zwischen den Windpocken und der Gürtelrose bereits 1926 Netter und Urbain und in den 50er-Jahren Blank und Rake sowie Weller (Netter und Urbain 1926; Blank und Rake 1955; Weller und Stoddard 1952; Weller et al. 1958).

Heute geht man davon aus, dass es bei einer Reaktivierung einer latenten Varizella-Zoster-Infektion zu einer Inflammation mit konsekutiver Demyelinisierung, Nervenzell- und Axonverlust kommt und schließlich als Endresultat eine Atrophie des Hinterhorns durch Nekrose und Fibrose vorliegt. Dies erklärt auch den klinischen Verlauf der Erkrankung mit der Möglichkeit der Spontanheilung und Rückgang der Schmerzen. Auf der anderen Seite können sich Areale mit Hyperalgesie und Allodynie ausbilden und schließlich neben der Entwicklung einer Hypalgesie, Hypbis Anästhesie auch chronisch neuropathische Brennschmerzen entstehen.

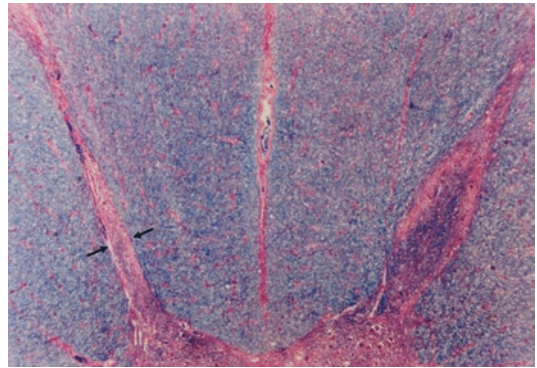
Die PZN ist durch 3 unterschiedliche Schmerztypen gekennzeichnet

1. Brennender Dauer- und Spontanschmerz,
2. einschießende (lanzinierende), teilweise bewegungsabhängige Schmerzen und
3. Berührungsschmerz (mechanische Allodynie).

Verschiedene pathophysiologische Prozesse können für die Entstehung der PZN eine entscheidende Rolle spielen:

- Der Untergang spinaler Ganglienzellen durch die virale Replikation führt zu einer peripheren Degeneration mit nachfolgenden Empfindungsstörungen (Hyp- bzw. Anästhesie einerseits und Allodynie andererseits).

- Durch den gleichzeitigen Untergang der zentralen „Nerventerminale“ im Bereich des Hinterhorns des Rückenmarks oder des Nucleus spinalis trigemini entsteht eine partielle oder komplette Deafferentierung.
- Eine partielle Schädigung der Ganglienzellen führt zu irreversiblen Membranschäden und einer konsekutiven Sensibilisierung gegenüber schmerzhaften und nicht-schmerzhaften Reizen, zumeist bedingt durch spannungsabhängige Natrium-Kanäle (Waxman et al. 2014).
- Die geschädigten Zellen wirken selbst als Quellen ektooper Impulse, die zentral weitergeleitet werden, aber auch antidrom in die Peripherie geleitet werden und an den Nozizeptoren zur Ausschüttung von Neuropeptiden, wie Substanz P, VIP und CGRP, führen. Dies bewirkt eine lokale Entzündungsreaktion mit Vasodilatation und weitere Sensibilisierung von Nozizeptoren (Nurmikko und Bowsher 1991; Baron und Saguer 1993).
- Durch die Zerstörung zentraler „Nerventerminale“ entwickelt sich eine Imbalance exzitatorischer und inhibitorischer Impulse mit Entwicklung einer zentralen Sensibilisierung. Diese äußert sich in salvenartigen Entladungen von Hinterhornneuronen. Der relative Überschuss exzitatorischer Neurotransmitter wie Glutamat und Aspartat bindet sich an die sogenannten NMDA-Rezeptoren. Diese führen zu einer verlängerten Depolarisation und Sensibilisierung der Hinterhornneurone („wind-up“).
- Der Brennschmerz entsteht durch eine Schädigung des nozizeptiven Systems. Dies konnte in eleganten Studien mit Laser-evozierten Studien (LEP) nachgewiesen werden. Dabei verhielt sich die Amplitude der LEP invers zur Schmerzintensität (Truini et al. 2008; Truini und Cruccu 2016). Bei langanhaltender PZN findet man schließlich deutliche Atrophien des betroffenen Hinterhorns (■ Abb. 7.6).
- Die einschießenden lanzinierenden Schmerzen sind bedingt durch eine Demyelinisierung der A- β -Fasern (ähnlich wie bei der Trigeminusneuralgie). Die sich spontan in Salven („bursts“) entladenden A- β -Fasern erreichen tiefer liegende (Lamina V) Wide-dynamic range neurons (WDR), die dann die Information als nozizeptiven Input weiterleiten (Craig 2003).



■ **Abb. 7.6** Post-mortem-Untersuchung eines Patienten mit schwerer postzosterischer Neuralgie; das histologische Bild zeigt im Bereich des betroffenen Areals eine deutliche Atrophie des Hinterhorns. Aus Watson et al. 1988

- Eine taktile oder mechanische Allodynie (schmerzhaften Empfindung bei Auslösen eines nicht schmerzhaften Reizes) besteht in 90 % der Fälle. Diese ist oftmals so belastend, dass der Patient keine Textilien auf seinem Körper mehr erträgt oder unfähig ist, seine Haare zu kämmen. Die Allodynie besteht oft nur in bestimmten Arealen des betroffenen Dermatoms, kann aber auch auf Nachbardermatome übergreifen (Nurmikko und Bowsher 1990). Die Allodynie wird durch leichte taktile Stimuli ausgelöst. Ein fester Druck auf die betroffene Körperstelle wird demgegenüber oftmals als angenehm empfunden. Nurmikko et al. (1991) konnten durch getrennte sympathische und somatische Blockaden nachweisen, dass die Allodynie nicht durch C-Fasern oder A δ -Fasern verursacht wird, sondern durch A β -Fasern. Am ehesten entsteht durch eine C-Faser-Sensibilisierung eine Aktivierung niederschwelliger A β -Fasern (Jensen und Finnerup 2014). Viele Patienten mit einer Allodynie leiden auch an einer Hyperpathie (über den eigentlichen Reiz hinaus verlängerte und verstärkte Schmerzempfindung). Das Überschreiten der eigentlichen Schädigungszone auf Nachbardermatome unterstreicht die Hypothese einer zentralen Dysregulation auf Rückenmarks- und Thalamusebene mit konsekutiven Veränderungen in kortikalen Bereichen (Hewitt et al. 1995).
- Hyp- und Anästhesie: Nurmikko und Bowsher (1990) verglichen die Schwellenwerte

für die unterschiedlichen Empfindungsqualitäten in Zosterpatienten mit und ohne konsekutiver PZN. PZN-Patienten zeigten signifikante Unterschiede bei der Wärme-, und Kälteempfindung, der taktilen Berührung, der Schmerzempfindung, der 2-Punkt-Diskrimination und dem Vibrationsempfinden in den betroffenen und nichtbetroffenen Dermatomen der Gegenseite als Ausdruck einer Small-fiber-Neuropathie (SFN) im Vergleich zu Zosterpatienten, die keine PZN entwickelten. Das Hautareal, das weitgehend anästhetisch ist, zeigt keine Allodynie. Wenngleich die PZN keine echte SFN ist, so ließen sich doch experimentell Befunde erheben, die einer SFN ähneln (Uceyler et al. 2014).

- Vegetative Veränderungen: Kaltes Wetter und Stress sind typische aggravierende Faktoren postzosterischer Schmerzen. Manche Patienten zeigen eine Hyperhidrose im betroffenen Areal. Thermographische Untersuchungen ergaben keine schlüssigen Hinweise auf eine Imbalanz der autonomen Funktion. Dafür spricht auch, dass sympathische Blockaden im Stadium der PZN praktisch keinen Einfluss auf die Schmerzsymptomatik haben.

7.2.4 Therapie

Präventivmaßnahmen

Die wichtigste Präventivmaßnahme gegen die Entwicklung einer postzosterischen Neuralgie sind eine effiziente Schmerztherapie des Herpes Zoster und die frühzeitige Gabe von Virustatika (Huff et al. 1993; Zenz et al. 1994; Tyring et al. 1995; Dworkin und Portenoy 1996).

Die Vakzinierung zur Vermeidung des Herpes Zoster, die seit 2008 für Personen über 60 Jahre empfohlen wird und in der Europäischen Union für Personen über 50 Jahre zur Prävention des Herpes Zoster und der PZN zugelassen ist, konnte zeigen, dass die Inzidenz eines Herpes Zoster in der Gruppe der 50- bis 59-Jährigen reduziert werden konnte; in der Gruppe der über 60-Jährigen wurde sowohl die Inzidenz des Herpes Zoster als auch der PZN reduziert (Oxman et al. 2005; Keating 2013; Langman et al. 2013).

Kortikosteroide sind in der akuten Phase des Herpes Zoster hilfreich, haben aber keinen Einfluss

auf die Vermeidung einer postzosterischen Neuralgie (Post und Philbrick 1993; Wood et al. 1994; Whitley et al. 1996). Für die Durchführung von Sympathikusblockaden ließ sich ebenfalls kein gesicherter positiver Effekt nachweisen (Yanagida et al. 1987). Das gilt auch für eine zusätzliche epidurale Gabe von Prednisolon mit Bupivacain zusätzlich zur Standardtherapie (van Wijk et al. 2006). Möglicherweise hilft die frühzeitige Gabe von Amitriptylin, welches bereits bei Auftreten des akuten Zosters und danach weitere 90 Tage eingenommen wird (Bowsher 1997). Auch die frühzeitige Applikation von TENS scheint das Risiko, eine PZN zu entwickeln, zu vermindern (Stepanovic et al. 2015). Das Hauptproblem dieser Studien liegt in der unbekannten Spontanremissionsrate der behandelten Patienten.

Medikamentöse Therapie

Woodforde hat zufälligerweise den schmerzlin- dernden Effekt der trizyklischen Antidepressiva bei der PZN entdeckt. Ursprünglich wollte er die Depression seiner Patienten mit PZN behandeln und beobachtete bei 11 von 14 Patienten einen deutlichen Schmerzrückgang (Woodforde et al. 1965). Diese Ergebnisse wurden von Watson et al. (1982) in einer kontrollierten, randomisierten Cross-over Doppelblindstudie bestätigt. Inzwischen liegen 7 randomisierte kontrollierte Studien, teilweise im Crossover Design mit knapp 300 Patienten vor. 4 Studien untersuchten Amitriptylin, Nortriptylin oder Desipramin gegenüber Placebo (Raja et al. 2002; Watson et al. 1982; Max et al. 1988; Kishore-Kumar et al. 1990). Die NNT (number needed to treat) in diesen Studien mit 248 Patienten betrug 2,64 (2,1–3,54). In einer weiteren Studie wurde Amitriptylin mit Maprotilin verglichen. Amitriptylin war bei 47 % der Patienten wirksam (mehr als 50 % Schmerzreduktion), Maprotilin in 38 % der Fälle. Der Unterschied war nicht signifikant (Watson et al. 1992). In einer weiteren Studie wurde der Effekt von Amitriptylin bestätigt, die Hinzugabe von Fluphenazin zeigte jedoch keinen Effekt (Graff-Radford et al. 2000). Reine Serotoninagonisten zeigten keine Wirkung (Kishore-Kumar et al. 1989). In einer Cross-over Studie konnte die erhöhte Wirksamkeit einer kombinierten Therapie mit Antidepressiva und Neuroleptika gegenüber einer Monotherapie mit Neuroleptika gezeigt werden (Langohr et al. 1982). Desipramin (Pertofran®, Petylyl®), ein selektiver Noradrenalin

„re-uptake-Inhibitor“ zeigte ebenfalls eine signifikante Wirkung im Placebovergleich (Kishore-Kumar et al. 1990). Das Gleiche gilt für Nortriptylin (Nortrilen®), einen Metaboliten des Amitriptylins.

Antikonvulsiva

Carbamazepin als Monotherapie hilft nicht gegen die PZN (Kilian und Fromm 1968). Gabapentin ist in Dosen von 1200 mg/Tag bis 3600 mg/Tag erfolgreich. Dies konnte in zwei Studien mit mehr als 550 Patienten nachgewiesen werden (Rice et al. 2001; Rowbotham et al. 1998). Die Titrierungsphase betrug 1–2 Wochen. Die NNT (50 % Schmerzreduktion) war in diesen beiden Studien 4,39 (3,34–6,07). Ähnlich gute Erfolge erzielt Pregabalin in Dosierungen von 300–600 mg mit einer NNT von 4,93 (3,66–7,98; Dworkin et al. 2003; Sabatowski et al. 2004). Auch hier war die Anzahl der eingeschlossenen Patienten in beiden Studien zusammen mit 411 relativ hoch.

Opioide

Hier liegen zwei Placebo-kontrollierte Studien vor, die Oxycodon (bis 60 mg/Tag; Watson und Babul 1998) und Morphin (mittlere Dosis 91 mg/Tag; Methadon als Rescue-Medikation; Raja et al. 2002) mit Placebo verglichen und eine deutlich bessere Schmerzreduktion zeigten. In der Studie von Raja wurde Morphin gegen Amitriptylin untersucht. Die NNT für Morphin betrug 2,79 (2,01–4,6) und für Amitriptylin 3,73 (2,43–7,99). In einer Studie mit Levorphanol wurden zwei Parallelgruppen untersucht. Eine Gruppe erhielt 0,15 mg/Tag die zweite Gruppe 0,75 mg/Tag (4 Wochen Eintitrierung, 4 Wochen Therapie, bis zu 4 Wochen Ausschleichphase). Die erste Gruppe zeigte eine Schmerzreduktion von 14 %, die zweite von 33 % (Rowbotham et al. 2003). Eine einstündige iv. Morphininjektion (0,3 mg/kg/KG, mittlere Dosis 19,2 mg) zeigte ebenfalls eine deutlich bessere Schmerzbeeinflussung als eine Placeboinjektion über eine Dauer von 120 min (VAS-Reduktion ca. 45 versus 22; Rowbotham 1991).

Weiter liegt eine Placebo-kontrollierte Studie zu retardiertem Tramadol vor. Diese konnte eine Effektivität in einer mittleren Dosis von 275 mg/Tag mit einer NNT von 4,76 (2,61–26,97) nachweisen (Boureau et al. 2003).

Andere Präparate wie Vitamin-B-Kombinationen; Virustatika, Immunglobuline oder orales Ketamin zeigten keine Effekte (Hempnall et al.

2005; Nelson et al. 1997; Eisenberg et al. 1998, Sang et al. 2002; Seghal und Gardner 1962).

In einer Doppelblind-Cross-over-Studie wurde der Effekt intravenösen Ketamins bei der PZN nachgewiesen (Eide et al. 1994). Bei 8 Patienten wurde der Effekt gegenüber Morphin und Placebo untersucht. Die Allodynie wurde durch Ketamin und Morphin gleichermaßen positiv beeinflusst. Der Brennschmerz wurde durch Ketamin vermindert, durch Morphin eher aggraviert. Nebenwirkungen des Ketamins waren Müdigkeit, Benommenheit und Sehschwäche.

In zwei randomisierten Studien zeigte sich kein Effekt durch die intravenöse Gabe von Lidocain (in Dosen von 1 oder 5 mg/kg/KG; Rowbotham et al. 1991; Baranowski et al. 1999).

Blockaden

Für den Nachweis einer Effektivität von Sympathikus- oder anderen Blockaden zur Behandlung der PZN oder ihrer Prävention liegen keine gesicherten Daten im Sinne kontrollierter randomisierter Studien vor (Wu et al. 2000; Dworkin et al. 2013). Winnie und Hartwell (1993) beschreiben ein Ansprechen des akuten Herpes Zoster und eine Verhinderung der PZN, wenn diese innerhalb der ersten 2 Monate durchgeführt werden. Danach sei wegen der Degeneration der Nervenfasern kein Effekt mehr zu erwarten. Coldings Studien (1969, 1973) zeigten zwar initial ein Ansprechen in ca. 80 % der Fälle, danach aber einen raschen Wirkungsverlust und keine bzw. lediglich 29 % Schmerzreduktion 6–12 Monate nach der Therapie. In der Studie von Nurmikko et al. (1991) profitierte keiner der 12 Patienten hinsichtlich seiner Allodynie; nur bei 4 von 12 Patienten besserte sich der Dauerschmerz.

Die epidurale Gabe von Kortikosteroiden führte in einer nicht kontrollierten Studie bei 89 % der Patienten zu einer Schmerzfremheit nach einem Jahr (Forrest 1980). In einer neueren randomisierten Studie mit 277 Patienten mit einer mehr als 1-jährigen PZN zeigte sich ein signifikanter Rückgang der Schmerzen in der Gruppe von Patienten, die einmal wöchentlich über 4 Wochen eine intrathekale Mischung aus Lidocain (3 ml 3 % Lidocain) und 60 mg Methylprednisolon erhielten, im Vergleich zu einer Lidocain- und einer Kontrollgruppe (Kotani et al. 2000). Bislang sind diese exzellenten Ergebnisse allerdings nicht repliziert worden.

Topische Therapie

Aufgrund der meist umschriebenen Schmerzlokalisierung und der Möglichkeit der Selbstbehandlung scheinen topische Agenzien bei der PZN, auch aufgrund der niedrigen Nebenwirkungsrate, Mittel der Wahl bei geringer Schmerzausprägung zu sein. Eine vergleichende Studie zwischen einer systemischen und einer topischen Therapie existiert nicht; auch kein Vergleich zwischen einer Kombinationstherapie und einer Therapieform alleine. Grundsätzlich lassen sich 3 Substanzgruppen unterscheiden:

Capsaicin-Präparate

Lokalanästhetika

Nichtsteroidale Analgetika

■ Capsaicin

Capsaicin ist ein pflanzliches Produkt, hergestellt aus rotem Paprika oder Chilischoten und wird schon seit Jahrhunderten zur Behandlung juckender Hauterkrankungen eingesetzt. Die pharmakologischen Eigenschaften und ihre Wirkungen auf sensible Afferenzen wurden erstmals ausführlich von Jancso beschrieben (Jancso et al. 1985). Heute weiß man, dass es sich bei Capsaicin um einen hochwirksamen TRPV 1-Kanal-Rezeptoragonisten (transient receptor potential vanilloid receptor, subtype 1) handelt, der in C-Fasern und A δ -Fasern exprimiert wird (Cortright und Szallasi 2009). Die topische Applikation führt zu einem funktionellen C-Faser-Verlust über zirka 3 Monate (Kennedy et al. 2010). Anhand von Hautbiopsien konnte nachgewiesen werden, dass die Dichte oberflächlicher Nervenfasern nach 60-minütiger Applikation von 8 % Capsaicin nach einer Woche um 80 % und nach 3 Monaten noch um 20 % reduziert war (Malmberg et al. 2004, Kennedy et al. 2010). Die anfängliche Hyperalgesie wird von einigen Patienten als unerträgliches Brennen berichtet und schränkt einerseits die Anwendung stark ein und erschwert andererseits die Durchführung von Doppelblindstudien.

Ursprünglich erfolgte die Therapie mit niedrig konzentriertem Capsaicin (0,075 % 2- bis 4-mal täglich appliziert). Hier liegen zwei Studien vor, die eine Überlegenheit gegenüber Placebo ergaben mit einer NNT von 3,26 (2,26–5,85; Bernstein et al. 1989; Watson et al. 1993).

Aktuellere Studien mit 8 % Capsaicin-Pflaster (Qutenza®) bestätigten diese Ergebnisse (Irving et al. 2012). In der QUEPP-Studie, die das Capsaicin-Pflaster bei über 1000 Patienten untersuchte, waren

333 Patienten mit PZN eingeschlossen (Maihofner und Hescamp 2013). Eine Subgruppenanalyse dieser Patienten wurde nicht durchgeführt. Bei 10,6 % der Patienten wurden Nebenwirkungen beschrieben, in der Regel Schmerz und/oder Rötung an der Applikationsstelle.

■ Lokalanästhetika

Bereits 1941 wurde durch Secunda der schmerzlinde-dernde Effekt einer einzigen subkutanen Injektion eines Lokalanästhetikums berichtet (Secunda et al. 1941). Um repetitive Injektionen zu vermeiden wurden Schmerzpflaster und Salben entwickelt. Das Problem der lokalen Anwendung von Anästhetika in Salben oder Sprayform ist, dass diese in der Regel sauer und hydrophil sind, also nicht die Zellmembranen penetrieren. Deshalb wurden spezielle Rezepturen wie zum Beispiel EMLA® (eutectic mixture of local anesthetic) aus 2,5 % Lidocain und 2,5 % Prilocain, oder Tetracain in Liposomen entwickelt, um die Haut zu penetrieren und die freien Nervenendigungen zu erreichen. In einer kontrollierten Vehikelbasierten Doppelblindstudie (Rowbotham et al. 1995) zeigte sich ein signifikanter Rückgang der durch taktile Reize ausgelösten Schmerzen (Allodynie) bis 24 h nach Applikation eines Lidocain-Gels. Ähnlich gute Ergebnisse wurden mit Lidocain-Pflaster (5 %: 700 mg/Patch, bis zu 3 Patches) erzielt (Rowbotham et al. 1996, Galer et al. 1999). Die Anwendung auf anästhetischer Haut ist dagegen unseres Erachtens nicht sinnvoll. Der konstante Brennschmerz wird ebenfalls durch Lokalanästhetika nicht beeinflusst. Eine neuere Studie zeigte nur in der Subgruppenanalyse einen Effekt. Der primäre Endpunkt der Studie (Ausscheiden wegen Ineffektivität) zeigte keinen Unterschied zwischen 5 %-Lidocain-Pflaster und Placebo (Binder et al. 2009).

■ Nichtsteroidale Analgetika

Eine Reihe verschiedener Prostaglandinhemmer wurde zur Lokaltherapie postzosterischer Schmerzen eingesetzt. Aspirin wurde in Chloroform gelöst (King 1988) und zeigte in dieser unkontrollierten Studie bei allen 42 Patienten eine deutliche Schmerzreduktion. Aufgrund der Leber- und Nierentoxizität von Chloroform sollte diese Rezeptur nicht mehr eingesetzt werden. Eine andere Rezeptur band Aspirin (1000 mg) in Äthyläther (DeBenedittis et al. 1992). Die Anwendung weiterer Substanzen wie Indomethazin (75 mg), Piroxicam und Benzydamin wurde in offenen, nicht kontrollierten Studien

beschrieben (Alexander 1985; Nicholls 1993). Zurzeit existieren nur 3 kontrollierte Studien. Die ersten beiden (DeBenedittis et al. 1992; De Benedittis und Lorenzetti 1996) zeigten einen positiven Effekt von Aspirin und Indomethazin verglichen mit Diclofenac und Placebo. Die dritte Studie (McQuay et al. 1990) konnte in einer Doppelblind Cross-over Studie keinen Effekt des Pyrazol-Inhibitors Benzydamin (3 % Tantum®) nachweisen.

Chirurgische Therapie

Bei allen chirurgischen Verfahren existieren keine kontrollierten oder prospektiven Untersuchungsreihen. Andere statistische Probleme betreffen die Patientenselektion, den Nachuntersuchungszeitraum und die Kriterien des operativen Erfolgs oder Misserfolgs. Voraussetzung aller Studien war, dass die Patienten auf konservative Therapiemethoden nicht mehr ansprachen. Diese konservative Behandlung ist jedoch nur in den seltensten Fällen dokumentiert (Dosierung und Dauer der medikamentösen Behandlung, Anzahl und Lokalisation der Blockaden etc.). Entscheidend ist auch der Zeitpunkt der chirurgischen Intervention; denn bei Eingriffen in den ersten 12 Monaten nach Ausbruch der Erkrankung muss der natürliche Verlauf der Erkrankung bei den „Erfolgen“ mitberücksichtigt werden. Da sich seit der letzten Zusammenstellung aus dem Jahre 2004 keine wesentlichen neuen Aspekte oder erfüllte Hoffnungen bei chirurgischen Verfahren gezeigt haben, sind die folgenden Absätze an ein früheres Kapitel angelehnt (Tronnier 2004).

Destruktive Maßnahmen

Neurodestruktive Verfahren entsprechen nicht einer „mechanismus-basierten“ Therapie und gelten heute als obsolet.

Hautexzision oder Unterminierung

Die Entfernung schmerzhafter Hautareale wurde über Jahrzehnte diskutiert, um die Komponente der Allodynie zu beseitigen. Obwohl immer wieder über anekdotische Erfolge berichtet wurde, ist die Auswertung der überwiegend sehr kleinen Serien eher enttäuschend. Die chirurgische Unterminierung der Haut wurde erstmals von Abbot und Martin 1951 beschrieben, die bei 3 Patienten ausgezeichnete Ergebnisse erzielten (Abbot und Martin 1951). In der Serie von Tindall et al. (1962) profitierten lediglich 2 von 11 Patienten über einen längeren Zeitraum (Nachun-

tersuchungszeitraum bis 8 Jahre). Auch in einer neueren Studie konnten keine Langzeiteffekte erzielt werden (Petersen et al. 2007), sodass dieses Verfahren nicht empfohlen werden kann. Die Ergebnisse von Suzuki et al. (1980), die mit Kryoläsionen subkutane Narben erzeugten, sind bisher nicht wiederholt worden. Kritisch muss man in dieser Studie bewerten, dass 5 Patienten nicht mehr als 6 Monate und weitere 5 Patienten nicht länger als ein Jahr an Schmerzen litten, sodass in einigen Fällen auch von einer Spontanremission ausgegangen werden muss.

Periphere Neurotomie und Neurektomie (Exhairese)

Diese Eingriffe haben sich weder im Trigeminusbereich noch im Spinalbereich durchgesetzt. Bei den heutigen pathophysiologischen Vorstellungen mit nachgewiesenen Läsionen in den Spinalganglien und dem Hinterhorn sind periphere Eingriffe kontraindiziert.

Sympathektomie

Sympathektomien oder Sympathikusblockaden gelten heute ebenfalls als obsolet. Sugar und Bucy berichteten von 6 Patienten mit PZN im Gesichtsbereich. 3 Patienten zeigten keinerlei Effekt, 2 mäßigen Erfolg und nur 1 Patient ein sehr gutes Resultat (Sugar und Bucy 1951). Andere Autoren sahen bei keinem ihrer Patienten einen Erfolg (Verbiest und Calliauw 1963).

Rhizotomien und Ganglionektomien

Loeser (1972) sowie Onofrio und Campa (1972) sahen nach Rhizotomien in keinem von 2 Fällen bzw. in einem von 5 Fällen einen langandauernden Erfolg. Die Ganglionektomie wurde unter der Vorstellung entwickelt, dass ein Teil der nozizeptiven Afferenzen in der Vorderwurzel weiter nach zentral geleitet werden würde. Ganglionektomien wurden ebenfalls bei der postherpetischen Neuralgie eingesetzt, ohne dass detailliert über die Ergebnisse berichtet wurde (Young 1991). Eigene Ergebnisse bei 4 Patienten zeigten bei 2 Patienten einen guten Erfolg nach mehr als einem Jahr und 2 Therapieversager. Entscheidend für einen möglichen Erfolg ist eine gezielte „prognostische“ Wurzelblockade, die je ein Segment nach oben und unten einschließen muss. Der Eingriff beseitigt allerdings nur die Allodynie. Der konstante Brennschmerz bleibt unbeeinflusst. Der Eingriff kann nur im

Thorakal- und oberen Lumbalbereich durchgeführt werden. Unliebsame Nebenwirkungen sind eine Schwächung der ipsilateralen Interkostalmuskulatur und eine Bauchwandatonie. Da die Patienten in der Regel unter kombinierten Schmerzen (► Abschn. 7.2.3) leiden, rechtfertigt die alleinige Beseitigung der Allodynie einen solchen Eingriff nicht.

DREZ-Läsion

Hier existiert lediglich die Arbeit einer Autorengruppe, die dieses Operationsverfahren entwickelt bzw. weiterentwickelt hat (Friedman und Nashold 1984). 10 von 17 Patienten zeigten einen guten Therapieerfolg mit einem Follow-up von 6–25 Monaten. Bei 2 weiteren Patienten war eine zweite Operation notwendig. Die Allodynie ist in der Regel behebbar, der konstante brennende Schmerz wird weniger gut beeinflusst. In der Arbeit von Rath et al. (1996) profitierten nur 2 von 10 Patienten dauerhaft (mittleres Follow-up 52 Monate). In einer neueren Arbeit wird eine epidurale Stimulation als Prädiktor genutzt für eine DREZ-Läsion. 5 von 6 Patienten, bei denen es gelang, das schmerzhafte Gebiet mit der SCS zu maskieren, profitierten auch 2 Jahre nach der DREZ anhaltend. Hier zeigt sich, dass beide Verfahren durchführbar sind, bei erhaltener Restsensibilität. Bei einer Atrophie des Hinterhorns hat weder die SCS noch eine DREZ einen Sinn (Liu et al. 2015).

Traktotomie des Nucleus spinalis n. trigemini

Über dieses Verfahren liegen lediglich kleine Serien in der Literatur mit widersprüchlichen Ergebnissen vor. In der Serie von Hitchcock und Schwarcz profitierten 75 % der Patienten hinsichtlich Hyperpathie und Brennschmerz (Läsion im oberen Anteil des Nucl. caudalis; Hitchcock und Schwarcz 1972). Die Ergebnisse anderer Autoren (Sjöquist 1948; Falconer 1949; Sugar und Bucy 1951; Fox 1973) waren bei dieser Indikation enttäuschend. Aufgrund der hohen Komplikationsrate ist das Verfahren heute jedoch weitgehend verlassen.

Mesenzephalotomie und Thalamotomie

Wycis und Spiegel berichteten 1962 über 7 Patienten mit einer Mesenzephalotomie, von denen 3 eine langdauernde Schmerzfreiheit erlangten (Wycis und Spiegel 1962).

Zapletal (1968) beschrieb in seiner Literaturübersicht, dass 3 von 13 Patienten mit einer Mesenzephalotomie und 4 von 5 mit einer medialen Thalamotomie von dem Eingriff profitierten. Young berichtet in seiner Serie von 10 mit dem „Gammaknife“ behandelten Patienten von 2 Patienten mit PZN, die beide nicht auf die Behandlung ansprachen (Young et al. 1994).

Zentrale neuroläsionelle Verfahren sind aufgrund der unsicheren Ergebnisse bzw. Teilerfolge (Allodynie) bei erheblichen Nebenwirkungen heute nicht mehr indiziert und entsprechen nicht dem Konzept einer „Mechanismus-basierten“ Therapie.

Neuromodulation

Transkutane Nervenstimulation (TENS)

Die erste Arbeit, die sich mit dieser Methode befasst, stammt aus dem Jahre 1974 (Nathan und Wall 1974). 11 von 30 Patienten profitierten von der Behandlung. Allerdings wurde die Behandlung relativ früh begonnen, sodass der natürliche Verlauf der Erkrankung mit berücksichtigt werden muss. Loeser berichtet über einen von 5 Patienten, die einen Langzeiterfolg aufwiesen (Loeser 1975). Long (1976) sah dagegen bei keinem seiner 4 Patienten einen anhaltenden Effekt. Thoden et al. (1979) sahen bei 3 von 8 Patienten einen länger dauernden Erfolg. In einer weiteren Arbeit zeigten Hankemeier und Krizanits (1988) nach einer Behandlungsdauer von maximal 3 Jahren bei 17 von 39 Patienten 50–100 % Schmerzreduktion. Die Hälfte dieser Patienten erhielt jedoch eine thymoleptische Begleitmedikation. Probleme mit der transkutanen Nervenstimulation wurden in der „Compliance“ einiger Patienten gesehen. Manche Patienten hatten Schwierigkeiten, die Elektroden korrekt zu platzieren. Die von einigen Autoren durch die Stimulation beschriebene Exazerbation der Schmerzen wurde in dieser Arbeit nicht erwähnt.

Auch in der Publikation von Barbarisi wurde TENS mit einer medikamentösen Begleitmedikation getestet (300 bzw. 600 mg Pregabalin). Dabei zeigte sich sowohl in der 300 mg wie in der 600 mg Gruppe ein deutlicher Schmerzurückgang, wenn gleichzeitig TENS benutzt wurde im Vergleich zur Placebo-TENS-Gruppe (Barbarisi et al. 2010). In einer neueren Studie wurde „Micro-TENS“ mit einer Sham-Stimulation bei 20 Patienten verglichen und mit der Möglichkeit „das Gerät“ nach 3

Behandlungen über jeweils 15 min über 3–7 Tage zu wechseln. Es zeigte sich ein signifikanter Rückgang der Schmerzstimulation mit dem „echten“ Gerät (Ing et al. 2015). Kritisch anzumerken ist, dass hier mit sehr niedrigen Intensitäten im Mikroampere-Bereich stimuliert wurde und überraschend extrem gute Erfolge berichtet wurden, während die üblichen TENS-Geräte im Milliampere-Bereich arbeiten. Genutzt wurde ein sogenannter Tennant Biomodulator (TBM; Avazzia Inc, Dallas, Texas), der selbstständig die zu stimulierenden Areale „findet“. Als Responder wurden die Patienten identifiziert, die eine mehr als 15%ige Verbesserung auf der NPS angaben. Insgesamt besserten sich die Werte um knapp 40 % bei allen Patienten, die die aktive Stimulation erhielten, bei den Respondern sogar um 60 %. Die Patienten zeigten keine Nebenwirkungen und berichteten lediglich über leichtes Prickeln im Stimulationsareal. Repliziert werden konnten diese Ergebnisse bislang nicht. Das Wirkprinzip soll über die natürliche Freisetzung von NO, Endorphinen und „Neuropeptiden“ funktionieren (► <http://senergy.us/professional-use.html>).

Subkutane Stimulation

Hier liegt lediglich eine Beobachtungsstudie von 4 Patienten mit thorakaler PZN und einem Follow-up von 28 Monaten vor (Zibly et al. 2014) und 2 Publikationen mit Zoster ophthalmicus bei 8 Patienten (Kourukli et al. 2009; Upadhyay et al. 2010; Johnson und Burchiel 2004). Entscheidend bei dieser Form der Stimulation ist, dass im betroffenen Areal noch eine Restsensibilität vorliegt. Eine Stimulation im anästhetischen Areal ist sinnlos.

Epidurale Rückenmarkstimulation

Dieses Verfahren wird seit 1967 durchgeführt und Stimulationssysteme wurden bei vielen hundert Patienten implantiert. Erstaunlicherweise finden sich darunter nur wenige Patienten mit einer PZN. Die Ergebnisse sind in der Regel schlecht dokumentiert. 2 eigene Patienten mit langandauernder PZN (mehr als 5 Jahre) profitierten nicht von der Stimulationsbehandlung. Eine ältere Studie (Harke et al. 2002) berichtet von exzellenten Ergebnissen bei 23 von 26 Patienten mit einer PZN von durchschnittlich 2 Jahren Dauer. Entscheidend war, dass die Patienten keine oder nur geringe Sensibilitätsstörungen in den betroffenen Dermatomen aufwiesen. Bei 2

Patienten mit Zoster ophthalmicus war eine periphere Nervenstimulation hilfreich (Dunte-mann 2002). In einer japanischen Arbeit wird frühzeitig (1–6 Monate nach Auftreten der Schmerzen) eine temporäre SCS über eine Woche durchgeführt (nach erfolgreichem epiduralen Block). Die Schmerzintensität sank bei 63 % der Patienten um über 50 %. Allerdings fehlt in dieser Arbeit eine Kontrollgruppe und die Rate der Spontanremissionen ist unklar (Yanamoto und Murakawa 2012).

Tiefenhirnstimulation

Auch für die Deep-brain-stimulation existieren lediglich Fallbeschreibungen und relativ schlecht dokumentierte Serien. Mazars (1975) berichtet von 5 Patienten mit Stimulation im lateralen Thalamus und 3 Langzeiterfolgen. Hosobuchi (1980) hat ebenfalls 3 Patienten im lateralen Thalamus stimuliert. Ein Patient mit einem Nachuntersuchungszeitraum von 6 Monaten hat von dem Eingriff profitiert. Siegfried beschreibt in der am besten dokumentierten Serie 10 Patienten mit einer Schmerzdauer von mindestens 18 Monaten (Siegfried 1982). 5 Patienten mit einem Nachuntersuchungszeitraum von mindestens 7 Monaten zeigten exzellente Resultate, 3 mäßige Resultate und 2 Patienten hatten keine Schmerzreduktion. Bei einem von 3 eigenen Patienten wurde der Eingriff bereits intraoperativ wegen fehlenden Stimulationserfolgs abgebrochen. Die Stimulationselektrode des zweiten Patienten wurde nach der Teststimulation wegen unzureichender Schmerzbeeinflussung wieder entfernt. Ein Patient hat nach mehr als 3 Jahren eine signifikante Reduktion seines konstanten Brennschmerzes und der lanzinierenden Schmerzen.

Selbstverständlich kann man an chirurgische Therapiestudien nicht die gleichen Anforderungen wie an pharmakologische Studien mit einem prospektiven, randomisierten Doppel-blind-Design stellen. Auffallend ist bei der Literaturübersicht jedoch, dass größere Serien mit einem einzigen Therapieverfahren fehlen. Die Selektionskriterien sind oftmals nicht aufgeführt, der Nachbeobachtungszeitraum schwankt erheblich, Begleittherapien sind nicht erwähnt und die Erfolgskriterien sind sehr unterschiedlich und oft grob (z. B. mehr oder weniger als 50 % Schmerzreduktion) bewertet. Aus den vorliegenden Daten lässt sich somit keine „chirurgische Therapie der Wahl“ empfehlen.

Intrathekale Therapie mit implantierbaren Pumpen

In einem Brief an den Herausgeber beschreiben Fabiano et al. (2012) 5 Patienten, die erfolgreich (50%ige Schmerzreduktion) mit einer intrathekalen Opiattherapie über einen 11-jährigen Behandlungszeitraum (1997–2008) behandelt wurden. Dies spricht eigentlich für sich, nämlich, dass die intrathekale Therapie mit Opioiden eigentlich nur in extremen Ausnahmefällen versucht werden kann. Ein weiterer Fallbericht mit intrathekaler Buprenorphingabe ist publiziert (Dahm et al. 1998) mit einem Follow-up unter einem Jahr.

Fazit für die Praxis

- Das wichtigste ist, durch eine rasche und suffiziente Therapie (mit Virustatika und Analgetika) eine postzosterische Neuralgie zu vermeiden.
- Primär erfolgt eine medikamentöse Therapie mit Amitriptylin und/oder Pregabalin/Gabapentin. Amitriptylin zeigt bei älteren Menschen häufig anticholinerge Nebenwirkungen: Sedierung, Mundtrockenheit, orthostatische Beschwerden und Obstipation. Die Dosierung von Amitriptylin sollte mit 3×10 mg begonnen werden und im Bedarfsfall auf eine Dosis von 3×50 mg für den ambulanten Bereich gesteigert werden. Anticholinerge Hauptnebenwirkungen, vor allem bei älteren Patienten, sind Mundtrockenheit, Schwindel, Benommenheit und Schlafstörungen. Gegenanzeigen sind schwere Herzerkrankungen mit Überleitungsstörungen und das Engwinkelglaukom. Gabapentin und Pregabalin sind vergleichbar hinsichtlich ihrer Wirksamkeit bei der PZN. Aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate, gerade bei dem betroffenen älteren Patientengut, sollten Opiode erst nach Therapieversuchen mit trizyklischen Antidepressiva und modernen Antikonvulsiva eingesetzt werden.
- Eine topische Therapie mit Qutenza kann zusätzlich versucht werden. Die hochprozentige Capsaicindosis (8 %) wirkt besser als eine niedrige (0,075 %).
- TENS kann bei erhaltener Teilsensibilität versucht werden. Allerdings klagen manche Patienten über eine Schmerzverstärkung.
- Blockaden oder intrathekale Verfahren helfen nicht.
- Chirurgische Verfahren sind allesamt enttäuschend bezüglich der Behandlung der brennenden Dauerschmerzen. Bei erhaltener (Teil)Sensibilität kann eine subkutane oder epidurale Stimulation erwogen werden (■ Abb. 7.7).

7.3 Schmerzen bei Querschnittssyndromen

7.3.1 Einleitung

Heute haben die meisten Patienten mit einem Querschnittssyndrom unterhalb C4 eine normale Lebenserwartung. Damit ist die Behandlung von chronischen Schmerzen und der Spastik zu einem vordringlichen Problem in den Rehabilitationskliniken aber auch in der hausärztlichen Praxis oder schmerztherapeutischen Einrichtung geworden.

Die Prävalenz chronischer Schmerzen bei Patienten mit Verletzungen des Rückenmarks und der Cauda equina wird mit ca. 65 % angegeben, wobei zirka ein Drittel der Patienten ihre Schmerzen als stark oder sehr stark angeben (Störmer et al. 1997; Kahn und Peet 1948; Botterell et al. 1953; Siddall und Loeser 2001). 1947 wurden 45 von 600 Patienten mit einer Chordotomie zur Beseitigung ihrer Schmerzen behandelt (Freeman und Heimbürger 1949). Heute gilt diese Methode beim nicht-malignen Schmerz als obsolet, erst recht, wenn sie bilateral angewandt werden muss. Auf der anderen Seite zeigt die Wahl der Methode zum einem die eingeschränkten schmerzchirurgischen Möglichkeiten und zum anderen die Verzweiflung der Patienten auf.

Die Inzidenz oder Prävalenz spezifischer Schmerzen wird nur von wenigen Autoren angegeben. Davis und Martin kategorisierten die Schmerzen bei Rückenmarksverletzten noch in 4 Kategorien: radikulär, psychisch, brennend und viszeral (Davis und Martin 1947). Heute geht man davon aus, dass muskuloskelettale Schmerzen in 40 %, neuropathische Schmerzen im Übergangsbereich (segmental) in 36 % und unterhalb des Querschnitts in 19 % auftreten (Siddall et al. 2001). Viszerale Schmerzen treten bei 8 % der Patienten auf (Anke et al. 1995).

Muskuloskelettale Schmerzen können zum einen durch Instabilitäten im Bereich der Wirbelsäule (Ligamente, Muskeln, Knochen) entstehen. Sie sprechen in der Regel auf NSAIDs oder Opiate an. Zum anderen können sie durch Muskelspasmen verursacht sein, hier helfen Spasmolytika. Am häufigsten entstehen muskulären Schmerzen durch Über- oder Fehlbelastung, z. B. in den Schultergelenken bzw. der Muskulatur des Schultergürtels bei Paraplegikern (Dalyan et al. 1999; Nichols et al. 1979; Lal 1998). Hier helfen neben

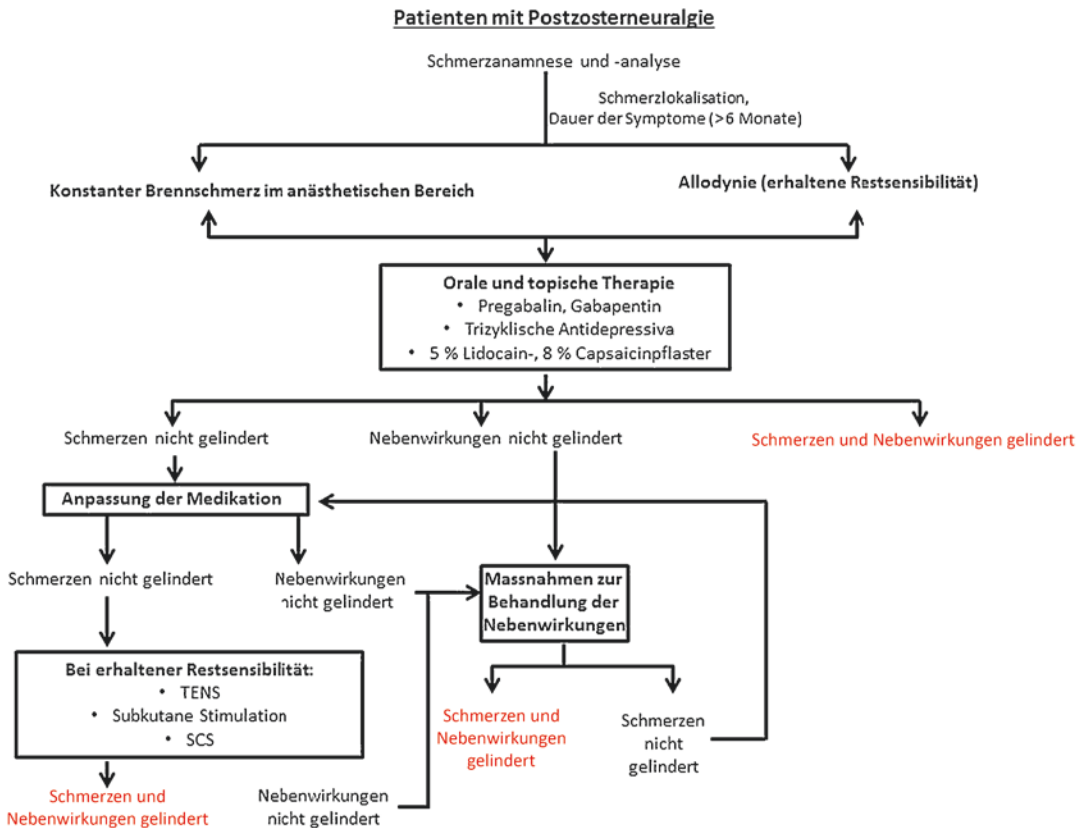


Abb. 7.7 Vorschlag eines Therapiealgorithmus bei postzosterischer Neuralgie: die neurochirurgischen Optionen sind sehr eingeschränkt, Neurostimulationsversuche haben nur Sinn, wenn im betroffenen Areal noch eine Restsensibilität besteht

physiotherapeutischen Maßnahmen vor allem periphere Analgetika.

Viszerale Schmerzen entwickeln sich häufig erst im Verlauf der weiteren Erkrankung. Die (Schmerz)afferenzen sind in der Regel intakt und verlaufen über den Sympathikus und Vagus bei Paraplegikern und über den N. vagus bei Tetraplegikern (Komisaruk et al. 1997).

■ Neuropathische Schmerzen

- **Oberhalb der Läsion:** Diese Schmerzen sind in der Regel unabhängig von der Verletzung. Nervenkompressionssyndrome (Karpaltunnelsyndrom) können aber durch den Gebrauch des Rollstuhls auftreten. Patienten mit zervikalen Querschnittssyndromen neigen eher zur Entwicklung eines CRPS I (Cremer et al. 1989; Philip et al. 1990).
- **Wurzelkompression:** In der Regel in Höhe der Läsion. Hier können neben Wurzelaustrissen, Teilläsionen, Kompressionen durch

Hämatome oder Knochen auftreten. Meist handelt es sich um einen stechenden und/oder brennenden Schmerz, der durch Belastung oder Bewegung aggraviert wird. Bei erhaltener (Teil)Sensibilität, d. h. intakten Hintersträngen, kann eine SCS erfolgreich sein.

- **Segmentale Deafferentierung:** Diese Schmerzen entstehen durch einen Wurzelaustriss in Höhe der Läsion und werden als Gürtelschmerz oder Schmerz in der Transitionszone zwischen intakter und gestörter Sensomotorik wahrgenommen. Für diesen Schmerz ist in der Literatur eine segmentale DREZ empfohlen (Nashold et al. 1990; Sindou et al. 2001). Nach Erfahrung des Autors sind die Erfolgsaussichten sehr gering. Die Identifikation der Strukturen (Sulcus dorsolateralis) ist häufig durch Narbenbildungen erschwert. Da die DREZ 2–3 Segmente nach kranial in den intakten Bereich hin ausgeführt werden muss,

verschiebt sich das anästhetische Niveau entsprechend um 1–2 Segmente nach oben. Eine SCS ist hier nicht hilfreich, da meist zugleich eine Schädigung des Hinterhorns besteht.

- **Syringomyelie:** Bei der Entstehung neuer neuropathischer Schmerzen Jahre nach dem Trauma, insbesondere bei aufsteigenden Sensibilitätsstörungen (v. a. Temperatur- und Schmerzempfinden), muss eine posttraumatische Syringomyelie mittels MRT ausgeschlossen werden (Milhorat et al. 1996, Freund et al. 1999).
- **Unterhalb der Läsion oder „zentrales Dysästhesiesyndrom“:** Diese Schmerzen, die häufig diffus oder auch fleckförmig unterhalb der Läsion auftreten, sind am schwierigsten zu therapieren (Beric et al. 1988; Beric 1998; Davidoff et al. 1987). Die Schmerzen werden sehr unterschiedlich als drückend, ziehend, scharf und brennend oder stromschlagartig angegeben und sind nicht belastungsabhängig, können aber durch Lagewechsel oder (Blasen)Infektionen aggraviert werden. Neben den typischen Koanalgetika (trizyklische Antidepressiva und Antikonvulsiva) kann von chirurgischer Seite eine intrathekale Opiat- oder Ziconotidgabe (oberhalb der Läsion!) (Hama und Sagen 2013) und zentrale Stimulationsverfahren (DBS und MCS) angeboten werden (Previnaire et al. 2009; Nardone et al. 2014).

6-Monats-Follow-up zeigte eine bessere Wirkung auf den neuropathischen Schmerz als Placebo (Yang et al. 2012). Trazodon (6 Wochen 150 mg/Tag) und Duloxetin (60–120 mg/Tag) zeigten in zwei Placebo-kontrollierten Studien keinen Effekt (Davidoff et al. 1987; Vranken et al. 2011).

Antikonvulsiva

Am ausführlichsten wurden die neuen Ca^{++} -Kanalblocker Gabapentin und Pregabalin bei Schmerzen durch Rückenmarksverletzungen untersucht. Zwei Studien zeigten einen positiven Effekt von Gabapentin im Vergleich zu Placebo (Levendoglu et al. 2004; Putzke et al. 2002); allerdings war in der zweiten Studie die nebenwirkungsbedingte Abbrecherrate mit 22 % sehr hoch. Die verabreichten Dosen lagen bei 300–3600 mg. Pregabalin wurde in 3 randomisierten Studien in Dosen zwischen 150 und 600 mg untersucht. In 2 der Studien zeigte sich eine Überlegenheit des Verum (Siddall et al. 2006; Vranken et al. 2008). Der Effekt von Pregabalin konnte bereits nach wenigen Tagen nachgewiesen werden (Cardenas et al. 2015).

Lamotrigin wurde in einer Cross-over Studie über 2×9 Wochen mit einer Dosis von 200–400 mg/Tag untersucht (Finnerup et al. 2002) und zeigte lediglich in der Gruppe mit inkompletten Querschnittssyndromen eine Überlegenheit gegenüber Placebo. Valproat und Levetiracetam zeigten dagegen keine Wirkung (Drewes et al. 1994; Finnerup et al. 2009). Die anderen (alten) Antikonvulsiva sind für diese spezielle Indikation nicht untersucht. Daher sollte primär ein Behandlungsversuch mit Gabapentin oder Pregabalin erfolgen.

7.3.2 Therapie

Medikamentöse Therapie

Trizyklische Antidepressiva

Diese Medikamentengruppe wird bei neuropathischen Schmerzen eingesetzt. In einer kontrollierten Studie konnte ein schmerzreduzierender Effekt nachgewiesen werden (Rintala et al. 2007), während in einer zweiten Studie kein Effekt nachgewiesen wurde (Cardenas et al. 2002). Aufgrund des unterschiedlichen Designs sind die Studien nicht vergleichbar. Es wurden Dosen von 10–150 mg Amitriptylin eingesetzt. Die Nebenwirkungen (Mundtrockenheit, Obstipation, Müdigkeit) nahmen mit steigender Dosis zu. Lithium (0,6–1,2 mmol/l) über 6 Wochen hoch titriert mit einem

Opioide

Diese sind ebenfalls als bewährte Medikamente gegen Schmerzen bei Querschnittsverletzungen empfohlen (Jensen et al. 2009; Teasell et al. 2010). Auch Tramadol war in einer kontrollierten Studie im Vergleich zu Placebo effektiv (Norrbrink und Lundeberg 2009). Intrathekales Morphin (Bolus 0,2–1,5 mg) zeigte in Kombination mit intrathekalem Clonidin (Bolus 50–100 µg) in einer kleinen Studie mit 15 Patienten einen klinischen Effekt (Siddall et al. 2000). In einer weiteren Studie war mit einer durchschnittlichen Tageszugabe von 44 µg Clonidin intrathekal ein deutlicher schmerzlindernder Effekt im Vergleich zur Monosubstanz Morphin zu sehen (Uhle et al. 2000).

Orales Oxycodon zeigte einen Effekt bei Patienten, die bereits eine antikonvulsive Medikation erhalten haben (Barrera-Chacon et al. 2011). Zu Tapentadol liegen noch keine Studien bei diesem Patientengut vor.

Andere Koanalgetika zeigten nur geringen oder kurzzeitigen Effekt und sind deshalb nicht zu empfehlen. Hierzu zählen Lidocaininfusionen, orales Mexiletin oder Ketamin. Orales Dronabinol (5–20 mg) zeigte ebenfalls keinen Effekt im Vergleich zu Placebo (Rintala et al. 2010). Zwei andere Studien, bei denen Patienten mit Rückenmarksverletzungen eingeschlossen waren, konnten allerdings einen Effekt nachweisen (Karst et al. 2003; Wade et al. 2003). Ein therapeutischer Versuch, insbesondere, wenn gleichzeitig eine schmerzhafte Spastik vorliegt, ist sicherlich gerechtfertigt, da die anderen therapeutischen Optionen ebenfalls beschränkt sind.

Aufgrund der eher diffusen intraläsionellen Schmerzen sind lokale Therapien wie Lidocain- oder Capsaicinpflaster oder lokale Botulinuminjektionen nicht hilfreich.

Nicht medikamentöse Therapieverfahren

Auf physikalische und psychotherapeutische Verfahren soll hier nicht näher eingegangen werden, obwohl sie extrem wichtige Bausteine in einem multimodalen Therapieansatz sind.

TENS zeigte in zwei Studien einen klinischen Effekt. In der Studie von Norrbrink (2009) wurde in einem Crossover-Design Hochfrequenz (89 Hz) mit Niederfrequenz (2 Hz) TENS verglichen. Alle Patienten litten an segmentalen und/oder intraläsionellen Schmerzen. Nicht beschrieben wurde allerdings, wo die Elektroden platziert wurden. Ein Gruppeneffekt war nicht nachweisbar, aber in jeder Gruppe profitierte jeweils ein Drittel der Patienten von der Therapie. Dies steht im Gegensatz zur Aussage eines aktuellen Cochrane-Reviews, der für nicht-invasive Stimulationsverfahren bei Schmerzen nach Rückenmarksverletzungen keine Empfehlung ausspricht (rTMS, TENS, tDCS; Boldt et al. 2014). Es liegt allerdings ein Bericht zu einer Gleichstrombehandlung (tDCS) vor, die zu einer Schmerzreduktion führte (Fregni et al. 2006).

5 Arbeiten beschreiben die Ergebnisse einer **DREZ-Läsion** (Friedman und Nashold 1986; Kanpolat et al. 2008; Spaic et al. 2002; Sampson et al. 1995). In der Studie von Sampson wurden

39 Patienten mit Konus- oder Kaudaläsionen beschrieben, die eine DREZ im Konusbereich erhielten. Nach durchschnittlich 3 Jahren waren 54 % der Patienten schmerzfrei. Wesentlich schwieriger ist es, bei thorakalen Läsionen den segmentalen oder intraläsionellen Schmerz zu beeinflussen. Bei Läsionen im Halsmarkbereich verbietet es sich die DREZ-Läsion 1–2 Segmente nach oben auszudehnen, um die dortige mögliche sensible Restfunktion nicht zu zerstören. In der Studie von Sindou et al. (2001) wurden 44 Patienten im Durchschnitt 6 Jahre nachbeobachtet. 25 Patienten hatten eine Läsion im Konus-Medullaris-Bereich, 12 eine thorakale Läsion, 4 eine Kauda-equina-Läsion und 3 eine zervikale Läsion. In 37 Patienten wurde in Höhe der Läsion operiert, um die segmentalen Schmerzen zu beheben, in 7 Fällen unterhalb, um den intraläsionellen Schmerz zu beeinflussen. 68 % der Patienten hatten im Langzeitverlauf eine mehr als 75%ige Schmerzreduktion im Übergangsbereich. Kein Patient profitierte hinsichtlich der intraläsionellen Schmerzen. Paroxysmale Schmerzen wurden deutlich besser (88 %) beeinflusst als Dauerschmerzen (26 %). Diese Daten konnten von Spaic et al. (2002) bestätigt werden. Von ihren 26 Patienten mit Läsionen in Höhe BWK9–LWK4 und einer Nachbeobachtungszeit von mehr als 4 Jahren profitierten 90 % hinsichtlich paroxysmaler segmentaler Schmerzen, während keiner der Patienten eine Besserung seiner intraläsionellen Schmerzen erfuhr. Kanpolat behandelte 55 Patienten (44 mit DREZ im Bereich des Rückenmarks und 11 im Bereich des N. trigeminus), davon 17 mit Rückenmarksverletzungen. Das mittlere Follow-up war 72 Monate (6 Monate bis 20 Jahre). Die Initialergebnisse lagen bei ca. 75 %, die Langzeitergebnisse bei 47 %. Allerdings betrug in der spinalen Gruppe die Mortalität 2,2 %, in der Trigeminusgruppe 9 %.

Die **Tiefenhirnstimulation** im periventriculären Grau und lateralen Thalamus in einer kleinen Serie war enttäuschend (Rasche et al. 2006), bei Läsionen im Konus-Kauda-Bereich wurden bessere Ergebnisse erzielt als bei Patienten mit thorakalen oder zervikalen Läsionen. Previnaire (Previnaire et al. 2009) konnte in einer Übersichtsarbeit zeigen, dass nur wenige Patienten mit Schmerzen bei Rückenmarksverletzungen in den publizierten Serien beschrieben sind. In 5 Publikationen wurden 36 Patienten einer DBS-Testphase unterzogen und 19 permanent implantiert,

7.3 · Schmerzen bei Querschnittssyndromen

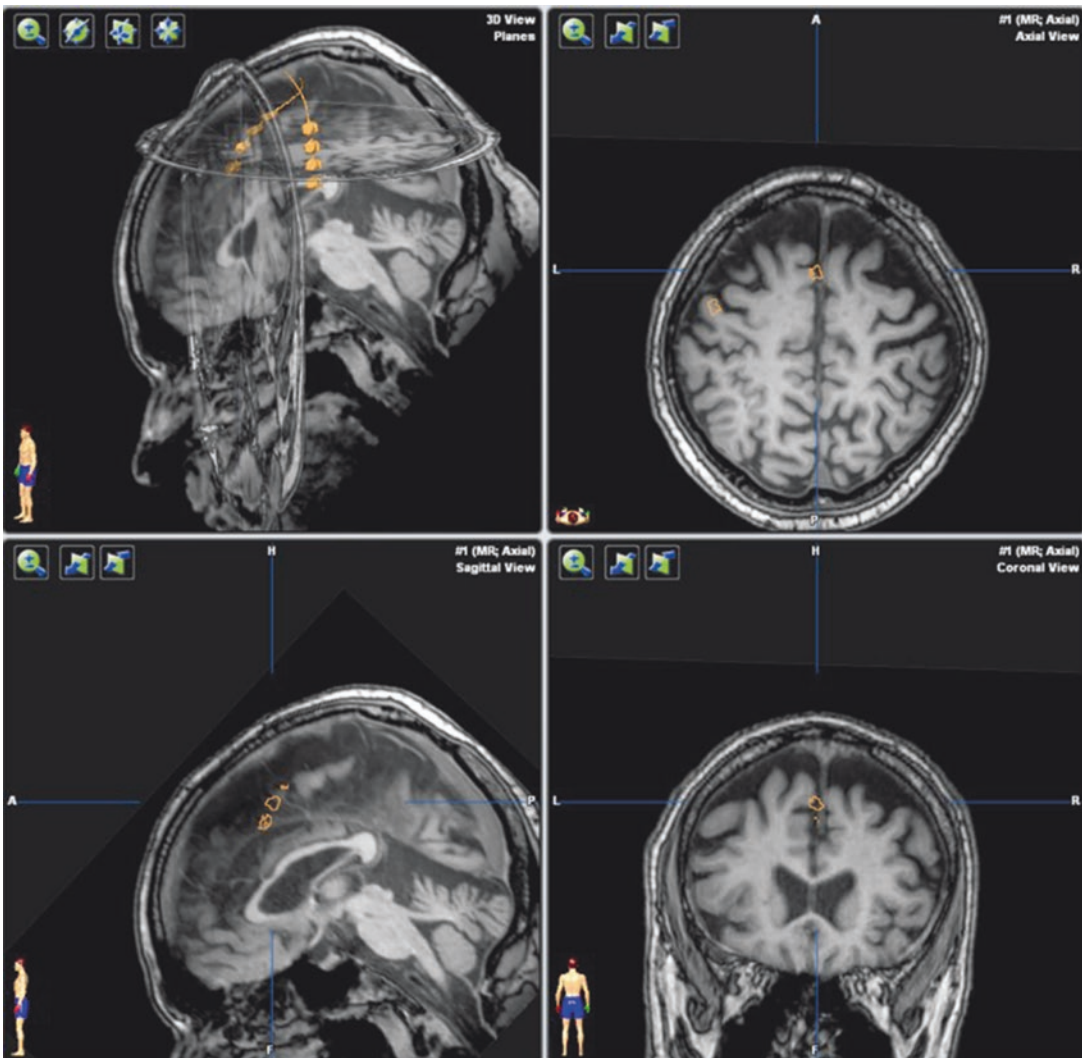
von diesen waren nur 3 Patienten mit zentralen neuropathischen Schmerzen anhaltend schmerzfrei oder >50 % schmerzgelindert (16 %; Young et al. 1985; Levy et al. 1987; Kumar et al. 1987; Rasche et al. 2006; Hamani et al. 2006).

Die beschriebenen Patientengruppen, die mit einer **Motorkortex-Stimulation** behandelt wurden, sind noch kleiner. Hier ist das Problem, dass bilaterale Elektroden gelegt werden müssen. Im Falle von Schmerzen in der unteren Extremität sogar subdural, um das Beinareal des Homunculus zu erreichen (■ Abb. 7.8). Zwei Studien und ein Fallbericht mit 7 Patienten konnten identifiziert werden, die mit einer oder 2 Elektroden behandelt wurden (Nguyen et al. 1999; Tani et al.

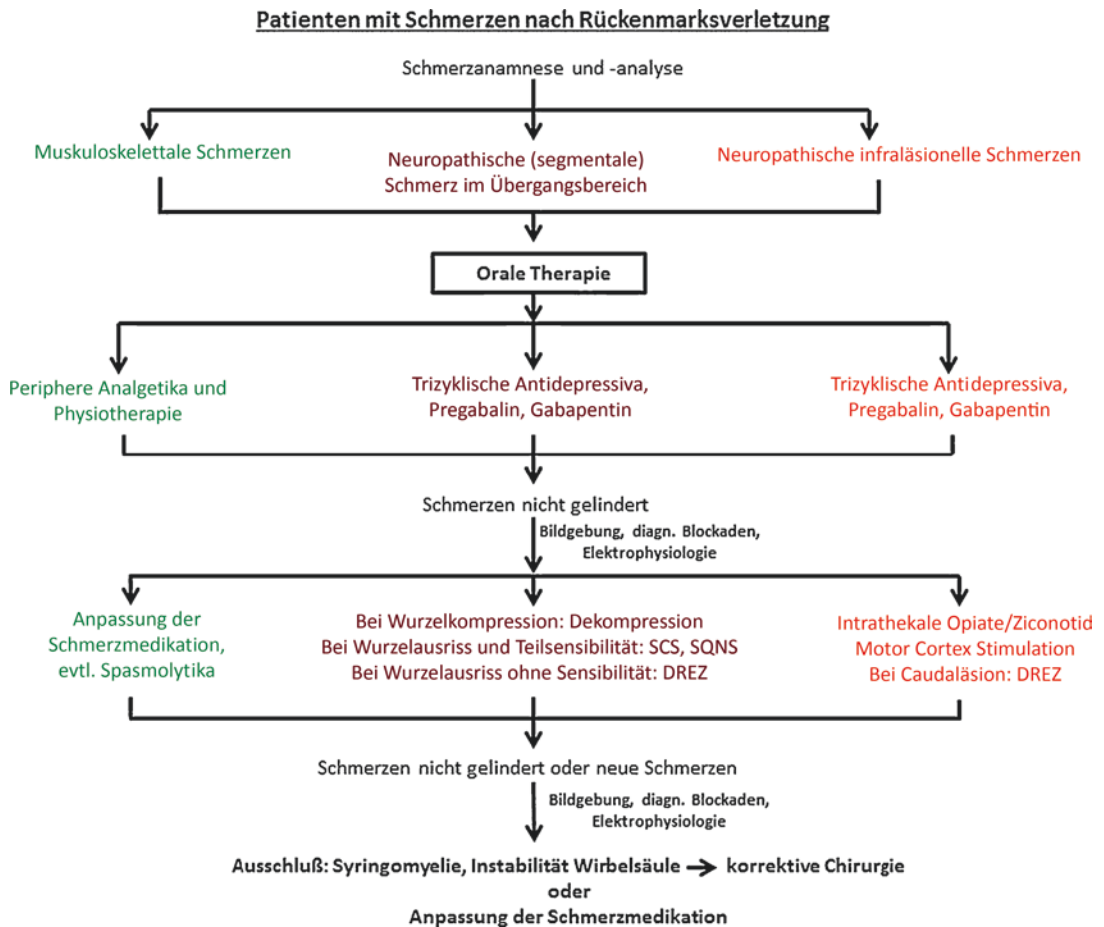
2004; Nuti et al. 2005); 4 von 7 Patienten profitierten im Langzeitverlauf.

Fazit für die Praxis

- Patienten mit Querschnittssyndromen leiden an unterschiedlichen Schmerzen. Es hat sich bewährt, die Schmerzen bezüglich ihrer Lokalisation (oberhalb, im Bereich, unterhalb der Läsion) zu klassifizieren und den Schmerzcharakter zu identifizieren (■ Abb. 7.9).
- Schmerzen oberhalb der Läsion sind häufig nozizeptiv oder durch Kompressionssyndrome verursacht. Primärer Behandlungsschritt ist eine konsequente Physiotherapie und eventuell Unterstützung mit Muskelrelaxantien oder peripheren



■ **Abb. 7.8** Patient mit Motorkortex-Stimulation; eine Elektrode ist über dem Handareal platziert und die zweite subdural für das betroffene Beinareal; postoperative Fusion der Elektroden auf das präoperative MRT



■ **Abb. 7.9** Algorithmus zu Diagnostik und Therapie von Schmerzen nach Rückenmarksverletzung

- Analgetika. Periphere Kompressionssyndrome werden wie bei anderen Patienten auch behandelt.
- Schmerzen im Segmentbereich können durch eine Nervenkompression oder Teilläsion entstehen. Initial sollte eine Therapie mit Gabapentin oder Pregabalin eingeleitet werden. Bei nachgewiesener Kompression („Foramenstenosen“ o. ä.) kann eine operative Maßnahme im Bereich der Wirbelsäule evtl. hilfreich sein. Bei neuropathischen Schmerzen und überwiegend erhaltener Sensibilität sollte ein SCS-Versuch durchgeführt werden.
- Wenn die SCS nicht erfolgreich ist oder bei kompletten Querschnittssyndromen ist für den Schmerz im Segmentbereich eine DREZ zu empfehlen. Diese ist technisch anspruchsvoll, da die anatomischen Verhältnisse im Bereich des Traumas häufig unübersichtlich sind. Die DREZ-Läsion sollte bis 1–2 Segmente oberhalb der Übergangszone in den intakten Rückenmarksbe-

reich durchgeführt werden. Der Patient ist darüber aufzuklären, dass sein sensibles Niveau um 1–2 Segmente nach oben „rutscht“.

- Die Behandlung der intraläsionellen Schmerzen bleibt mit allen Maßnahmen unbefriedigend. Am ehesten ist hier eine bilaterale Motorkortex-Stimulation zu empfehlen.
- Bei Patienten mit begleitender Spastik ist eine intrathekale Baclofentherapie zu empfehlen, evtl. in Kombination mit Morphin. Möglicherweise bietet sich auch Ziconotid in Kombination mit Baclofen an (Saulino et al. 2009).

7.4 Schmerzhaftes Polyneuropathien

Periphere Neuropathien sind Erkrankungen des peripheren Nervensystems und können in Mononeuropathien, multifokale Neuropathien

und Polyneuropathien eingeteilt werden. Sie gehen in der Regel mit unterschiedlichen neurologischen Störungen einher und können schmerzhaft sein. Polyneuropathien können axonale oder demyelinisierende Ursachen zugrunde liegen. Meist entwickeln sie sich über Jahre, manche entwickeln sich aber auch rasch progredient. Die Prävalenz ist ca. 2 % und steigt mit dem Alter an, sodass sie bei Personen über 40 Jahren bei 15 % liegt (Callaghan et al. 2012; Bharucha et al. 1991, Savettieri et al. 1993). Die Ernährungsgewohnheiten spielen hierbei eine wesentliche Rolle. So ist bei Patienten mit einem BMI $>35 \text{ kg/m}^2$ die Prävalenz von 4,6 % in den 60er-Jahren auf 15,1 % im Jahre 2000 gestiegen (Gregg et al. 2004). Neben seltenen vererbten Formen oder Autoimmunerkrankungen sind die meisten Polyneuropathien erworben: die häufigsten Ursachen sind Diabetes mellitus, Alkohol oder Chemotherapie-induzierte Polyneuropathien. In 20–25 % der chronischen Polyneuropathien ist die Ursache unbekannt.

7.5 Diabetische Polyneuropathie (DPN)

415 Mio. Menschen sind weltweit von Diabetes betroffen. Man geht von weiteren 193 Mio. Menschen mit noch nicht diagnostiziertem Diabetes aus. Die jährlichen Kosten betragen in den USA 673 Mrd. Dollar. Diabetes mit seinen Komplikationen ist verantwortlich für 5 Mio. Todesfälle in den USA. Die Anzahl der betroffenen Menschen im Jahr 2040 wird auf 642 Mio. geschätzt.

Die Prävalenz einer Neuropathie bei Diabetes ist 30 % aber bis zu 50 % werden eine solche im Laufe ihrer Erkrankung erleben. 30–50 % der diabetischen Neuropathien sind schmerzhaft. In einer aktuellen amerikanischen Arbeit werden die direkten Jahreskosten für Diabetes auf 6.632 US-Dollar beziffert, für die diabetische Neuropathie 12.492 US-Dollar und für die schmerzhafteste zwischen 27.931 und 30.755 US-Dollar (Sadosky et al. 2015).

DPN können unterschiedliche Verteilungsmuster haben: Die häufigste Form ist die distale sensorische Polyneuropathie; daneben können aber auch Mononeuropathien, radikuläre Plexopathien und autonome Neuropathien vorkommen. Vergleicht man schmerzhafteste mit nicht-schmerzhaften Neuropathien, so zeigt sich, dass Patienten mit

schmerzhaften Neuropathien einen höheren BMI (in der Regel 30 und mehr), einen höheren HbA1c-Spiegel haben und älter sind. Auf histologischer Ebene nimmt der Schmerz bei Fortschreiten der sogenannten Small-fiber-Neuropathie zu.

7.5.1 Diagnostik

Bei der klinischen Untersuchung sollten das Auftreten von Plussympptomen (z. B. Hyperpathie, Kältehyperalgesie) oder Minussympptomen (Hypästhesie, Thermhypästhesie) und die Verteilung (z. B. Strumpf-förmig) erfasst werden. Dazu gehört weiter eine Untersuchung des Tiefenempfindens (Lage und Bewegungsempfinden), der Motorik (Paresen, Atrophien, Reflexverlust) und der autonomen Funktion. Für die Untersuchung der autonomen Funktion gibt es verschiedene Untersuchungsverfahren. Neben dem „alten“ Schweißtest, können heute Tests zur Bestimmung der kardiovagalen Funktion, der Barorezeptorsensitivität und der quantitative sudomotorische Axonreflex-Test (QSUART; Low et al. 1983) eingesetzt werden.

Elektrophysiologische Untersuchungen (abnorme Nervenleitungsgeschwindigkeit) sollten die Diagnostik ergänzen.

Bei vielen Polyneuropathien bestehen primär eine Dysfunktion der somatosensorischen Fasern und eine geringere oder beginnende Störung der autonomen Funktion, z. B. bei der distal symmetrischen Polyneuropathie, die häufig durch eine sensible Ataxie mit Gangstörung gekennzeichnet ist.

Bei anderen „autonomen“ Polyneuropathien, z. B. bei Amyloidose oder Autoimmunerkrankungen, können die autonomen Fasern auch isoliert geschädigt sein (Low et al. 2003) oder einer Schädigung somatosensorischer Fasern vorausgehen (Singer et al. 2004).

Ein dritter relativ häufiger Phänotyp ist der der distalen „small-fiber-Polyneuropathie“ mit brennenden Schmerzen an den Füßen, teilweise bestehender Erythromelalgie und gleichzeitiger Schädigung von C-Fasern und autonomen Fasern (Singer et al. 2004). Die Schmerzen dieser Form der Polyneuropathie sind insbesondere nachts belastend und stören erheblich den Schlaf der Betroffenen (Zelman et al. 2006). Durch das sensorische Defizit treten häufig Fußulzerationen (z. B. durch schlecht angepasste Schuhe) oder Verbrennungen an den Händen auf.

Bildgebende Diagnostik

Die Tatsache, dass zirka 20 % der Patienten mit einer diabetischen Neuropathie nicht auf eine SCS ansprechen (Tesfaye et al. 1996), führte zu einer MRT-Untersuchung von Patienten mit Diabetes und DPN, ohne DPN und Kontrollpersonen. Es zeigte sich bei den Patienten mit DPN ein geringerer Durchmesser im zervikothorakalen und thorakolumbalen Übergang als Hinweis auf eine Rückenmarksbeteiligung bei DPN (Eaton et al. 2001). Die Ergebnisse wurden später in einer größeren Patientenkohorte repliziert (Selvarajah et al. 2006).

Auch zentral findet man Veränderungen, so z. B. in der MR-Spektroskopie im Thalamus und der S1-Region (Selvarajah et al. 2008) und im funktionellen MRT. Insbesondere die f-MRT-Studien geben Hinweise auf ein gestörtes neuronales Netzwerk bei schmerzhafter Polyneuropathie (Wilkinson et al. 2007a, 2007b). Weiterhin zeigt sich eine Volumenabnahme der grauen Substanz bei DPN-Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (Selvarajah et al. 2014), insbesondere im somatosensorischen Kortex, dem cingulären Kortex und dem supramarginalen Gyrus.

Biopsie

Während eine Nervenbiopsie nicht richtungsweisend für eine distale symmetrische Polyneuropathie oder gar small-fiber-Polyneuropathie ist (England et al. 2009), ist die diagnostische Bedeutung einer Hautbiopsie heute gesichert (Lauria et al. 2005; McArthur et al. 1998; Goranson et al. 2004; Smith et al. 2005). Man kann davon ausgehen, dass eine verminderte Dichte der intraepidermalen Nervenfasern bei normaler Elektrophysiologie ein starker Hinweis auf eine small-fiber-Polyneuropathie ist.

7.5.2 Therapie

Die wichtigsten Eckpunkte der Prävention einer diabetischen Neuropathie sind die Einstellung des Blutzuckers bei Typ-1-Diabetes (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1995). Der Effekt ist beim Typ-2-Diabetes leider nicht so ausgeprägt (UK Prospective Diabetes Study Group 1998; Boussageon et al. 2011). In Fällen einer Neuropathie beim Prädiabetes haben Lifestyle-Änderungen und Übungsprogramme durchaus Sinn (Singleton et al. 2015; Smith et al. 2006). In der Studie von Smith konnte sogar eine

epidermale Reinnervation bei gleichzeitigem Rückgang der Schmerzen beobachtet werden.

Allerdings sollte die Normalisierung des Glukosespiegels nicht zu rasch erfolgen. Es sind seltene Fälle einer Insulin-induzierten Polyneuropathie beschrieben (Caravati 1933; Ellenberg 1958; Gibbons und Freeman 2010, 2015). Diese Polyneuropathie kann sowohl beim Typ-1- wie Typ-2-Diabetes auftreten und sowohl durch die Behandlung mit Insulin als auch bei oralen Antidiabetika und selbst bei diätetischen Korrekturen auftreten. Häufig verschlechtert sich auch eine diabetische Retinopathie. Glücklicherweise können sich die Symptome wieder zurückbilden. Ein Unterlassen der Blutzuckersenkung wird heute kritisch betrachtet (Chantelau und Meyer-Schwickerath 2003).

Medikamentöse Therapie

■ Tri- und Tetrazyklische Antidepressiva

Amitriptylin in einer Dosierung bis 150 mg ist bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie wirksamer als Placebo mit einer NNT von durchschnittlich 1,6 (1,2–2,3; Max 1987), ist aber von zahlreichen Nebenwirkungen speziell bei dieser Patientengruppe gekennzeichnet. Desipramin mit einem geringeren anticholinergen und sedierenden Effekt ist ebenfalls in einer randomisierten kontrollierten Studie in Dosierungen von 200 mg/Tag einer Placebothherapie überlegen. Die NNT beträgt 2,2 (1,4–5,1; Max et al. 1991). Vrethem und Kollegen (1997) verglichen 75 mg Amitriptylin mit 75 mg Maprotilin bei diabetischer und nicht-diabetischer Polyneuropathie. Dabei war Amitriptylin mit einer NNT 3,0 (2,0–6,3) dem Maprotilin (NNT 11,0) deutlich überlegen. Sindrup fand ähnliche Werte für 150 mg Imipramin (NNT 2,7) im Vergleich zu 225 mg (NNT 5,2) Venlafaxin und Placebo (Sindrup et al. 2003).

■ Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

Sie sind bei schmerzhaften Polyneuropathien weniger wirksam als die vorherige Medikamentengruppe mit NNTs von 4,2 und mehr in den verschiedenen Studien (Goldstein et al. 2005; Gao et al. 2015). Therapiert wurde mit 60 oder 120 mg Duloxetin.

■ Pregabalin

Die verschiedenen randomisierten Studien waren dosisabhängig (600 mg besser als 300 mg/Tag) positiv im Vergleich zu Placebo (Lesser et al.

2004). Lediglich zwei Studien mit HIV-induzierter Polyneuropathie waren wegen der hohen Placeboantwort negativ (Simpson et al. 2010, 2014).

■ Gabapentin

Gabapentin oder Gabapentin-Enacarbil ist weniger wirksam als Pregabalin (NNT 4,5–12,5), Lamotrigin und Valproat sind nicht wirksam (Callaghan et al. 2012).

■ Lidocain

Die topische Anwendung von Lidocain ist als „second-line-Therapie“ bei lokalisierten neuropathischen Schmerzen empfohlen und wird überwiegend bei postzosterischer Neuralgie eingesetzt. Die Datenlage bei sensorischen Polyneuropathien ist nicht so eindeutig (Barbano et al. 2004; Herrmann et al. 2005), bei HIV-assoziiierter Polyneuropathie ist es wirkungslos (Estanislao et al. 2004).

Interessant ist, dass ein intravenöser Lidocainblock oder die systemische Lidocaingabe (424 mg über ca. 30 min) ebenfalls hilfreich sein können (Haroutounian et al. 2014). Diskutiert wird hierbei, ob ein Block der primären Afferenzen alleine für die Wirkung verantwortlich sein kann.

■ Capsaicin

Basierend auf einer guten älteren Studie (Tandan et al. 1992) empfiehlt die Amerikanische Akademie für Neurologie die Anwendung von 0,075 % Capsaicin, während die Europäische Akademie aufgrund verschiedener Studien keinen Effekt sieht und eine Level-A/B-Empfehlung für Ineffektivität abgibt. In der STEP-Studie (hochdosiertes – 8 % Capsaicin verglichen mit Placebo bei schmerzhafter distaler Polyneuropathie) konnten die Schmerzen in der Capsaicin-Gruppe zwischen Woche 2 und 8 um 27,44 % gesenkt werden, in der Placebogruppe um 20,85 % ($p=0,025$) (Stoker et al. 2015). Allerdings zeigen zwei ganz aktuelle Publikationen, dass die topische Therapie mit 8 % Capsaicin der oralen Standardtherapie mit Pregabalin nicht unterlegen ist, aber deutlich weniger systemische Nebenwirkungen und einen schnelleren Wirkungseintritt aufweist (Sommer und Cruccu 2017; Simpson et al. 2017).

■ α -Liponsäure

600 mg α -Liponsäure oral oder intravenös zeigt in den meisten Studien einen Vorteil gegenüber Placebo im sogenannten TSS (total symptom score); hier werden in einem Fragebogen die Häufigkeit

und Intensität neuropathischer Symptome abgefragt (Ziegler et al. 1995, 1999, 2006; Ruhnau et al. 1999).

■ Opioide

Tramadol ist in einer Dosierung von 200–400 mg bei Polyneuropathien wirksam (Sindrup et al. 1999) und lindert sowohl den spontanen wie den evozierten Schmerz. Die Ergebnisse für Tapentadol sind bislang nicht eindeutig. Es liegt eine negative Studie und positive Studien mit möglichem Bias vor (Autoren u. a. Mitarbeiter der Herstellerfirma; Finnerup und Attal 2015; Elling et al. 2015).

Insgesamt werden Tramadol als Secondline-Therapie und starke Opiate als „Third-line-Therapie“ empfohlen (Finnerup et al. 2015).

■ Botulinumtoxin A

Zwei Studien untersuchten den Effekt der lokalen Botulinum-Injektion (Ghasemi et al. 2014; Chen et al. 2013) und sahen einen signifikanten klinischen Effekt gegenüber Placebo (4 U pro Fuß).

■ Monochromatische Infrarotbehandlung

Hier liegen widersprüchliche Ergebnisse in der Literatur vor (Cliff et al. 2005; Lavery et al. 2008; Nawfar und Jacob 2011). Teilweise wurden auch oberflächliche Verbrennungen beschrieben, sodass momentan keine Empfehlung zu dieser Therapie gegeben werden kann.

Neurostimulation

■ TENS

3 Studien, die allerdings alle von der gleichen Arbeitsgruppe stammen, belegen den Effekt der TENS bei der schmerzhaften Polyneuropathie. Kumar und Marshall (1997) randomisierten 31 Patienten zu einer TENS- oder Sham-Behandlung für 4 Wochen über täglich 30 min. In der Placebogruppe profitierten 38 % und in der Verum-Gruppe 83 %, wobei die Schmerzreduktion in der Verum-Gruppe deutlich höher war. Die 4 Elektroden wurden oberhalb und unterhalb des Knies angebracht. Stimuliert wurde mit 2 Hertz. In der zweiten Studie (Kumar et al. 1998) wurden 26 Patienten in einer verblindeten Studie behandelt. Diese erhielten zunächst Amitriptylin. Diejenigen, die nicht profitierten, wurden in eine Sham- und in eine Verum-TENS-Gruppe randomisiert. Erneut profitierten die Patienten von der TENS-Behandlung im Vergleich zu Placebo. Später berichten die Autoren nochmals von den Langzeiteffekten der

Therapie (Julka et al. 1998). Andere Arbeitsgruppen konnten diesen klinischen Effekt jedoch nicht replizieren (Gossrau et al. 2011), sodass eine abschließende Bewertung schwerfällt.

Auch für andere lokale Stimulationsverfahren wie die gepulste Dosisstimulation oder die Stimulation mit gepulsten elektromagnetischen Feldern ist die wissenschaftliche Evidenz sehr schwach, sodass keine Empfehlung abgegeben werden kann.

Hinweise für die Wirksamkeit einer Hochfrequenzmuskelstimulation sind in der Literatur beschrieben (Reichstein et al. 2005).

■ Epidurale Rückenmarkstimulation

Die epidurale Rückenmarkstimulation wurde immer wieder bei peripheren Neuropathien eingesetzt, aber erst 1996 wurde von Tesfaye eine Serie mit 8 Patienten mit diabetischer Polyneuropathie gesondert berichtet (Teskaye et al. 1996). 6 Patienten profitierten über einen Beobachtungszeitraum von 6 Monaten (ein Patient verstarb aus anderen Gründen und ein Patient berichtete über einen nachlassenden klinischen Effekt). In einer weiteren Beobachtungsstudie wurden 8 Patienten nach durchschnittlich 3,3 Jahren evaluiert. Bei allen zeigte sich ein anhaltender Effekt (bis maximal 8,5 Jahre post implantationem (Daousi et al. 2005).

Petrakis und Sciacca (2000) implantierten 60 Patienten mit diabetisch bedingter Durchblutungsstörung im Stadium III oder IV nach Fontaine. 35 Patienten profitierten von der Stimulation über 6 Monate, es sei denn sie litten an einer autonomen Neuropathie.

In einem Fallbericht wird von einem Patienten berichtet, der zusätzlich zu einer diabetischen Polyneuropathie an einer Prinzmetal Angina litt, und mit einer einzigen Plattenelektrode in Höhe D2/D3 erfolgreich behandelt wurde (Kinfe und Pintea 2016).

Aktuell liegen zwei randomisierte Studien aus den Niederlanden vor (Slangen et al. 2014; de Vos et al. 2014a), die dazu geführt haben, dass auch die Europäische Akademie für Neurologie die Indikation „diabetische Polyneuropathie“ in ihre Leitlinien aufgenommen hat (Cruccu et al. 2016). In der Multicenterstudie von Slangen wurden 36 Patienten, die nicht auf die konservative Therapie ansprachen, randomisiert in eine Gruppe des „best medical treatment“ (BMT) und eine andere Gruppe mit BMT und SCS. Ein Behandlungserfolg (<50%ige Schmerzreduktion wurde bei 77 % der Patienten in der SCS-Gruppe und lediglich

7 % der BMT-Gruppe beobachtet. Neben der Verbesserung der Schmerzsymptomatik wurde auch eine Verbesserung des Nachtschlafs nach 6 Monaten beobachtet.

In der zweiten niederländischen Studie (de Vos et al. 2014a) wurden 60 Patienten 2:1 (SCS + beste konventionelle Therapie vs. beste konventionelle Therapie allein) randomisiert. Nach 6 Monaten war die VAS in der SCS-Gruppe signifikant gesunken (von 73 auf 31), während der Wert in der rein konventionellen Gruppe unverändert blieb. Auch die Lebensqualitätsvariablen (SF-36, EuroQoL 5D) besserten sich lediglich in der SCS-Gruppe signifikant.

In einer Folgeuntersuchung (van Beek et al. 2015) zeigte sich, dass die klinische Besserung über 24 Monate anhält.

Aktuell wird überprüft, ob alternative Stimulationsverfahren, wie die Hochfrequenzstimulation oder die Burststimulation noch bessere Ergebnisse erbringen (Van Beek et al. 2016; Pluijms et al. 2013; de Vos et al. 2014a).

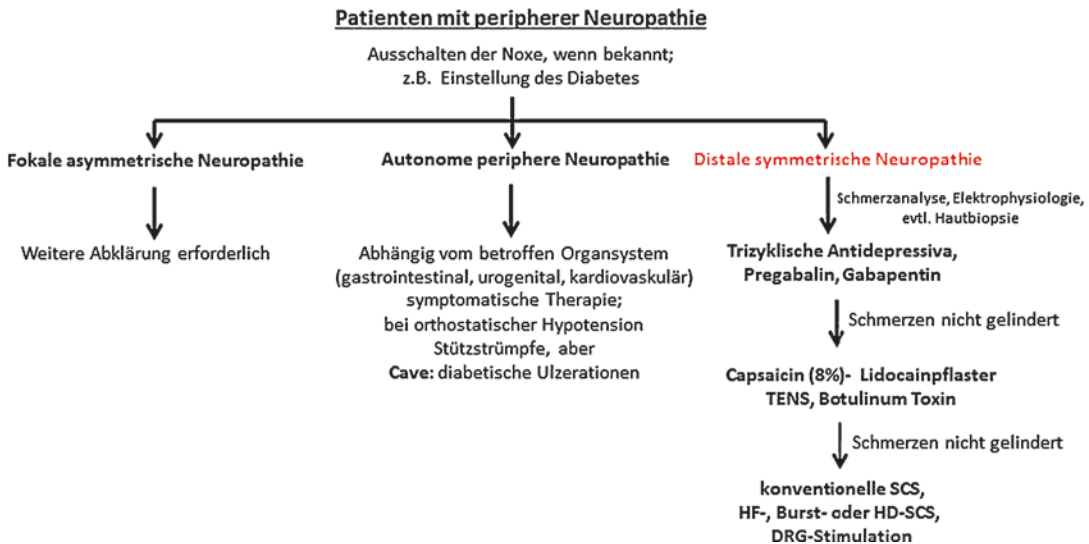
Fazit für die Praxis

Nach diätetischer Einstellung und Veränderung der Lebensstilparameter sollte zunächst eine medikamentöse Therapie erfolgen. Dabei sind trizyklische Antidepressiva und Pregabalin Mittel der ersten Wahl. Zusätzlich können topische Substanzen wie Lidocain und Capsaicin, v. a. auch aufgrund ihres geringen Nebenwirkungspotenzials eingesetzt werden. Wenn invasive Verfahren zum Tragen kommen, liegt momentan für die epidurale Rückenmarkstimulation die höchste wissenschaftliche und klinische Evidenz vor (■ Abb. 7.10).

7.6 Failed-back-surgery-Syndrom (FBSS)/chronischer Rücken-Beinschmerz

7.6.1 Einführung und Definitionen

Der Begriff „Failed-back-surgery-Syndrom“ beschreibt eine heterogene Gruppe von Schmerzzuständen nach einer spinalen Operation. Eine sehr viel größere Gruppe Patienten, auch ohne Operation, leidet an chronischen Rücken-Beinschmerzen oder seltener an chronischen Nacken-Armschmerzen. Carney (2015) beschreibt das Dilemma sehr schön: „The failed back syndrome is the failure to understand the function fully, to rely excessively on



■ Abb. 7.10 Empfohlener Algorithmus bei peripherer (diabetischer) Neuropathie

imaging and not adapting to the situation.“ Dies drückt sich auch in den verschiedenen Definitionen dieses Krankheitsbilds in den vergangenen Jahrzehnten aus (Thomson 2013). „Surgical end-stage after one or several operative interventions on the lumbar neuroaxis, indicated to relieve lower back pain, radicular pain or the combination of both without positive effect“ (Follett und Dirks 1993).

Follett und Dirks waren wahrscheinlich die ersten, die diesen Begriff geprägt haben. Hier kann man natürlich den Begriff „end-stage“ kritisieren, der dem betroffenen Patienten wenig Hoffnung auf Linderung seiner Beschwerden suggeriert. Eine wertfreie Definition, die nicht unbedingt auf das Versagen der Operation oder des Operateurs hinweist, ist die folgende: „Persistent or recurrent pain in the back/neck or limbs despite surgery or treatment thought likely to relieve pain“ (Thomson 2013).

In der Process-Studie (Kumar et al. 2007) wird beispielsweise folgende Definition benutzt: „Chronic radicular pain that has recurred or persists in the same distribution despite anatomically satisfactory previous spinal surgery“ (Leveque et al. 2001). Wichtig hierbei ist, dass es sich um persistierende oder neu aufgetretene Schmerzen nach dem Eingriff handeln kann.

Die International Association for the Study of Pain (IASP) schließt auch ein persistierendes Zervikalsyndrom nach Operationen mit ein: „Lumbar (cervical) pain of unknown origin either persisting despite surgical intervention or appearing

after surgical intervention for spinal (origin) pain originally in the same topographical distribution“ (Merskey und Bogduk 1994).

Da auch Patienten ohne vorausgegangene Operation ein vergleichbares Schmerzsyndrom aufweisen können, empfiehlt Thomson (2013) folgende Definition: „Chronic back and leg pain that persists or recurs despite application of the back surgery clinical pathway.“ Dies implizieren auch die deutschen Begriffe „Postnukleotomie-, Postdiskektomie- oder Postlaminektomiesyndrom. Deshalb wird von vielen Autoren heute eher der Begriff „Chronic back and leg pain (CBLP)“ bevorzugt (Kapural et al. 2016).

Um die Definition eines postchirurgischen Rücken- und/oder Beinschmerzes zu rechtfertigen, sollten folgende Kriterien erfüllt sein:

- Ein persistierender Rücken- und/oder Beinschmerz über mindestens 6 Monate nach einer stattgehabten spinalen Operation
- Es darf keine chirurgisch kurative Ursache in der Bildgebung sichtbar sein, die diese Symptome erklären könnte
- Es muss interdisziplinäre Einigung bestehen, dass chirurgische kurative Maßnahmen nicht indiziert sind
- Der Patient muss klinisch und radiologisch diagnostiziert sein

Leider liegen keine randomisierten kontrollierten Studien vor, die die Überlegenheit eines multimodalen interdisziplinären Therapieansatzes beim

chronischen postchirurgischen Rücken- und Beinschmerz nachweisen. Allerdings bestätigt die Fülle randomisierter und nicht-randomisierter Studien beim chronischen Kreuzschmerz (ohne oder mit Operation) die Überlegenheit eines multimodalen Vorgehens (Greitemann et al. 2006; Mekhail et al. 2011; Monticone et al. 2014; Morone et al. 2011; Roche-Leboucher et al. 2011).

Ein weiteres Problem ist die unterschiedliche Interpretation dieser Erkrankung. Während Wirbelsäulenchirurgen häufig alleine einen mechanistischen Blickpunkt haben und über die krankhafte oder „fehlgeschlagene“ Biomechanik der Wirbelsäule die Pathophysiologie der chronischen neuropathischen Schmerzzerkrankung und die psychologische Komorbidität übersehen, wird von Schmerztherapeuten lediglich das Symptom „Schmerz“ beachtet und versucht, über einen multimodalen bio-psycho-sozialen Ansatz mit möglichst nicht-invasiven Methoden das Problem zu lösen, ohne eventuell kurative Therapieansätze wie die Behandlung eines Wirbelgleitens oder einer Neuroforamenstenose zu berücksichtigen, weil ihnen das notwendige radiologische oder neurochirurgisch-orthopädische Wissen fehlt. Erst seit Kurzem wird versucht, die verschiedenen Fachdisziplinen an einen Tisch zu bringen und gemeinsam erarbeitete Therapiealgorithmen zu etablieren.

7.6.2 Epidemiologie und Kosten

Heute geht man, davon aus, dass 10–40 % der Patienten nach Operationen an anhaltenden Schmerzen leiden. Diese Zahlen gelten für die USA (Wilkinson 1991; North et al. 1991, 1993; Al-Kaisy et al. 2015), aber auch für die meisten anderen westlichen Länder, inklusive Deutschland (Fritsch 1996). In einer Arbeit aus Pakistan werden vergleichbare Zahlen genannt (8,38 %; Shamim et al. 2010).

Genaue Zahlen zur Inzidenz und Prävalenz liegen nicht vor. Bei den operativen Serien muss man berücksichtigen, wann und wo diese durchgeführt wurden (z. B. vor der Ära der Mikrochirurgie) und welche Eingriffe durchgeführt wurden. So liegen die Raten unzufriedener Patienten zum Beispiel nach Fusionen höher als nach mikrochirurgischen Diskektomien (Fritzell et al. 2003; Brox et al. 2006; Peul et al. 2007). In den USA werden 40 % mehr spinale Eingriffe durchgeführt als in bestimmten Ländern Europas.

Eine andere Möglichkeit ist die Berechnung des Auftretens chronischer Rückenschmerzen aus der Population der akuten Rückenschmerzen (Hoy et al. 2010; Juniper et al. 2009). Diese beträgt ungefähr 5–10 % (Airaksinen et al. 2006). Taylor und Taylor (2012) schätzen die Inzidenz chronischer Rücken-Beinschmerzen in der Normalbevölkerung zwischen 0,02 und 2 %.

Das Risiko chronischer Schmerzen steigt mit der Anzahl der spinalen Eingriffe (Nachemson 1993; Cherkin et al. 1994; Fritsch 1996; Ivanic et al. 2001; Waddell et al. 1979; Hazard 2006).

Vergleicht man Patienten mit FBSS bzw. CBLP so haben diese häufiger Depressionen (13,0 % vs. 6,1 %), Angst- (8,0 vs. 3,4 %) oder Schlafstörungen (10 % vs. 3,4 %) im Vergleich zu gleichaltrigen Kontrollpersonen (Gore et al. 2012). Verglichen mit anderen chronischen Erkrankungen weisen die Patienten höhere Schmerzlevel, größere Behinderung (ODI), eine verminderte Lebensqualität (EQ-5, SF-36) und höhere Arbeitslosigkeit auf (Thomson und Jacques 2009; Doth et al. 2010).

In einer Übersichtsarbeit wurden die Kostenstudien für chronische Rückenschmerzen von 1997–2007 zusammengefasst (Dagenais et al. 2009). Für Deutschland betrugen die direkten (46 %) und indirekten (54 %) Kosten 2005 1.322 Euro pro Patient pro Jahr (Wenig et al. 2009). Die Kosten waren abhängig vom Schmerzgrad (Von Korff et al. 1992), Geschlecht, Alter, Arbeits- und Ausbildungsstatus. In einer neueren Arbeit (Brömme et al. 2015) werden die Kosten für Patienten mit einer interdisziplinären multimodalen Schmerztherapie mit durchschnittlich 10.584 Euro pro Jahr beziffert und liegen damit mehr als 3.000 Euro unter den Kosten von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen, die diese Therapie nicht erhalten. Brömme beziffert die direkten Kosten mit 6–12 % eher als gering und beschreibt die indirekten Kosten, die 80–93 % dieses Betrags ausmachen. Ekman (2005) fand in Schweden sogar jährliche Kosten von 20.700 Euro. In Großbritannien lagen diese im Jahr 1998 dagegen bei lediglich 209 £ (Maniadakis und Gray 2000). Unterschiedliche Methodologien für die jeweilige Berechnung mögen für die Unterschiede verantwortlich sein. In der britischen Studie wurden die größten direkten Kosten für Physiotherapie und chiropraktische Behandlungen (jeweils 15 %) ausgeben sowie für ambulante Besuche (17 %). Die Kosten für FBSS- oder CBLP-Patienten dürften

noch höher sein. In einer US-amerikanischen Studie wurden die Kosten von Patienten mit CBLP mit und ohne neuropathische Schmerzen verglichen. Die Kosten für Patienten mit CBLP und neuropathischen Schmerzen betrugen 2.577 US-Dollar versus 1.007 US-Dollar für die Patienten ohne neuropathische Schmerzkomponente durch die häufigere Nutzung aller Ressourcen (außer Physiotherapie; Mehra et al. 2012). Die jährlichen Kosten von FBSS-Patienten wurden in verschiedenen Therapiestudien vor Therapiebeginn evaluiert. Sie betrugen ca. 20.000 US-Dollar pro Patient (Hollingworth et al. 2011; de Lissoy et al. 1997). In allen Studien besteht Einigkeit darüber, dass die sozioökonomischen Kosten eine hohe Belastung für das jeweilige Bruttosozialprodukt des Landes darstellen.

7.6.3 Anamnese

Für einen differenzierten Umgang mit diesen Patienten ist eine exakte neurochirurgisch-orthopädische und psychologische Evaluation unerlässlich. Die Therapie ist nicht in jedem Fall operativ. Insbesondere Patienten mit persistierenden bzw. wiederkehrenden Beschwerden nicht-mechanischer Ursache bedürfen einer gezielten, multidisziplinären Schmerztherapie.

Die Anamnese der Patienten mit chronischen Rücken-Beinschmerzen ist häufig sehr komplex. Man sollte sich bemühen, neben der aktuellen Medikation die früheren Therapien zu eruieren und prüfen, ob diese adäquat hinsichtlich Form und Dauer waren (Physiotherapie, Blockaden, andere Interventionen etc.). Dabei ist auch darauf zu achten, ob sich Symptome nach einer Intervention oder Operation gebessert oder eventuell auch verschlechtert haben. Die Art und Weise der Darstellung der Beschwerden, ein auf keinerlei Maßnahmen ansprechender intensiver Schmerz, sind Hinweise auf begleitende psychologische Komponenten (Waddell et al. 1984).

7.6.4 Klinische Untersuchung

Zur körperlichen Untersuchung gehört die Untersuchung der Wirbelsäule hinsichtlich ihrer Beweglichkeit in alle Richtungen. Auch wenn die Einschränkung der Beweglichkeit nicht mit dem chronischen Rücken-Beinschmerz korreliert, lässt

sich diese häufig durch lokale Maßnahmen wie Wärme, Massage und Physiotherapie bessern.

Die Schmerzen im Rücken werden häufig als dumpf oder reißend, die Beinschmerzen als stechend, brennend oder elektrisierend beschrieben. Begleitsymptome können Krämpfe oder Gefühlsstörungen, selten auch Paresen und Blasen-Mastdarm-Störungen sein. Die Patienten haben eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität, psychische Folgestörungen (z. B. algogenes Psychosyndrom) und einen hohen Verbrauch an Ressourcen des Gesundheitssystems (Manca et al. 2010; McDermott et al. 2006; Talbot 2003). Sensorische, motorische und reflexmotorische Ausfälle im schmerzhaften Dermatom und der entsprechenden Kennmuskulatur sind Hinweise auf eine Wurzelschädigung. Eventuelle zusätzliche Problematiken, wie das Vorliegen einer Polyneuropathie oder einer zervikalen Myelopathie, können die neurologische Beurteilung erschweren.

7.6.5 Bildgebung

Die Bildgebung beim chronischen Rücken- und Beinschmerz hängt von der Fragestellung ab. Im Übersichtsröntgen können Frakturen oder postoperative Implantatfehlagen sichtbar sein (Kizilkilic et al. 2007). Nach Spondylodesen sollte jedoch eher ein spinale CT (Weichteil- und Knochenfenster) durchgeführt werden, um auch eine axiale Schnittbildgebung haben, z. B. um medialisierte Schraubenlagen nachzuweisen oder auszuschließen. Bei der Frage nach postoperativen Narbenbildungen oder Rezidivbandscheibenvorfällen hilft dagegen eher ein spinale MRT ohne und mit Kontrastmittel. Narben nehmen in der Regel stark und homogen Kontrastmittel auf, während ein Rezidiv nur im Randbereich eine Kontrastmittelaufnahme zeigt (Babar und Saifuddin, 2002; Van Goethem et al. 2002). Eine Kontrastmittelaufnahme der Nervenwurzel in den ersten 3 Wochen der OP ist normal und ist durch eine manipulationsbedingte Störung der Blut-Hirnschranke erklärt. 6 Monate nach der Operation sollte diese aber nicht mehr nachweisbar sein (van de Kelft et al. 1996; Grand et al. 1993; Lee et al. 2009). In Ausnahmefällen, insbesondere bei Fragen von Reststenosen oder Kompressionen und gleichzeitig vorliegendem implantierten Material, kann eine Myelographie mit postmyelographischem CT indiziert sein.

7.6.6 Diagnostische Blockaden

Diagnostische Blockaden können hilfreich sein bei multisegmentalen Problemen. Wichtig ist es, die Nadelplatzierung, z. B. bei periradikulären Umflutungen, unter dem Bildwandler oder besser CT mit kleinen Mengen eines Lokalanästhetikums durchzuführen. Hilfreich kann eine initiale Provokation und spätere Besserung der Schmerzen sein. Insbesondere bei voroperierten Patienten kann die Injektion selbst schmerzhaft sein (Narbengewebe!). Die Blockaden können zwar hilfreich bei der Höhenlokalisierung bzw. dem Ausschluss einer bestimmten Höhe sein, geben aber leider keinen Hinweis auf den Erfolg einer späteren operativen Maßnahme (North et al. 1996). Implantate können die Bildgebung und das Erreichen z. B. der Facettengelenke erschweren. Bekanntermaßen tragen die Facettengelenke in 15–45 % zu chronischen Rückenschmerzen beim FBSS bei (Schwarzer et al. 1994; Manchikanti et al. 2004, 2007). Auch das Ileosakralgelenk kann zu einem chronischen Rücken-Beinschmerz beitragen (Schwarzer et al. 1995). Die klinische Untersuchung mit schmerzhaftem Triggerpunkt und positiven Provokationstests (Faber; Distraction, Kompression, Thigh-Thrust) erhärten die Diagnose. Auch hier kann eine diagnostische Blockade hilfreich sein.

Die Wertigkeit der Diskographie bei der Diagnose einer FBSS oder CBLP wird kontrovers diskutiert (Carragee et al. 2000; Manchikanti et al. 2009) und gilt sicherlich nicht als Goldstandard (Chang und Peng 2011).

7.6.7 Ursachen für einen postoperativen chronischen Rücken-Beinschmerz

Long beschrieb bei 265 Patienten Ursachen für postoperative Rücken-Beinschmerzen (Tab. 7.3). Nach Schoffermann liegt die Häufigkeit einer Neuroforamenstenose sogar bei 25–29 % und eines Rezidivs bei 7–12 % (Schofferman et al. 2003).

Bei Rezidiv-/Restbandscheibenvorfällen, Spinalkanal- bzw. Neuroforamenstenosen ist eine nochmalige Dekompression der Nervenwurzel sinnvoll (Phillips und Cunningham 2002), bei reinem Narbengewebe oder bei Nervenverletzungen mit entsprechenden Ausfällen und häufig bestehenden Ruheschmerzen, dagegen nicht.

■ Tab. 7.3 Ursachen für einen postoperativen chronischen Rücken-Beinschmerz

Wahrscheinliche Schmerzursache	Prozent
Arachnoiditis (Arachnopathie)	13,5 %
Spinalkanalstenose	7,5 %
Instabilität	4,9 %
Epidurale Narbe	4,1 %
Rezidiv- oder Restbandscheibe	4,5 %
Nervenverletzung	1,1 %
Neuroforamenstenose	14,0 %
Unklar	51,4 %

Epidurale Fibrose

Eine Vernarbung nach Operationen ist unvermeidlich. Warum es bei manchen Patienten zu einer Vernarbung kommt, die zu chronischen Schmerzen bei bis zu 36 % von FBSS Patienten führt, ist unklar (Ross et al. 1996; Trescott et al. 2007). Versuche, mit bestimmten Substanzen die Narbenbildung zu verhindern, haben bislang nicht gefruchtet (Maliszewski et al. 2004; Ross et al. 1996).

Die raumfordernde Wirkung des Narbengewebes nimmt in den ersten 3–6 Monaten ab. Narbenbildung führt zu einer Erniedrigung in der T2-Wichtung und STIR-Technik im MRT. Nach Kontrastmittelgabe zeigt sich in der T1-Wichtung ein Enhancement (Ahlhelm et al. 2006). Allerdings ist der Prozentsatz der Patienten, bei denen eine Narbe als alleinige Ursache für das Beschwerdebild angesehen werden kann, sehr gering (van de Kelft 1996). Dagegen wurde in einer anderen Studie bei über 50 % beschwerdefreien Patienten eine deutliche Narbe nachgewiesen (Deutsch et al. 1993). Insoweit ist die Bedeutung der epiduralen Narbe für die Entwicklung postoperativer Schmerzen nicht geklärt. Ross und Kollegen untersuchten 197 Patienten mit ausgeprägter Narbenbildung, die mehr als 3-mal so häufig anhaltende postoperative Schmerzen entwickelten (Ross et al. 1996). Auch Dullerud, Epter und Maroon sahen eine positive Korrelation zwischen Narbenbildung und postoperativen Schmerzen (Dullerud et al. 1998; Maroon et al. 1999; Epter et al. 2009). Andere Autoren fanden diese Korrelation nicht (Deutsch et al. 1993; Tullberg et al. 1994; Vogelsang et al. 1999). Problematisch ist möglicherweise nicht nur

die Fixierung einer Nervenwurzel, die ansonsten einer Raumforderung wie einem kleinen Bandscheibenvorfall oder einer Bandscheibenprotrusion ausweichen kann, sondern auch die mögliche Malnutrition der Wurzel durch das umgebene Narbengewebe (Rydevik 1992; Jayson 1992).

Instabilität

Der Begriff der (postoperativen) Instabilität ist sehr vage, der einer Mikroinstabilität unsinnig. Nach einer spinalen Operation kommt es zu veränderten Belastungen der Facettengelenke, insbesondere, wenn diese teilweise oder ganz entfernt werden (Onesti 2004). Dies kann, insbesondere bei Fusionen, auch die Anschlusssegmente betreffen (Kumar et al. 2001b). Postoperative Frakturen der Pars interarticularis oder unvollständige Fusionen können zu einer schmerzhaften Instabilität führen (Rothman und Booth, 1975). Ob der Nachweis von Flüssigkeit in den Wirbelgelenken im MRT zu Schmerzen führt, ist bislang nicht geklärt (Caterini et al. 2011). Ab wann eine Beweglichkeit in Funktionsaufnahmen oder einer Funktionsmyelographie als pathologisch zu werten ist, ist bislang ebenfalls noch diskutabel (Donnarumma et al. 2016; Försth et al. 2016). Viele Patienten sind gar nicht in der Lage, eine „ausreichende“ Funktionsaufnahme durchzuführen (Cabraja et al. 2012). Auch der Nachweis, dass ein Wirbelgleiten immer zu Schmerzen führt, konnte bislang nicht sicher geführt werden (Hasegawa et al. 2014).

Grundsätzlich kann man von einer Durchbauung eines fusionierten Segments nach 6–9 Monaten ausgehen (Slone et al. 1993). Zu einer gewissen Instabilität trägt sicherlich die Denervierung der tiefen autochthonen Muskulatur durch spinale Eingriffe bei (Kahanovitz et al. 1989; Kawaguchi et al. 1996). Deshalb ist eine Stärkung der tiefen Rückenmuskulatur nach spinalen Eingriffen essenziell.

Arachnopathie

Diese führt zu Verklebungen einzelner Nervenwurzeln und war früher häufig Folge von Myelographien mit öligen Kontrastmitteln (Long 1992; Ross et al. 1987). Heute tritt diese Komplikation eher selten auf (3 %), und wenn, dann nach operativen Komplikationen (Liquoristeln, Meningitiden; Fitt und Stevens 1995). Eine kurative operative Therapie gibt es nicht. Therapie der Wahl ist heute die Neuromodulation.

Pseudomeningozelen

Sie können nach Duraverletzungen auftreten und können sich in der ganzen Länge des chirurgischen Zugangs ausdehnen. In der Regel sind diese Pseudomeningozelen raumfordernd und schmerzhaft. Dabei können lokale und radikuläre Schmerzen verursacht werden (Kaar et al. 1994; Rinaldi und Hodges 1970).

Fortschreiten der Erkrankung/ Rezidive/Anschlusssegmentversagen

Das Risiko eine Rezidivs oder eines Vorfalles in anderer Höhe liegt bei bis zu 15 % (Carroll und Wiesel 1992). Eine klinische Verschlechterung kann durch eine Aggravation einer Spondylolisthesis bei alleiniger Dekompression entstehen oder ein Anschlusssegmentversagen nach Fusion verursacht werden (Schaaeren et al. 2008).

Psychologische Komorbiditäten

In einer großen Serie von Patienten mit chronischen Schmerzen der Schmerzklinik des Johns Hopkins Hospitals wurden retrospektiv die Krankenakten von knapp 500 Patienten ausgewertet mit chronischem postoperativen Rücken-Beinschmerz. Ungefähr ein Viertel der Patienten war zum Zeitpunkt der Erstoperation psychologisch unauffällig und anhand strenger diagnostischer Kriterien unauffällig bezüglich irgendeiner psychopathologischen Besonderheit. Diese Patienten erlitten in der Regel irgendeine Komplikation bei der Erstoperation oder eine Problematik, die chirurgisch nicht behoben wurde; 15 % der Patienten hatten vor der Erstoperation klare psychopathologische Auffälligkeiten, entweder eine somatoforme Störung oder eine endogene Depression. 55 % dieser Patienten hatten eine eindeutige Persönlichkeitsstörung vor dem ersten „schmerzauslösenden“ Ereignis (Long 1991). Wenn diese Patienten ein zweites, drittes Mal oder häufiger operiert wurden, wurde zwar versucht, das Ergebnis der vorangegangenen Operation zu korrigieren, nicht aber die eigentliche Krankheitsursache.

Spezifische psychologische Faktoren wie Depression, Angststörung, Somatisierung und Hypochondrie sowie der Verlust von Coping-Mechanismen sind wesentliche Prädiktoren für ein schlechteres operatives Outcome (Voorhies et al. 2007; Celestin et al. 2009; Mannion et al. 2006).

Nicht ohne Grund werden bereits seit vielen Jahren multimodale Therapiekonzepte angewandt, um Patienten mit chronischen Rücken-Beinschmerzen

zu behandeln (Keefe et al. 1981; Chan und Peng 2011; Ganty und Sharma 2012).

■ Outcome-Parameter

Da soziale und psychologische Faktoren das operative Ergebnis mindestens genauso stark beeinflussen, wie der intraoperative Befund oder die präoperativen Untersuchung (Hurme und Alaranta 1987; Carragee et al. 2005), müssen in die Bewertung des postoperativen Outcomes neben Skalen zur Erfassung der Schmerzintensität unbedingt Funktionstests und Lebensqualitätsmessparameter eingeschlossen werden.

7.6.8 Therapie

Medikamentöse Therapie

Nichtsteroidale Analgetika

In einem aktuellen Cochrane-Review (Rasmussen-Barr et al. 2016) zeigt sich anhand 10 analysierter Studien mit mehr als 1600 Patienten kein Effekt der NSAIDs bei Patienten mit radikulären Schmerzen. Diese Ergebnisse bestätigen einen früheren Cochrane-Review (Roelofs et al. 2008), der ebenfalls keinen Effekt bei chronischen Rückenschmerzen beschreibt und NSAIDs nur bei kurzen akuten Perioden von Rückenschmerzen empfiehlt, insbesondere wegen der Nebenwirkungen bei längerer Anwendung.

Zwei randomisierte Studien belegen einen mäßigen Effekt von Etoricoxib (Arcoxia) und Rofecoxib (Vioxx, nicht mehr erhältlich wegen Kardiotoxizität) beim chronischen Rückenschmerz (Birbara et al. 2003; Katz et al. 2003).

Muskelrelaxanzien

Nach dem Rückruf von Muskeltrancopal (Chlorzhezanone +/- Paracetamol) und Musaril (Tetrazepam) und der Indikationseinschränkung von Tolperison (Mydocalm) verbleibt als einziges breit zugelassenes Muskelrelaxanz Methocarbamol (DoloVisano oder Orton, Robaxin) zur Behandlung von akuten und chronischen Rückenschmerzen (Indikation: Muskelverspannungen). Seltener zum Einsatz kommt Orphenadrin (Norflex). Für die Therapie akuter Rückenschmerzen liegt eine doppelblinde randomisierte Studie vor (Emrich et al. 2015). Jeweils ca. 100 Patienten erhielten Methocarbamol (maximal 8 Tage 3-mal 2 Tabletten) oder Placebo. In der Verumgruppe beendeten 44 % der Patienten die Therapie vorzeitig, weil sie

schmerzfrei waren (in der Placebogruppe 18 %) oder aufgrund fehlender Wirksamkeit (19 % in der Verumgruppe und 52 % in der Placebogruppe).

Opioidanalgetika

Tramadol (Lee et al. 2013) und starke Opioide sind, verschiedenen randomisierten Studien und zwei Metaanalysen zufolge, bei chronischen Rückenschmerzen kurzfristig wirksamer als Placebo (Chaparro et al. 2014; Petzke et al. 2015; Überall und Müller-Schwefe 2016). Die Studien beliefen sich in der Regel auf weniger als 8 Wochen (Schnitzer et al. 2000). Es gibt bislang keine Studie, die systematisch den Einsatz von Opioiden bei FBSS untersucht hat. Durch den Bericht der wahrscheinlich „opioid-induzierten“ Todesfälle nach Fusionsoperationen (Juratli et al. 2009), ist die Langzeitanwendung starker Opiate eher in Verruf geraten. Werden sie dennoch verschrieben, ist ein engmaschiges Monitoring der Einnahmegepflogenheiten dringend erforderlich.

Tri- und tetrazyklische Antidepressiva

Einer systematischen Übersichtsarbeit zufolge sind tri- und tetrazyklische Antidepressiva bei chronischem Rückenschmerz mäßig erfolgreich, unabhängig von der Behandlung einer begleitenden Depression (Staiger et al. 2003). Dies wird auch in einer amerikanischen Praxisleitlinie bestätigt (Chou und Huffman 2007).

Antikonvulsiva

In einer randomisiert kontrollierten Studie wurde Gabapentin (bis 1800 mg) mit Naproxen (bis 1500 mg) bei FBSS verglichen und zeigte eine klare Überlegenheit (Khosravi et al. 2014). Die perioperative Gabe von Pregabalin senkt die Schmerzschwelle und verbessert Funktionalität und Schlafverhalten bei Patienten mit FBSS (Cano et al. 2016; Braverman et al. 2001). Dagegen ist Pregabalin in einer Dosis zwischen 150 und 600 mg bei akuten oder chronischen Radikulopathien nicht hilfreich, wie in einer placebo-kontrollierten Studie gezeigt werden konnte (Mathieson et al. 2017).

Physiotherapie und muskelaufbauende Übungen

Für die Therapie chronischer Rückenschmerzen besteht anhand eines Cochrane-Reviews der Nachweis der milden bis moderaten Überlegenheit muskelaufbauender Übungen gegenüber

fehlender Therapie (Hayden et al. 2005a). Eine individualisierte Einzeltherapie mit Muskeldehnung und -aufbau scheint hierbei von besonderem Vorteil zu sein (Hayden et al. 2005b). Den Vorteil des Muskeltrainings bestätigen weitere Studien (Akuthota et al. 2008).

Verhaltenstherapie

Verhaltenstherapeutische Maßnahmen und Programme sind generell bei chronischen Schmerzen sinnvoll und die Effektivität konnte bei chronischen Rückenschmerzen nachgewiesen werden (Hoffman et al. 2007; Henschke et al. 2010).

Therapeutische Injektionsverfahren oder Denervationen

Facettendenerationen nach erfolgreichen diagnostischen Blockaden können zu anhaltendem (bis zu 12 Monate) Erfolg führen (Dreyfuss et al. 2000; Manchikanti et al. 2010a). Einzelheiten und ein detailliertes Vorgehen sind ► Kap. 2.1 bei den einzelnen Verfahren beschrieben.

Auch für den kurzfristigen (bis mehrmonatigen) Erfolg einer Applikation epiduraler Kortikosteroide beim FBSS gibt es Hinweise (Abdi et al. 2007; Fredman et al. 1999; Manchikanti et al. 2010b; Revel et al. 1996). Die Punktion kann beim FBSS durch die Narbenbildung erschwert sein, das Risiko einer Durapunktion ist höher und die Verteilung des Pharmakons erschwert. Das Gleiche gilt für den transforaminalen Weg (Devulder et al. 1999).

Stabilisierende neurochirurgisch/orthopädische Operationen

Obwohl seit Langem bekannt ist, dass die Ergebnisse erneuter Operationen bei Patienten mit FBSS oder CBLP schlecht sind (Fritsch 1996; North et al. 1993; North et al. 2007) und die schlechten Ergebnisse mit zunehmender Anzahl an Eingriffen zunehmen, werden immer wieder auch in der aktuellen Literatur stabilisierende Operationen beim FBSS beschrieben und „angeboten“.

Masferrer (Masferrer et al. 1998) berichtet über 95 Patienten mit „Failed Back Surgery Syndrome“. 51 Patienten hatten 1–3 vorherige Operationen (durchschnittlich 1,33). Wenn man sich das Krankengut näher ansieht, findet man dort:

- 26 Fälle (27,4 %) mit postchirurgischer Instabilität
- 25 Fälle (26,3 %) mit Spondylolisthesis und Instabilität

- 19 Fälle (20 %) mit Instabilität bedingt durch degenerative und postoperative Veränderungen
- 11 Fälle (11,6 %) mit degenerativer Instabilität bei SKS oder Skoliose
- 6 Fälle (6,3 %) mit Pseudarthrose
- 8 Fälle (8,5 %) mit Berstungsfrakturen oder Frakturdislokationen

Das bedeutet, dass wahrscheinlich weniger als die Hälfte der Patienten den Kriterien eines FBSS entsprechen (z. B. dass keine kurative chirurgische Maßnahme möglich ist). Am Ende des Follow-ups nach 12 Monaten waren 5 Patienten nicht mehr erreichbar, 1 Patient aus anderweitigen Gründen verstorben. 44,7 % waren schmerzfrei, 40,4 % hatten residuelle Schmerzen waren aber arbeitsfähig und jeweils 7,4 % hatten unveränderte oder stärkere Schmerzen.

Nach Dekompression wurde eine dorsale Fixierung mit Pedikelschrauben und entsprechenden Stäben vorgenommen. In der Arbeit findet sich kein Hinweis ob eine Fixierung der vorderen Säule mit Cages durchgeführt wurde.

Die Komplikationsrate war relativ hoch:

- 5,3 % mit tiefen Wundinfektionen
- 5,3 % mit oberflächlichen Wundinfektionen
- 2,1 % mit Duraverletzungen
- 4,2 % Hardware-Entfernung wegen Infektion oder Implantatversagen
- 3,2 % mit Pseudarthrose

In einer weiteren Arbeit (Jägersberg et al. 2014) wird eine Fusion von vorne (ALIF) mit einer transforaminalen dorsalen Fusion (TLIF) zur Therapie des FBSS verglichen. Definiert wird dieses dort als Zustand nach einer oder mehreren lumbalen Operationen mit chronischem Rücken-Beinschmerz, verstärkter segmentaler Instabilität, Höhenminderung des Neuroforamens, Osteochondrose und perineuraler Fibrose. Die Patienten waren mindestens 3 Monate konservativ behandelt worden, wobei die einzelnen Maßnahmen nicht genannt werden. Im Zeitraum von 2005–2008 wurden diese Patienten überwiegend mittels TLIF fusioniert und zwischen 2008 und 2011 mittels ALIF. 46 Patienten erhielten eine ALIF (34 ein Segment, 12 zwei Segmente) und 37 Patienten eine TLIF (24 ein Segment, 13 zwei Segmente). Patienten mit Fusionen von mehr als 2 Höhen wurden aus der Studie ausgeschlossen. Beide Eingriffe zeigten

eine vergleichbare Reduktion der Schmerzin-
tensität. In der ALIF-Gruppe verbesserte sich
der Zustand der Arbeitsfähigkeit bei 15,2 % der
Patienten, die in einer Höhe operiert wurden
und bei 8,5 % mit einer 2-Höhen-Operation. In
der TLIF Gruppe betrugen die Zahlen 2,7 %
(signifikant weniger als in der ALIF-Gruppe)
und 16,2 %.

Vergleichbare Ergebnisse bezüglich Schmerz-
reduktion und Funktionalität zwischen ALIF
und TLIF wurden von Niemeyer et al. (2006)
beschrieben. Das Follow-up betrug 24–94
Monate bei 27 Patienten und Besserungen waren
noch 2 Jahre nach der Operation zu beobachten.

Eine signifikante Besserung von Rücken-
schmerzen, Beinschmerzen und Funktionalität
beschreibt auch Duggal bei 33 Patienten 2 Jahre
nach ALIF (Duggal et al. 2004). Auch hier hatte
knapp die Hälfte der Patienten eine postoperative
Spondylolisthesis.

In einer randomisierten Studie aus dem
Jahre 2006 (Brox et al. 2006) zeigte sich aller-
dings nach einem Jahr kein Unterschied zwi-
schen Patienten, die eine operative Fusion
erhielten und denjenigen, die mit einer Verhal-
tenstherapie und Physiotherapie behandelt wur-
den. 46 % der Patienten zeigten nach der Fusion
gleiche oder stärkere Schmerzen als vor der
Operation.

Epidurale Rückenmarkstimulation

Für die Effektivität der konventionellen epidu-
ralen Rückenmarkstimulation (mit Frequenzen von
30–80 Hz) existieren 2 randomisierte kontrol-
lierte Studien (North et al. 2005; Kumar et al.
2007), die dazu geführt haben, dass die epidurale
Rückenmarkstimulation zur Behandlung neuro-
pathischer Beinschmerzen bei FBSS in der Deut-
schen S3-Leitlinie eine B-Empfehlung („man
sollte.... nach erfolgloser konservativer Thera-
pie“) erhalten hat (Tronnier et al. 2011). In der
ersten Studie wurde die SCS mit einer spinalen
Reoperation verglichen, in der zweiten mit einer
alleinigen medikamentösen Therapie. In beiden
Studien war die Responderrate (<50%ige Schmerz-
reduktion) bei der SCS-Gruppe 47–48 % während
sie in der Vergleichsgruppe lediglich 9–12 %
betrug. Die zweite randomisierte kontrollierte
Studie verglich in einer Multicenterstudie die SCS
mit einem medikamentösen Behandlungsarm. Im
medikamentösen Arm wurden die Patienten

weiterhin mit der laufenden medikamentösen
Therapie (CMM – conventional medical
management) behandelt. Ausgeschlossen wur-
den Patienten, die mit intrathekalen Analgetika
behandelt wurden oder aufgrund der Schmerzen
eine Zweitoperation erhielten. 100 Patienten
mit überwiegend neuropathischem Beinschmerz
wurden in einen der beiden Therapiearme rando-
misiert und 6 Monate behandelt. Danach hatten
sie die Möglichkeit, in den anderen Therapiearm
zu wechseln. 10 % der primär mit SCS therapier-
ten Patienten wechselten in die medikamentöse
Gruppe, während 73 % der primär medikamentös
behandelten Patienten sich für die SCS-Gruppe
entschied. Primäres Endziel war eine mehr als
50%ige Schmerzreduktion im betroffenen Bein.
Dies erreichten 48 % der mit einer SCS behandel-
ten Gruppe und 9 % der medikamentösen
Gruppe. Nach einem Jahr und einer „intention to
treat-Analyse“ waren dies 34 % der SCS-Gruppe
und 7 % der medikamentösen Gruppe ($p=0,005$).
32 % der SCS-Patienten erlitten Hardware-bezo-
gene Komplikationen, 24 % mussten reoperiert
werden. Hauptkomplikationen waren Elektro-
dendislokation (10 %) und Infektionen (8 %).
Der schmerzlindernde Effekt im Bein und die
Funktionalität waren nach 24 Monaten unter
SCS signifikant gebessert. Neben den Werten auf
der Visuellen Analogskala (VAS) zeigten sich
auch signifikante Verbesserungen im ODI
($p=0,0002$) und EQ-5D ($p<0,0001$) nach 6, 12
und 24 Monaten.

Der Effekt bezüglich der positiven Beeinflus-
sung war auch noch nach 24 Monaten anhaltend.
Eine positive Beeinflussung des Rückenschmer-
zes zeigte sich allerdings nicht (North et al. 2007;
Kumar et al. 2008). In der Nachfolgestudie
wurde deutlich, dass die SCS-Therapie kosten-
günstiger ist als eine Reoperation (ca. 48.000
US-Dollar versus 105.000 US-Dollar). Dies
konnte auch in einer an die PROCESS ange-
schlossenen Studie zur Ressourcennutzung und
Kosteneffektivität gezeigt werden (Manca et al.
2008). Während der Langzeiteffekt der SCS bei
Patienten mit FBSS und überwiegend radikulä-
ren Schmerzen eindeutig ist (Frey et al. 2009),
blieb bislang die Behandlung des Rückenschmer-
zes ein Problem.

Verschiedene Ansätze wurden favorisiert, um
auch den Rückenschmerz positiv zu beeinflussen,
z. B. die Implantation von

- 4- oder 8-poligen einreihigen (de Vos et al. 2012; Kinfe et al. 2013; Logé et al. 2013; Stidd et al. 2014; Gatzinsky et al. 2016) oder
- mehrreihigen Stab- oder Platten-Elektroden (North et al. 2006; Rigoard et al. 2015; Roulaud et al. 2015; Choi et al. 2017),
- die Nutzung alternativer Stimulationsparameter (DeRidder et al. 2013; Al Kaisy et al. 2014; Kapural et al. 2016; Kinfe et al. 2016) und
- die Nutzung von Hybridsystemen (Hamm-Faber et al. 2015; van Gorp et al. 2016).

Tiefenhirnstimulation

Obwohl die Tiefenhirnstimulation ein hoch invasives Verfahren darstellt, sind in der Vergangenheit überwiegend Patienten mit FBSS implantiert worden. Die Qualität der Studien lässt allerdings zu wünschen übrig. Es handelt sich überwiegend um prä- und postoperative Kohortenstudien (Young et al. 1985; Kumar et al. 1997b; Rasche et al. 2006). Aufgrund der axialen Schmerzen und der gemischt nozizeptiv-neuropathischen Schmerzen sollte für die Rückenkomponente des FBSS immer eine Elektrode zusätzlich im periventrikulären Grau implantiert werden.

Intrathekale Therapie

Die Therapie mit intrathekalem Morphin und Ziconotid hat sich auch bei chronischen nicht-malignen Schmerzen, z. B. beim FBSS, in der Vergangenheit bewährt (Winkelmüller und Winkelmüller 1996; Anderson und Burchiel 1999; Kumar et al. 2001; Deer et al. 2002; Ver Donck et al. 2006). Randomisierte Studien zur intrathekalen Therapie mit Morphin bei nicht-malignen Schmerzen existieren und für Ziconotide nur im Rahmen der Zulassungsstudie über sehr kurze Zeit (Wallace et al. 2006). Aufgrund der geringen Evidenzlage sollte heute für die Anlage einer intrathekalen „Schmerzpumpe“ noch stärker als früher eine sehr kritische Indikationsstellung erfolgen. Zu berücksichtigen ist dabei, ob es sich um einen Opioid-sensitiven Schmerz handelt und ob mit den heutigen neuen Stimulationsverfahren nicht ein vergleichbarer Effekt erzielt werden kann. Zuletzt sollten die Langzeitrisiken der intrathekalen Therapie, z. B. endokrinologische Nebenwirkungen beim Morphin, psychiatrische

Nebenwirkungen bei Ziconotid, und Hardware-assoziierte Komplikationen, v. a. die Granulombildung unter Morphin oder Hydromorphon, in Betracht gezogen werden. Im Gegensatz zu Patienten mit Malignomschmerzen ist hier beim FBSS eine kritische Testphase obligat.

Neuere Verfahren

Wenngleich diese Verfahren primär für die Therapie chronischer Rückenschmerzen und nicht für das FBSS eingesetzt wurden, sollen sie hier kurz erwähnt werden, da Schmerztherapeuten von Patienten hierzu befragt werden könnten.

■ Regenerative Therapie der Bandscheiben

Verschiedene Techniken wurden hierzu bislang eingesetzt: die Injektion von (mesenchymalen) Stammzellen, von Progenitorzellen oder de-novo gezüchteten bzw. wieder aufbereiteten Chondrozyten (Sakai et al. 2015). In Tierversuchen konnte eine Verlangsamung der Degeneration, ein Rückgang inflammatorischer Prozesse und sogar eine Regeneration der Bandscheibe beobachtet werden (Okuma et al. 2000; Wang et al. 2014). Erste klinische Beobachtungsstudien, die meist auf bildgebenden Befunden („black disc“) beruhten, waren ebenfalls positiv und beschrieben verbesserte postoperative MR-Aufnahmen (u. a. Zunahme der Bandscheibenhöhe) (Meisel et al. 2007; Orozco et al. 2011). Deshalb wurden 6 randomisierte Studien initiiert (Moseley 2017), von denen eine bereits beendet wurde, 2 vorzeitig die Patientenrekrutierung abgebrochen haben und eine vierte seit 2014 kein Update mehr erfahren hat. Zusammenfassend haben sich die initial hochgesteckten Hoffnungen auf diese Therapie bislang nicht erfüllt.

■ Injektion von Methylenblau in die Bandscheibe

Auch hier war man nach der ersten randomisierten Studie (Peng et al. 2010) sehr euphorisch. Methylenblau soll über einen Effekt auf Stickstoffmonoxid (NO) eine ablativ- bzw. anti-inflammatorische Wirkung auf das Bandscheibengewebe haben (Jesse et al. 2007). Eine randomisierte Studie ist noch im Gange (Geurts et al. 2015), eine weitere konnte keinen Effekt erzielen (Kim et al. 2012).

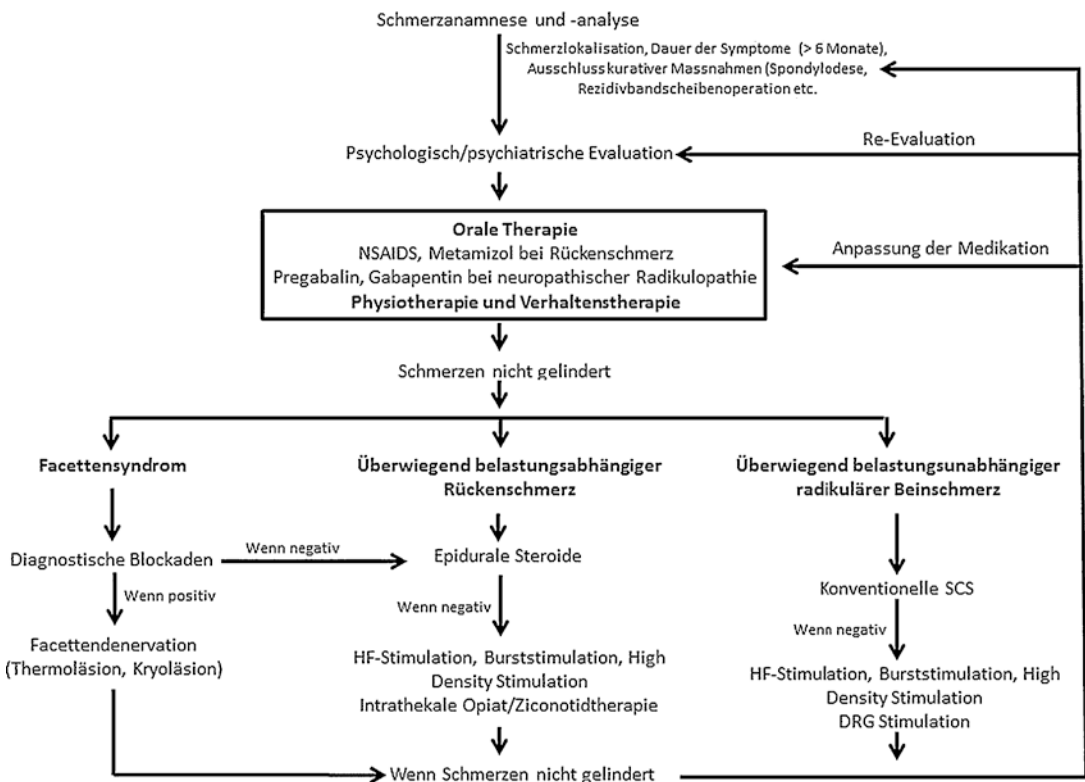
Fazit für die Praxis

- Diese Patienten machen in einer neurochirurgisch/orthopädisch orientierten Schmerzpraxis das Gros der Patienten aus. Aufgrund der Vielschichtigkeit der Problematik sollte immer ein multimodaler Therapieansatz gewählt werden. Die Red Flags bei der Patientenselektion müssen beachtet werden. Medikamentöse Ansätze sind häufig nicht von dauerhaftem Nutzen und sollten nach frustanem Einsatz wegen des Nebenwirkungsrisikos nach einigen Wochen abgesetzt werden.
- Physiotherapeutische und verhaltenstherapeutische Maßnahmen sollten unbedingt parallel zu eventuellen, invasiven Verfahren eingesetzt werden. Bei belastungsabhängigen Beschwerden und weitgehender Beschwerdefreiheit in Ruhe sollte durch geeignete Bildgebung und eventuell diagnostische Blockaden geklärt werden, ob ein kurativer Ansatz im Sinne einer nochmaligen gezielten Operation in Frage kommt. Bei über-

wiegend neuropathischen Ruheschmerzen sollte die konventionelle SCS primär eingesetzt werden. Bei kombiniertem Rücken-Beinschmerz sollte entweder eine Stimulation mit den neuen Stimulationsparametern (High-frequency, high density oder burst) oder eine kombinierte SCS mit subkutaner Stimulation versucht werden. Immer ist eine Testphase obligat.

- Für die Tiefenhirnstimulation besteht heute keine Indikation mehr und auch die intrathekale Therapie ist durch die neuen Stimulationsverfahren in den Hintergrund gerückt.
- Der Vorteil klinikinterner Algorithmen ist offensichtlich (Avellanal et al. 2014; ■ Abb. 7.11). So konnten in dieser spanischen Studie 79 von 122 Patienten mit FBSS mit Hilfe konservativer Therapiemaßnahmen erfolgreich behandelt werden. 19 wurden chirurgisch an der Wirbelsäule operiert, 18 erhielten eine Epiduroskopie mit nachfolgender SCS in 12 Fällen und Anlage einer Schmerzpumpe in 3 Fällen.

Patienten mit chronischem Rücken-/Beinschmerz (FBSS)



■ Abb. 7.11 Algorithmeempfehlung für Patienten mit chronischem Rücken-Beinschmerz

7.7 Thalamisches Schmerzsyndrom – Central post-stroke pain (CPSP)

Der Begriff „thalamisches Schmerzsyndrom“ ist nicht korrekt, da zentrale neuropathische Schmerzen durch Läsionen oder Krankheiten des gesamten somatosensorischen zentralen Nervensystems entstehen und nicht nur im Thalamus. Auch der angelsächsische Begriff des „post-stroke pain“ ist zu unscharf, da Schmerzen auch durch Blutungen oder entzündliche Veränderungen entstehen können und nicht nur durch Schlaganfälle, wenngleich dies die häufigste Ursache ist.

Heute geht man von einer Inzidenz vom 1,1 Mio. Schlaganfällen pro Jahr in Europa aus mit steigender Tendenz bei der demographischen Entwicklung. Für die USA werden 700.000 neue oder wiederauftretende Schlaganfälle beziffert (Henry et al. 2008). Für das Jahr 2025 werden 1,5 Mio. Schlaganfälle pro Jahr prognostiziert (Truelsen et al. 2006). Die Prävalenz chronischer neuropathischer Schmerzen liegt zwischen 1 und 12 % (durchschnittlich 8 %) und ist abhängig vom gleichzeitigen Auftreten sensibler Ausfälle (Schott 1996). Bezüglich der Lage der Schädigung scheinen Schmerzen besonders häufig bei lateralen medullären Läsionen (sogenanntes Wallenberg-Syndrom) oder Läsionen im ventro-posterolateralen Thalamus aufzutreten (MacGowan et al. 1997; Leijon et al. 1989; Greenspan et al. 2004). Weder Geschlecht noch die betroffene Seite sind Prädiktoren für das Auftreten neuropathischer Schmerzen. In einer Populations-basierten Studie (Klit et al. 2011) zeigte sich, dass sich Schmerzen häufiger bei Patienten mit Schlaganfall entwickeln als in einer gleichaltigen Vergleichsgruppe. Dies gilt auch für alle Subtypen der Schmerzen (Kopfschmerzen, muskuloskelettale Schmerzen oder Neuropathien). Patienten in jüngerem Alter oder mit einer begleitenden Depression waren häufiger von Schmerzen betroffen.

Patienten mit zentralbedingten Schmerzen nach Blutungen oder Schlaganfall leiden häufig an einer Kombination unterschiedlicher Schmerzen. Neben den neuropathischen Schmerzen werden häufig muskuloskelettale Schmerzen, z. B. in der Schulter (Gamble et al. 2002, Lindgren et al. 2007), im Rücken oder anderen großen Gelenken angege- ben. Spannungskopfschmerzen oder Schmerzen

bedingt durch eine Spastik sollten ebenfalls berücksichtigt werden (Widar et al. 2002).

Häufig wird Edinger (1891) als Erstautor für das „zentrale Schmerzsyndrom“ genannt, obwohl bereit Alexander Marcet 1811 die Symptome beschreibt, die 80 Jahre später als Wallenberg-Syndrom bekannt wurden (Wallenberg 1895). Edinger schreibt in seinem 1891 erschienenen Artikel: „Nach der typischen Hirnhämorrhagie, auch nach der Erweichung beobachtet man bekanntlich nicht allzu selten lebhaft Schmerzen in der gelähmten und contracturirten Seite.“ Weiter zitiert er F. Greiff:

» Immerhin sind doch schon einige Fälle bekannt geworden, in denen direct durch eine Affection des Vorder-, resp. Mittelhirns Schmerzen erzeugt worden sind, die von den Inhabern in die Peripherie verlegt wurden. Unter den wenigen, gut untersuchten wäre als Beispiel ein Fall von Greiff zu nennen: 74jährige Frau; mehrere apoplektische Anfälle, als deren Residuen Demenz und linksseitige Parese zurückblieben. Ohne dass ein neuer Anfall bemerkt worden wäre, traten exquisit choreiforme Bewegungen in der linken Seite, besonders im linken Arm auf. Daneben Hyperästhesie und reissende Schmerzen im linken Arm, geringgradiger im linken Beine. Die Chorea verschwand binnen 14 Tagen~ die Schmerzen blieben bis zu dem 2 Monate später erfolgten Tode. Es wurden Herde gefunden in der linken Kleinhirnhemisphäre, an der Basis des rechten Occipitallappens und 2 Herde im rechten Thalamus.

1903 beschrieben Dejerine und Egger 2 Fälle spontaner Schmerzen nach Thalamusläsionen und 1907 erschien dann der Artikel von Dejerine und Roussy, in dem der Begriff des thalamischen Syndroms erstmals benutzt wurde: “Madame Jossaume, a 76-year-old French woman, suffered a stroke in 1902 resulting in total paralysis of her left extremities. Pinprick examination elicited creeping, crawling sensations over the left side (dysesthesia), with no localized awareness of the pain. Fifteen days later, the paralysis had receded to be replaced by severe and unrelenting pain over the entire left side. This pain was described as ‘burning and crawling’, particularly over the left temple, ear, nostril, and tongue.”

Die Patientin starb 1905; die hirnpathologische Schnitte wurden in späteren Publikationen von Dejerine und Roussy genutzt. Diese zeigten einen Erweichungsherd im posterolateralen Thalamus (Langworthy und Fox, 1937).

1911 beschrieben Head und Holmes in ihrem Übersichtsartikel „Sensory disturbances from central lesions“ ebenfalls über Patienten mit spontanen Schmerzen nach zerebralen Läsionen. Der Begriff „zentraler Schmerz“ wurde dann 1914 von Behan geprägt (Behan 1914). Weitere Übersichtsarbeiten stammen von Ajaguerra und Garcin aus den Jahren 1937 und 1938. De Ajaguerra (1937) postulierte, dass die Schmerzen nach zentralen Läsionen am häufigsten im Versorgungsgebiet der Art. thalamogeniculatae (hintere und untere laterale Thalamuskern) auftreten. Riddoch (1938) definierte den zentralen Schmerz wie folgt: „By central pain is meant, spontaneous pain and overreaction to objective stimulation resulting from lesions confined to the substance of the central nervous system including dysaesthesiae of disagreeable kind.“

Spätere Artikel zum Thema „zentrale Schmerzen“ erschienen bei Bonica, Noordenbos, White und Sweet und Tasker. Hervorzuheben ist die 1969 erschienene Monographie von Cassinari und Pagni (1969).

Auch wenn sich die ältere Literatur auf den Thalamus als Ort der eigentlichen Ursache der Schmerzen beschränkt, wissen wir heute, dass Schmerzen nicht nur durch ischämische Schlaganfälle, sondern auch durch Blutungen, Tumoren oder nach chirurgischen Eingriffen infra- und supratentoriell auftreten können (■ Abb. 7.12). Auf der anderen Seite verursachten die früher häufig durchgeführten Thalamotomien in der Regel keine postoperativen Schmerzen, sodass wahrscheinlich eine gemeinsame Läsion somatosensorischer und spinothalamischer Bahnsysteme eine Rolle spielt. Tasker hat 73 Fälle mit „central poststroke pain“ näher analysiert. Zeitverzögerung des Auftretens von Schmerzen nach dem ursprünglichen Ereignis:

- Keine 28,7 %
- <1 Woche 8,2 %
- 1 Woche bis 1 Monat 9,5 %
- 1–6 Monate 26,1 %
- 6–12 Monate 7,0 %
- 1–2 Jahre 9,5 %
- >2 Jahre 4,2 %
- Unklar 6,8 %

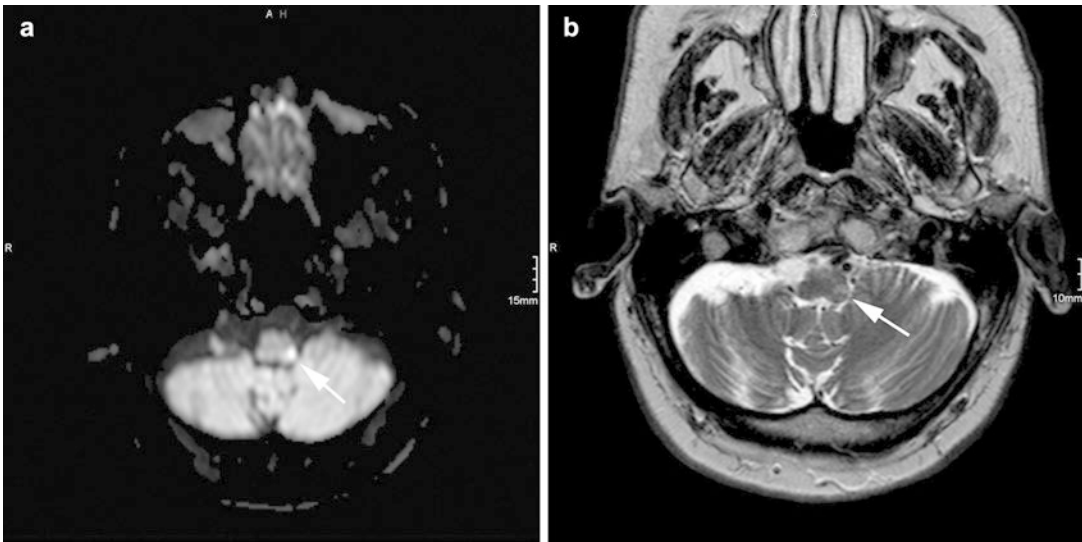


■ Abb. 7.12 Patientin mit Infarkt der Arteria cerebri posterior und kleinem Defekt (weißer Pfeil) im hinteren Thalamus mit „thalamischem Schmerzsyndrom“

Dies bedeutet, dass knapp 80 % der Patienten innerhalb des ersten Jahres ihre Schmerzen entwickeln.

In 90,6 % lag eine vaskuläre Ursache vor, in 78,1 % war die Ursache supratentoriell und in 12,5 % infratentoriell. Von den 78 % supratentoriellen Fällen lag in 67,1 % ein Schlaganfall vor, in 11 % eine Blutung; andere Ursachen waren iatrogen (Ligatur der Arteria choroidea, Thalamotomie, eine SAB oder ein Trauma, jeweils 1,4–2,7 %). Bei den 12,5 % von infratentoriellen Fällen war die eine Hälfte durch einen Schlaganfall (in der Regel ein lateraler medullärer Infarkt) und die andere Hälfte durch eine Blutung verursacht. Die restlichen 10 % nicht-vaskuläre Fälle setzten sich zusammen aus Infektionen (4,7 %), Folgen einer trigeminalen Traktotomie, einem thalamischen Astrozytom und einer Syringobulbie (Tasker 1990).

In 98,6 % der Patienten litten an brennenden neuropathischen Schmerzen, 16,4 % an lanzinierenden intermittierenden Schmerzen und 64,9 % der Patienten an evozierten Schmerzen, häufig gepaart mit Hyperästhesie, Dysästhesie, Allodynie oder einem schmerzhaften Kälteempfinden. Wie an den Zahlen zu erkennen ist, litten die meisten Patienten an mindestens 2 unterschiedlichen Schmerztypen.



■ **Abb. 7.13 a,b** Patient mit linksseitigem dorsolateralen Infarkt und Wallenberg-Syndrom: **a** diffusion weighted imaging (DWI), **b** T2-gewichtetes MRT

Die spontanen kontinuierlichen Schmerzen variieren an Intensität und können durch äußere Reize wie Kälte oder Stress verstärkt werden; andererseits können sie durch Ruhe oder Ablenkung vermindert werden (Leijon et al. 1989; Bowsheer 1996; Widar 2004).

Die Verteilung der Schmerzen kann umschrieben sein oder eine ganze Körperhälfte betreffen. In Patienten mit einem Wallenberg-Syndrom (■ Abb. 7.13) bestehen typischerweise ipsilaterale Gesichtsschmerzen (häufig auch periorbital) und kontralaterale Körperschmerzen (MacGowan et al. 1997; Fitzek et al. 2001).

7.7.1 Pathophysiologische Konzepte

Verschiedene pathophysiologische Konzepte wurden formuliert, um die Entwicklung von Schmerzen bei einem Teil der Patienten mit Schlaganfall zu erklären. Eine Übersicht findet sich bei Klit et al. (2009).

Zusammengefasst lassen sich folgende Theorien darstellen:

- Verlust der Projektion spinothalamischer Fasern zum lateralen Thalamus, was zur Disinhibition des medialen Thalamus führt (Head und Holmes 1911)
- Verlust der Projektion neospinothalamischer Fasern und konsekutive Disinhibition

paleospinothalamischer Fasern, die zum medialen Thalamus projizieren (Tasker et al. 1991; Pagni 1989)

- Eine Läsion in der Temperatur(Kälte) vermittelnden Projektion über den Nucleus ventralis medius, pars posterior zur Insel, wo eine Disinhibition des medialen Thalamus, des periaquäduktalen Graus und des cingulären Kortex stattfindet (Craig und Buhnell 1994; Craig et al. 1994; Craig et al. 2000)
- Eine Deafferentierung des lateralen und medialen Thalamus führt zur thalamischen Hyperexzitabilität mit der Ausbildung von Low-threshold calcium spikes (Rinaldi et al. 1991; Wang und Thompson 2008; Jeanmonod et al. 1996)
- Deafferentierung spinothalamischer Bahnen führt zu pathologischen thalamokortikalen Oszillationen und Veränderungen der „Pain Matrix“ (Canavero 1994; Leblanc et al. 2014; Alshelhi et al. 2016)

7.7.2 Diagnostik

Eine eindeutige Diagnose eines „Post-stroke pain“ ist nicht ganz einfach aufgrund der unterschiedlichen Ausprägung, Lokalisation und des Schmerztyps. Letztlich hilft nur die genaue klinische Anamnese, eine neurologische Untersuchung und

Bestimmung sensibler und motorischer Defizite (Klit et al. 2009). Wenn in der Bildgebung (MRT oder CT) eine Läsion nachweisbar ist, die die klinische Symptomatik erklärt, ist der Mechanismus besser verständlich. In Fällen, in denen keine Läsion sichtbar ist, können quantitative sensorische Testung und elektrophysiologische Zusatzuntersuchungen (SSEP, LEP) hilfreich sein (Vestergaard et al. 1995; Boivie 2003; Holmgren et al. 1990; Casey et al. 1996).

7.7.3 Therapie

Die neuropathischen Schmerzen beim Central post-stroke pain (CPSP) gehören zu denjenigen (neben der postzosterischen Neuralgie), die am schwierigsten erfolgreich zu therapieren sind (Kleinmann und Tronnier 2011). Die das Krankheitsbild häufig begleitenden muskuloskelettalen Schmerzen sollten in erster Linie physiotherapeutisch und mit NSAIDs behandelt werden.

Medikamentöse Therapie der zentralen neuropathischen Schmerzen

Von historischer Bedeutung sind heute die medikamentösen Versuche, die Schmerzen beim „thalamischen Schmerzsyndrom“ mit Benadryl, Chlorpromazin oder Cyclohexylaminen zu therapieren (Kurtzke 1961; Margolis und Gianascol 1956; Barris 1952).

Im Folgenden sollen im Wesentlichen kontrollierte Studien und keine Einzelfalldarstellungen vorgestellt werden.

Es gibt eine prospektive verblindete Studie zur Frage des prophylaktischen Nutzens von Amitriptylin (75 mg täglich), gegeben nach dem Auftreten eines Schlaganfalls bei 39 Patienten und einem Follow-up nach einem Jahr. Hierbei zeigte sich kein prophylaktischer Nutzen des Präparats (Lampl et al. 2002). Amitriptylin in einer Dosis von 75 mg war effektiv bei bereits eingetretenen Schmerzen und korrelierte mit den Serumplasmaspiegeln, während Carbamazepin (800 mg) in der gleichen Studie keinen Effekt zeigte (Leijon und Bovie 1989b).

Fluvoxamine zeigte bei einer Dosierung von 125 mg eine schwache Effektivität (Reduktion der durchschnittlichen Schmerzstärke von 7,7 auf 6,0 auf der VAS) bei Schlaganfallpatienten und Gabe innerhalb eines Jahres nach Auftreten der Läsion.

Diese Wirkung korrelierte interessanterweise nicht mit seiner antidepressiven Wirkung. Clomipramin zeigte in einer kleinen Studie mit 5 Patienten unterschiedlich ausgeprägte Wirkungen. Citalopram und Reboxetin hatten bei einer geringen Anzahl von getesteten Patienten keinen schmerzlindernden Effekt (Canavero et al. 2002; Vestergaard und Jensen 2002). Auch die Gabe von Duloxetine zeigte in einer neueren Studie keinen Effekt (Vranken et al. 2011b).

Lamotrigin in einer Dosis von 200 mg zeigte in einer kontrollierten Studie mit 30 Patienten einen gering schmerzreduzierenden Effekt (Vestergaard et al. 2001). Pregabalin dagegen war erfolgreich in Dosen von 300–600 mg in einer gemischten Serie von Patienten mit Schmerzen nach Rückenmarksverletzung und Schlaganfällen (Vranken et al. 2008). Auch Levetiracetam konnte keinen schmerzlindernden Effekt erzielen (Jungehülsing et al. 2013).

Transdermales Ketamin ist nicht hilfreich (Vranken et al. 2005). Orale Opioide sprechen schlechter an und werden gerade von Patienten mit zentralen neuropathischen Schmerzen in den notwendigen Dosen nicht vertragen (Rowbotham et al. 2003). Naloxon zeigte in einer verblindeten Placebo-kontrollierten Studie ebenfalls keinen Effekt (Bainton et al. 1992).

Intravenöse Gaben von Morphin (Attal et al. 2002), Lidocain (Attal et al. 2000) und Propofol (Canavero und Bonicalzi 2004) waren kurzzeitig und nur mäßig erfolgreich, die Umstellung auf orale Analoga aber nicht (Attal et al. 2000; Attal et al. 2002). In einer nicht kontrollierten Studie zeigte Mexiletin als orales Lidocainanalogon einen schmerzlindernden Effekt bei CPSP (Awerbuch 1990).

Intrathekale oder intraventrikuläre Gaben von Opioiden bei Patienten mit „Post-stroke-Schmerzen“ sind in der Literatur nicht beschrieben. Es gibt eine Arbeit, in der über eine erfolgreiche intrathekale Gabe von Baclofen bei zentralen Schmerzen berichtet wird (Taira et al. 1994).

Neurodestruktive Methoden

Vor der Einführung modulatorischer Verfahren wurde versucht, bei zentralen neuropathischen Schmerzen im Allgemeinen, somatosensorische, insbesondere aber die medialen und lateralen nozizeptiven Bahnen zu durchtrennen (Chordotomie, Traktotomie, Mesenzephalotomie, mediale Thalamotomie). Für die Therapie des CPSP liegen

nur Fallberichte oder kleinere Serien, teilweise in Publikationen über verschiedene zentrale neuropathische Schmerzen vor (Turnbull 1939; Bettag und Yoshida 1960; Schieff und Nashold 1987; Sano 1977; Niizuma 1982; Tasker et al. 1991). Außerdem war die Rate der Nebenwirkungen, auch der Mortalität, besonders bei der Mesenzephalotomie extrem hoch. Talairach (1949) war einer der ersten, der stereotaktische Läsionen bei 12 Patienten mit thalamischen Schmerzsyndromen einsetzte. Einer Besserung der Schmerzen in der Hälfte der Patienten stand eine Mortalität von 16 % gegenüber. Hecaen (1949) aus der gleichen Arbeitsgruppe wies daraufhin, dass zusätzlich zur Läsion der lateralen Thalamuskern unbeding eine Läsion des Nucleus centre median erfolgen müsse, um das „diffuse Schmerzsystem“ zu beeinflussen und den Schmerz beim „thalamischen Syndrom“ zu verbessern. Dies wird durch Cooper (1965) bestätigt. Nur diejenigen (2) seiner 8 Patienten, bei denen große Kryoläsionen unter Einschluss des Nucleus centre median gemacht wurden, blieben 6 Monate schmerzfrei.

Von historischem Interesse sind die Versuche, thalamische Schmerzen durch Resektionen des parietalen Kortex zu behandeln (Erickson 1952, Hamby 1961). Insbesondere der Dauerschmerz ließ sich nicht dauerhaft bessern und heute gelten diese Verfahren als obsolet. Das Gleiche gilt für destruktive Eingriffe an der Hypophyse (Levin et al. 1983).

Neurostimulation

Während eine Reihe von Autoren keinen klinischen Effekt der TENS bei Post-stroke pain beobachteten (Bates und Nathan 1980; Sindou und Keravel 1980), beschrieben andere Autoren (Ericsson et al. 1979) mit der Akupunktur-ähnlichen TENS und (Leijon und Boivie 1989a) mit der konventionellen TENS klinische Effekte bei 12 von 18 Patienten nach 6 Monaten bzw. 3 von 15 nach 2 Jahren. Die Patienten in der Studie von Leijon und Boivie, die von der TENS-Therapie profitierten, hatten ein normales Empfinden für Berührung und Vibration, also einen intakten Lemniscus medialis.

Die epidurale Rückenmarkstimulation wird allgemein als nicht erfolgreich erachtet, da die schmerzverursachende Läsion weiter zentral gelegen ist (Pagni 1998; Gybels und Tasker 1999; Tasker 2001; Tronnier 2014), allerdings wird in einem aktuellen Fallbericht eine hochzervikale Stimula-

tion als erfolgreich beschrieben, die Nachbeobachtungszeit beträgt bislang nur 6 Monate (Feierabend et al. 2016). Der Lemniscus medialis war intakt, so dass man vermuten kann, dass über afferente Projektionen zum Thalamus der schmerzlindernde Effekt ausgelöst wird. In einer weiteren Arbeit aus Japan wird von 22 Patienten berichtet, von denen 12 von der hochzervikalen Stimulation profitiert haben (Yamamoto et al. 2016). Auch hier zeigten Patienten mit Hirnstamminfarkt keine Besserung, sodass vermutet werden muss, dass die SCS nur bei intaktem Lemniscus medialis und entsprechender Verschaltung im Thalamus wirken kann. Ähnliche Ergebnisse wurden von Aly et al. (2010) beschrieben.

Die Ergebnisse der transkraniellen Magnetstimulation beim CPSP sind widersprüchlich. Während in einer Studie (Hosomi et al. 2013) kein Effekt im Vergleich zur Sham-Stimulation erzielt werden konnte, berichten andere Autoren von länger anhaltenden Erfolgen, insbesondere bei der repetitiven TMS (Lefaucheur et al. 2001; Canavero et al. 2003; Khedr et al. 2005; Hirayama et al. 2006; Leung et al. 2009; Saitoh et al. 2006; Andre-Obadia et al. 2006). Auch im eigenen Patientengut profitierten einige Patienten bis zu 2 Wochen von einer rTMS. Hierbei zeigt die Stimulation des motorischen Kortex bessere Ergebnisse als die Stimulation von S1 oder des Supplement-motorischen Kortex (Saitoh et al. 2006). Patienten mit thalamischen Läsionen profitieren eher als Patienten mit Hirnstammläsionen (Lefaucheur et al. 2004).

Tiefenhirnstimulation

Bei der DBS zur Behandlung thalamischer Schmerzen werden in der Regel ein oder zwei Zielpunkte genutzt, das PVG und der laterale somatosensorische Thalamus. Die Ergebnisse in der Literatur sind sehr unterschiedlich. Während einige Autoren eine deutliche Schmerzlinderung in zwei Dritteln der Fälle berichten (Hosobuchi et al. 1975; Owen et al. 2006; Boccard et al. 2013), sind andere Autoren deutlich weniger enthusiastisch (Rasche et al. 2006a; Katayama et al. 2001; Honey et al. 2016). In der Studie von Rasche profitierte nur ein Patient nach einem Jahr mit einer 50%igen Besserung, bei weiteren 10 Patienten zeigte sich keinerlei Besserung. Auch Katayama sah in lediglich einem Viertel seiner Patienten eine bedeutsame Besserung der Schmerzen (Katayama et al. 2001). Beide Autoren wechselten darauf ihre Methode und boten den Patienten mit CPSP eine Motorkortex-Stimulation

an. In unserer Serie sahen wir unter VPL-Stimulation bei mehr als der Hälfte der Patienten sogar eine Schmerzverstärkung.

Motorkortex-Stimulation

Dieses Verfahren wird heute von den meisten funktionell neurochirurgischen Zentren Patienten mit CPSP angeboten, da zum einen die Ergebnisse im Vergleich zur DBS besser sind und das Verfahren zum anderen weniger invasiv ist (Lefaucheur et al. 2011). Gerade wegen der schlechten Ansprechbarkeit der DBS bei CPSP wurde das Verfahren 1991 von Tsubokawa et al. (1991a, 1991b) entwickelt. Die heutige Theorie über die Wirkungsweise ist, dass es zu einer orthodromen Aktivierung des Thalamus und sekundär schmerzverarbeitenden Zentren kommt (PAG, Insel, Cingulum). Dies konnte in funktionell-bildgebenden Untersuchungen nachgewiesen werden (Garcia-Larrea et al. 1999; Saitoh et al. 2004). Die Erfolgsrate der Motorkortex-Stimulation liegt bei 45–50 % der Patienten mit CPSP und damit unter der Erfolgsrate von Patienten mit anderen neuropathischen Schmerzsyndromen (Rasche et al. 2006b; Cruccu et al. 2007; Fontaine et al. 2009) aber über der Rate der DBS.

Andere Verfahren

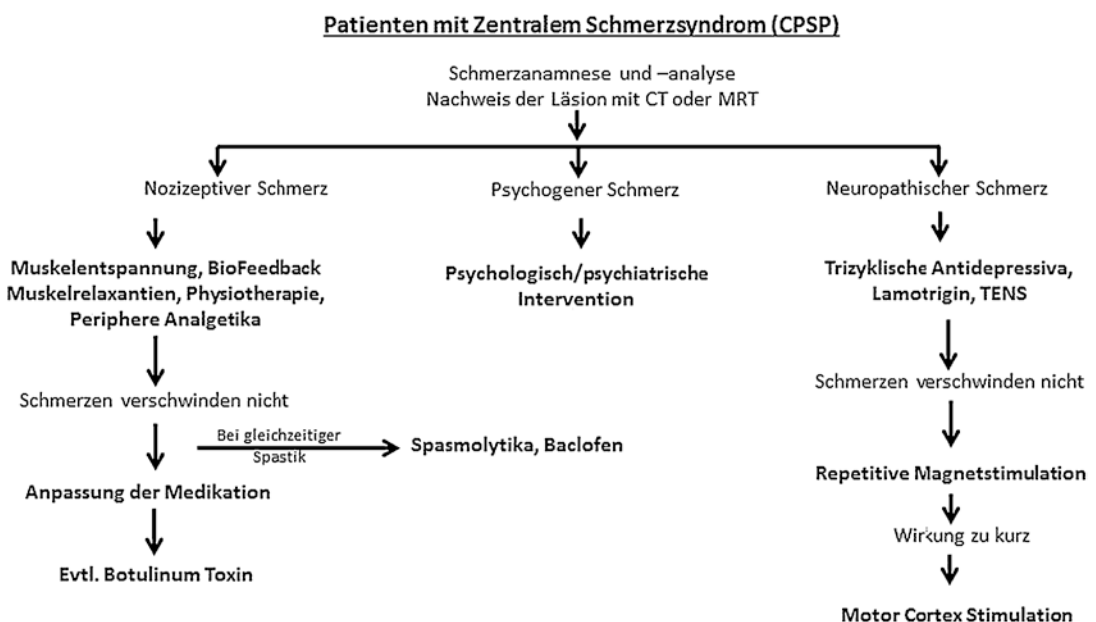
Nicht unerwähnt bleiben soll eine kleine vergleichende Studie, die eine Apipunktur (Injektion mit Bienengift an Akupunkturpunkten) gegen eine

Kochsalzakupunktur bei jeweils 10 Patienten verglich und einen deutlichen Effekt der Apipunktur nachweisen konnte (VAS-Reduktion um 36,50 gegenüber 11,50 auf der VAS 0–100; Cho et al. 2013).

Fazit für die Praxis

Zunächst sollten klinisch die Art bzw. der Charakter und die Lokalisation der Schmerzen bestimmt werden (■ Abb. 7.14). Am besten mithilfe einer MRT sollte die Läsion im ZNS nachgewiesen werden. Primär erfolgt ein medikamentöser Therapieversuch mit Amitriptylin und oder Lamotrigin.

Obwohl bislang für diese Indikation nicht genau untersucht, könnte ein therapeutisches Potenzial in der Gabe vom Tapentadol wegen des doppelten Wirkansatzes liegen (NA-Wiederaufnahmehemmer und μ -Agonist). Wenn medikamentöse und verhaltenstherapeutische Therapieverfahren nicht ausreichen, sollte zunächst ein Versuch mit der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation und wenn diese nicht ausreichend wirksam ist, schließlich mit der Motorkortex-Stimulation (technische Durchführung ► Kap. 3) ausgeführt werden. Im Falle eines kompletten Mediainfarakts fehlt das für die Stimulation notwendige Substrat. Hier würde als ultima ratio eine DBS durchgeführt werden können. Begleitende nozizeptive Schmerzen sollten physiotherapeutisch oder mit NSAIDs behandelt werden.



■ Abb. 7.14 Empfohlener Algorithmus bei zentralem Schmerzsyndrom

7.8 Phantomschmerz

7.8.1 Definition und Symptomatik

Phantomschmerzen gehören zu den neuropathischen Schmerzen, haben darüber hinaus aber weitere Hinweise auf zentrale Fehlsteuerungen (Phantomsensation, Teleskop-Phänomen etc.).

Definitionsgemäß unterscheidet man

- Phantomschmerz – Schmerz im fehlenden Körperteil (Arm, Bein, aber auch Rektum)
- Stumpfschmerzen – Schmerzen im verbliebenen Körperteil
- Phantomsensationen – Sensationen im verbliebenen Körperteil (außer Schmerz)

Phantomschmerzen können in der Regel einige Wochen nach einer Amputation auftreten; es sind aber auch Fälle mit Schmerzen beschrieben, die sich erst nach Jahren oder Jahrzehnten entwickelt haben. Der Schmerz ist überwiegend einschießend, von stechendem oder brennendem Charakter, selten besteht ein dauerhafter Brennschmerz. Er ist meist distal ausgeprägter als proximal und kann durch unterschiedliche Faktoren wie Aufmerksamkeit, Ablenkung, Prothesennutzung und Stress beeinflusst werden.

Chronischer Stumpfschmerz kann durch Narbenneurome, aber auch durch den Muskel- und Knochenstumpf verursacht werden. Häufig finden sich im Stumpfbereich sensorische Auffälligkeiten wie eine Hypästhesie, Hyperalgesie und Allodynie. Schlechtsitzende Prothesen sind eine häufige Ursache von Stumpfschmerzen. Manche Patienten leiden unter abnormen unkontrollierbaren Bewegungen ihres Stumpfes.

Phantomsensationen sind typischerweise entweder Verkürzungswahrnehmungen oder Teleskopwahrnehmungen, teilweise werden die Akren auch in Form einer Dystonie bzw. unnatürlichen Bewegungsstellung wahrgenommen. Dieses „telescoping“ (zwei Drittel) und andere Sensationen werden von vier Fünfteln der Patienten beschrieben. Zwei Drittel der Patienten haben psychiatrische Komorbiditäten, insbesondere Depressionen und Angststörungen (Shukla et al. 1982a, 1982b). Im Phantom können spontane oder reflexartige Bewegungen auftreten (Steinbach et al. 1982; Hrbek 1976). Typischerweise wird die Temperatur eher wärmer als normal wahrgenommen (Cronholm 1951).

Phantomschmerzen treten bei ca. 70 % der Amputierten auf. Sie kommen bei traumatisch

Amputierten häufiger vor als bei chirurgisch-amputierten Patienten. Schwere Schmerzen bestehen bei 5–15 % der Patienten. Risikofaktoren sind das weibliche Geschlecht, die Amputation einer oberen Extremität und bereits vor der Amputation bestehende Schmerzen (Bosmans et al. 2010).

Chronische Stumpfschmerzen treten in 5–10 % der Fälle auf.

Sensationen im Rektum nach abdominoperinealer Resektion sind seit Langem bekannt (Gould und Branagan 2016). Die Inzidenz von Schmerzen beträgt in einer älteren Arbeit 11,5 % 5 Jahre nach der Resektion (Boas et al. 1993).

7.8.2 Epidemiologie

In einer älteren Arbeit, in der mehr als 5000 Kriegsveteranen in den USA befragt wurden, gaben mehr als 80 % an, an Phantomschmerzen zu leiden (Sherman und Sherman 1983; Sherman et al. 1984). Schley et al. (2008) berichten bei traumatisch Oberarmamputierten von einer Prävalenz von 44,6 % Phantomschmerzen, 53,8 % Phantomsensationen, 61,5 % Stumpfschmerzen und 78,5 % Stumpfsensationen.

Typischerweise nehmen Phantomschmerzen mit der Zeit ab, was die Bewertung eines pharmakologischen oder chirurgischen Therapieerfolgs erschwert. Jensen et al. (1985) konnten zeigen, dass die Rate von 72 % der Patienten mit initialem Phantomschmerz 8 Tage nach der Operation auf 65 % nach 6 Monaten und 59 % nach 2 Jahren sank. Schley berichtet in seiner Serie, dass die Schmerzen in mehr als 48 % nachließen, in 37 % konstant blieben und in 6 % zunahmen.

Auch Kinder können in hohem Prozentsatz an Phantomsensationen und Phantomschmerzen leiden (Krane und Heller 1995). Dabei traten Schmerzen postoperativ häufiger auf, wenn bereits präoperativ Schmerzen vorhanden waren. Selbst bei Kindern mit kongenitalen Atrophien der Extremitäten sind Phantomsensationen beschrieben (Vetter und Weinstein 1967; Weinstein und Sersen 1961; Saadah und Melzack 1994). In der Arbeit von Saadah erfuhren aber alle 4 Fälle ein kleineres Trauma oder einen operativen Eingriff am verbliebenen Stumpf. Erst danach entwickelten sich die Phantomsensationen, die bis in das Erwachsenenalter andauerten. Melzack et al. (1997) berichten in 20 % ihrer Fälle mit kongenitaler Extremitätenatrophie über Phantomschmerzen. Montoya und Kollegen

(1998) dagegen beschreiben bei Personen mit kongenitaler Extremitätenatrophie eine normale kortikale Somatotopie im Gegensatz zu traumatisch Amputierten. Allerdings waren die betroffenen Personen mit kongenitaler Extremitätenatrophie symptom- bzw. schmerzfrei. Dies passt allerdings zu den Ergebnissen von Birbaumer et al. (1997), die eine Reorganisation der pathologischen Somatotopie bei Phantomschmerzpatienten unter Regionalanästhesie und Schmerzfreiheit fanden.

Erwähnt werden soll hier, dass es auch bei Querschnittsverletzten zu Phantomsensationen kommen kann. Bors (1951) befragte 52 Patienten mit Querschnittssyndromen (7 davon waren auch amputiert, bei 43 lag eine komplette Querschnittsverletzung vor). 19 Patienten berichteten von einem Phantompennis, 14 von Phantomerektionen. Pollock (Pollock et al. 1951) berichtet von 246 Patienten mit kompletter Querschnittslähmung. Die meisten litten an Phantomschmerzen. In einer aktuellen Arbeit wird ebenfalls von Phantomsensationen berichtet (Choi et al. 2013).

Nach Mammaamputationen sind Mammaphantome beschrieben. Diese sind nicht zu verwechseln mit dem Postmastektomiesyndrom, das durch Durchtrennungen von Intercostalnerven oder Narbenschmerzen entsteht (Stevens et al. 1995).

Das Rektumphantom ist bereits weiter oben beschrieben. In einer skandinavischen Studie berichteten 68 % von postoperativen Rektumsensationen und 27 % von Phantomschmerzen (Ovesen et al. 1991). In einer früheren Arbeit (Farley und Smith 1968) lag die Rate von postoperativen Schmerzen sogar über 60 %.

Heute ist das diabetische Fußsyndrom, deutlich vor der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), die häufigste Ursache von Amputationen. Von 43.000 durchgeführten Amputationen im Jahre 2001 wurden 70 % bei Patienten mit Diabetes durchgeführt (Heller et al. 2004). Die Zahl der Amputationen stieg von 2005 bis 2014 auf 57637 pro Jahr an (Kröger et al. 2017). Dabei nahmen die Major-Amputationen in Deutschland altersjustiert um knapp 31 % ab, die Minor-Amputationen aber um 25 % zu. Dies bestätigt sich im internationalen Vergleich. Interessanterweise erleiden die Patienten mit Diabetes-bedingter Amputation nicht weniger Phantomschmerzen als Patienten mit Amputationen aus anderer Ursache (Clark et al. 2013). 82 % der Patienten klagen postoperativ über Phantomschmerzen in der Diabetes-Gruppe (gegenüber 89 % in der Nicht-Diabetes-Gruppe).

7.8.3 Therapie

Medikamentös wird der Phantomschmerz wie andere neuropathische Schmerzen behandelt (trizyklische Antidepressiva und Antikonvulsiva; Wilder-Smith et al. 2005). Die Resultate für Gabapentin sind allerdings nicht eindeutig (Bone et al. 2002; Smith et al. 2005). Der Stumpfschmerz kann eventuell mit topischen Substanzen behandelt werden. Opiate und Mexiletin zeigen eine Überlegenheit gegenüber Placebo (Huse et al. 2001; Wu et al. 2008), waren aber mit deutlich mehr Nebenwirkungen behaftet. Interessanterweise konnten Huse und Kollegen auch eine Beeinflussung der kortikalen Reorganisation in der Bildgebung nach Opiatgabe feststellen, in einem Fall sogar noch nach 6 und 12 Monaten. Auch Tramadol zeigte einen eindeutigen klinischen Effekt gegenüber Placebo (Wilder-Smith et al. 2005).

NMDA-Rezeptor-Antagonisten, vor allem Ketamin und Dextromethorphan, haben in randomisierten Studien einen Effekt gegenüber Placebo ergeben (Nikolajsen et al. 1996; Abraham et al. 2003). Allerdings war die Nebenwirkungsrate mit Halluzinationen, Bewusstseinsstörungen, Hörstörungen und Veränderungen der Gemütslage erheblich, sodass eine Langzeitgabe deutlich erschwert ist. Memantin zeigt dagegen keinen Effekt auf den Phantom- oder Stumpfschmerz (Maier et al. 2003). Calcitonin zeigte keinen klinischen Effekt, auch ohne Kombination mit Ketamin (Eichenberger et al. 2008).

Die Behandlung des Stumpfes mit Injektionen von Lokalanästhetika und Kortikosteroiden zeigen unterschiedliche Erfolge. Sie beeinflussen, wenn überhaupt, nur den Stumpfschmerz und nicht den Phantomschmerz.

In einer randomisierten Studie (Wu et al. 2012) zeigte die Injektion von Botulinumtoxin einen anhaltenden Effekt von 6 Monaten auf den Stumpfschmerz und war der Injektion von Lidocain und einem Kortikosteroid signifikant überlegen. Dies konnte auch für Botulinumtoxin B in einer kleinen offenen Studie gezeigt werden (Kern et al. 2004). Beide Substanzen erzielten für den Phantomschmerz keinerlei Benefit (Alviar et al. 2016).

Komplementäre und alternative Verfahren

Die Ergebnisse der meisten dieser Verfahren sind durch ihren anekdotischen Charakter schwer einzuordnen, wegen der fehlenden Nebenwirkungen aber durchaus vor dem Einsatz invasiver Verfahren zu

nutzen. Dies gilt für Hypnose, supervidierte Imagination (Beaumont et al. 2011) und Biofeedback (Harden et al. 2005). Verhaltenstherapie ist bei unterschiedlichen neuropathischen Schmerzsyndromen sinnvoll. Es gibt keine Studie zur Verhaltenstherapie beim Phantomschmerz. Ein durchaus sinnvoller Ansatz ist die sogenannte Spiegeltherapie (Ramachandran und Altschuler 2009). Flor und Kollegen konnten zeigen, dass mithilfe dieser Therapie die kortikale Reorganisation beeinflusst wird und gleichzeitig eine Schmerzlinderung auftritt (Flor et al. 1995, 2006a). Auch andere Autoren konnten den Effekt bestätigen und sogar einen Präventionseffekt für das Auftreten von Phantomschmerzen nachweisen, wenn die Therapie vor der Amputation durchgeführt wird (Chan et al. 2007; Hanling et al. 2010).

Auch das Tragen einer gut angepassten Prothese führt zur kortikalen Reorganisation und Schmerzreduktion (Lotze et al. 1999). Beim chronischen Stumpfschmerz kann eine Resektion des Narbennervs oder eine Kryotherapie hilfreich sein.

DREZ-Läsion

Hier muss unterschieden werden, ob der Phantomschmerz durch einen Plexusauriss entstanden ist, oder durch eine Amputation. Bei Patienten mit Plexusauriss sind die Ergebnisse der DREZ gut. Neben einer Reduktion der Schmerzen verringern sich auch die Phantomsensationen (Son und Ha 2015; Tomycz und Moossy 2011; Malin und Winkelmüller 1985). In der Studie von Zheng et al. (2009) wurden 14 Patienten mit Plexusauriss und Amputation der oberen Extremität untersucht. 9 (64 %) der Patienten hatten nach 15 Monaten einen befriedigenden Schmerzurückgang und in 6 Fällen reduzierten sich auch die Phantomsensationen. Die Patienten, die keine Schmerzlinderung erfuhren, zeigten auch keine Änderung der Phantomsensationen.

Bei Phantomschmerzen durch Amputationen sind die Ergebnisse deutlich schlechter. In der Arbeit von Saris et al. (1988) zeigten nur 36 % mit Phantom- und Stumpfschmerzen eine Schmerzreduktion. Auch hier waren die besten Ergebnisse bei Patienten zu beobachten, die neben der Amputation an einem Plexusauriss litten. In der Studie von Rath et al. (1997), die insgesamt 79 Patienten mit einer DREZ behandelten, waren auch 2 Patienten mit Phantomschmerzen, die beide nicht von der Operation profitierten. Die ersten optimistischen Resultate von Nashold et al. (1983), denen zufolge 5 von 6 Patienten anhaltend profitierten, konnten bislang nicht repliziert werden.

TENS

Die transkutane Nervenstimulation bietet keinen Langzeiterfolg bei Phantom- oder Stumpfschmerzen. Dies wurde bereits in einer randomisierten Studie 1988 (Finsen et al. 1988) berichtet und wird in einem aktuellen Cochrane-Review (Johnson et al. 2015) bestätigt.

Periphere Nervenstimulation

Bei Patienten mit Stumpfschmerzen und erfolgreicher Testblockade kann eine periphere Nervenstimulation ausgetestet werden (Rauck et al. 2012). Frühere Serien schlossen Patienten mit Phantom- und Stumpfschmerzen ein, ohne diese gesondert zu betrachten (Nashold et al. 1982; Campbell und Long 1976; Miles und Lipton 1978). Ein interessanter Therapieansatz ist eine Hochfrequenzstimulation mit 10 KHz. Durch die Erzeugung eines Nervenleitungsblocks scheint eine Schmerzlinderung zu gelingen (Soin et al. 2015). Eingesetzt wurde ein Altius Nervenstimulator (Neuros Medical, Willoughby Hills, Ohio, USA) mit Cuffelektroden. Die Schmerzen konnten bei 7 von 10 Patienten signifikant gesenkt werden. Ein Follow-up wird in der Arbeit allerdings nicht genannt.

Epidurale Rückenmarkstimulation

Die Behandlung von Phantomschmerzen ist seit den 1970er-Jahren beschrieben (Nielson et al. 1975; Krainick et al. 1980). Nielson beschreibt eine erfolgreiche (<50%ige) Schmerzreduktion bei 5 von 6 Patienten. Der Patient ohne Langzeiterfolg konnte den Impulsgenerator auf der Thoraxwand nicht vertragen. Das Follow-up betrug 7 bis -25 Monate. In der Arbeit von Krainick werden 64 Patienten mit Schmerzen nach Amputation beschrieben. Die initial gute Rate an Resultaten sanken nach 2 Jahren auf 52,4 % und 39 % nach 5 Jahren. McAuley et al. (2013) berichten über 12 Patienten, die 20 Jahre nachbeobachtet wurden. 5 Patienten hatten nach 20 Jahren noch eine Schmerzreduktion von durchschnittlich 66 % im Selbstbericht. Häufige Umprogrammierungen waren allerdings erforderlich. Andere Autoren bestätigen die Effektivität bei Phantomschmerzen (Viswanathan et al. 2010; DeCaridi et al. 2016) in kleinen, nicht kontrollierten Kohortenstudien.

Interessanterweise scheint auch die Stimulation der Hinterwurzelganglien erfolgreich zu sein (Eldabe et al. 2015). Von 8 Patienten hatten 5 Patienten nach 14 Monaten noch eine 50%ige Schmerzreduktion, bei 3 Patienten nahm der therapeutische Effekt in dieser Zeit schrittweise ab.

Tiefenhirnstimulation

Erstaunlich gute Resultate werden von der Arbeitsgruppe aus Oxford berichtet (Bittar et al. 2005; Pereira et al. 2013), wo alle Patienten nach einem Jahr eine 90%ige Schmerzreduktion mit einer Stimulation im lateralen Thalamus erfahren haben. Diese Daten konnten von anderen Autoren nicht repliziert werden (Rasche et al. 2006).

Motorkortex-Stimulation

In einer Metaanalyse mit 155 Patienten zeigte sich, dass 53 % der Patienten erfolgreich (d. h. mit einer Schmerzreduktion über 50 %) behandelt werden konnten. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug dabei 6 Monate bis 10 Jahre (Nguyen et al. 2009). Vom pathophysiologischen Standpunkt hat die Motorkortex-Stimulation deshalb Sinn, weil es gelingt, die kortikale Reorganisation zu steuern und damit zentral die Schmerzen zu modulieren (Roux et al. 2001). Auch die Beeinflussung von Phantomsensationen ist berichtet (Canavero et al. 1999; Franzini et al. 2000). Allerdings litten diese Patienten an einem Central-poststroke pain. Andere kleinere Serien berichten ebenfalls von der

guten Beeinflussbarkeit der Schmerzen durch die MCS (Sol et al. 2001; Saitoh et al. 1999). Auch für die Indikation „Phantomschmerz“ liegen kontrollierte Studien zum guten Effekt der rTMS vor (Ahmed et al. 2011; Malavera et al. 2016). Der Effekt ist allerdings nicht langanhaltend.

Fazit für die Praxis

Bei der Behandlung von Phantomschmerzen sollte man zunächst eine Spiegeltherapie evtl. in Kombination mit anderen psychologisch-verhaltenstherapeutischen Verfahren einsetzen. Unabhängig davon sollte auf einen optimalen Prothesensitz geachtet werden. Überzeugende Behandlungsoptionen mit Medikamenten sind nicht gegeben, in der Regel wegen des Nebenwirkungsprofils erfolgreich getesteter Präparate (Opiate, Ketamin). An invasiven Verfahren sind momentan anhand der Datenlage die epidurale Rückenmarkstimulation und die Motorkortex-Stimulation bevorzugte Optionen. Interessante Alternativen könnten die Hochfrequenzstimulation am peripheren Nerven oder auf Rückenmarksebene die DRG-Stimulation werden (Abb. 7.15; Tab. 7.4).

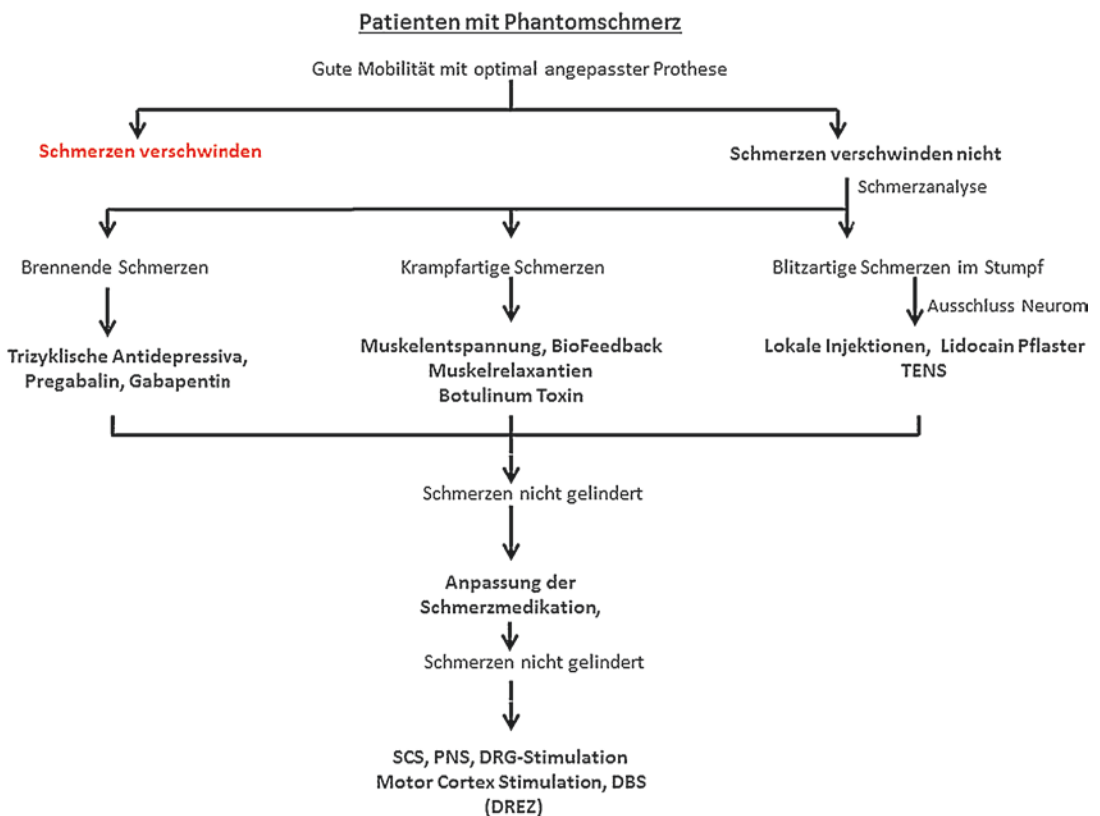


Abb. 7.15 Empfohlener Algorithmus zur Therapie des Phantomschmerzes

Tab. 7.4 Periphere und zentrale Therapien bei Phantomschmerzen. Mod. nach Hsu und Cohen 2013

Supraspinal	Spinal	Peripher
Tiefenhirnstimulation	Spinal cord stimulation	Botulinumtoxin, Lokalanästhetika, Injektionen
Motorkortex-Stimulation	NMDA-Antagonisten Opiate	Gepulste Radiofrequenz
Spiegeltherapie	NA-Kanalblocker	Periphere Nervenstimulation
Hypnose, Biofeedback, „Imagery“		Chirurgische Maßnahmen (Stumpf)
Opioide, Antikonvulsiva		

Literatur

Literatur zu 7.1

- Alicino I, Giglio M, Manca F, Bruno F, Puntillo F (2012) Intrathecal combination of ziconotide and morphine for refractory cancer pain: a rapidly acting and effective choice. *Pain* 153:245–249
- Andersen PE, Cohen JL, Everts EC, Beder MD, Burchiel KJ (1991) Intrathecal narcotics for relief of pain from head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 117:1277–1280
- Andrae MH, Andrae DA (2013) Regional anaesthesia to prevent chronic pain after surgery: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 111:711–720
- Ballantyne JC, Carwood CM (2005) Comparative efficacy of epidural, subarachnoid, and intracerebroventricular opioids in patients with pain due to cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 25(1):CD005178
- Barrash JM, Leavens ME (1973) Dorsal rhizotomy for the relief of intractable pain of malignant tumor origin. *J Neurosurg* 38:755–757
- Behar M, Magora F, Olshwang D, Davidson JT (1979) Epidural morphine in treatment of pain. *Lancet* 1:527–529
- Bennett G, Serafini M, Burchiel K, Buchser E, Classen A, Deer T, Du Pen S, Ferrante FM, Hassenbusch SJ, Lou L, Maeyaert J, Penn R, Portenoy RK, Rauck R, Willis KD, Yaksh T (2000) Evidence-based review of the literature on intrathecal delivery of pain medication. *J Pain Symptom Manage* 20:S12–S36
- Bennett MI, Rayment C, Hjermstad M, Aass N, Caraceni A, Kaasa S (2012) Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. *Pain* 153:359–363
- Blond S, Meynadier J, Chrubasik J, Dupard T, Dubar M, Combelles-Pruvot M, Christiaens JL, Demaille (1985) Intrathecal und Intraventrikuläre Morphintherapie bei Karzinompatienten. *Langzeiterfolge. Schmerz-Pain-Douleur* 4: 129
- Blond S, Meynadier J, Brichard JD, Guieu J, Willers JC, Le Bars D (1987) Intracerebroventricular morphinothérapie (ICVM) (n=79) and study of the supraspinal action of morphine *Pain Suppl* 4: 391
- Bruel BM, Burton AW (2016) Intrathecal therapy for cancer-related pain. *Pain Med* 17:2404–2421
- Bruce J, Thornton AJ, Scott NW, Marfizo S, Powell R, Johnston M, Wells M, Heys SD, Thompson AM (2012) Chronic preoperative pain and psychological robustness predict acute postoperative pain outcomes after surgery for breast cancer. *Br J Cancer* 107:937–946
- Cata JP, Cordella JV, Burton AW, Hassenbusch SJ, Weng HR, Dougherty PM (2004) Spinal cord stimulation relieves chemotherapy-induced pain: a clinical case report. *J Pain Symptom Manage* 27:72–78
- Chen AM, Hall WH, Li J, Beckett L, Farwell DG, Lau DH, Purdy JA (2012) Brachial plexus-associated neuropathy after high-dose radiation therapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84:165–169
- Christo PJ, Mazloomdoost D (2008) Interventional pain treatments for cancer pain. *Ann NY Acad Sci* 1138:299–328
- Clarke H, Bonin RP, Orser BA, Englesakis M, Wijeyesundera DN, Katz J (2012) The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 115:428–442
- Cregg R, Anwar S, Farquhar-Smith P (2013) Persistent postsurgical pain. *Curr Opin Support Palliat Care* 7:144–152
- de la Calle Gil AB, Peña Vergara I, Cormane Bornacelly MA1, Pajuelo Gallego A (2015) Intrathecal ziconotide and morphine for pain relief: A case series of eight patients with refractory cancer pain, including five cases of neuropathic pain. *Neurol Ther* 4: 159–168
- Deer TR, Prager J, Levy R, Burton A, Buchser E, Caraway D, Cousins M, De Andrés J, Diwan S, Erdek M, Grigsby E, Huntoon M, Jacobs M, Kim P, Kumar K, Leong M, Liem L, McDowell G, Panchal SJ, Rauck R, Saulino M, Staats P, Stanton-Hicks M, Stearns L, Sitzman BT, Wallace M, Willis KD, Witt W, Yaksh T, Mekhail N (2012) Polyanalgesic Consensus Conference-2012: recommendations on trialing for intrathecal (intraspinale) drug delivery: report of an interdisciplinary expert panel. *Neuromodulation* 15:420–435
- Devulder J, Ghys L, Dhondt W, Rolly G (1994) Spinal analgesia in terminal care: risk versus benefit. *J Pain Symptom Manage* 9:75–81
- Dupoiron D, Bore F, Lefebvre-Kuntz D, Brenet O, Debouromont S, Dixmerias F, Buisset N, Lebec N, Monnin D (2012) Ziconotide adverse events in patients with cancer

- pain: a multicenter observational study of a slow titration, multidrug protocol. *Pain Physician* 15: 395–403
- Elgazzar AH, Maxon HR (1993) Radioisotope therapy of cancer related bone pain. In: Limouris GS, Shukla SK (Hrsg) *Radionuclides for therapy*. Mediterra Publ, Athen, S 111–116
- Fallon MT, Storey DJ, Krishan A, Weir CJ, Mitchell R, Fleetwood-Walker SM, Scott AC, Colvin LA (2015) Cancer treatment-related neuropathic pain: proof of concept study with menthol—a TRPM8 agonist. *Support Care Cancer* 23:2769–2777
- Fields HL (Hrsg) (1995) *Cancer pain*. In: Core curriculum for professional education in pain. IASP Press, Seattle
- Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M (2015a) Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 14:162–173
- Fontanella C, Fanotto V, Rihawi K, Aprile G, Puglisi F (2015) Skeletal metastases from breast cancer: pathogenesis of bone tropism and treatment strategy. *Clin Exp Metastasis* 32:819–833
- Fuster D, Herranz D, Vidal-Sicart S, Muñoz M, Conill C, Mateos JJ, Martín F, Pons F (2000) Usefulness of strontium-89 for bone pain palliation in metastatic breast cancer patients. *Nucl Med Commun* 21:623–626
- Gaertner J, Stamer UM, Remi C, Voltz R, Bausewein C, Sabatowski R, Wirz S, Müller-Mundt G, Simon ST, Pralong A, Nauck F, Follmann M, Radbruch L, Meißner W (2017) Metamizole/dipyrone for the relief of cancer pain: A systematic review and evidence-based recommendations for clinical practice. *Palliat Med* 31:26–34
- Grond S, Zech D, Diefenbach C, Radbruch L, Lehmann KA (1996) Assessment of cancer pain in a prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service. *Pain* 64:107–114
- Hamid B, Haider N (2007) Spinal cord stimulator relieves neuropathic pain in a patient with radiation-induced transverse myelitis. *Pain Pract* 7:345–347
- Haroutiunian S, Nikolajsen L, Finnerup NB, Jensen TS (2013) The neuropathic component in persistent postsurgical pain: a systematic literature review. *Pain* 154:95–102
- Hassenbusch SJ, Pillay PK, Magdinec M, Currie K, Bay JW, Covington EC, Tomaszewski MZ (1990) Constant infusion of morphine for intractable cancer pain using an implanted pump. *J Neurosurg* 73:405–409
- Hogan Q, Haddox JD, Abram S, Weissman D, Taylor ML, Janjan N (1991) Epidural opiates and local anesthetics for the management of cancer pain. *Pain* 46:271–279
- Houdek M, Opavsky J, Ostrizek J (1990) Intracerebroventricular application of morphine in the treatment of intractable malignant pain. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med* 120: 101–106
- Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR (1975) Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 258:577–580
- Humble SR, Dalton AJ, Li L (2015) A systematic review of therapeutic interventions to reduce acute and chronic post-surgical pain after amputation, thoracotomy or mastectomy. *Eur J Pain* 19:451–465
- Johansson S (2006) Radiation induced brachial plexopathies. *Acta Oncol* 45:253–257
- Karavelis A, Foroglu G, Selviaridis P, Fountzilias G (1996) Intraventricular administration of morphine for control of intractable cancer pain in 90 patients. *Neurosurgery* 39:57–62
- Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ (2006) Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 367:1618–1625
- Leavens ME, Hill CC Jr, Cech DA, Weyland JB, Weston JS (1982) Intrathecal and intraventricular morphine for pain in cancer patients. Initial study. *J Neurosurg* 56:241–245
- Lenzi A, Galli G, Gandolfini M, Marini G (1985) Intraventricular morphine in paraneoplastic painful syndrome of the cervicofacial region: experience in 38 patients. *Neurosurgery* 17: 6–11
- Liu SS, Buvanendran A, Rathmell JP, Sawhney M, Bae JJ, Moric M, Perros S, Pope AJ, Poultsides L, Della Valle CJ, Shin NS, McCartney CJ, Ma Y, Shah M, Wood MJ, Manion SC, Sculco TP (2012) A cross-sectional survey on prevalence and risk factors for persistent postsurgical pain 1 year after total hip and knee replacement. *Reg Anesth Pain Med* 37:415–422
- Lobato RD, Madrid JL, Fatela LV, Rivas JJ, Reig E, Lamas E (1983) Intraventricular morphine for control of pain in terminal cancer patients. *J Neurosurg* 59: 627–633
- Maddams J, Utley M, Møller H (2012) Projections of cancer prevalence in the United Kingdom, 2010–2040. *Br J Cancer* 107:1195–1202
- Maltoni M, Scarpi E, Modonesi C, Passardi A, Calpona S, Turriziani A, Speranza R, Tassinari D, Magnani P, Sacconi D, Montanari L, Roudnas B, Amadori D, Fabbri L, Nanni O, Raulli P, Poggi B, Fochessati F, Giannunzio D, Barbagallo ML, Minnotti V, Betti M, Giordani S, Piazza E, Scapaticci R, Ferrario S (2005) A validation study of the WHO analgesic ladder: a two-step vs. three-step strategy. *Supp Care Cancer* 13:888–894
- Mantyh P (2013) Bone cancer pain: Causes, consequences and therapeutic opportunities. *Pain* 154:S54–S62
- McKay R, Haider B, Duh MS, Valderrama A, Nakabayashi M, Fiorillo 1, Ristovska L, Wen L, Kantoff P (2017) Impact of symptomatic skeletal events on health-care resource utilization and quality of life among patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2017 Feb 21. doi: <https://doi.org/10.1038/pcan.2017.4>. [Epub ahead of print]
- McNicol E, Strassel SA, Goudas L, Lau J, Carr DB (2005) NSAIDs or paracetamol alone or combined with opioids for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD00581
- Meglio M, Cioni B, Rossi GF (1989) Spinal cord stimulation in management of chronic pain. A 9-year experience. *J Neurosurg* 70:519–524
- Mishriky BM, Waldron NH, Habib AS (2015) Impact of pregabalin on acute and persistent postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 114:10–31
- Niravath P (2013) Aromatase inhibitor-induced arthralgia: a review. *Ann Oncol* 24:1443–1449

- Nurchi G (1984) Use of intraventricular and intrathecal morphine in intractable pain associated with cancer. *Neurosurgery* 6:801–803
- Paice JA, Penn RD, Shott S (1996) Intraspinal morphine for chronic pain: a retrospective, multicenter study. *J Pain Symptom Manage* 11:71–80
- Park SB, Goldstein D, Krishnan AV, Lin CS, Friedlander ML, Cassidy J, Koltzenburg M, Kiernan MC (2013) Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. *CA Cancer J Clin* 63:419–437
- Peng Z, Li H, Zhang C, Qian X, Feng Z, Zhu S (2014) A retrospective study of chronic post-surgical pain following thoracic surgery: prevalence, risk factors, incidence of neuropathic component, and impact on quality of life. *PLoS One* 9:e90014
- Pert CB, Snyder SH (1973) Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science* 179:1011–1014
- Portenoy RK (2011) Treatment of cancer pain. *Lancet* 377:2236–2247
- Raffaelli W, Sarti D, Demartini L, Sotgiu A, Bonezzi C (2011) Italian Ziconotide Group. Italian registry on long-term intrathecal ziconotide treatment. *Pain Physician* 14:15–24
- Ricci V, Dalpane A, Lolli E (1995) Analgesia spinale continua nel trattamento domiciliare del dolore oncologico. *Minerva Med* 86:409–414
- Roquefeuil B, Benezech J, Batier CL, Blanchet P, Gros CL, Mathieu-Daude JCL (1983) Intérêt de l'analgesie morphinique par voie intraventriculaire dans les algies rebelles néoplasiques. *Neurochirurgie* 29:135–141
- Salazar OM, Rubin P, Hendrickson FR, Komaki R, Poulter C, Newall J, Asbell SO, Mohiuddin M, Van Ess J (1986) Single-dose half-body irradiation for palliation of multiple bone metastases from solid tumors: Final radiation therapy oncology group report. *Cancer* 58: 29–36
- Schultheiss R, Schramm J, Neidhardt J (1992) Dose changes in long- and medium-term intrathecal morphine therapy of cancer pain. *Neurosurgery* 31:664–669
- Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, Colvin LA, Fallon M (2014) Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain* 155:2461–2470
- Shimoji K, Hokari T, Kano T, Tomita M, Kimura R, Watanabe S, Endoh H, Fukuda S, Fujiwara N, Aida S (1993) Management of intractable pain with percutaneous epidural spinal cord stimulation: differences in pain-relieving effects among diseases and sites of pain. *Anesth Analg* 77:110–116
- Smith EM, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, Bressler LR, Fadul CE, Knox C, Le-Lindqwister N, Gilman PB, Shapiro CL (2013) Alliance for Clinical Trials in Oncology. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 309:1359–1367
- Smith TJ, Staats PS, Deer T, Stearns LJ, Rauck RL, Boortz-Marx RL, Buchser E, Català E, Bryce DA, Coyne PJ, Pool GE (2002) Implantable Drug Delivery Systems Study Group. Randomized clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: impact on pain, drug-related toxicity, and survival. *J Clin Oncol* 20:4040–4049
- Smitt PS, Tsafka A, Teng-van de Zande F, van der Holt R, Elswijk-de Vries I, Elfrink E, van den Bent MJ, Vecht CJ (1998) Outcome and complications of epidural analgesia in patients with chronic cancer pain. *Cancer* 83:2015–2022
- Staats PS, Yearwood T, Charapata SG, Presley RW, Wallace MS, Byas-Smith M, Fisher R, Bryce DA, Mangieri EA, Luther RR, Mayo M, McGuire D, Ellis D (2004) Intrathecal ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS: a randomized controlled trial. *JAMA* 291:63–70
- Staquet H, Dupouiron D, Nader E, Menei P (2016) Intracerebroventricular pain treatment with analgesic mixtures including ziconotide for intractable pain. *Pain Physician* 19:E905–E915
- Stuart G, Cramond T (1993) Role of percutaneous cervical cordotomy for pain of malignant origin. *Med J Aust* 158:667–670
- van den Bent MJ (2005) Prevention of chemotherapy-induced neuropathy: leukemia inhibitory factor. *Clin Cancer Res* 11:1691–1693
- Van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten AC, van Kleef M, Patijn J (2007) Prevalence of pain in patients with cancer. A systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 18:1437–1439
- van Dongen RT, Crul BJ, van Egmond J (1999) Intrathecal coadministration of bupivacaine diminishes morphine dose progression during long-term intrathecal infusion in cancer patients. *Clin J Pain* 15:166–172
- Verstappen CC, Heimans JJ, Hoekman K, Postma TJ (2003) Neurotoxic complications of chemotherapy in patients with cancer: clinical signs and optimal management. *Drugs* 63:1549–1563
- Wallace M, Yaksh TL (2000) Long-term spinal analgesic delivery: a review of the preclinical and clinical literature. *Reg Anesth Pain Med* 25:117–157
- Wang JK, Nauss LA, Thomas JE (1979) Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 50:149–151
- Werner MU, Kongsgaard UE (2014) I. Defining persistent post-surgical pain: is an update required? *Br J Anaesth* 113:1–4
- Wolf S, Barton D, Kottschade L, Grothey A, Loprinzi C (2008) Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies. *Eur J Cancer* 44:1507–1515
- World Health Organisation (1990) Cancer pain relief and palliative care. WHO Technical reports series 804:7–73
- Yakovlev AE, Resch BE, Karasev SA (2010) Treatment of cancer-related chest wall pain using spinal cord stimulation. *Am J Hosp Pall Med* 27:552–556
- Yakovlev AE, Resch BE (2011) Spinal cord stimulation for cancer-related low back pain. *Am J Hosp Pall Med* 29:93–97
- Yaksh TL, Rudy TA (1976) Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. *Science* 25; 192: 1357–1358
- Zech DF, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA (1995) Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief: a 10 year prospective study. *Pain* 63:65–76
- Zheng S, He L, Yang X, Li X, Yang Z (2017) Evaluation of intrathecal drug delivery system for intractable pain in advanced malignancies: A prospective cohort study. *Medicine* 96: e6354. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006354>

Literatur zu 7.2

- Abbot KH, Martin BC (1951) Surgical treatment of postherpetic neuralgia by subdermal denervation. *Neurology* 1:275–282
- Abraham N, Murray J (2001) The belt of roses from hell: Historical aspects of herpes zoster and postherpetic neuralgia. In: Gershon AA (Hrsg) *Watson CPN. Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia*, Amsterdam Elsevier, S 20–23
- Alexander J (1985) Post-herpetic neuralgia. *Anesthesia* 40:1133–1134
- Baranowski AP, De Courcey J, Bonello E (1999) A trial of intravenous lidocaine on the pain and allodynia of postherpetic neuralgia. *J Pain Symptom Manage* 17:429–433
- Barbarisi M, Pace MC, Passavanti MB, Maisto M, Mazzariello L, Pota V, Aurilio C (2010) Pregabalin and transcutaneous electrical nerve stimulation for postherpetic neuralgia treatment. *Clin J Pain* 26:567–572
- Baron R, Saguer M (1993) Postherpetic neuralgia. Are C-nociceptors involved in signalling and maintenance of allodynia? *Brain* 116:1477–1496
- Bernstein JE, Korman NJ, Bickers DR, Dahl MV, Millikan LE (1989) Topical capsaicin treatment of chronic postherpetic neuralgia. *J Am Acad Dermatol* 21:265–270
- Binder A, Bruxelles J, Rogers P, Hans G, Bösl I, Baron R (2009) Topical 5 % lidocaine (lignocaine) medicated plaster treatment for post-herpetic neuralgia: results of a double-blind, placebo-controlled multinational efficacy and safety trial. *Clin Drug Investig* 29:393–408
- Blank H, Rake G (1955) Mutual relation between zoster and varicella. *Br J Dermatol Syph* 44:1
- Boureau F, Legallier P, Kabir-Ahmadi M (2003) Tramadol in postherpetic neuralgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 104:323–331
- Bowsher D (1997) The effects of pre-emptive treatment of postherpetic neuralgia with amitriptyline: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pain Sympt. Manage* 13:327–331
- Bowsher D (1999) The lifetime occurrence of herpes zoster and prevalence of post-herpetic neuralgia. A retrospective survey in the elderly population. *Eur J Pain* 3:335–342
- Bright R (1831) *Reports of Medical Cases*, London Vol 2 Pt1: 383
- Burke BL, Steele RW, Beard OW, Wood JS, Cain TD, Marmer DJ (1982) Immune response to varicella-zoster in the aged. *Arch Intern Med* 142:291–293
- Colding A (1969) The effects of regional sympathetic blocks in the treatment of herpes zoster. *Acta Anaesth Scand* 13:133–141
- Colding A (1973) Treatment of pain. Organization of a pain clinic: Treatment of acute herpes zoster. *Proc R Soc Med* 66:541–543
- Cortright D, Szallasi A (2009) TRP channels and pain. *Curr Pharm Des* 15:1736–1749
- Craig AD (2003) Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing. *Annu Rev Neurosci* 26:1–30
- Cunningham AL, Dworkin RH (2000) The management of post-herpetic neuralgia. *Br Med J* 321:778–779
- Dahm P, Nitescu P, Appelgren L, Curelaru I (1998) Continuous intrathecal infusion of opioid and bupivacaine in the treatment of refractory pain due to postherpetic neuralgia: a case report. *Neuromodulation* 1:85–89
- De Benedittis G, Besana F, Lorenzetti A (1992) A new topical treatment for acute herpetic neuralgia and postherpetic neuralgia: the aspirin/diethyl ether mixture. An open label study plus a double-blind controlled trial. *Pain* 48:383–390
- De Benedittis G, Lorenzetti A (1996) Topical aspirin/diethyl ether mixture versus indomethacin and diclofenac/diethylether mixture for acute herpetic neuralgia and postherpetic neuralgia: a double-blind crossover placebo-controlled trial. *Pain* 65:45–51
- Duntemann E (2002) Peripheral nerve stimulation for unrelenting ophthalmic postherpetic neuralgia. *Neuromodulation* 5:32–37
- Dworkin RH, Portenoy RK (1996) Pain and its persistence in herpes zoster. *Pain* 67:241–251
- Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H, Garofalo EA, Poole RM (2003) Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: A randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 60:1274–1283
- Dworkin RH, O'Connor AB, Kent J, Mackey SC, Raja SN, Stacey BR, Levy RM, Backonja M, Baron R, Harke H, Loeser JD, Treede RD, Turk DC, Wells CD (2013) International Association for the Study of Pain Neuropathic Pain Special Interest Group. Interventional management of neuropathic pain. *NeuPSIG recommendations*. *Pain* 154:2249–2261
- Eide PK, Jørum E, Stubhaug A, Bremnes J, Breivik H (1994) Relief of post-herpetic neuralgia with the N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist ketamine: a double-blind, cross-over comparison with morphine and placebo. *Pain* 58:347–354
- Eisenberg E, Kleiser A, Dortort A, Haim T, Yarnitsky D (1998) The NMDA (N-methyl-d-aspartate) receptor antagonist memantine in the treatment of postherpetic neuralgia: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Pain* 2:321–327
- Fabiano AJ, Doyle C, Plunkett RJ (2012) Intrathecal medications in post-herpetic neuralgia. *Pain Med* 13:1088–1090
- Falconer MA (1949) Intramedullary trigeminal tractotomy and its place in the treatment of facial pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 12:297–311
- Forrest JB (1980) The response to epidural steroid injections in chronic dorsal root pain. *Can Anaesth Soc J* 27:40–46
- Fox JL (1973) Percutaneous trigeminal tractotomy for facial pain. *Acta neurochir.* 29:83–88
- Friedman AH, Nashold BS (1984) Dorsal root entry zone lesions for the treatment of postherpetic neuralgia. *Neurosurgery* 15:969–970
- Galer BS, Rowbotham MC, Perander J, Friedman E (1999) Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrollment study. *Pain* 80:533–538
- Gowers WR (1888) *A Manual of disease of the nervous system*. TP Blackston, 1888, Philadelphia, S. 22
- Graff-Radford SB, Shaw LR, Naliboff BN (2000) Amitriptyline and fluphenazine in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin J Pain* 16:188–192
- Hankemeier U, Krizanits F (1988) Schmerztherapie bei akutem Herpes zoster und der postzosterischen Neuralgie. In: Lücking CH, Thoden U, Zimmermann M (Hrsg) *Nervenschmerz*. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart. S. 105 ff

- Harke H, Gredenkort P, Ladleif HU, Koester P, Rahman S (2002) Spinal cord stimulation in postherpetic neuralgia and in acute herpes zoster pain. *Anesth Analg* 94:694–700
- Head H, Campbell AW (1900) The pathology of herpes zoster and its bearing on sensory location. *Brain* 22: 353 ff
- Hempenstall K, Nurmikko TJ, Johnson RW, A'Hern RP, Rice ASC (2005) Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: A quantitative systematic review. *PLoS Med* 2:e164
- Hewitt D, Hirsch J, Elliott K, Tzou N, Caraceni A, Kim K, Relkin N, DelePaz R, Jain S, Portenoy RK (1995) Central nervous system correlates of hyperpathia demonstrated by functional magnetic resonance imaging (fMRI) in a patient with postherpetic neuralgia. 14th Annual Scientific Meeting. American Pain Society, November 9–12, Los Angeles
- Hitchcock ER, Schwarcz JR (1972) Stereotaxic trigeminal tractotomy for postherpetic facial pain. *J Neurosurg* 37:412–417
- Hosobuchi Y (1980) The current status of analgesic brain stimulation. *Acta neurochir (Suppl)* 30:219–227
- Huff JC, Drucker JL, Clemmer A, Laskin OL, Connor JD, Bryson YJ, Balfour HH (1993) Effect of oral acyclovir on pain resolution in herpes zoster: a reanalysis. *J Med Virol* 1(Suppl):93–169
- Ing MR, Hellreich PD, Johnson DW, Chen JJ (2015) Transcutaneous electrical nerve stimulation for chronic post-herpetic neuralgia. *Int J Dermatol* 54:476–480
- Insinga RR, Itzler RF, Pellissier JM, Saddier P, Nikas AA (2005) The incidence of herpes zoster in a United States administrative data base. *J Gen Intern Med* 20:748–753
- Irving GA, Backonja M, Rauck R, Webster LR, Tobias JK, Vanhove GF (2012) NGX-4010, a capsaicin 8 % dermal patch, administered alone or in combination with systemic neuropathic pain medications, reduces pain in patients with postherpetic neuralgia. *Clin J Pain* 28:101–107
- Jancso G, Kiraly E, Joo F, Such G, Nagy A (1985) Selective degeneration by capsaicin of a subpopulation of primary sensory neurons in the adult rat. *Neurosci Lett* 59:209–214
- Jensen TS, Finnerup NB (2014) Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. *Lancet Neurol* 13:924–935
- Johnson MD, Burchiel KJ (2004) Peripheral stimulation for treatment of trigeminal postherpetic neuralgia and trigeminal posttraumatic neuropathic pain: a pilot study. *Neurosurgery* 55:135–141
- Johnson RW, Rice ASC (2014) Postherpetic Neuralgia. *N Engl J Med* 371:1526–1533
- Johnson RW, Wasner G, Saddier P, Baron R (2007) Postherpetic neuralgia: epidemiology, pathophysiology and management. *Expert Rev Neurother* 7:1581–1595
- Keating GM (2013) Shingles (Herpes zoster) Vaccine (Zostavax®): a review of its use in the prevention of herpes zoster and postherpetic neuralgia in adults aged ≥ 50 years. *Drugs* 73:1227–1244
- Kennedy WR, Vanhove GF, Lu S-P, Tobias J, Bley KR, Walk D, Wendelschafer-Crabb G, Simone DA, Selim MM (2010) A randomized, controlled, open-label study of the long-term effects of NGX-4010, a high concentration capsaicin patch, on eidermal nerve fiber density and sensory function in healthy volunteers. *J Pain* 11:579–584
- Kilian JM, Fromm GH (1968) Carbamazepine in the treatment of neuralgia. *Arch Neurol* 19:129–136
- King RB (1988) Topical aspirin in chloroform and the relief of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Arch Neurol* 50:1046–1053
- Kishore-Kumar R, Schafer SC, Lawlor BA, Murphy DL, Max MB (1989) Single doses of the serotonin agonists buspirone and m-chlorophenylpiperazine do not relieve neuropathic pain. *Pain* 37:223–227
- Kishore-Kumar R, Max MB, Schafer SC, Gaughan AM, Smoller B, Gracely RH, Dubner R (1990) Desipramine relieves postherpetic neuralgia. *Clin Pharmacol Ther* 47:305–312
- Kotani N, Kushikata T, Hashimoto H, Kimura F, Muraoka M, Yodono M, Asai M, Matsuki A (2000) Intrathecal methylprednisolone for intrathecal postherpetic neuralgia. *N Engl J Med* 343:1514–1519
- Kouroukli I, Neofytos D, Panaretou V, Zompolas V, Papastergiou D, Sanidas G, Papavassilopoulou T, Georgiou (2009) Peripheral subcutaneous stimulation for the treatment of intractable postherpetic neuralgia: two case reports and literature review. *Pain Pract* 9: 225–229
- Langman SM, Smeeth L, Margolis DJ, Thomas SL (2013) Herpes zoster vaccine effectiveness against incident Herpes zoster and post herpetic neuralgia in an older US population. *PLoS One* 10:e10001420
- Langohr HD, Stöhr M, Petrich F (1982) An open and double-blind cross-over study on the efficacy of clomipramine (Anafranil®) in patients with painful mono- and polyneuropathies. *Eur Neurol* 21:309–317
- Liu MX, Zhong J, Zhu J, Xia L, Dou NN (2015) Treatment of postherpetic neuralgia using DREZotomy guided by spinal cord stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 93:178–181
- Loeser JD (1972) Dorsal rhizotomy for the relief of chronic pain. *J Neurosurg* 36:745–750
- Loeser JD, Black RG, Christman A (1975) Relief of pain by transcutaneous nerve stimulation. *J Neurosurg* 42:308–314
- Long DM (1976) Cutaneous afferent stimulation for the relief of pain. *Progr. Neurol Surg* 7:35–51
- Maihöfner C, Hescamp M-L (2013) Prospective, non-interventional study on the tolerability and analgesic effectiveness over 12 weeks after a single application of capsaicin 8 % cutaneous patch in 1044 patients with peripheral neuropathic pain: first results of the QUEPP study. *Curr Med Res Opin* 29:673–683
- Malmberg AB, Mizisin AP, Calcutt NA, von Stein T, Robbins WR, Bley KR (2004) Reduced heat sensitivity and eidermal nerve fiber immunostaining following single applications of a high-concentration capsaicin patch. *Pain* 111:360–367
- Max MB, Schafer SC, Culnane M, Smoller B, Dubner R, Gracely RH (1988) Amitriptyline but not lorazepam relieves postherpetic neuralgia. *Neurology* 38:1427–1432
- Mazars GJ (1975) Intermittent stimulation of nucleus ventralis posterolateralis for intractable pain. *Surg Neurol* 4:93–95
- McQuay HJ, Carroll D, Moxon A, Glynn CJ, Moore RA (1990) Benzzydamine cream for the treatment of post-herpetic neuralgia: Minimum duration of treatment periods in a cross-over trial. *Pain* 40:131–135
- Meister W, Neiss A, Gross G, Doerr H, Höbel W, Malin J, von Essen J, Reimann B, Witke C, Wutzler P (1998) Demography, symptomatology, and course of disease in ambulatory zoster patients. A physician-based survey in Germany. *Intervirolgy* 41:272–277

- Miller E, Marshall R, Vudien J (1993) Epidemiology, outcome and control of varicella-zoster infection. *Rev Med Microbiol* 4:222–230
- Nathan PW, Wall PD (1974) Treatment of post-herpetic neuralgia by prolonged electrical stimulation. *Br Med J* 3:645–647
- Nelson KA, Park KM, Robinovitz E, Constantine T, Max MB (1997) High-dose oral dextrometorphan versus placebo in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. *Neurology* 48:1212–1218
- Netter A, Urbain A (1926) Relations between herpes zoster and chickenpox: serologic study of 100 cases of herpes zoster. *C R Soc Biol* 94:98–100
- Nicholls DS (1993) Treatment of postherpetic neuralgia with topical piroxicam gel. *N Z Med J* 106:233–234
- Nurmikko T, Bowsher D (1990) Somatosensory findings in postherpetic neuralgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 53:135–141
- Nurmikko T, Wells C, Bowsher D (1991) Pain and allodynia in postherpetic neuralgia: Role of somatic and sympathetic nervous systems. *Acta Neurol Scand* 84:146–152
- Onofrio BM, Campa HK (1972) Evaluation of rhizotomy. Review of 12 years' experience. *J Neurosurg* 36:751–755
- Osler W (1892) The principles and practices of medicine. Appleton und Co. New York 961
- Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, Arbeit RD, Simberkoff MS, Gershon AA, Davis LE, Weinberg A, Boardman KD, Williams HM, Zhang JH, Peduzzi PN, Beisel CE, Morrison VA, Guatelli JC, Brooks PA, Kauffman CA, Pachucki CT, Neuzil KM, Betts RF, Wright PF, Griffin MR, Brunell P, Soto NE, Marques AR, Keay SK, Goodman RP, Cotton DJ, Gnann JW Jr, Loutit J, Holodniy M, Keitel WA, Crawford GE, Yeh SS, Lobo Z, Toney JF, Greenberg RN, Keller PM, Harbecke R, Hayward AR, Irwin MR, Kyriakides TC, Chan CY, Chan IS, Wang WW, Annunziato PW, Silber JL (2005) Shingles Prevention Study Group. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 352:2271–2284
- Paschen E (1933) Weitere Mitteilungen über Vakzineviruszüchtung in der Gewebekultur. Elementarkörperchen im Bläscheninhalt bei Herpes Zoster und Varizellen. *Zentr. Bakt. Parasitenk.* 130:190–193
- Petersen KL, Rowbotham MC (2007) Relief of postherpetic neuralgia by surgical removal of skin: 5 years later. *Pain* 131: 214–218
- Post BT, Philbrick JT (1993) Prevention of postherpetic neuralgia by corticosteroids. In: Watson CPN (Hrsg). Herpes zoster and postherpetic neuralgia, Pain research and clinical management. Vol 8, Elsevier, Amsterdam S. 159–172
- Raja SN, Haythornwaite JA, Pappagallo M, Clark MR, Trivison TG, Sabeen S, Royall RM, Max MB (2002) Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 59:1015–1021
- Rath SA, Braun V, Soliman N, Antoniadis G, Richter HP (1996) Results of DREZ coagulations for pain related to plexus lesions, spinal cord injuries and postherpetic neuralgia. *Acta Neurochir* 138:364–369
- Rice ASC, Maton S (2001) Post Herpetic Neuralgia Study Group Gabapentin in postherpetic neuralgia; a randomised, double-blind, controlled study. *Pain* 94:215–224
- Romberg M (1853) A manual of the nervous diseases of man Transl. by Sieveking EH. London: Sydenham Society; 1853
- Rowbotham MC, Reisner-Keller LA, Fields HL (1991) Both intravenous lidocaine and morphine reduce the pain of postherpetic neuralgia. *Neurology* 41:1024–1028
- Rowbotham MC, Davies PS, Fields HL (1995) Topical lidocaine gel relieves postherpetic neuralgia. *Ann Neurol* 37:246–253
- Rowbotham MC, Davies PS, Verkempinck C, Galer BS (1996) Lidocaine patch: double blind controlled study of a new treatment method for postherpetic neuralgia. *Pain* 65:39–44
- Rowbotham MC, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L (1998) Gabapentin for treatment of postherpetic neuralgia. *JAMA* 280:1837–1843
- Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, Reisner L, Taylor K, Mohr D (2003a) Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med* 348:1223–1232
- Rubin S (1974) Medieval English Medicine. David and Charles, Great Britain 1974
- Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maisonnobe P, Versavel M (2004) 1008-045 Study Group. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: Results of a randomised, placebocontrolled clinical trial. *Pain* 109:26–35
- Sang CN, Booher S, Giron I, Parada S, Max MB (2002) Dextrometorphan and memantine in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. *Anesthesiology* 96:1053–1061
- Schmader K (2001) Herpes zoster in older adults. *Clin Infect Dis* 32:1481–1486
- Scott FT, Leedham-Green ME, Barrett-Muir WY, Hawrami K, Gallagher WJ, Johnson R, Breuer J (2003) A study of shingles and the development of postherpetic neuralgia in East London. *J Med Virol* 70(Suppl 1):S24–S30
- Secunda L, Wolf W, Price JC (1941) Herpes Zoster: Local Anesthesia in the Treatment of Pain. *N Engl J Med* 224:501–503
- Seghal AD, Gardner WJ (1962) Postherpetic neuralgia. *Neurology* 12:725–727
- Siegfried J (1982) Monopolar electrical stimulation of nucleus ventroposteromedialis for postherpetic facial pain. *Appl Neurophysiol* 45:179–184
- Sjöquist O (1948) Ten years' experience with trigeminal tractotomy. *Brasil Med Cirurg* 10:259–274
- Stepanović A, Kolšek M, Kersnik J, Erčulj V (2015) Prevention of post-herpetic neuralgia using transcutaneous electrical nerve stimulation. *Wien Klin Wochenschr* 127:369–374
- Sugar O, Bucy PC (1951) Postherpetic trigeminal neuralgia. *Arch Neurol Psychiatr* 65:131–145
- Suzuki H, Ogawa S, Nagakawa H, Kanayama T, Tai K, Saitoh H, Oshima Y (1980) Cryocautery of sensitized skin areas for the relief of pain due to postherpetic neuralgia. *Pain* 9:355–362

- Thoden U, Gruber RP, Krainick JU, Huber-Mück L (1979) Langzeitergebnisse transkutaner Nervenstimulation bei chronisch neurogenen Schmerzzuständen. *Nervenarzt* 50:179–184
- Tindall GT, Odom GL, Vieth RG (1962) Surgical treatment of postherpetic neuralgia. Results of skin undermining and excision in 14 patients. *Arch Neurol* 7:423–426
- Tronnier V (2004) Herpes-Zoster Schmerz. in: Therapiehandbuch Neurogener Schmerz (Rosenow DE, Tronnier V, Göbel H, Hrsg) Springer Verlag, Berlin/Heidelberg, 2004; S. 214–225
- Truini A, Gruccu G (2016) How diagnostic tests help to disentangle the mechanisms underlying neuropathic pain symptoms in painful neuropathies. *Pain* 157(Suppl):S53–S57
- Truini A, Galeotti F, Haanpää M, Zucchi R, Albanesi A, Biasiotta A, Gatti A, Gruccu G (2008) Pathophysiology of pain in postherpetic neuralgia: a clinical and neurophysiological study. *Pain* 140:405–410
- Tyring S, Babarash RA, Nahlik JE, Cunningham A, Marley J, Heng M, Jones T, Rea T, Saltzman R, the Collaborative Famciclovir Herpes Zoster Study Group (1995) Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: Effects on acute disease and postherpetic neuralgia. *Ann Intern Med* 123:89–96
- Uceyler N, Valet M, Kafke W, Tölle TR, Sommer C (2014) Local and systemic cytokine expression in patients with postherpetic neuralgia. *PLoS One* 9:e105269
- Upadhyay SP, Rana SP, Mishra S, Bhatnagar S (2010) Successful treatment of an intractable postherpetic neuralgia (PHN) using peripheral nerve field stimulation (PNFS). *Am J Hosp Palliat Care* 27:59–62
- Van Wijk AJ, Ospeltin W, van Essen GA, MKG, Stolker RJ, Kalkman CJ, Verheij TJ (2006) The PINE study of epidural steroids and bupivacaine to prevent postherpetic neuralgia: a randomised controlled trial. *Lancet* 367:219–224
- Verbiest H, Calliauw L (1963) La chirurgie dans le traitement de la névralgie postherpétique du tronc. *Psychiatr Neurol Neurochir* 66:446–453
- Von Bärensprung FGF (1861) Die Gürtelkrankheit. *Ann Char-Krankenh zu Berlin* 9:40–238
- Von Bärensprung FGF (1862) Beiträge zur Kenntnis des Zoster. *Ann Char-Krankenh zu Berlin* 10:96–104
- Von Bokay I (1909) Über den ätiologischen Zusammenhang der Varicellen mit gewissen Fällen von Herpes zoster. *Wien Klin Wochenschr* 39:1323
- Watson CPN, Evans RJ, Reed K, Merskey H, Goldsmith L, Warsh J (1982) Amitriptyline versus placebo in postherpetic neuralgia. *Neurology* 32:671–673
- Watson CP, Morshead C, Van der Kooy D, Deck J, Evans RJ (1988) Post-herpetic neuralgia: post-mortem analysis of a case. *Pain* 34:129–138
- Watson CP, Chipman M, Reed K, Evans RJ, Birkett N (1992) Amitriptyline versus maprotiline in postherpetic neuralgia: A randomized, double-blind, crossover trial. *Pain* 48:29–36
- Watson CP, Babul N (1998) Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: A randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 50:1837–1841
- Watson CP, Tyler KL, Bickers DR, Millikan LE, Smith S, Coleman E (1993) A randomized vehicle-controlled trial of topical capsaicin in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin Ther* 15:510–526
- Waxman SG, Merkies IS, Gerrits MM, Dib-Hajj SD, Lauria G, Cox JJ, Wood JN, Woods CG, Drenth JP, Faber CG (2014) Sodium channel genes in pain-related disorders: phenotype-genotype associations and recommendations for clinical use. *Lancet Neurol* 13:1152–1160
- Weber FP (1916) Herpes zoster, its occasional association with a generalized eruption and its occasional connection with muscular paralysis; also an analysis of the literature of the subject. *Int Clin Philadelphia* 3:185
- Weller TH, Stoddard MB (1952) Intranuclear inclusion bodies in cultures of human tissue inoculated with varicella vesicle fluid. *J Immunol* 68:311–319
- Weller TH, Witton HM, Bell EJ (1958) The etiologic agents of varicella and herpes zoster. Serologic studies with the viruses as propagated in vitro. *J Exp Med* 108:843–868
- Winnie AP, Hartwell PW (1993) Relationship between time of treatment of acute herpes zoster with sympathetic blockade and prevention of post-herpetic neuralgia: clinical support for a new theory of the mechanism by which sympathetic blockade provides therapeutic benefit. *Reg Anesth* 18:277–282
- Whitley RJ, Weiss H, Jr G, Tyring S, Mertz GJ, Pappas PG, Schleupner CJ, Hayden F, Wolf J, Soong SJ (1996) Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Int Med* 125:376–383
- Widal GF (1907) Le Zona fruste. *J Med Chir Prat* 78:12
- Wood MJ, Johnson RW, McKenrick MW, Taylor J, Mandal BK, Crooks J (1994) A randomized trial of acyclovir for 7 days or 21 days with and without prednisolone for treatment of acute herpes zoster. *N Engl J Med* 330:896–900
- Woodforde JM, Dwyer B, McEwen BW, De Wilde FW, Bleasel K, Connelley TJ, Ho CY (1965) Treatment of postherpetic neuralgia. *Med J Aust* 2:869–872
- Wu CL, Marsh A, Dworkin RH (2000) The role of sympathetic nerve blocks in herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Pain* 87:121–129
- Wycis HT, Spiegel EA (1962) Long-range results in the treatment of intractable pain by stereotactic midbrain surgery. *J Neurosurg* 19:101–107
- Yanagida H, Suwa K, Corssen G (1987) No prophylactic effect of early sympathetic blockade on postherpetic neuralgia. *Anesthesiology* 66:73–76
- Yanamoto F, Murakawa K (2012) The effects of temporary spinal cord stimulation (or spinal nerve root stimulation) on the management of early postherpetic neuralgia from one to six months of its onset. *Neuromodulation* 15:151–154
- Young RF, Jacques DS, Rand RW, Copcutt BR (1994) Medial thalamotomy with the Leksell Gamma Knife for treatment of chronic pain. *Acta neurochir (Suppl)* 62: 105–107
- Zapletal B (1968) Mesencephalotomy. *Acta neurochir* 1968(Suppl 16):1–118
- Zenz T, Zenz M, Tryba M (1994) Schmerztherapie bei Herpes zoster und postzosterischer Neuralgie. *Schmerz* 8:24–36
- Zibly Z, Sharma M, Shaw A, Deogaonkar M (2014) Peripheral field stimulation for thoracic post-herpetic neuropathic pain. *Clin Neurol Neurosurg* 127:101–105

Literatur zu 7.3

- Anke AG, Stenehjelm AE, Stanghelle JK (1995) Pain and life quality within 2 years of spinal cord injury. *Paraplegia*. 33:555–559
- Barrera-Chacon JM, Mendez-Suarez JL, Jauregui-Abrisqueta ML, Palazon R, Barbara-Bataller E, Garcia-Obrero I (2011) Oxycodone improves pain control and quality of life in anticonvulsant pretreated spinal cord-injured patients with neuropathic pain. *Spinal Cord* 49:36–42
- Berić A (1998) Central pain and dysesthesia syndrome. *Neurol Clin* 16:899–918
- Berić A, Dimitrijević MR, Lindblom U (1988) Central dysesthesia syndrome in spinal cord injury patients. *Pain* 34:109–116
- Boldt I, Eriks-Hoogland I, Brinkhof MW, de Bie R, Joggi D, von Elm E (2014) Non-pharmacological interventions for chronic pain in people with spinal cord injury. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD009177
- Botterell EH, Callaghan JC, Jousse AT (1954) Pain in paraplegia; clinical management and surgical treatment. *Proc R Soc Med* 47:281–288
- Cardenas DD, Emir B, Parsons B (2015) Examining the Time to Therapeutic Effect of Pregabalin in Spinal Cord Injury Patients With Neuropathic Pain. *Clin Ther* 37:1081–1090
- Cardenas DD, Warms CA, Turner JA, Marshall H, Brooke MM, Loeser JD (2002) Efficacy of amitriptyline for relief of pain in spinal cord injury: results of a randomized controlled trial. *Pain* 96:365–373
- Cremer SA, Maynard F, Davidoff G (1989) The reflex sympathetic dystrophy syndrome associated with traumatic myelopathy: report of 5 cases. *Pain* 37:187–192
- Dalyan M, Cardenas DD, Gerard B (1999) Upper extremity pain after spinal cord injury. *Spinal Cord* 37:191–195
- Davidoff G, Roth E, Guarracini M, Sliwa J, Yarkony G (1987) Function-limiting dysesthetic pain syndrome among traumatic spinal cord injury patients: a cross-sectional study. *Pain* 29:39–48
- Davis L, Martin J (1947) Studies upon spinal cord injuries; the nature and treatment of pain. *J Neurosurg* 4:483–491
- Drewes AM, Andreassen A, Poulsen LH (1994) Valproate for treatment of chronic central pain after spinal cord injury. A double-blind cross-over study. *Paraplegia* 32:565–569
- Finnerup NB, Grydehøj J, Bing J, Johannesen IL, Biering-Sorensen F, Sindrup SH, Jensen TS (2009) Levetiracetam in spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. *Spinal Cord* 47:861–867
- Finnerup NB, Sindrup SH, Bach FW, Johannesen IL, Jensen TS (2002) Lamotrigine in spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. *Pain* 96:375–383
- Freeman LW, Heimbürger RF (1947) Surgical relief of pain in paraplegic patients. *Arch Surg* 55:433–440
- Fregni F, Boggio PS, Lima MC, Ferreira MJ, Wagner T, Rigonatti SP, Castro AW, Souza DR, Riberto M, Freedman SD, Nitsche MA, Pascual-Leone A (2006) A sham controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain* 122:197–209
- Freund M, Aschoff A, Spahn B, Sartor K (1999) Die posttraumatische Syringomyelie. *Fortschr Röntgenstr* 171:417–423
- Friedman AH, Nashold BS Jr (1986) DREZ lesions for relief of pain related to spinal cord injury. *J Neurosurg* 65:465–469
- Hama A, Sagen J (2013) Use of naturally occurring peptides for neuropathic spinal cord injury pain. *Curr Protein Pept Sci* 14:218–230
- Hamani C, Schwalb JM, Rezai AR, Dostrovsky JO, Davis KD, Lozano AM (2006) Deep brain stimulation for chronic neuropathic pain: longterm outcome and the incidence of insertional effect. *Pain* 125:188–196
- Jensen TS, Madsen CS, Finnerup NB (2009) Pharmacology and treatment of neuropathic pains. *Curr Opin Neurol* 22:467–474
- Kahn EA, Peet MM (1948) The technique of anterolateral cordotomy. *J Neurosurg* 5:276–283
- Kanpolat Y, Tuna H, Bozkurt M, Elhan AH (2008) Spinal and nucleus caudalis dorsal root entry zone operations for chronic pain. *Neurosurgery* 62(3 Suppl 1):235–242
- Karst M, Salim K, Burstein S, Conrad I, Hoy L, Schneider U (2003) Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *JAMA* 290:1757–1762
- Komisaruk BR, Gerdes CA, Whipple B (1997) 'Complete' spinal cord injury does not block perceptual responses to genital self-stimulation in women. *Arch Neurol* 54:1513–1520
- Kumar K, Toth C, Nath RK (1997a) Deep brain stimulation for intractable pain: a 15-year experience. *Neurosurgery* 40:736–746
- Lal S (1998) Premature degenerative shoulder changes in spinal cord injury patients. *Spinal Cord* 36:186–189
- Levendoglu F, Ogün CO, Ozerbil O, Ogün TC, Ugurlu H (2004) Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. *Spine* 29:743–751
- Levy RM, Lamb S, Adams JE (1987) Treatment of chronic pain by deep brain stimulation: long term follow-up and review of the literature. *Neurosurgery* 21:885–893
- Milhorat TH, Kotzen RM, Mu HT, Capocelli AL Jr, Milhorat RH (1996) Dysesthetic pain in patients with syringomyelia. *Neurosurgery* 38:940–946
- Nashold BS Jr, Vieira J, el-Naggar AO (1990) Pain and spinal cysts in paraplegia: treatment by drainage and DREZ operation. *Br J Neurosurg* 4:327–335
- Nardone R, Höller Y, Leis S, Höller P, Thon N, Thomschewski A, Golaszewski S, Brigo F, Trinka E (2014) Invasive and non-invasive brain stimulation for treatment of neuropathic pain in patients with spinal cord injury: a review. *J Spinal Cord Med* 37:19–31
- Nguyen JP, Lefaucheur JP, Decq P, Uchiyama T, Carpentier A, Fontaine D, Brugières P, Pollin B, Fève A, Rostaing S, Cesaro P, Keravel Y (1999) Chronic motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. Correlations between clinical, electrophysiological and anatomical data. *Pain* 82:245–251
- Nuti C, Peyron R, Garcia-Larrea L, Brunon J, Laurent B, Sindou M, Mertens P (2005) Motor cortex stimulation for refractory neuropathic pain: four year outcome and predictors of efficacy. *Pain* 118:43–52
- Nichols PJ, Norman PA, Ennis JR (1979) Wheelchair user's shoulder? Shoulder pain in patients with spinal cord lesions. *Scand J Rehabil Med* 11:29–32

- Norrbrink C (2009) Transcutaneous electrical nerve stimulation for treatment of spinal cord injury neuropathic pain. *J Rehabil Res Dev* 46:85–93
- Norrbrink C, Lundeberg T (2009) Tramadol in neuropathic pain after spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin J Pain* 25:177–184
- Philip PA, Philip M, Monga TN (1990) Reflex sympathetic dystrophy in central cord syndrome: case report and review of the literature. *Paraplegia* 28:48–54
- Prévaire JG, Nguyen JP, Perrouin-Verbe B, Fattal C (2009) Chronic neuropathic pain in spinal cord injury: efficiency of deep brain and motor cortex stimulation therapies for neuropathic pain in spinal cord injury patients. *Ann Phys Rehabil Med* 52:188–193
- Putzke JD, Richards JS, Kezar L, Hicken BL, Ness TJ (2002) Long-term use of gabapentin for treatment of pain after traumatic spinal cord injury. *Clin J Pain* 18:116–121
- Rasche D, Rinaldi PC, Young RF, Tronnier VM (2006a) Deep brain stimulation for the treatment of various chronic pain syndromes. *Neurosurg Focus* 21(6):E8
- Rintala DH, Fiess RN, Tan G, Holmes SA, Bruel BM (2010) Effect of dronabinol on central neuropathic pain after spinal cord injury: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil* 89:840–848
- Rintala DH, Holmes SA, Courtade D, Fiess RN, Tastard LV, Loubser PG (2007) Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 88:1547–1560
- Sampson JH, Cashman RE, Nashold BS Jr, Friedman AH (1995) Dorsal root entry zone lesions for intractable pain after trauma to the conus medullaris and cauda equina. *J Neurosurg* 82:28–34
- Saulino M, Burton AW, Danyo DA, Frost S, Glanzer J, Solanki DR (2009) Intrathecal ziconotide and baclofen provide pain relief in seven patients with neuropathic pain and spasticity: case reports. *Eur J Phys Rehabil Med* 45:61–67
- Siddall PJ, Loeser JD (2001) Pain following spinal cord injury. *Spinal Cord* 39:63–73
- Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, Griesing T, Chambers R, Murphy TK (2006) Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. *Neurology* 67:1792–1800
- Siddall PJ, Molloy AR, Walker S, Mather LE, Rutkowski SB, Cousins MJ (2000) The efficacy of intrathecal morphine and clonidine in the treatment of pain after spinal cord injury. *Anesth Analg* 91:1493–1498
- Siddall PJ, Taylor DA, Cousins MJ (1997) Classification of pain following spinal cord injury. *Spinal Cord* 35:69–75
- Sindou M, Mertens P, Wael M (2001) Microsurgical DREZotomy for pain due to spinal cord and/or cauda equina injuries: long-term results in a series of 44 patients. *Pain* 92(1–2):159–171
- Spaic M, Markovic N, Tadic R (2002) Microsurgical DREZotomy for pain of spinal cord and Cauda equina injury origin: clinical characteristics of pain and implications for surgery in a series of 26 patients. *Acta Neurochir* 144:453–462
- Störmer S, Gerner HJ, Grüninger W, Metzmacher K, Föllinger S, Wienke C, Aldinger W, Walker N, Zimmermann M, Paeslack V (1997) Chronic pain/dysaesthesiae in spinal cord injury patients: results of a multicentre study. *Spinal Cord* 35:446–455
- Tani N, Saitoh Y, Hirata M, Kato A, Yoshimine T (2004) Bilateral cortical stimulation for deafferentation pain after spinal cord injury. Case report. *J Neurosurg* 101:687–689
- Teasell RW, Mehta S, Aubut JA, Foulon B, Wolfe DL, Hsieh JT, Townson AF, Short C (2010) A systematic review of pharmacologic treatments of pain after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 91:816–831
- Uhle EI, Becker R, Gatscher S, Bertalanffy H (2000) Continuous intrathecal clonidine administration for the treatment of neuropathic pain. *Stereotact Funct Neurosurg* 75:167–175
- Vranken JH, mg D, Kruis MR, van der Vegt MH, Hollmann MW, Heesen M (2008a) Pregabalin in patients with central neuropathic pain: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. *Pain* 136:150–157
- Vranken JH, Hollmann MW, van der Vegt MH, Kruis MR, Heesen M, Vos K et al (2011a) Duloxetine in patients with central neuropathic pain caused by spinal cord injury or stroke: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Pain* 152:267–273
- Wade DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J (2003) A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clin Rehabil* 17:21–29
- Yang ML, Li JJ, So KF, Chen JY, Cheng WS, Wu J et al (2012) Efficacy and safety of lithium carbonate treatment of chronic spinal cord injuries: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Spinal Cord* 50:141–146
- Young RF, Kroening R, Fulton W, Feldman RA, Chambi I (1985) Electrical stimulation of the brain in treatment of chronic pain. Experience over 5 years. *J Neurosurg* 62:389–396

Literatur zu 7.4 und 7.5

- Barbano RL, Herrmann DN, Hart-Gouleau S, Pennella-Vaughan J, Lodewick PA, Dworkin RH (2004) Effectiveness, tolerability, and impact on quality of life of the 5 % lidocaine patch in diabetic polyneuropathy. *Arch Neurol* 61:914–918
- Bharucha NE, Bharucha AE, Bharucha EP (1991) Prevalence of peripheral neuropathy in the Parsi community of Bombay. *Neurology* 41:1315–1317
- Boussageon R, Bejan-ANGoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, Erpeldinger S, Wright JM, Gueyffier F, Cornu C (2011) Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 343:d4169
- Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL (2012) Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol* 11:521–534
- Caravati CM (1933) Insulin neuritis: a case report. *Va Med Mon.* 59:745–746
- Chantelau E, Meyer-Schwickerath R (2003) Reversion of 'early worsening' of diabetic retinopathy by deliberate restoration of poor metabolic control. *Ophthalmologica* 217:373–377

- Chen WT, Yuan RY, Chiang SC, Sheu JJ, Yu JM, Tseng IJ, Yang SK, Chang HH, Hu CJ (2013) OnabotulinumtoxinA Improves Tactile and Mechanical Pain Perception in Painful Diabetic Polyneuropathy. *Clin J Pain* 29:305–310
- Cliff JK, Kasser RJ, Newton TS, Bush AJ (2005) The effect of monochromatic infrared energy on sensation in patients with diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 28:2896–2900
- Cruccu G, Garcia-Larrea L, Hansson P, Keindl M, Lefaucheur JP, Paulus W, Taylor R, Tronier V, Truini A, Attal N (2016) EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. *Eur J Neurol* 23:1489–1499
- Daousi C, Benbow SJ, MacFarlane IA (2005) Electrical spinal cord stimulation in the long-term treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *Diabet Med* 22:393–398
- Eaton SE, Harris ND, Rajbhandari SM, Greenwood P, Wilkinson ID, Ward JD, Griffiths PD, Tesfaye S (2001) Spinal-cord involvement in diabetic peripheral neuropathy. *Lancet* 358:35–36
- Ellenberg M (1958) Diabetic neuropathy precipitating after institution of diabetic control. *Am J Med Sci* 236:466–471
- Elling C, Galic M, Steigerwald I (2015) Tapentadol prolonged release in the treatment of neuropathic pain related to diabetic polyneuropathy. *Lancet Neurol* 14:684–685
- England JD, Gronseth GS, Franklin G, Carter GT, Kinsella LY, Cohen JA, Askary AK, Sziget K, Lupski JR, Latov N, Lewis RA, Low PA, Fisher MA, Herman DN, Howard JF Jr., Lauria G, Miller RG, Polydefkis M, Sumner AJ, American Academy of Neurology (2009) Practice parameter: evaluation of distal symmetric neuropathy: role of laboratory and genetic testing (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine and Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 72: 185–192
- Estanislao L, Carter K, McArthur J, Olney R, Simpson D, Lido-derm-HIV Neuropathy Group (2004) A randomized controlled trial of 5 % lidocaine gel for HIV-associated distal symmetric polyneuropathy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 37:1584–1586
- Finnerup NB, Attal N (2015) Tapentadol prolonged release in the treatment of neuropathic pain related to diabetic polyneuropathy--authors' reply. *Lancet Neurol* 14:685–686
- Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kameron PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M (2015b) Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 14:162–173
- Gao Y, Guo X, Han P, Li Q, Yang G, Qu S, Yue L, Wang CN, Skljarevski V, Dueñas H, Raskin J, Gu L (2015) Treatment of patients with diabetic peripheral neuropathic pain in China: a double-blind randomised trial of duloxetine vs. placebo. *Int J Clin Pract* 69:957–966
- Ghasemi M, Ansari M, Basiri K, Shaigannejad V (2014) The effects of intradermal botulinum toxin type A injections on pain symptoms of patients with diabetic neuropathy. *J Res Med Sci* 19:106–111
- Gibbons CH, Freeman R (2010) Treatment-induced diabetic neuropathy: a reversible painful autonomic neuropathy. *Ann Neurol* 67:534–541
- Gibbons CH, Freeman R (2015) Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain* 138:43–52
- Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S (2005) Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 116:109–118
- Goransson LG, Mellgren SI, Lindal S, Omdal R (2004) The effect of age and gender on epidermal nerve fiber density. *Neurology* 62:774–777
- Gossrau G, Wähner M, Kuschke M, Konrad B, Reichmann H, Wiedemann B, Sabatowski R (2011) Microcurrent transcutaneous electric nerve stimulation in painful diabetic neuropathy: a randomized placebo-controlled study. *Pain Med* 12:953–960
- Gregg EW, Cadwell BL, Cheng YJ, Cowie CC, Williams DE, Geiss L, Engelgau MM, Vinicor F (2004) Trends in the prevalence and ratio of diagnosed to undiagnosed diabetes according to obesity levels in the U.S. *Diabetes Care* 27:2806–2812
- Haroutounian S, Nikolajsen L, Bendtsen TF, Finnerup NB, Kristensen AD, Hasselström JB, Jensen TS (2014) Primary afferent input critical for maintaining spontaneous pain in peripheral neuropathy. *Pain* 155:1272–1279
- Herrmann DN, Barbano RL, Hart-Gouleau S, Pennella-Vaughan J, Dworkin RH (2005) An open-label study of the lidocaine patch 5 % in painful idiopathic sensory polyneuropathy. *Pain Med* 6:379–384
- Julka IS, Alvaro M, Kumar D (1998) Beneficial effects of electrical stimulation on neuropathic symptoms in diabetes patients. *J Foot Ankle Surg* 37:191–194
- Kinfe TM, Pintea B (2016) The Usefulness of Spinal Cord Stimulation for Chronic Pain Due to Combined Vasospastic Prinzmetal Angina and Diabetic Neuropathic Pain of the Lower Limbs. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 77:176–178
- Kumar D, Marshall HJ (1997) Diabetic peripheral neuropathy: amelioration of pain with transcutaneous electrostimulation. *Diabetes Care* 20:1702–1705
- Kumar D, Alvaro MS, Julka IS, Marshall HJ (1998) Diabetic peripheral neuropathy. Effectiveness of electrotherapy and amitriptyline for symptomatic relief. *Diabetes Care* 21:1322–1325
- Lauria G, Cornblath DR, Johansson O, McArthur JC, Mellgren SI, Nolano M, Rosenberg N, Sommer C, European Federation of Neurological Societies (2005) EFNS Guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy. *Eur J Neurol* 12:1–12
- Lavery LA, Murdoch DP, Williams J, Lavery DC (2008) Does anodyne light therapy improve peripheral neuropathy in diabetes? A doubleblind, sham-controlled, randomized trial to evaluate monochromatic infrared photoenergy. *Diabetes Care* 31:316–321
- Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM (2004) Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 63:2104–2110
- Low PA, Caskey PE, Tuck RR, Fealey RD, Dyck PJ (1983) Quantitative sudomotor axon reflex test in normal and neuropathic subjects. *Ann Neurol* 14:573–580

- Low PA, Vernino S, Suarez G (2003) Autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. *Muscle Nerve* 27:646–661
- Max MB (1987) Endogenous monoamine analgesic systems: amitriptyline in painful diabetic neuropathy. *Anesth Prog* 34:123–127
- Max MB, Kishore-Kumar R, Schafer SC, Meister B, Gracely RH, Smoller B, Dubner R (1991) Efficacy of desipramine in painful diabetic neuropathy: a placebo-controlled trial. *Pain* 45:3–9
- McArthur JC, Stocks EA, Hauer P, Cornblath DR, Griffin JW (1998) Epidermal nerve fiber density: normative reference range and diagnostic efficiency. *Arch Neurol* 55:1513–1520
- Nawfar SA, Yacob NBM (2011) Effects of monochromatic infrared energy therapy on diabetic feet with peripheral sensory neuropathy: a randomised controlled trial. *Singap Med J* 52:669–672
- Petrakis IE, Sciacca V (2000) Spinal cord stimulation in diabetic lower limb critical ischaemia: transcutaneous oxygen measurement as predictor for treatment success. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 19:587–592
- Pluijms WA, van Kleef M, Honig WM, Janssen SP, Joosten EA (2013) The effect of spinal cord stimulation frequency in experimental painful diabetic polyneuropathy. *Eur J Pain* 17:1338–1346
- Reichstein L, Labrenz S, Ziegler D, Martin S (2005) Effective treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy by high-frequency external muscle stimulation. *Diabetologia* 48:824–828
- Ruhnau KJ, Meissner HP, Finn JR, Reljanovic M, Lobisch M, Schutte K, Nehrlich D, Tritschler HJ, Mehnert H, Ziegler D (1999) Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabet Med* 16:1040–1043
- Sadosky A, Mardekian J, Parsons B, Hopps M, Bienen EJ, Markman J (2015) Healthcare utilization and costs in diabetes relative to the clinical spectrum of painful diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications* 29:212–217
- Savettieri G, Rocca WA, Salemi G, Meneghini F, Grigoletto F, Morgante L, Reggio A, Costa V, Coraci MA, Di Perri R (1993) Prevalence of diabetic neuropathy with somatic symptoms: a door-to-door survey in two Sicilian municipalities. *Sicilian Neuro-Epidemiologic Study (SNES) Group. Neurology* 43:1115–1120
- Selvarajah D, Wilkinson ID, Emery CJ, Harris ND, Shaw PJ, Witte DR, Griffiths PD, Tesfaye S (2006) Early involvement of the spinal cord in diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 29:2664–2669
- Selvarajah D, Wilkinson ID, Emery CJ, Shaw PJ, Griffiths PD, Gandhi R, Tesfaye S (2008) Thalamic neuronal dysfunction and chronic sensorimotor distal symmetrical polyneuropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 51:2088–2092
- Selvarajah D, Wilkinson ID, Maxwell M, Davies J, Sankar A, Boland E, Gandhi R, Tracey I, Tesfaye S (2014) Magnetic resonance neuroimaging study of brain structural differences in diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 37:1681–1688
- Simpson DM, Schiffitto G, Clifford DB, Murphy TK, Durso-De Cruz E, Glue P, Whalen E, Emir B, Scott GN, Freeman R, 1066 HIV Neuropathy Study Group (2010) Pregabalin for painful HIV neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 74:413–420
- Simpson DM, Rice AS, Emir B, Landen J, Semel D, Chew ML, Sporn J (2014) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial and open-label extension study to evaluate the efficacy and safety of pregabalin in the treatment of neuropathic pain associated with human immunodeficiency virus neuropathy. *Pain* 155:1943–1954
- Simpson DM, Robinson-Papp J, Van J, Stoker M, Jacobs H, Snijder RJ, Schregardus DS, Long SK, Lambourg B, Katz N (2017) Capsaicin 8 % Patch in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Pain* 18:42–53
- Sindrup SH, Madsen C, Brøsen K, Jensen TS (1999) The effect of tramadol in painful polyneuropathy in relation to serum drug and metabolite levels. *Clin Pharmacol Ther* 66:636–641
- Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, Gram LF, Jensen TS (2003) Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 60:1284–1289
- Singer W, Spies JM, McArthur J, Low J, Griffin JW, Nickander KK, Gordon V, Low PA (2004) Prospective evaluation of somatic and autonomic small fibers in selected neuropathies. *Neurology* 62:612–618
- Singleton JR, Marcus RL, Lessard MK, Jackson JE, Smith AG (2015) Supervised exercise improves cutaneous reinnervation capacity in metabolic syndrome patients. *Ann Neurol* 77:146–153
- Slangen R, Schaper NC, Faber CG, Joosten EA, Dirksen CD, van Dongen RT, Kessels AG, van Kleef M (2014) Spinal cord stimulation and pain relief in painful diabetic peripheral neuropathy: a prospective two-center randomized controlled trial. *Diabetes Care* 37:3016–3024
- Smith AG, Howard JR, Kroll R, Ramachandran P, Hauer P, Singleton JR, McArthur J (2005a) The reliability of skin biopsy with measurement of intraepidermal nerve fiber density. *J Neurol Sci* 228:65–69
- Smith AG, Russell J, Feldman EL, Goldstein J, Peltier A, Smith S, Hamwi J, Pollari D, Bixby B, Howard J, Singleton JR (2006) Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 29:1294–1299
- Sommer C, Cruccu G (2017) Topical Treatment of Peripheral Neuropathic Pain: Applying the Evidence. *J Pain Symptom Manage* 53:614–629
- Stoker M, Katz N, Van J, Snijder R, Jacobs H, Long S, Schregardus D, Lambourg B, Robinson-Papp J, Simpson D (2015) Capsaicin 8 % patch in painful diabetic peripheral neuropathy: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetologia* 58(Suppl 1):S32
- Tandan R, Lewis GA, Krusinski PB, Badger GB, Fries TJ (1992) Topical capsaicin in painful diabetic neuropathy. Controlled study with long-term follow-up. *Diabetes Care* 15:8–14
- Tesfaye S, Watt J, Benbow SJ, Pang KA, Miles J, MacFarlane IA (1996) Electrical spinal-cord stimulation for painful diabetic peripheral neuropathy. *Lancet* 348:1698–1701
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1995) The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med* 122:561–568

- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837–853
- van Beek M, Slangen R, Schaper NC, Faber CG, Joosten EA, Dirksen CD, van Dongen RT, Kessels AG, van Kleef M (2015) Sustained Treatment Effect of Spinal Cord Stimulation in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: 24-Month Follow-up of a Prospective Two-Center Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* 38:e132–e134
- van Beek M, van Kleef M, Linderroth B, van Kuijk SM, Honig WM, Joosten EA (2016) Spinal cord stimulation in experimental chronic painful diabetic polyneuropathy: Delayed effect of High-frequency stimulation. *Eur J Pain* 2016 Nov 28. doi: <https://doi.org/10.1002/ejp.981>. [Epub ahead of print]
- de Vos CC, Meier K, Zaalberg PB, Nijhuis HJ, Duyvendak W, Vesper J, Enggaard TP, Lenders MW (2014a) Spinal cord stimulation in patients with painful diabetic neuropathy: a multicentre randomized clinical trial. *Pain* 155:2426–2431
- de Vos CC, Bom MJ, Vanneste S, Lenders MW, de Ridder D (2014b) Burst spinal cord stimulation evaluated in patients with failed back surgery syndrome and painful diabetic neuropathy. *Neuromodulation* 17:152–159
- Vrethem M, Boivie J, Arnqvist H, Holmgren H, Lindström T, Thorell LH (1997) A comparison of amitriptyline and maprotiline in the treatment of painful polyneuropathy in diabetics and nondiabetics. *Clin J Pain* 13:313–323
- Wilkinson ID, Gandhi R, Hunter MD, Selvarajah D, Tesfaye S (2007a) A functional magnetic resonance imaging study demonstrating alterations in brain responses to acute pain stimulation in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 50(Suppl 1):1–538
- Wilkinson ID, Gandhi RA, Hunter MD, Selvarajah D, Tesfaye S (2007b) Functional MRI and response to pain in diabetic neuropathy. *Diabet Med* 24(suppl 1):187
- Zelman DC, Brandenburg NA, Gore M (2006) Sleep impairment in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. *Clin J Pain* 22:681–685
- Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Meissner HP, Lobisch M, Schutte K, Gries FA (1995) Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia* 38:1425–1433
- Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Hasche H, Lobisch M, Schutte K, Kerum G, Malessa R (1999) Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care* 22:1296–1301
- Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, Munzel U, Yakhno N, Raz I, Novosadova M, Maus J, Samigullin R (2006) Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 29:2365–2370

Literatur zu 7.6

- Abdi S, Datta S, Trescot AM, Schultz DM, Adlaka R, Atluri SL, Smith HS, Manchikanti L (2007) Epidural steroids in the management of chronic spinal pain: a systematic review. *Pain Physician* 10:185–212
- Ahlhelm F, Reith W, Naumann N, Schulte-Altdorneburg G, Papanagiotou P, Kelm J, Nabhan A (2006) Postoperative Syndrom nach Wirbelsäuleneingriffen. *Radiologe* 46:486–494
- Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi C, Hildebrandt J, Klaber-Moffett J, Kovacs F, Mannion AF, Reis S, Staal JB, Ursin H, Zanolli G, COST B13 Working Group on Guidelines for Chronic Low Back Pain (2006) European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J* 15:S192–S300
- Akuthota V, Ferreira A, Moore T, Fredericson M (2008) Core stability exercise principles. *Curr Sports Med Rep* 7:39–44
- Al-Kaisy A, Van Buyten JP, Smet I, Palmisani S, Pang D, Smith T (2014) Sustained effectiveness of 10 kHz high-frequency spinal cord stimulation for patients with chronic, low back pain: 24-month results of a prospective multicenter study. *Pain Med* 15:347–354
- Al-Kaisy A, Pang D, Desai MJ, Pries P, North R, Taylor RS, McCracken L, Rigoard P (2015) Failed Back surgery syndrome: Who has failed? *Neurochirurgie* 61:S6–14
- Anderson VC, Burchiel KJ (1999) A prospective study of long-term intrathecal morphine in the management of chronic nonmalignant pain. *Neurosurgery* 44:289–300
- Babar S, Saifuddin A (2002) MRI of the post-discectomy lumbar spine. *Clin Radiol* 57:969–981
- Birbara CA, Puopolo AD, Munoz DR, Sheldon EA, Mangione A, Bohidar NR, Geba GP (2003) Etoricoxib Protocol 042 Study Group. Treatment of chronic low back pain with etoricoxib, a new cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor: improvement in pain and disability—a randomized, placebo-controlled, 3-month trial. *J Pain* 4:307–315
- Braverman DL, Slipman CW, Lenrow DA (2001) Using gabapentin to treat failed back surgery syndrome caused by epidural fibrosis: A report of 2 cases. *Arch Phys Med Rehabil* 82:691–693
- Brömme J, Mohokum M, Disch AC, Marnitz U (2015) Interdisziplinäre multimodale Schmerztherapie vs. konventioneller Therapie. Eine Kostenanalyse bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen. *Schmerz* 29:195–202
- Brox JA, Reikera A, Nygaard O, Sørensen R, Indahl A, Holm I, Keller A, Ingebrigtsen T, Grundnes O, Lange JE, Friis A (2006) Lumbar instrumented fusion compared with cognitive intervention and exercises in patients with chronic back pain after previous surgery for disc herniation: A prospective randomized controlled study. *Pain* 122:145–155
- Cabraja M, Mohamed E, Koeppen D, Kroppenstedt S (2012) The analysis of segmental mobility with different lumbar radiographs in symptomatic patients with a spondylolisthesis. *Eur Spine J* 21:256–261
- Canos A, Cort L, Fernández Y, Rovira V, Pallarés J, Barberá M, Morales-Suárez-Varela M (2016) Preventive analgesia with pregabalin in neuropathic pain from “failed sack surgery syndrome”: assessment of sleep quality and disability. *Pain Med* 17:344–352

- Carney AL (2015) Failed Back surgery syndrome: Foreword. *Neurochirurgie* 61:S1–S4
- Carragee EJ, Chen Y, Tanner CM, Truong T, Lau E, Brito JL (2000) Provocative discography in patients after limited lumbar discectomy: A controlled, randomized study of pain response in symptomatic and asymptomatic subjects. *Spine* 25:3065–3071
- Carragee EJ, Alamin TF, Miller JL, Carragee JM (2005) Discographic, MRI and psychosocial determinants of low back pain disability and remission: a prospective study in subjects with benign persistent back pain. *Spine J* 5:24–35
- Carroll SE, Wiesel SW (1992) Neurologic complications and lumbar laminectomy. A standardized approach to the multiply-operated lumbar spine. *Clin Orthop Relat Res* 284:14–23
- Caterini R, Mancini F, Bisicchia S, Maglione P, Farsetti P (2011) The correlation between exaggerated fluid in lumbar facet joints and degenerative spondylolisthesis: prospective study of 52 patients. *J Orthop Traumatol* 12:87–91
- Celestin J, Edwards RR, Jamison RN (2009) Pretreatment psychosocial variables as predictors of outcomes following lumbar surgery and spinal cord stimulation: a systematic review and literature synthesis. *Pain Med* 10:639–653
- Chan CW, Peng P (2011) Failed back surgery syndrome. *Pain Med* 12:577–606
- Chaparro LE, Furlan AD, Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Atlas S, Turk DC (2014) Opioids compared with placebo or other treatments for chronic low back pain: an update of the Cochrane Review. *Spine* 39:556–563
- Cherkin D, Deyo R, Loeser J, Bush T, Waddell G (1994) An international comparison of back surgery rates. *Spine* 19:1201–1206
- Choi JG, Ha SW, Son BC (2017) Comparison of clinical efficacy and computed tomographic analysis of lead position between three-column and five-column paddle leads spinal cord stimulation for failed back surgery syndrome. *World Neurosurg* 97:292–303
- Chou R, Huffman LH, American Pain Society, American College of Physicians (2007) Medications for acute and chronic low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 147:505–514
- Coskun E, Süzer T, Topuz O, Zencir M, Pakdemirli E, Tahta K (2000) Relationships between epidural fibrosis, pain, disability, and psychological factors after lumbar disc surgery. *Eur Spine J* 9:218–223
- Dagenais S, Roffey DM, Wai EK, Haldeman S, Caro J (2009) Can cost utility evaluations inform decision making about interventions for low back pain? *Spine J* 9:944–957
- Deer TR, Caraway DL, Kim CK, Dempsey CD, Stewart CD, McNeil KF (2002) Clinical experience with intrathecal bupivacaine in combination with opioid for the treatment of chronic pain related to failed back surgery syndrome and metastatic cancer pain of the spine. *Spine J* 2:274–278
- de Lissovoy G, Brown RE, Halpern M, Hassenbusch SJ, Ross E (1997) Cost-effectiveness of long-term intrathecal morphine therapy for pain associated with failed back surgery syndrome. *Clin Ther* 19:96–112
- De Ridder D, Plazier M, Kamerling N, Menovsky T, Vanneste S (1997) Burst spinal cord stimulation for limb and back pain. *World Neurosurg* 80:642–649
- Deutsch AL, Howard M, Dawson EG, Goldstein TB, Mink JH, Zeegen EH, Delamarter RB (1993) Lumbar spine following successful surgical discectomy. Magnetic resonance imaging features and implications. *Spine* 18:1054–1060
- de Vos CC, Dijkstra C, Lenders MW, Holsheimer J (2012) Spinal cord stimulation with hybrid lead relieves pain in low back and legs. *Neuromodulation* 15:118–123
- Devulder J, Deene P, De Laat M, Van Bastelaere M, Brusselmans G, Rolly G (1999) Nerve root sleeve injections in patients with failed back surgery syndrome: a comparison of three solutions. *Clin J Pain* 15:132–135
- Donnarumma P, Tarantino R, Nigro L, Rullo M, Messina D, Diacinti D, Delfini R (2016) Decompression versus decompression and fusion for degenerative lumbar stenosis: analysis of the factors influencing the outcome of back pain and disability. *J Spine Surg* 2: 52–58
- Doth AH, Hansson PT, Jensen MP, Taylor RS (2010) The burden of neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of health utilities. *Pain* 149:338–344
- Dreyfuss P, Halbrook B, Pauza K, Joshi A, McLarty J, Bogduk N (2000) Efficacy and validity of radiofrequency neurotomy for chronic lumbar zygapophysial joint pain. *Spine* 25:1270–1277
- Duggal N, Mendiondo I, Pares HR, Jhawar BS, Das K, Kenny KJ, Dickman CA (2004) Anterior lumbar interbody fusion for treatment of failed back surgery syndrome: an outcome analysis. *Neurosurgery* 54:636–643
- Dullerud R, Graver V, Haakonsen M, Haaland AK, Loeb M, Magnaes B (1998) Influence of fibrinolytic factors on scar formation after lumbar discectomy. A magnetic resonance imaging follow-up study with clinical correlation performed 7 years after surgery. *Spine* 23:1464–1469
- Ekman M, Jönköping S, Hunsche E, Jönsson L (2005) Burden of illness of chronic low back pain in Sweden: a cross-sectional, retrospective study in primary care setting. *Spine* 30:1777–1785
- Emrich OM, Milachowski KA, Strohmeier M (2015) Methocarbamol bei akuten Rückenschmerzen. Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. *MMW Fortschr Med* 157 Suppl 5: 9–16
- Epter RS, Helm S 2nd, Hayek SM, Benyamin RM, Smith HS, Abdi S (2009) Systematic review of percutaneous adhesiolysis and management of chronic low back pain in post lumbar surgery syndrome. *Pain Physician* 12:361–378
- Fitt GJ, Stevens JM (1995) Postoperative arachnoiditis diagnosed by high resolution fast spin-echo MRI of the lumbar spine. *Neuroradiology* 37:139–145
- Försth P, Ólafsson G, Carlsson T, Frost A, Borgström F, Fritzell P, Öhagen P, Michaëlsson K, Sandén B (2016) A randomized, controlled trial of fusion surgery for lumbar spinal stenosis. *N Engl J Med* 374:1413–1423
- Follett K, Dirks B (1993) Etiology and evaluation of the failed back surgery syndrome. *Neurosurg Q* 3:40–59
- Fredman B, Zohar E, Ben Nun M, Iraqi R, Jedeikin R, Gepstein R (1999) The effect of repeated epidural sympathetic nerve block on "failed back surgery syndrome" associated chronic low back pain. *J Clin Anesth* 11:46–51

- Frey ME, Manchikanti L, Benyamin RM, Schultz DM, Smith HS, Cohen SP (2009) Spinal cord stimulation for patients with failed back surgery syndrome: a systematic review. *Pain Physician* 12:379–397
- Fritsch EW, Heisel J, Rupp S (1996) The failed back surgery syndrome: reasons, intraoperative findings, and long-term results: a report of 182 operative treatments. *Spine* 21:626–633
- Fritzell P, Hagg O, Nordwall A, the Swedish Lumbar Spine Group (2003) Complications in lumbar fusion surgery for chronic low back pain: comparison of three surgical techniques used in a prospective randomized study. A report from the Swedish Lumbar Spine Study Group. *Eur Spine J* 12(2):178–189
- Ganty P, Sharma M (2012) Failed back surgery syndrome: a suggested algorithm of care. *Br J Pain* 6:153–161
- Gatzinsky K, Baardsen R, Buschman HP (2016) Evaluation of the effectiveness of percutaneous octapolar leads in pain treatment with spinal cord stimulation of patients with failed back surgery syndrome during a 1-year follow-up: A prospective multicenter international study. *Pain Pract* doi: <https://doi.org/10.1111/papr.12478>
- Geurts JW, Kallewaard JW, Kessels A, Willems PC, van Santbrink H, Dirksen C, van Kleef M (2015) Efficacy and cost-effectiveness of intradiscal methylene blue injection for chronic discogenic low back pain: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 16:532. doi: <https://doi.org/10.1186/s13063-015-1058-6>
- Gore M, Sadosky A, Stacey BR, Tai KS, Leslie D (2012) The burden of chronic low back pain: clinical comorbidities, treatment patterns, and health care costs in usual care settings. *Spine* 37:E668–E677
- Grand CM, Bank WO, Balériaux D, Matos C, Levivier M, Brotschi J (1993) Gadolinium enhancement of vertebral endplates following lumbar disc surgery. *Neuroradiology* 35:503–505
- Greitemann B, Dibbelt S, Büschel C (2006) Integriertes Orthopädisch-Psychosomatisches Konzept zur medizinischen Rehabilitation von Patienten mit chronischen Schmerzen des Bewegungsapparates – Langfristige Effekte und Nachhaltigkeit eines multimodalen Programmes zur Aktivierung und beruflichen Umorientierung. *Z Orthop Ihre Grenzgebiete* 144:255–266
- Hamm-Faber TE, Aukes H, van Gorp EJ, Gültuna I (2015) Subcutaneous stimulation as an additional therapy to spinal cord stimulation for the treatment of low back pain and leg pain in failed back surgery syndrome: four-year follow-up. *Neuromodulation* 18:618–622
- Hasegawa K, Kitahara K, Shimoda H, Ishii K, Ono M, Homma T, Watanabe K (2014) Lumbar degenerative spondylolisthesis is not always unstable: clinicobiomechanical evidence. *Spine* 39:2127–2135
- Hayden JA, van Tulder MW, Malmivaara A, Koes BW (2005a) Exercise therapy for treatment of non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD000335
- Hayden JA, van Tulder MW, Tomlinson G (2005b) Systematic review: strategies for using exercise therapy to improve outcomes in chronic low back pain. *Ann Intern Med* 142:776–785
- Hazard RG (2006) Failed back surgery syndrome: surgical and nonsurgical approaches. *Clin Orthop Relat Res* 443:228–232
- Henschke N, Ostelo RW, van Tulder MW, Vlaeyen JW, Morley S, Assendelft WJ, Main CJ (2010) Behavioural treatment for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 7:CD002014
- Hoffman BM, Papas RK, Chatkoff DK, Kerns RD (2007) Meta-analysis of psychological interventions for chronic low back pain. *Health Psychol* 26:1–9
- Hollingworth W, Turner JA, Welton NJ, Comstock BA, Deyo RA (2011) Costs and cost-effectiveness of spinal cord stimulation (SCS) for failed back surgery syndrome: an observational study in a workers' compensation population. *Spine* 36(24):2076–2083
- Hoy D, Brooks P, Blyth F, Buchbinder R (2010) The epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 24:769–781
- Hurme M, Alaranta H (1987) Factors predicting the result of surgery for lumbar intervertebral disc herniation. *Spine* 12: 933–938
- Ivanic GM, Pink TP, Homann NC, Scheitza W, Goyal S (2001) The post-discectomy syndrome. Aetiology, diagnosis, treatment, prevention. *Arch Orthop Trauma Surg* 121:494–500
- Jägersberg M, Schneider K, Schaller C, Richter M (2014) ALIF versus TLIF for post-discectomy syndrome. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 75:329–335
- Jayson MI (1992) The role of vascular damage and fibrosis in the pathogenesis of nerve root damage. *Clin Orthop Relat Res* 279:40–48
- Jesse CR, Savegnago L, Nogueira CW (2007) Role of nitric oxide/cyclic GMP/K(+) channel pathways in the antinociceptive effect caused by 2,3-bis(mesitylseleno)propenol. *Life Sci* 81:1694–1702
- Juniper M, Le TK, Mladsí D (2009) The epidemiology, economic burden, and pharmacological treatment of chronic low back pain in France, Germany, Italy, Spain and the UK: a literature-based review. *Expert Opin Pharmacother* 10:2581–2592
- Juratli SM, Mirza SK, Fulton-Kehoe D, Wickizer TM, Franklin GM (2009) Mortality after lumbar fusion surgery. *Spine* 34:740–747
- Kaar GF, Briggs M, Bashir SH (1994) Thecal repair in post-surgical pseudomeningocele. *Br J Neurosurg* 8:703–707
- Kahanovitz N, Viola K, Gallagher M (1989) Long-term strength assessment of postoperative discectomy patients. *Spine* 14:402–403
- Kapural L, Yu C, Doust MW, Gliner BE, Vallejo R, Sitzman BT, Amirdelfan K, Morgan DM, Yearwood TL, Bundschu R, Yang T, Benyamin R, Burgher AH (2016) Comparison of 10-kHz High-Frequency and Traditional Low-Frequency Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Chronic Back and Leg Pain: 24-Month Results From a Multicenter, Randomized, Controlled Pivotal Trial. *Neurosurgery* 79:667–677
- Katz N, Ju WD, Krupa DA, Sperling RS, Bozalis Rodgers D, Gertz BJ, Gimbel J, Coleman S, Fisher C, Nabizadeh S, Borenstein D, Vioxx Chronic Low Back Pain Study Group (2003) Efficacy and safety of rofecoxib in patients with chronic low back pain: results from two 4-week, randomized, placebo-controlled, parallel-group, double-blind trials. *Spine* 28:851–858
- Kawaguchi Y, Yabuki S, Styf J, Olmarker K, Rydevik B, Matsui H, Tsuji H (1996) Back muscle injury after posterior lumbar spine surgery. Topographic evaluation of intra-

- muscular pressure and blood flow in the porcine back muscle during surgery. *Spin* 21:2683–2688
- Keefe FJ, Block AR, Williams RB Jr, Surwit RS (1981) Behavioral treatment of chronic low back pain: clinical outcome and individual differences in pain relief. *Pain* 11:221–231
- Khosravi MB, Azemati S, Sahmeddini MA (2014) Gabapentin versus naproxen in the management of failed back surgery syndrome; a randomized controlled trial. *Acta Anaesthesiol Belg* 65:31–37
- Kim SH, Ahn SH, Cho YW, Lee DG (2012) Effect of intradiscal methylene blue injection for the chronic discogenic low back pain: One year prospective follow-up study. *Ann Rehabil Med* 36:657–664
- Kinfe TM, Quack F, Wille C, Schu S, Vesper J (2014) Paddle versus cylindrical leads for percutaneous implantation in spinal cord stimulation for failed back surgery syndrome: a single-center trial. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 75:467–473
- Kinfe TM, Pintea B, Link C, Roeske S, Güresir E, Güresir A, Vatter H (2016) High Frequency (10 kHz) or Burst Spinal Cord Stimulation in Failed Back Surgery Syndrome Patients With Predominant Back Pain: Preliminary Data From a Prospective Observational Study. *Neuromodulation* 19:268–275
- Kizilkilic O, Yalcin O, Sen O, Aydin MV, Yildirim T, Hurcan C (2007) The role of standing flexion-extension radiographs for spondylolisthesis following single level disk surgery. *Neurol Res* 29:540–543
- Kumar K, Toth C, Nath RK (1997b) Deep brain stimulation for intractable pain: a 15-year experience. *Neurosurgery* 40:736–746
- Kumar K, Kelly M, Pirlot T (2001a) Continuous intrathecal morphine treatment for chronic pain of nonmalignant etiology: long-term benefits and efficacy. *Surg Neurol* 55:79–86
- Kumar K, Taylor RS, Jacques L, Eldabe S, Meglio M, Molet J, Thomson S, O'Callaghan J, Eisenberg E, Milbouw G, Buchser E, Fortini G, Richardson J, North RB (2007) Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: a multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *Pain* 132:179–188
- Kumar K, Taylor RS, Jacques L, Eldabe S, Meglio M, Molet J, Thomson S, O'Callaghan J, Eisenberg E, Milbouw G, Buchser E, Fortini G, Richardson J, North RB (2008) The effects of spinal cord stimulation in neuropathic pain are sustained: a 24-month follow-up of the prospective randomized controlled multicenter trial of the effectiveness of spinal cord stimulation. *Neurosurgery* 63:762–770
- Kumar MN, Baklanov A, Chopin D (2001b) Correlation between sagittal plane changes and adjacent segment degeneration following lumbar spine fusion. *Eur Spine J* 10:314–319
- Lee JH, Lee CS, Ultracet ER Study Group (2013) A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of the extended-release tramadol hydrochloride/acetaminophen fixed-dose combination tablet for the treatment of chronic low back pain. *Clin Ther* 35:1830–1840
- Lee YS, Choi ES, Song CJ (2009) Symptomatic nerve root changes on contrast-enhanced MR imaging after surgery for lumbar disk herniation. *AJNR Am J Neuroradiol* 30:1062–1067
- Leveque JC, Villavicencio AT, Rubin L, Bulsara K, Gorecki JP (2001) Spinal cord stimulation for failed back surgery syndrome. *Neuromodulation* 4:1–9
- Logé D, Vanneste S, Vancamp T, Rijckaert D (2013) Long-term outcomes of spinal cord stimulation with percutaneously introduced paddle leads in the treatment of failed back surgery syndrome and lumboschialgia. *Neuromodulation* 16:537–545
- Long DM (1991) A review of psychological considerations in the neurosurgical management of chronic pain: a neurosurgeon's perspective. *Neurosurg Q* 1:185–195
- Long DM (1992) Chronic adhesive spinal arachnoiditis. Pathogenesis, prognosis and treatment. *Neurosurg Q* 2:296–319
- Long DM (1998) Review of the Failed Back Syndrome. In: Gildenberg P, Tasker RR (Hrsg) *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 1998. Aufl. McCraw-Hill, New York, S 1601–1610
- Maliszewski M, Tymowski M, Lelek P, Bierzyńska-Macyszyn G, Majchrzak H (2004) An attempt to use Gore-Tex surgical membrane in lumbar disc surgery. *Neurol Neurochir Pol* 38:271–277
- Manca A, Kumar K, Taylor RS, Jacques L, Eldabe S, Meglio M, Molet J, Thomson S, O'Callaghan J, Eisenberg E, Milbouw G, Buchser E, Fortini G, Richardson J, Taylor RJ, Goeree R, Sculpher MJ (2008) Quality of life, resource consumption and costs of spinal cord stimulation versus conventional medical management in neuropathic pain patients with failed back surgery syndrome (PROCESS trial). *Eur J Pain* 12:1047–1058
- Manca A, Eldabe S, Buchser E, Kumar K, Taylor RS (2010) Relationship between health-related quality of life, pain, and functional disability in neuropathic pain patients with failed back surgery syndrome. *Value Health* 13:95–102
- Maniadakis N, Gray A (2000) The economic burden of back pain in the UK. *Pain* 84:95–103
- Manchikanti L, Boswell MV, Singh V, Pampati V, Damron KS, Beyer CD (2004) Prevalence of facet joint pain in chronic spinal pain of cervical, thoracic, and lumbar regions. *BMC Musculoskelet Disord* 5:15
- Manchikanti L, Manchukonda R, Pampati V, Damron KS, McManus CD (2007) Prevalence of facet joint pain in chronic low back pain in postsurgical patients by controlled comparative local anesthetic blocks. *Arch Phys Med Rehabil* 88:449–455
- Manchikanti L, Glaser SE, Wolfer L, Derby R, Cohen SP (2009) Systematic review of lumbar discography as a diagnostic test for chronic low back pain. *Pain Physician* 12:541–559
- Manchikanti L, Pampati S, Cash KA (2010a) Making sense of the accuracy of diagnostic lumbar facet joint nerve blocks: an assessment of the implications of 50 % relief, 80 % relief, single block, or controlled diagnostic blocks. *Pain Physician* 13:133–143
- Manchikanti L, Singh V, Cash KA, Pampati V, Datta S (2010b) Management of pain of post lumbar surgery syndrome: one-year results of a randomized, double-blind, active controlled trial of fluoroscopic caudal epidural injections. *Pain Physician* 13:509–521
- Mannion AF, Elfering A (2006) Predictors of surgical outcome and their assessment. *Eur Spine J* 15(Suppl 1):S93–108

- Maroon JC, Abla A, Bost J (1999) Association between peridural scar and persistent low back pain after lumbar discectomy. *Neurol Res* 21(Suppl 1):S43–S46
- Masferrer R, Gomez CH, Karahalios DG, Sonntag VK (1998) Efficacy of pedicle screw fixation in the treatment of spinal instability and failed back surgery: a 5-year review. *J Neurosurg* 89:371–377
- Mathieson S, Maher CG, McLachlan AJ, Latimer J, Koes BW, Hancock MJ, Harris I, Day RO, Billot L, Pik J, Jan S, Lin CC (2017a) Trial of Pregabalin for Acute and Chronic Sciatica. *N Engl J Med* 376:1111–1120
- McDermott AM, Tölle TR, Rowbotham DJ, Schäfer CP, Dukes EM (2006) The burden of neuropathic pain: results from a cross-sectional survey. *Eur J Pain* 10:127–135
- Mehra M, Hill K, Nicholl D, Schadrack J (2012) The burden of chronic low back pain with and without a neuropathic component: a healthcare resource use and cost analysis. *J Med Econ* 15:1–8
- Meisel HJ, Siodla V, Ganey T, Minkus Y, Hutton WC, Alasevic OJ (2007) Clinical experience in cell-based therapeutics: disc chondrocyte transplantation A treatment for degenerated or damaged intervertebral disc. *Biomol Eng* 24:5–21
- Mekhail N, Wentzel DL, Freeman R, Quadri H (2011) Counting the costs: Case Management implications of spinal cord stimulation treatment for failed back surgery syndrome. *Profess Case Manage* 16:27–36
- Merskey H, Bogduk N (1994) Lumbar spinal or radicular pain after failed spinal surgery. Classification of Chronic Pain IASP second edition, S 179
- Monticone M, Ambrosini E, Rocca B, Magni S, Brivio F, Ferrante S (2014) A multidisciplinary rehabilitation programme improves disability, kinesiophobia and walking ability in subjects with chronic low back pain: results of a randomized controlled pilot study. *Eur Spine J* 23:2105–2113
- Morone G, Paolucci T, Alcuri MR, Vulpiani MC, Matano A, Bureca I, Paolucci S, Saraceni VM (2011) Quality of life improved by multidisciplinary back school program in patients with chronic non-specific low back pain: A single blind randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med* 47:533–541
- Moseley GL (2017) Innovative treatments for back pain. *Pain* 158(Suppl 1):S2–S10
- Nachemson AL (1993) Evaluation of results in lumbar spine surgery. *Acta Orthop Scand Suppl* 251:130–133
- Niemeyer T, Halm H, Hackenberg L, Liljenqvist U, Bövingloh AS (2006) Post-discectomy syndrome treated with lumbar interbody fusion. *Int Orthop* 30:163–166
- North RB, Campbell JN, James CS, Conover-Walker MK, Wang H, Piantadosi S, Rybock JD, Long DM (1991) Failed back surgery syndrome: 5-year follow-up in 102 patients undergoing repeated operation. *Neurosurgery* 28:685–690
- North RB, Kidd DH, Zahurak M, James CS, Long DM (1993) Spinal cord stimulation for chronic, intractable pain: experience over two decades. *Neurosurgery* 32:384–394
- North RB, Kidd DH, Zahurak M, Piantadosi S (1996) Specificity of diagnostic nerve blocks: a prospective, randomized study of sciatica due to lumbosacral spine disease. *Pain* 65:77–85
- North RB, Kidd DH, Farrokhi F, Piantadosi SA (2005) Spinal cord stimulation versus repeated lumbosacral spine surgery for chronic pain: a randomized, controlled trial. *Neurosurgery* 56:98–106
- North RB, Kidd DH, Olin J, Sieracki JN, Petrucci L (2006) Spinal cord stimulation for axial low back pain: a prospective controlled trial comparing 16-contact insulated electrodes with 4-contact percutaneous electrodes. *Neuromodulation* 9:56–67
- North RB, Kidd D, Shipley J, Taylor RS (2007) Spinal cord stimulation versus reoperation for failed back surgery syndrome: a cost effectiveness and cost utility analysis based on a randomized, controlled trial. *Neurosurgery* 61:361–368
- Okuma M, Mochida J, Nishimura K, Sakabe K, Seiki K (2000) Reinsertion of stimulated nucleus pulposus cells retards intervertebral disc degeneration: an in vitro and in vivo experimental study. *J Orthop Res* 18:988–997
- Onesti ST (2004) Failed back syndrome. *Neurologist* 10:259–264
- Orozco L, Soler R, Morera C, Alberca M, Sánchez A, García-Sancho J (2011) Intervertebral disc repair by autologous mesenchymal bone marrow cells: a pilot study. *Transplantation* 92:822–828
- Peng B, Pang X, Wu Y, Zhao C, Song X (2010) A randomized placebo-controlled trial of intradiscal methylene blue injection for the treatment of chronic discogenic low back pain. *Pain* 149:124–129
- Peul WC, van Houwelingen HC, van den Hout WB, Brand R, Eekhof JA, Tans JT, Thomeer RT, Koes BW (2007) Leiden – The Hague Spine Intervention Prognostic Study Group. Surgery versus prolonged conservative treatment for sciatica. *N Engl J Med* 356:2245–2256
- Petzke F, Welsch P, Klose P, Schaefer T, Sommer C, Häuser W (2015) Opioid bei chronischem Kreuzschmerz. Systematische Übersicht und Metaanalyse der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit in randomisierten, placebokontrollierten Studien über mindestens 4 Wochen. *Schmerz* 29:60–72
- Phillips FM, Cunningham B (2002) Managing chronic pain of spinal origin after lumbar surgery: the role of decompressive surgery. *Spine* 27:2547–2553
- Rasche D, Rinaldi PC, Young RF, Tronnier VM (2006b) Deep brain stimulation for the treatment of various chronic pain syndromes. *Neurosurg Focus* 21:E8
- Rasmussen-Barr E, Held U, Grooten WJ, Roelofs PD, Koes BW, van Tulder MW, Wertli MM (2016) Non-steroidal anti-inflammatory drugs for sciatica. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD012382
- Revel M, Auleley GR, Alaoui S, Nguyen M, Duruoiz T, Eck-Michaud S, Roux C, Amor B (1996) Forceful epidural injections for the treatment of lumbosacral pain with post-operative lumbar spinal fibrosis. *Rev Rhum Engl Ed* 63:270–277
- Rigoard P, Jacques L, Delmotte A, Poon K, Munson R, Monlezun O, Roulaud M, Prevost A, Guetarni F, Bataille B, Kumar K (2015) An algorithmic programming approach for back pain symptoms in failed back surgery syndrome using spinal cord stimulation with a multicolumn surgically implanted epidural lead: a multicenter international prospective study. *Pain Pract* 15:195–207
- Rinaldi I, Hodges TO (1970) Iatrogenic lumbar meningocoele: report of three cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 33: 484–492

- Roche-Leboucher G, Petit-Lemanac HA, Bontoux L, Dubus-Bausière V, Parot-Shinkel E, Fanello S, Penneau-Fontbonne D, Fouquet N, Legrand E, Roquelaure Y, Richard I (2011) Multidisciplinary intensive functional restoration versus outpatient active physiotherapy in chronic low back pain. *Spine* 36:2235–2242
- Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, Scholten RJ, van Tulder MW (2008) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for low back pain: an updated Cochrane review. *Spine* 2008 Jul 15;33: 1766–1774
- Ross JS, Masaryk TJ, Modic MT, Delamater R, Bohlman H, Wilbur G, Kaufman B (1987) MR imaging of lumbar arachnoiditis. *AJR Am J Roentgenol* 149:1025–1032
- Ross JS, Robertson JT, Frederickson RC, Petrie JL, Obuchowski N, Modic MT, deTribbolet N (1996) Association between peridural scar and recurrent radicular pain after lumbar discectomy: magnetic resonance evaluation. ADON-L European Study Group. *Neurosurgery* 38:855–861
- Rothman RH, Booth R (1975) Failures of spinal fusion. *Orthop Clin North Am* 6:299–304
- Roulaud M, Durand-Zaleski I, Ingrand P, Serrie A, Diallo B, Peruzzi P, Hieu PD, Voirin J, Raoul S, Page P, Fontaine D, Lantéri-Minet M, Blond S, Buisset N, Cuny E, Cadenne M, Caïre F, Ranoux D, Mertens P, Naous H, Simon E, Emery E, Gadan B, Regis J, Sol JC, Béraud G, Debiais F, Durand G, Guetarni Ging F, Prévost A, Brandet C, Monlezun O, Delmotte A, d'Houtaud S, Bataille B, Rigoard P (2015) Multicolumn spinal cord stimulation for significant low back pain in failed back surgery syndrome: design of a national, multicentre, randomized, controlled health economics trial (ESTIMET Study). *Neurochirurgie* 61(Suppl 1):S109–S116
- Rydevik BL (1992) The effects of compression on the physiology of nerve roots. *J Manipulative Physiol Ther* 15:62–66
- Sakai D, Andersson GB (2015) Stem cell therapy for intervertebral disc regeneration: obstacles and solutions. *Nat Rev Rheumatol* 11:243–256
- Schaeren S, Broger I, Jeanneret B (2008) Minimum four-year follow-up of spinal stenosis with degenerative spondylolisthesis treated with decompression and dynamic stabilization. *Spine* 33:E636–E642
- Schnitzer TJ, Gray WL, Paster RZ, Kamin M (2000) Efficacy of tramadol in treatment of chronic low back pain. *J Rheumatol* 27:772–778
- Schofferman J, Reynolds J, Herzog R, Covington E, Dreyfuss P, O'Neill C (2003) Failed back surgery: etiology and diagnostic evaluation. *Spine J* 3:400–403
- Schwarzer AC, Aprill CN, Derby R, Fortin J, Kine G, Bogduk N (1994) The relative contributions of the disc and zygapophyseal joint in chronic low back pain. *Spine* 19:801–806
- Schwarzer AC, Aprill CN, Bogduk N (1995) The sacroiliac joint in chronic low back pain. *Spine* 20:31–37
- Shamim MS, Parekh MA, Bari ME, Enam SA, Khursheed F (2010) Microdiscectomy for lumbosacral disc herniation and frequency of failed disc surgery. *World Neurosurg* 74:611–616
- Slone RM, MacMillan M, Montgomery WJ, Heare M (1993) Spinal fixation. Part 2. Fixation techniques and hardware for the thoracic and lumbosacral spine. *RadioGraphics* 13:521–543
- Staiger TO, Gaster B, Sullivan MD, Deyo RA (2003) Systematic review of antidepressants in the treatment of chronic low back pain. *Spine* 28:2540–2545
- Stidd DA, Rivero S, Weinand ME (2014) Spinal cord stimulation with implanted epidural paddle lead relieves chronic axial low back pain. *J Pain Res* 7:465–470
- Talbot L (2003) Failed back surgery syndrome. *BMJ* 327:985–986
- Taylor RS, Taylor RJ (2012) The economic impact of failed back surgery syndrome. *Br J Pain* 6:174–181
- Thomson S (2013) Failed back surgery syndrome – definition, epidemiology and demographics. *Br J Pain* 7:56–59
- Thomson S, Jacques L (2009) Demographic characteristics of patients with severe neuropathic pain secondary to failed back surgery syndrome. *Pain Pract* 9:206–215
- Trescott AM, Chopra P, Abdi S, Datta S, Schultz DM (2007) Systematic review of effectiveness and complications of adhesiolysis in the management of chronic spinal pain: an update. *Pain Physician* 10:129–146
- Tronnier V, Baron R, Birklein F, Eckert S, Harke H, Horstkotte D, Hügler P, Hüppe M, Kniesel B, Maier C, Schütze G, Thoma R, Treede RD, Vadokas V; Arbeitsgruppe zur Erstellung der S3-Leitlinie (2011) Epidurale Rückenmarkstimulation zur Therapie chronischer Schmerzen. Zusammenfassung der S3-Leitlinie. *Schmerz* 25: 484–492
- Tullberg T, Grane P, Isacson J (1994) Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of 36 patients one year after lumbar disc resection. *Spine* 19:176–182
- Überall MA, Mueller-Schwefe GH (2016) Efficacy and tolerability balance of oxycodone/naloxone and tapentadol in chronic low back pain with a neuropathic component: a blinded end point analysis of randomly selected routine data from 12-week prospective open-label observations. *J Pain Res* 9:1001–1020
- van de Kelft EJ, van Goethem JW, de La Porte C, Verlooy JS (1996) Early postoperative gadolinium-DTPA-enhanced MR imaging after successful lumbar discectomy. *Br J Neurosurg* 10:41–49
- Van Goethem JW, Parizel PM, Jinkins JR (2002) Review article: MRI of the postoperative lumbar spine. *Neuroradiology* 44:723–739
- van Gorp EJ, Teernstra OP, Gültuna I, Hamm-Faber T, Bürger K, Schapendonk R, Willem Kallewaard J, Spincemaille G, Vonhögen LH, Hendriks JC, Vissers KC (2016) Subcutaneous Stimulation as ADD-ON Therapy to Spinal Cord Stimulation Is Effective in Treating Low Back Pain in Patients With Failed Back Surgery Syndrome: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Neuromodulation* 19:171–178
- Ver Donck A, Dissanayake S, Bostyn A, Vercruysse P (2006) A Prospective, Open-label Study of Long-term Intrathecal Ziconotide for Chronic Nonmalignant Back Pain: A Case Report. *Neuromodulation* 9:68–71
- Vogelsang JP, Finkenstaedt M, Vogelsang M, Markakis E (1999) Recurrent pain after lumbar discectomy: the diagnostic value of peridural scar on MRI. *Eur Spine J* 8:475–479
- Von Korff M, Ormel J, Keefe FJ, Dworkin SF (1992) Grading the severity of chronic pain. *Pain*. 50:133–149
- Voorhies RM, Jiang X, Thomas N (2007) Predicting outcome in the surgical treatment of lumbar radiculopathy using the Pain Drawing Score, McGill Short Form

- Pain Questionnaire, and risk factors including psychosocial issues and axial joint pain. *Spine J* 7:516–524
- Waddell G, Kummel EG, Lotto WN, Graham JD, Hall H, McCulloch JA (1979) Failed lumbar disc surgery and repeat surgery following industrial injuries. *J Bone Joint Surg* 61:201–217
- Waddell G, Main CJ, Morris EW et al (1984) Chronic low back pain, psychological distress, and illness behavior. *Spine* 9:209–213
- Waddell G, McCulloch JA, Kummel E et al (1980) Nonorganic physical signs in low back pain. *Spine* 5:117–125
- Wallace MS, Charapata SG, Fisher R, Byas-Smith M (2006) St Intrathecal ziconotide in the treatment of chronic nonmalignant pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial aats PS, Mayo M, McGuire D, Ellis D; Ziconotide Nonmalignant Pain Study 96-002 Group. *Neuromodulation* 9:75–86
- Wang H, Zhou Y, Huang B, Liu LT, Liu MH, Wang J, Li CQ, Zhang ZF, Chu TW, Xiong CJ (2014) Utilization of stem cells in alginate for nucleus pulposus tissue engineering. *Tissue Eng Part A* 20:908–920
- Wenig CM, Schmidt CO, Kohlmann T, Schweikert B (2009) Costs of back pain in Germany. *Eur J Pain* 13:280–286
- Wilkinson HA (1991) The failed back syndrome: etiology and therapy. Harper & Row, Philadelphia
- Winkelmüller M, Winkelmüller W (1996) Long-term effects of continuous intrathecal opioid treatment in chronic pain of nonmalignant etiology. *J Neurosurg* 85:458–467
- Bates JAV, Nathan PW (1980) Transcutaneous electrical nerve stimulation for chronic pain. *Anesthesia* 35:817–822
- Behan RJ (1914) Pain: its origin, conduction, perception and diagnostic significance. V. Appleton. New York 1914:198–203
- Bettag W, Yoshida T (1960) Stereotaxic operations for pain relief. *Acta neurochir* 8:299–317
- Boccard SG, Pereira EA, Moir L, Aziz TZ, Green AL (2013) Long-term outcomes of deep brain stimulation for neuropathic pain. *Neurosurgery* 72:221–230
- Boivie J (2003) Central pain and the role of quantitative sensory testing (QST) in research and diagnosis. *Eur J Pain* 7:339–343
- Bowsher D (1996) Central pain: clinical and physiological characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61:62–69
- Canavero S (1994) Dynamic reverberation. A unified mechanism for central and phantom pain. *Med Hypotheses* 42:203–207
- Canavero S, Bonicalzi V (2004) Intravenous subhypnotic propofol in central pain. A double-blind, placebo-controlled crossover study. *Clin Neuropharmacol* 27:182–187
- Canavero S, Bonicalzi V, Paolotti R (2002) Reboxetine for central pain: a single-blind prospective study. *Clin Neuropharmacol* 25:238–239
- Canavero S, Bonicalzi M, Dotta M et al (2003) Low-rate repetitive TMS allays central pain. *Neurological Res* 25:151–152
- Casey KL, Beydoun A, Boivie J, Sjolund B, Holmgren H, Leijon G, Morrow TJ, Rosen I (1996) Laser-evoked cerebral potentials and sensory function in patients with central pain. *Pain* 64:485–491
- Cassinari V, Pagni CA (1969) Central Pain. MA Harvard Press, A neurosurgical survey
- Cho SY, Park JY, Jung WS, Moon SK, Park JM, Ko CN et al (2013) Bee venom acupuncture point injection for central post stroke pain: a preliminary single-blind randomized controlled trial. *Complement Ther Med* 21:155–157
- Cooper IS (1965) Clinical and physiological implications of thalamic surgery for disorders of sensory discrimination. Part 1. Thalamic surgery for pain. *J Neurol Sci* 2:493–519
- Craig AD, Bushnell MC (1994) The thermal grill illusion: unmasking the burn of cold pain. *Science* 265:252–255
- Craig AD, Bushnell MC, Zhang ET, Blomqvist A (1994) A thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation. *Nature* 372:770–773
- Craig AD, Chen K, Bandy D, Reiman EM (2000) Thermosensory activation of insular cortex. *Nat Neurosci* 3:184–190
- Crucchi G, Aziz TZ, Garcia-larrea G et al (2007) EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* 14:952–970
- Déjerine J, Egger J (1903) Contribution à l'étude de la physiologie pathologique de l'incoordination motrice. *Rev Neurol* 11:397–405
- Déjerine J, Roussy G (1906) Le syndrome thalamique. *Rev Neurol* 14:521–532
- Edinger L (1891) Gibt es central entstehende Schmerzen? – Mittheilung eines Falles von Hämorrhagie in den Nucleus externus Thalami optici und in das Pulvinar, dessen wesentliche Symptome in Hyperästhesie und furchtbaren Schmerzen in der gekreuzten Seite, ausserdem in Hemiathetose und Hemianopsie bestanden haben. *Deutsche Zeitschrift f. Nervenheilkunde* 1:262–283

Literatur zu 7.7

- De Ajaguerra J (1937) La douleur dans les affections du système nerveux central. Paris, Doin 1937
- Alshelh Z, Di Pietro F, Youssef AM, Reeves JM, Macey PM, Vickers ER, Peck CC, Murray GM, Henderson LA (2016) Chronic neuropathic pain: It's about the rhythm. *J Neurosci* 36:1008–1018
- Aly MM, Saitoh Y, Hosomi K, Oshino S, Kishima H, Yoshimine T (2010) Spinal cord stimulation for central poststroke pain. *Neurosurgery* 67(3 Suppl Operative):ons206–212
- Andre-Obadia N, Peyron R, Mertens P, Mauguière F, Laurent B, Garcia-Larrea L (2006) Transcranial magnetic stimulation for pain control. Double-blind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy. *Clin Neurophysiol* 117:1536–1544
- Attal N, Gaude V, Brasseur L, Dupuy M, Guirimand F, Parker F, Bouhassira D (2000) Intravenous lidocaine in central pain: a double-blind, placebo-controlled psychophysical study. *Neurology* 54:564–574
- Attal N, Guirimand F, Brasseur L, Gaude V, Chauvin M, Bouhassira D (2002) Effects of IV morphine in central pain. A randomized-controlled study. *Neurology* 58:554–563
- Awerbuch G (1990) Treatment of thalamic pain syndrome with Mexiletine. *Ann Neurol* 28:233
- Bainton T, Fox M, Bowsher D, Wells C (1992) A double-blind trial of naloxone in central post-stroke pain. *Pain* 48:159–162
- Barris RW (1952) Use of benadryl for symptomatic relief of "thalamic pain. *Neurology* 2:59–64

- Erickson TC, Bleckwenn WJ, Woolsey CN (1952) Observations on the post-central gyrus in relation to pain. *Trans Amer Neurol Assoc* 56:57–59
- Ericsson MBE, Sjölund BH, Nielzén S (1979) Long-term results of peripheral conditioning stimulation as analgesic measure in chronic pain. *Pain* 6:335–347
- Feierabend D, Frank S, Kalff R, Reichart R (2016) Hochfrequente Rückenmarkstimulation bei Thalamusschmerz. *Schmerz* 30:152–157
- Fitzek S, Baumgärtner U, Fitzek C, Magerl W, Urban P, Thömke F, Marx J, Treede RD, Stoeter P, Hopf HC (2001) Mechanisms and predictors of chronic facial pain in lateral medullary infarction. *Ann Neurol* 49:493–500
- Fontaine D, Hamani C, Lozano AM (2009) Efficacy and safety of motor cortex stimulation for chronic neuropathic pain. Critical review of the literature. *J Neurosurg* 110:251–256
- Gamble GE, Barبران E, Laasch HU, Bowsher D, Tyrrell PJ, Jones AK (2002) Poststroke shoulder pain: a prospective study of the association and risk factors in 152 patients from a consecutive cohort of 205 patients presenting with stroke. *Eur J Pain* 6:467–474
- Garcia-Larrea L, Peyron R, Mertens P, Gregoire MC, Lavenne F, LeBars D, Convers P, Maugière F, Sindou M, Laurent B (1999) Electrical stimulation of the motor cortex for pain control; a combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain* 83:259–273
- Garcin R (1938) La douleur dans les affections organiques du système nerveux central. *Rev Neurol* 68:105–135
- Greiff F (1883) Zur Localisation der Hemichorea. *Arch Psychol Nervenkr* 14:598–624
- Greenspan JD, Ohara S, Sarlani E, Lenz FA (2004) Allodynia in patients with post-stroke central pain (CPSP) studied by statistical quantitative sensory testing within individuals. *Pain* 109:357–366
- Gybels JM, Tasker RR (1999) Central neurosurgery. In: Wall PD, Melzack R (Hrsg) *Textbook of Pain*, 4th. Aufl. Churchill Livingstone, Edinburgh, S 1307–1339
- Hamby WB (1961) Reversible central pain. *Arch Neurol* 5:528–532
- Head H, Holmes G (1911) Sensory disturbances from cerebral lesions. *Brain* 34:102–254
- Hecaen J, Talairach J, David M, Dell MB (1949) Coagulations limitées du thalamus dans les algies du syndrome thalamique. Résultats thérapeutiques et physiologiques. *Rev Neurol* 81:817–831
- Henry JL, Lalloo C, Yashpal K (2008) Central poststroke pain: An abstruse outcome. *Pain Res Manage* 13:41–49
- Hirayama A, Saitoh Y, Kishima Y, Shimokawa T, Oshino S, Hirata M, Kato A, Yoshimine T (2006) Reduction of intractable deafferentation pain by navigation guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *Pain* 122:22–27
- Holmgren H, Leijon G, Boivie J, Johansson I, Ilievskia L (1990) Central post-stroke pain--somatosensory evoked potentials in relation to location of the lesion and sensory signs. *Pain* 40:43–52
- Honey CM, Tronnier VM, Honey CR (2016) Deep brain stimulation versus motor cortex stimulation for neuropathic pain: a minireview of the literature and proposal for future research. *Comp Struct Biotechnol J* 14:234–237
- Hosobuchi Y, Adams JE, Rutkin B (1975) Chronic thalamic and internal capsule stimulation for the control of central pain. *Surg Neurol* 4:91–92
- Hosomi K, Shimokawa T, Ikoma K, Nakamura Y, Sugiyama K, Ugawa Y, Uozumi T, Yamamoto T, Saitoh Y (2013) Daily repetitive transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex for neuropathic pain: a randomized, multicenter, doubleblind, crossover, sham-controlled trial. *Pain* 154:1065–1072
- Jeanmonod D, Magnin M, Morel A (1996) Low-threshold calcium spike bursts in the human thalamus. Common physiopathology for sensory, motor and limbic positive symptoms. *Brain* 119:363–375
- Jungehülsing GJ, Israel H, Safar N, Taskin B, Nolte CH, Brun-ecker P, Werneck KD, Villringer A (2013) Levetiracetam in patients with central neuropathic post-stroke pain – a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Neurol* 20:331–337
- Katayama Y, Yamamoto T, Kobayashi K, Kasai M, Oshima H, Fukaya C (2001) Motor cortex stimulation for post-stroke pain: comparison of spinal cord and thalamic stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 77:183–186
- Khedr EM, Kotb H, Kamel NF, Ahmed MA, Sadek R, Rothwell JC (2005) Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:833–838
- Kleinmann B, Tronnier V (2011) "Zentrale Schmerzen" nach Schlaganfall – eine therapeutische Herausforderung. *Krankenhauspharmazie* 32:191–195
- Klit H, Finnerup NB, Jensen TS (2009) Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurol* 8:857–868
- Klit H, Finnerup NB, Overvad K, Andersen G, Jensen TS (2011) Pain following stroke: a population-based follow-up study. *PLoS One*. 6:e27607
- Kurtzke JF (1961) The use of cyclohexylamines in thalamic pain. *Neurology* 11:390–394
- Lampl C, Yazdi K, Röper C (2002) Amitriptyline in the prophylaxis of central poststroke pain. Preliminary results of 39 patients in a placebo-controlled, long-term study. *Stroke* 33:3030–3032
- Langworthy OR, Fox HM (1937) Thalamic syndrome: Syndrome of the posterior cerebral artery: A review. *Arch Intern Med* 1937 60:203–224
- Leblanc BW, Lii TR, Silverman AE, Alleyne RT, Saab CY (2014) Cortical theta is increased while thalamocortical coherence is decreased in rat models of acute and chronic pain. *Pain* 155:773–782
- Lefaucheur JP, Drouot X, Keravel Y, Nguyen JP (2001) Pain relief induce by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex. *Neuroreport* 12:2963–2965
- Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, Zerah F, Bendib B, Cesaro P, Keravel Y, Nguyen JP (2004) Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:612–616
- Lefaucheur JP, Keravel Y, Nguyen JP (2011) Treatment of poststroke pain by epidural motor cortex stimulation with a new octopolar lead. *Neurosurgery* 68(Suppl 1):180–187

- Leijon G, Boivie J (1989a) Clinical note. Central post-stroke pain-the effect of high and low frequency TENS. *Pain* 38:187–191
- Leijon G, Boivie J (1989b) Central post-stroke pain – a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* 36:27–36
- Leijon G, Boivie J, Johansson I (1989) Central post-stroke pain – neurological symptoms and pain characteristics. *Pain* 36:13–25
- Leung A, Donohue M, Xu R, Lee R, Lefaucheur JP, Khedr EM, Saitoh Y, André-Obadia N, Rollnik J, Wallace M, Chen R (2009) rTMS for suppressing neuropathic pain a meta-analysis. *J Pain* 10:1205–1216
- Levin AB, Ramirez LF, Katz J (1983) The use of stereotaxic chemical hypophysectomy in the treatment of thalamic pain syndrome. *J Neurosurg* 59: 1002–1006
- Lindgren I, Jönsson AC, Norrving B, Lindgren A (2007) Shoulder pain after stroke: a prospective population-based study. *Stroke* 38: 343–348
- MacGowan DJ, Janal MN, Clark WC, Wharton RN, Lazar RM, Sacco RL, Mohr JP (1997) Central poststroke pain and Wallenberg's lateral medullary infarction: frequency, character, and determinants in 63 patients. *Neurology* 49:120–125
- Marcet A (1811) History of a Singular Nervous or Paralytic Affection, Attended with Anomalous Morbid Sensations. *Med Chir Trans January MCT-2*:217–235
- Margolis LH, Gianascol AJ (1956) Chlorpromazine in thalamic pain syndrome. *Neurology* 6:302–304
- Niizuma H, Kwak R, Ikeda S, Ohshima H, Suzuki J, Saso S (1982) Follow-up results of centromedian thalamotomy for central pain. *Appl Neurophysiol* 45:324–325
- Owen SL, Green AL, Stein JF, Aziz TZ (2006) Deep brain stimulation for the alleviation of post-stroke neuropathic pain. *Pain* 120:202–206
- Pagni CA (1989) Central pain due to spinal cord and brainstem damage. In: Wall PD, Melzack R (Hrsg) *Textbook of Pain*, 2nd. Aufl. Edinburgh Churchill, Livingstone, S 634–655
- Pagni C (1998) Central pain. A neurosurgical challenge. Edizioni Minerva Medica, Torino, 1998
- Rasche D, Rinaldi PC, Young RF, Tronnier VM (2006c) Deep brain stimulation for the treatment of various chronic pain syndromes. *Neurosurg Focus* 21:E8
- Rasche D, Ruppolt M, Stippich C, Unterberg A, Tronnier VM (2006) Motor cortex stimulation for long-term relief of chronic neuropathic pain. *Pain* 121:43–52
- Riddoch G (1938) The clinical features of central pain. *Lancet* 234: 1093–1098, 1150–1205–1209
- Rinaldi PC, Young RF, Albe-Fessard D, Chodakiewicz J (1991) Spontaneous neuronal hyperactivity in the medial and intralaminar thalamic nuclei of patients with deafferentation pain. *J Neurosurg* 74:415–421
- Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, Reisner L, Taylor K, Mohr D (2003b) Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med* 348:1223–1232
- Saitoh Y, Osaki Y, Nishimura H, Hirano S, Kato A, Hashikawa K, Hatazawa J, Yoshimine T (2004) Increased regional cerebral blood flow in the contralateral thalamus after successful motor cortex stimulation in a patient with poststroke pain. *J Neurosurg* 100:935–939
- Saitoh Y, Hirayama A, Kishima H et al (2006) Stimulation of primary motor cortex for intractable deafferentation pain. *Acta Neurochir Suppl* 99:57–59
- Sano K (1977) Intralaminar thalamotomy (thalamolaminotomy) or posteromedial hypothalamotomy in the treatment of intractable pain. In: *Progress in Neurological Surgery* (Krähenbühl H, Maspes PE, Sweet WH (Hrsg). Karger, Basel 1977:50–103
- Schieff C, Nashold BS Jr (1987) Stereotactic mesencephalic tractotomy in thalamic pain. *Br J Neurosurg* 1:305–310
- Schott GD (1996) From thalamic syndrome to central post-stroke pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61: 560–564
- Sindou M, Keravel Y (1980) Analgésie par la méthode d'électrostimulation transcutanée Résultats de les douleurs d'origine neurologique. A propos de 180 cas. *Neurochirurgie* 26:153–157
- Taira T, Tanikawa T, Kawamura H, Iseki H, Takamura K (1994) Spinal intrathecal baclofen suppresses central pain after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 57:381–382
- Talairach JP, Hécaen M, David M, Monnier M, de Ajuriaguerra J (1949) Recherches sur la coagulation thérapeutiques des structures sous-corticales chez l'homme. *Rev Neurol* 81:4–24
- Tasker RR (1990) Pain in thalamic stroke. *Proceedings of the XIII Annual Meeting of the Interurban Stroke Academic Association*. Toronto Queen Elisabeth Hospital, In, S 3–25
- Tasker RR (2001) Central pain states. In: Loeser J (Hrsg) *Bonica's Management of Pain*. Williams and Wilkins, Philadelphia, S 433–457
- Tasker RR, deCarvalho G, Dostrovsky JO (1991) The history of central pain syndromes with observations concerning pathophysiology and treatment. In: Casey KL (Hrsg) *Pain and central nervous system disease: the central pain syndromes*. 1st Edition, Raven Press New York S. 31–58
- Tronnier V (2014) Neuromodulation bei chronischen Schmerzen. *Schmerz* 28:417–432
- Truelsen T, Piechowski-Józwiak B, Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G (2006) Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol* 13:581–598
- Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S (1991a) treatment of thalamic pain by chronic motor cortex stimulation. *Pacing Clin Electrophysiol* 14:131–134
- Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S (1991b) Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir Suppl* 52:137–139
- Turnbull F (1939) Cordotomy for thalamic pain. *Yale J Biol Med* 11:411–414
- Vestergaard K, Nielsen J, Andersen G, Ingeman-Nielsen M, Arendt-Nielsen L, Jensen TS (1995) Sensory abnormalities in consecutive, unselected patients with central post-stroke pain. *Pain* 61:177–186
- Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H, Kristensen BT, Jensen TS (2001) Lamotrigine for central poststroke pain: a randomized controlled trial. *Neurology* 56:184–190
- Vestergaard AG, Jensen TS (1996) Treatment of central post stroke pain with selective serotonin reuptake inhibitor. *Eur J Neurol* 3:169
- Vranken JH, mg D, Kruis MR, van Dasselaaar NT, van der Veght MH (2005) Iontophoretic administration of S(+)

- ketamine in patients with intractable central pain; a placebo-controlled trial. *Pain* 118:224–231
- Vranken JH, mg D, Kruis MR, van der Veght MH, Hollmann MW, Heesen M (2008b) Pregabalin in patients with central neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of flexible dose regimen. *Pain* 136:150–157
- Vranken JH, Hollmann MW, van der Vegt MH, Kruis MR, Heesen M, Vos K, Pijl AJ, Dijkgraaf MG (2011b) Duloxetine in patients with central neuropathic pain caused by spinal cord injury or stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 152:267–273
- Wallenberg A (1895) Acute Bulbär affection (Embolie der Art. cerebellar. post. inf. sinistr.). *Arch Psych Nervenheilkd* 27:504–540
- Wang G, Thompson SM (2008) Maladaptive homeostatic plasticity in a rodent model of central pain syndrome: thalamic hyperexcitability after spinothalamic tract lesions. *J Neurosci* 28:11959–11969
- Widar M, Samuelsson L, Karlsson-Tivenius S, Ahlström G (2002) Long-term pain conditions after a stroke. *J Rehabil Med* 34:165–170
- Widar M, Ek AC, Ahlström G (2004) Coping with long-term pain after a stroke. *J Pain Symptom Manage* 27:215–225
- Yamamoto T, Watanabe M, Obuchi T, Kano T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Yoshino A (2016) Importance of Pharmacological Evaluation in the Treatment of Post-stroke Pain by Spinal Cord Stimulation. *Neuromodulation* 19:744–751
- Bors E (1951) Phantom limbs of patients with spinal cord injury. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 66:610–631
- Bosmans JC, Geertzen JH, Post WJ, van der Schans CP, Dijkstra PU (2010) Factors associated with phantom limb pain: a 31/2-year prospective study. *Clin Rehabil* 24:444–453
- Campbell JN, Long DM (1976) Peripheral nerve stimulation in the treatment of intractable pain. *J Neurosurg* 45:692–699
- Canavero S, Bonicalzi V, Castellano G, Perozzo P, Massamicon B (1999) Painful supernumerary phantom arm following motor cortex stimulation for central post-stroke pain. Case report. *J Neurosurg* 91:121–123
- Chan BL, Witt R, Charrow AP, Magee A, Howard R, Pasquina PF, Heilman KM, Tsao JW (2007) Mirror therapy for phantom limb pain. *N Engl J Med* 357:2206–2207
- Choi JY, Kim HI, Lee KC, Han ZA (2013) Atypical supernumerary phantom limb and phantom limb pain in a patient with spinal cord injury: case report. *Ann Rehabil Med* 37:901–906
- Clark RL, Bowling FL, Jepson F, Rajbhandari S (2013) Phantom limb pain after amputation in diabetic patients does not differ from that after amputation in nondiabetic patients. *Pain* 154:729–732
- Cronholm B (1951) Phantom limbs in amputees; a study of changes in the integration of centripetal impulses with special reference to referred sensations. *Acta Psychiatr Neurol Scand Suppl* 72:1–310
- De Caridi G, Massara M, Serra R, Risitano C, Giardina M, Aciri IE, Volpe P, David A (2016) Spinal Cord Stimulation Therapy for the Treatment of Concomitant Phantom Limb Pain and Critical Limb Ischemia. *Ann Vasc Surg* 32:e11–e14
- Eichenberger U, Neff F, Svetlicic G, Björger S, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Curatolo M (2008) Chronic phantom limb pain: the effects of calcitonin, ketamine, and their combination on pain and sensory thresholds. *Anesth Analg* 106:1265–1273
- Eldabe S, Burger K, Moser H, Klase D, Schu S, Wahlstedt A, Vanderick B, Francois E, Kramer J, Subbarayan J (2015) Dorsal root ganglion (DRG) stimulation in the treatment of phantom limb pain (PLP) Neuromodulation 18: 610–616
- Farley D, Smith I (1968) Phantom rectum after complete rectal excision. *Br J Surg* 55:40
- Finsen V, Persen L, Løvlien M, Veslegård EK, Simensen M, Gåsvann AK, Benum P (1988) Transcutaneous electrical nerve stimulation after major amputation. *J Bone Joint Surg Br* 70:109–112
- Flor H, Diers M, Christmann C, Koeppe C (2006a) Mirror illusions of phantom hand movements brain activity mapped by fMRI. *Neuro Image* 31:1519
- Flor H, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Pantev C, Birbaumer N, Larbig W, Taub E (1995) Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 375:482–484
- Flor H, Nikolajsen L, Staehelin Jensen T (2006b) Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? *Nat Rev Neurosci* 7:873–881
- Franzini A, Ferroli P, Servello D, Broggi G (2000) Reversal of thalamic hand syndrome by long-term motor cortex stimulation. *J Neurosurg* 93:873–875

Literatur zu 7.8

- Abraham R, Marouani N, Weinbroum A (2003) Dextromethorphan mitigates phantom pain in cancer amputees. *Ann Surg Oncol* 10:268–274
- Ahmed MA, Mohamed SA, Sayed D (2011) Long-term analgic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex and serum beta-endorphin in patients with phantom pain. *Neurol Res* 33:953–958
- Alviar MJ, Hale T, Dungca M (2016) Pharmacologic interventions for treating phantom limb pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 10:CD006380
- Beaumont G, Mercier C, Michon PE, Malouin F, Jackson PL (2011) Decreasing phantom limb pain through observation of action and imagery: a case series. *Pain Med* 12:289–299
- Birbaumer N, Lutzenberger W, Montoya P, Larbig W, Unertl K, Töpfner S, Grodd W, Taub E, Flor H (1997) Effects of regional anesthesia on phantom limb pain are mirrored in changes in cortical reorganization. *J Neurosci* 17:5503–5508
- Bittar RG, Otero S, Carter H, Aziz TZ (2005) Deep brain stimulation for phantom limb pain. *J Clin Neurosci* 12:399–404
- Boas RA, Schug SA, Acland RH (1993) Perineal pain after rectal amputation: a 5-year follow-up. *Pain* 52:67–70
- Bone M, Critchley P, Buggy D (2002) Gabapentin in post-amputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Reg Anesth Pain Med*. 27:481–486

- Gould CR, Branagan G (2016) Phantom rectal sensations following abdominoperineal excision of the rectum (APER) and vertical rectus abdominis myocutaneous (VRAM) flap perineal reconstruction. *Int J Colorectal Dis* 31:1799–1804
- Hanling SR, Wallace SC, Hollenbeck KJ, Belnap BD, Tulis MR (2010) Preamputation mirror therapy may prevent development of phantom limb pain: a case series. *Anesth Analg* 110:611–614
- Harden RN, Houle TT, Green S, Remble TA, Weinland SR, Colio S, Lauzon J, Kuiken T (2005) Biofeedback in the treatment of phantom limb pain: a time-series analysis. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 30:83–93
- Heller G, Günster C, Schellschmidt H (2004) How frequent are diabetes-related amputations of the lower limbs in Germany? An analysis on the basis of routine data. *Dtsch Med Wschr* 129:429–433
- Hrbek V (1976) New pathophysiological interpretation of the so-called phantom limb and phantom pain syndromes. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med* 80:79–90
- Hsu E, Cohen SP (2013) Postamputation pain: epidemiology, mechanisms, and treatment. *J Pain Res* 6:121–136
- Huse E, Larbig W, Flor H, Birbaumer N (2001) The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. *Pain* 90:47–55
- Jensen TS, Krebs B, Nielsen J, Rasmussen P (1985) Immediate and long-term phantom limb pain in amputees: incidence, clinical characteristics and relationship to pre-amputation limb pain. *Pain* 21:267–278
- Johnson MI, Mulvey MR, Bagnall AM (2015) Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for phantom pain and stump pain following amputation in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD007264
- Kern U, Martin C, Scheicher S, Müller H (2004) Effects of botulinum toxin type B on stump pain and involuntary movements of the stump. *Am J Phys Med Rehabil* 83:396–399
- Krainick JU, Thoden U, Riechert T (1980) Pain reduction in amputees by long-term spinal cord stimulation: long term follow-up study over 5 years. *J Neurosurg* 52:346–350
- Krane EJ, Heller LB (1995) The prevalence of phantom sensation and pain in pediatric amputees. *J Pain Symptom Manage* 10:21–29
- Kröger K, Berg C, Santosa F, Malyar M, Reinecke H (2017) Amputationen der unteren Extremität in Deutschland. *Dtsch Arztebl.* 114:130–136
- Lotze M, Grodd W, Birbaumer N, Erb M, Huse E, Flor H (1999) Does use of a myoelectric prosthesis prevent cortical reorganization and phantom limb pain? *Nat Neurosci* 2:501–502
- Maier C, Dertwinkel R, Mansourian N, Hosbach I, Schwenkreis P, Senne I, Skipka G, Zenz M, Tegenthoff M (2003) Efficacy of the NMDA receptor antagonist memantine in patients with chronic phantom limb pain—results of a randomized double-blinded, placebo-controlled trial. *Pain* 103:277–283
- Malavera A, Silva FA, Fregni F, Carrillo S, Garcia RG (2016) Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Phantom Limb Pain in Land Mine Victims: A Double-Blinded, Randomized, Sham-Controlled Trial. *J Pain* 17:911–918
- Malin JP, Winkelmüller W (1985) Phantom phenomena (phantom arm) following cervical root avulsion. Effect of dorsal root entry zone thermocoagulation. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 235:53–56
- Mathieson S, Maher CG, McLachlan AJ, Latimer J, Koes BW, Hancock MJ, Harris I, Day RO, Billot L, Pik J, Jan S, Lin CC (2017b) Trial of Pregabalin for Acute and Chronic Sciatica. *N Engl J Med* 376:1111–1120
- McAuley J, van Gröningen R, Green C (2013) Spinal cord stimulation for intractable pain following limb amputation. *Neuromodulation* 16:530–536
- Melzack R, Israel R, Lacroix R, Schultz G (1997) Phantom limbs in people with congenital limb deficiency or amputation in early childhood. *Brain* 120:1603–1620
- Miles J, Lipton S (1978) Phantom limb pain treated by electrical stimulation. *Pain* 5:373–382
- Montoya P, Ritter K, Huse E, Larbig W, Braun C, Töpfner S, Lutzenberger W, Grodd W, Flor H, Birbaumer N (1998) The cortical somatotopic map and phantom phenomena in subjects with congenital limb atrophy and traumatic amputees with phantom limb pain. *Eur J Neurosci* 10:1095–1102
- Nashold BS Jr, Goldner JL, Mullen JB, Bright DS (1982) Long-term pain control by direct peripheral-nerve stimulation. *J Bone Joint Surg Am* 64:1–10
- Nashold BS, Ost Dahl R, Bulitt E, Friedman A, Brophy B (1983) Dorsal root entry zone lesions. A new neurosurgical therapy for deafferentation pain. In: Bonica J (Hrsg) *Advances in Pain Research and Therapy*. Raven Press, S, S 739–750
- Nguyen JP, Lefaucheur JP, Raoul S et al (2009) Motor cortex stimulation for the treatment of neuropathic pain. In: Krames ES, Peckham PH, Rezai AR, editors. *Neuromodulation*, 1. Aufl. Amsterdam: Elsevier Science 2009:515–526
- Nielson KD, Adams JE, Hosobuchi Y (1975) Phantom limb pain: treatment with dorsal column stimulation. *J Neurosurg* 42:301–307
- Nikolajsen L, Hansen C, Nielsen J, Keller J, Arendt-Nielsen L, Jensen T (1996) The effect of ketamine on phantom pain: a central neuropathic disorder maintained by peripheral input. *Pain* 67:69–77
- Ovesen P, Krøner K, Ornholt J, Bach K (1991) Phantom-related phenomena after rectal amputation: prevalence and clinical characteristics. *Pain* 44:289–291
- Pereira EA, Boccard SG, Linhares P, Chamadoira C, Rosas MJ, Abreu P, Rebelo V, Vaz R, Aziz TZ (2013) Thalamic deep brain stimulation for neuropathic pain after amputation or brachial plexus avulsion. *Neurosurg Focus* 35:E7
- Pollock LJ, Brown M, Boshes B, Finkelman I, Chor H, Arief AJ, Finkle JR (1951) Pain below the level of injury of the spinal cord. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 65:319–322
- Ramachandran VS, Altschuler EL (2009) The use of visual feedback, in particular mirror visual feedback, in restoring brain function. *Brain* 132:1693–1710
- Rasche D, Rinaldi PC, Young RF, Tronnier VM (2006d) Deep brain stimulation for the treatment of various chronic pain syndromes. *Neurosurg Focus* 21:E8
- Rath SA, Seitz K, Soliman N, Kahamba JF, Antoniadis G, Richter HP (1997) DREZ coagulations for deafferentation pain related to spinal and peripheral nerve

- lesions: indications and results of 79 consecutive procedures. *Stereotact Funct Neurosurg* 68: 161–167
- Rauck RL, Kapural L, Cohen SP, North JM, Gilmore CA, Zang RH, Boggs JW (2012) Peripheral nerve stimulation for the treatment of postamputation pain—a case report. *Pain Pract* 12:649–655
- Roux FE, Ibarrola D, Lazorthes Y, Berry I (2001) Chronic motor cortex stimulation for phantom limb pain: a functional magnetic resonance imaging study: technical case report. *Neurosurgery* 48:681–687
- Saadah ES, Melzack R (1994) Phantom limb experiences in congenital limb-deficient adults. *Cortex* 30:479–485
- Saitoh Y, Shibata M, Sanada Y, Mashimo T (1999) Motor cortex stimulation for phantom limb pain. *Lancet* 353:212
- Saris SC, Iacono RP, Nashold BS Jr (1988) Successful treatment of phantom pain with dorsal root entry zone coagulation. *Appl Neurophysiol* 51:188–197
- Schley MT, Wilms P, Toepfner S, Schaller HP, Schmelz M, Konrad CJ, Birbaumer N (2008) Painful and nonpainful phantom and stump sensations in acute traumatic amputees. *J Trauma* 65:858–864
- Sherman RA, Sherman CJ (1983) Prevalence and characteristics of chronic phantom limb pain among American veterans. Results of a trial survey. *Am J Phys Med* 62:227–238
- Sherman RA, Sherman CJ, Parker L (1984) Chronic phantom and stump pain among American veterans: results of a survey. *Pain* 18:83–95
- Shukla GD, Sahu SC, Tripathi RP, Gupta DK (1982a) A psychiatric study of amputees. *Br J Psychiatry* 141:50–53
- Shukla GD, Sahu SC, Tripathi RP, Gupta DK (1982b) Phantom limb: a phenomenological study. *Br J Psychiatry* 141:54–58
- Smith D, Ehde D, Hanley M, Campbell KM, Jensen MP, Hoffman AJ, Awan AB, Czerniecki JM, Robinson LR (2005b) Efficacy of gabapentin in treating chronic phantom limb and residual limb pain. *J Rehabil Res Dev* 42:645–654
- Soin A, Fang ZP, Velasco J (2015) Peripheral Neuromodulation to Treat Postamputation Pain. *Prog Neurol Surg* 29:158–167
- Sol JC, Casaux J, Roux FE, Lotterie JA, Bousquet P, Verdié JC, Mascott C, Lazorthes Y (2001) Chronic motor cortex stimulation for phantom limb pain: correlations between pain relief and functional imaging studies. *Stereotact Funct Neurosurg* 77:172–176
- Son BC, Ha SW (2015) Phantom Remodeling Effect of Dorsal Root Entry Zone Lesioning in Phantom Limb Pain Caused by Brachial Plexus Avulsion. *Stereotact Funct Neurosurg* 93:240–244
- Steinbach TV, Nadvorna H, Arazi D (1982) A five year follow-up study of phantom limb pain in post traumatic amputees. *Scand J Rehabil Med* 14:203–207
- Stevens PE, Dibble SL, Miaskowski C (1995) Prevalence, characteristics, and impact of postmastectomy pain syndrome: an investigation of women's experiences. *Pain* 61:61–68
- Tomycz ND, Moossy JJ (2011) Follow-up 26 years after dorsal root entry zone thermocoagulation for brachial plexus avulsion and phantom limb pain. *J Neurosurg* 114:196–199
- Vetter RJ, Weinstein S (1967) The history of the phantom in congenitally absent limbs. *Neuropsychologia* 5:335–338
- Viswanathan A, Phan PC, Burton AW (2010) Use of spinal cord stimulation in the treatment of phantom limb pain: case series and review of the literature. *Pain Pract* 10:479–484
- Weinstein S, Sersen EA (1961) Phantoms in cases of congenital absence of limbs. *Neurology* 11:905–911
- Wilder-Smith CH, Hill LT, Laurent S (2005) Postamputation pain and sensory changes in treatment-naïve patients: characteristics and responses to treatment with tramadol, amitriptyline, and placebo. *Anesthesiology* 103:619–628
- Wu CL, Agarwal S, Tella PK, Klick B, Clark MR, Haythornthwaite JA, Max MB, Raja SN (2008) Morphine versus mexiletine for treatment of postamputation pain: a randomized, placebo-controlled, crossover trial 109: 289–296
- Wu H, Sultana R, Taylor KB, Szabo A (2012) A prospective randomized double-blinded pilot study to examine the effect of botulinum toxin type A injection versus lidocaine/depomedrol injection on residual and phantom limb pain. *Clin J Pain* 28:108–112
- Zheng Z, Hu Y, Tao W, Zhang X, Li Y (2009) Dorsal root entry zone lesions for phantom limb pain with brachial plexus avulsion: a study of pain and phantom limb sensation. *Stereotact Funct Neurosurg* 87:249–255

Serviceteil

Stichwortverzeichnis – 341

Stichwortverzeichnis

A

ACT-UP-Schema 18
 „Algorithmus für SCS“ 96
 „Allodynie“ 88
 Anaesthesia dolorosa 211
 Analogskala, visuelle 18
 A δ -Faser 3

B

Ballonkompression
 – des Ganglion Gasseri 200
 – Ergebnisse 202
 – Technik 201
 Bandscheibentherapie, regenerative 303
 Bildgebung bei Trigeminusneuralgie 178
 Blockade, neurolytische 45
 Brodman-Areale 8
 „Burst-Stimulation“
 – Indikation“ 101
 – Technik“ 103
 Burst-Stimulation
 – Komplikation 103
 „Burst-Stimulation“ 100

C

Central post stroke pain 305
 – Algorithmus 310
 – Apipunktur 310
 – Diagnostik 307
 – Konzept, pathophysiologisches 307
 – Magnetstimulation, transkranielle 309
 – Methode, neurodestruktive 308
 – Motorkortex-Stimulation 310
 – Rückenmarkstimulation, epidurale 309
 – TENS 309
 – Therapie, neuropathische 308
 – Tiefenhirnstimulation 309
 C-Faser 3
 Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie 269
 Chordotomie 57
 – CT-gesteuerte 60
 – Komplikation 61
 – perkutane 33, 58
 – zervikale offene 58
 Chordotomie, perkutane
 – Technik 58
 Chronic back and leg pain (CBLP). *Siehe*
 Failed back surgery Syndrom
 Cingulotomie 62

„Cluster-Kopfschmerz“
 – PNS“ 75
 Cluster-Kopfschmerz 230
 – Akutbehandlung 232
 – Blockade 234
 – chronischer 231
 – DBS 129
 – episodischer 230
 – Hypothalamus 231
 – mikrovaskuläre Dekompression 235
 – neuroläsionelle Behandlung 234
 – Neuromodulation 236
 – Okzipitalnervenstimulation (ONS) 238
 – Pathomechanismus 231
 – präventive Behandlung 233
 – Radiochirurgie 235
 – Tiefenhirnstimulation 240
 – Verapamil 233
 „Cluster-Kopfschmerz“ 77
 „CRPS“
 – SCS“ 89
 CRPS
 – DRG-Stimulation 110
 – Motorkortex-Stimulation 137
 „CRPS II“
 – PFNS“ 87
 – PNS“ 75

D

DBS
 – Cingulum 115
 – CM-Komplex 114
 – Hypothalamus 115
 – Indikation 120
 – Kohortenstudie 121
 – Kölliker-Fuse-Region 115
 – Komplikation 120
 – Nucleus accumbens 116
 – Operationstechnik 117
 – PAG und PVG 113
 – Patientenselektion 116
 – PF-Komplex 114
 – präoperative Vorbereitungen 116
 – Septum 114
 – stereotaktischer Zielpunkt 131
 – Thalamus 113
 – Zielpunkte 113
 Deafferentierungsschmerz 43
 – Risiko 45
 Deep brain stimulation (DBS) 111
 – Anaesthesia dolorosa 215
 Denervation
 – thorakale 36
 – zervikale 36

Diabetische Polyneuropathie 291
 – Algorithmus 295
 – Antidepressiva 292
 – bildgebende Diagnostik 292
 – Biopsie 292
 – Botulinumtoxin A 293
 – Capsaicin 293
 – Gabapentin, Pregabalin, Lidocain 292
 – α -Liponsäure 293
 – monochromatische
 Infrarotbehandlung 293
 – Opioid 293
 – Rückenmarkstimulation, epidurale 294
 – Serotonin-Noradrenalin-
 Wiederaufnahmehemmer 292
 – TENS 293
 dorsal root entry zone. *Siehe* DREZ
 Dorsal root ganglion 5
 Dorsal-root-ganglion-Stimulation. *Siehe*
 DRG-Stimulation
 DREZ-Läsion 48
 – Nucleus caudalis nervi trigemini 51
 – Technik 49
 DRG-Stimulation
 – Indikation 109
 – Technik 108

E

Elektrokoagulation bei Trigeminusneuralgie 193
 Entstehung neuropathischer Schmerzen
 – Mechanismen 16
 Erythropsopalgie. *Siehe* Cluster-Kopfschmerz
 Evidenz
 – Facettenblockade 39
 – Radiofrequenzdenervation 39
 – therapeutische Maßnahme 39

F

Facettendenerivation 33
 Facettenhypertrophie 41
 Facettensyndrom 33
 „Failed-back-surgery-Syndrom 294
 – Algorithmus 304
 – Anamnese 297
 – Antidepressiva 300
 – Antikonvulsiva 300
 – Arachnopathie 299
 – Bildgebung 297
 – Blockade diagnostische 298
 – DBS 303
 – Denervation 301

- Epidemiologie 296
- Fibrose, epidurale 298
- Instabilität 299
- Komorbidität, psychologische 299
- Methylenblau-Injektion 303
- Muskelrelaxanz 300
- NSAID 300
- Operation, stabilisierende 301
- Opioidanalgetikum 300
- Physiotherapie 300
- Pseudomenigozele 299
- Rückenmarkstimulation, epidurale 302
- Therapie, intrathekale 303
- Untersuchung, klinische 297
- Ursachen 298
- Verhaltenstherapie 301
- „Feldstimulation“
 - periphere“ 83
- „Feldstimulation“. *Siehe auch* „PFNS“

G

- Gangataxie, postoperative 56
- Gasdruckpumpe
 - Therapie, intrathekale 165
- Gate-Control-Theorie 48
- Gelenkfacetteninnervation 36
- Gepulste Radiofrequenztherapie 110
 - Indikation 110
 - Technik 111
- Gesichtsschmerz
 - Klassifikation 174
- Gesichtsschmerz, atypischer. *Siehe* Gesichtsschmerz, persistierender idiopathischer
- Glaukom 231
- Glossopharyngeusneuralgie 210
- Glycerolinjektion, retroganglionäre
 - Trigeminusneuralgie 188
- Gürtelrose 276, *Siehe* Neuralgie, postzosterische

H

- Hartley-Krause-Operation 192
- Hautexzision
 - Neuralgie, postzosterische 282
- Hemikranie, chronische paroxysmale 244
- High-density-Stimulation
 - Komplikation 103
- „High-Density-Stimulation“
 - Indikation“ 102
 - Technik“ 103
- „High-Density-Stimulation“ 100
- Histaminkopfschmerz. *Siehe* Cluster-Kopfschmerz
- „Hochfrequenzstimulation“
 - Indikation“ 100
 - Technik“ 103

- Hochfrequenzstimulation
 - Komplikation 103
- „Hochfrequenzstimulation“ 99
- Hoffmann-Tinel'sches Zeichen 44
- Horner-Syndrom 60
- Hypophysektomie 62

I

- „Ileosacralschmerz“
 - PFNS“ 87
- Implantation
 - Pumpe 162
- Infrapatellaris-Neuropathie 44
- Injektion
 - in das Ganglion Gasseri 186
 - periphere 186
 - schädelbasisnahe 186
- Innervation der Gelenkfacetten 36
- International Headache Society (IHS) 174
- Intrakranielle Blutungen
 - DBS 120
- Intraventrikuläre Opioidgabe bei Karzinomschmerzen 273
- „Irritable bowel syndrome (IBS)“ 97

K

- Karzinomschmerz 269
 - Algorithmus 276
 - Chordotomie 271
 - Inzidenz 270
 - Medikamentengabe, intrathekale 271
 - Medikamentengabe, intraventrikuläre 271
 - Rückenmarkstimulation, epidurale 274
 - Schmerztherapie, radiochirurgische 274
 - Therapie, medikamentöse 269
 - Therapie, neuroläsionelle 270
- Katheterobstruktion
 - Therapie, intrathekale 167
- Kopfschmerzen
 - Klassifikation 174
- Kopfschmerzen
 - Trigemino-autonome 244
- Kortikosteroidgabe 39
- Kryoläsion 35, 40
 - Facettengelenke, lumbale 41
- Kryoläsionssonde 34
- Kryorhizotomie der Gelenkfacetten 33

L

- Laminae nach Rexed 6
- Laminektomie 51
- Laminoplastie 51

- Leistenschmerz, chronischer
 - DRG-Stimulation 110
- „Loss-of-resistance-Technik“ 90
- Lumbale Denervation 35

M

- Magnetstimulation, repetitive 137
- Malignomschmerz. *Siehe* Karzinomschmerz
- Malignomschmerzen 269
- Memoryschmerz 35
- Mesenzephalotomie 62
- Migräne 244
 - Botulinumtoxin 246
 - Magnetstimulation, transkranielle 250
 - Nervenstimulation, perkutane 248
 - Okzipitalnervenstimulation 250
 - Rückenmarkstimulation, epidurale hochzervikale 250
 - Stimulation, konditionierte 249
 - Therapie, medikamentöse 245
 - Vagusnervenstimulation 249
 - Verfahren, chirurgische 246
- „Migräne, chronische“
 - PNS“ 75
- Migräneprophylaxe 246
- Mikrovaskuläre Dekompression
 - Ergebnisse 208
 - Lagerung 207
 - Technik 206
- Mikrovaskuläre Dekompression bei Glossopharyngeusneuralgie 211
- Mikrovaskuläre Dekompression bei Trigeminusneuralgie 206
- Mittellinienmyelotomie 62
- Mixed Pain 2
- „Morbus Raynaud“
 - SCS“ 96
- „Morbus Raynaud“ 92
- „Morbus Sudeck“
 - SCS“ 89
- Morphin, intrathekales 160
- Motorkortex-Stimulation 133
 - Indikation 137
 - Technik 134
 - Trigeminusneuropathie 215
- Multiple Sklerose
 - Trigeminusneuralgie 177

N

- Narbenneurom 43
- Nashold-Technik 49
- Neuralgie, postzosterische
 - Hautexzision 282
 - Neurotomie, periphere 282
- Neuralgie, symptomatische 178
- Neurektomie 43
- „Neurolyse, intrathekale“

Stichwortverzeichnis

- Alkohol, Phenol 45
- Technik 45
- Neurolytikainjektion 45
- Neuromodulationssystem
 - Besonderheit 107
- Neuropathie, periphere 290
- Neurotomie 43

O

- OFF-, ON-Zelle 11
- „Off-Zelle
- SCS“ 88
- „Okzipitalneuralgie
- PNS“ 75
- Okzipitalnervenstimulation 83, 256
- „Okzipitalneuralgie
- Feldstimulation“ 83
- Okzipitalneuralgie 252
- Dekompression 255
- Differenzialdiagnose 253
- Ganglionektomie 255
- Injektion, lokale 254
- Radiofrequenzläsion 254
- Omentumtransplantation 55
- Opioidbindungskapazität
- verminderte 17
- Opioid, intrathekales
- Karzinomschmerz 271

P

- „Pankreatitis
- PFNS“ 87
- Paravicini'sche Operation 191
- Patientenselektion 33
- Periaquäduktales Grau (PAG) 11
- „Periphere arterielle
- Verschlusskrankheit (pAVK)“ 92
- „Periphere arterielle Verschlusskrankheit
- (pAVK)Nutzen der SCS“ 93
- Periphere Nerven-Feld-
- Stimulation (PFNS)
- Trigemineusneuropathie 212
- Periphere Nervenstimulation
- (PNS). *Siehe* PNS
- „Periphere Nervenstimulation
- (PNS)“ 75
- „Perkutane elektrische
- Nervenstimulation (PENS)“ 81
- Perkutane Thermorhizotomie bei
- Glossopharyngeusneuralgie 211
- Persistierender idiopathischer
- Gesichtsschmerz
- Persistent Idiopathic
- Facial Pain (PIFP) 215
- „PFNS
- Indikation“ 85
- Technik“ 83

- PFNS
- Okzipitalneuralgie 83
- Phantomschmerz
- Algorithmus 314
- DREZ-Läsion 49, 313
- Epidemiologie 311
- Motorkortex-Stimulation 137, 314
- Nervenstimulation, periphere 313
- Rückenmarkstimulation,
- epidurale 313
- Symptomatik 311
- TENS 313
- Therapie, medikamentöse 312
- Tiefenhirnstimulation 314
- Phantomsensation 311
- Plexusauriss
- lumbosakraler 51
- Motorkortex-Stimulation 137
- Plexus-coeliacus-Block 46
- Plexusläsion
- DREZ-Läsion 52
- „PNS
- Komplikation“ 77
- Technik“ 75
- PNS
- Erfahrung, klinische 77
- Polyanalgesic-Konsensuskonferenz 160
- „Polyneuropathie
- SCS“ 89
- Polyneuropathie, schmerzhaft 290
- „Postherniotomieschmerz
- Feldstimulation“ 83
- PNS“ 75
- Postherniotomieschmerz
- DRG-Stimulation 110
- Post-Stroke Pain
- Motorkortex-Stimulation 137
- Postzosterische Neuralgie 276
- Algorithmus 286
- Antikonvulsiva 280
- Blockade 280
- Deep-brain-stimulation
- (DBS) 284
- DREZ-Läsion 49, 283
- Epidemiologie 276
- Ganglionektomie 282
- Mesenzephalotomie und
- Thalamotomie 283
- Opioid 280
- Pathophysiologie 277
- Präventivmaßnahmen 279
- Rhizotomie 282
- Rückenmarkstimulation,
- epidurale 284
- Stimulation, subkutane 284
- Sympathektomie 282
- Therapie, chirurgische 282
- Therapie, intrathekale 285
- Therapie, medikamentöse 279
- Therapie, topische 281

- Tiefenhirnstimulation 284
- Traktotomie des Nucleus spinalis n.
- trigemini 283
- Transkutane Nervenstimulation
- (TENS) 283
- Promethrapumpe 166
- Pumpe
- Implantation 162
- Pumpenversagen
- Therapie, intrathekale 167
- Punktion des Foramen oval 198

Q

- Quantitativ sensorische Testung (QST) 21
- Trigemineusneuralgie 179
- Querschnittssyndrom 285
- Algorithmus 290
- Antidepressiva, trizyklische 287
- Antikonvulsiva 287
- DBS 288
- DREZ-Läsion 288
- Motorkortex-Stimulation 289
- Opioid 287
- Schmerz, muskuloskelettaler 285
- Schmerz, neuropathischer 286
- Schmerz, viszeraler 286
- TENS 288
- Tiefenhirnstimulation 288
- Querschnittsverletzung
- DREZ-Läsion 49
- thorakale 51

R

- Radiochirurgie bei
- Trigemineusneuralgie 202
- Radiofrequenzläsion (RF-Läsion)
- gekühlte 42
- gepulste 42
- Radiofrequenzläsion, zervikale 36
- Radiofrequenztherapie. *Siehe auch*
- Gepulste Radiofrequenztherapie
- Radiofrequenzverfahren, gepulste
- Evidenz 39
- Ratingskala, numerische 18
- „Reflexdystrophie
- SCS“ 89
- Regenerative Therapie der
- Bandscheiben 303
- Rhizotomie 43
- Malignompatienten 44
- „Rückenmarkstimulation, epidurale
- konventionelle“ 87
- „Rückenmarkstimulation, epidurale“.
- *Siehe* „SCS“
- Rückenmarksverletzung
- Motorkortex-Stimulation 137
- „Rückenschmerz

- axialer“ 85
- Feldstimulation“ 83
- Rückenschmerz
 - chronischer 3
- Rücken- und Beinschmerz, chronischer 294

S

- Sauerstofftherapie bei Cluster-Kopfschmerz 232
- „Schmerz
- gatsrointestinaler
 - SCS“ 96
- Schmerzbahn 7
- Schmerzen, nozizeptiver 2
- Schmerzintensitätserfassung 18
- Schmerzmatrix 15
- Schmerzmodulation 14
- „Schmerz, neuropathischer
- Entstehung 2
 - Karzinom 269
 - Prävalenz 2
 - SCS“ 89
- „Schmerz, postzosterischer
- Feldstimulation“ 83
 - PFNS“ 87
- Schmerz, strahlungsbedingter 269
- Schmerztagebuch 19
- Schmerztherapie
- Zeittafel 21
- Schmerz, tumorbedingter. *Siehe* Karzinomschmerz
- „Schmerz, vaskulopathischer
- S3-Leitlinienempfehlung“ 96
- „Schmerz, vaskopathischer
- SCS“ 92
- „Schmerz, viszeraler
- PFNS“ 87
 - SCS“ 96
- Schussverletzung 54
- „SCS
- Allodynie“ 88
 - Indikation“ 89
 - S3-Leitlinie“ 97
- Selektive Thermokoagulation nach Sweet
- Trigemineuralgie 195
- Sensibilisierung, zentrale
- Zeichen, klinische 13
- Sham-Stimulation 81
- Small-fiber-Neuropathie 291
- Spiller-Frazier'sche Methode 193
- „Stimulationsverfahren
- Leitlinienempfehlung“ 98
- Strahlenplexopathie 48
- DBS 112
 - DREZ-Läsion 49
- Stumpfschmerz 311
- SUNA 244
- SUNCT 244
- Sympathikusblockade 186
- Trigemineuralgie 189
- System, trigeminale 8

T

- „TENS
- Sham-Stimulation“ 81
- TENS
- Polyneuropathie, diabetische 81
- Thalamisches Schmerzsyndrom 305, *Siehe* Central post stroke pain
- Thalamotomie 63
- „Therapie, intrathekale 160
- Äquivalenzdosis 164
 - Komplikation 167
 - Komplikation, Hardware-bedingte 167
 - Kontraindikation 161
 - Medikamenten-bedingte Nebenwirkung 167
 - Nebenwirkung, bedienerbedingte 168
 - OP-Technik 162
 - Patientenselektion 161
 - Studienlage 166
 - Technik 160
 - Testphase 161
 - Ziconotid 166
- „Therapierefraktäre Angina pectoris
- SCS“ 94
- „Therapierefraktäre Angina pectoris“ 92
- Thermokoagulation 43
- Thermokoagulation nach Sweet
- Ergebnisse 200
 - Indikation 199
 - Technik 196
- Thermoläsion 35
- Thermorhizotomie
- Gelenkfacette 33
- „Thoraxschmerz
- Feldstimulation“ 83
- Tiefenhirnstimulation 111 *Siehe auch* DBS
- Tinel-Zeichen 12
- Toll-like-Rezeptoren 4
- Traktotomie 62
- Transkutane Nervenstimulation (TENS). *Siehe auch* TENS
- „Transkutane Nervenstimulation (TENS)“ 81
- Trigeminusneuralgie 176
- Definition 176
 - Diagnostik 178
 - Dosierungen der Pharmaka 181
 - Epidemiologie 177
 - Geschichte 180
 - Geschichte der medikamentösen Therapie 185
 - Injektionsverfahren 186
 - Neurektomie 191
 - Pathophysiologie 177
 - Therapie, historische 185
 - Therapie, medikamentöse 179
- „Trigeminusneuropathie
- Feldstimulation“ 83
- Trigeminusneuropathie 211
- Motorkortex-Stimulation 137
 - Therapie, medikamentöse 212
- Trigeminusstimulation
- Trigeminusneuropathie 212
- Tumorbedingte Schmerzen 269
- Tumorschmerz
- Prävalenz 2

V

- Varizella-Zoster-Virus (VZV) 276
- Vasodilatation 45
- Vereisung 40
- Verfahren, neuroläsionelles 33
- Voxel-basierte Morphometrie (VBM) 17

W

- Wallenberg-Syndrom 305
- „Winiwarter-Buerger-Krankheit
- SCS“ 96
- „Winiwarter-Buerger-Krankheit“ 92
- Wundrose 277, *Siehe* Neuralgie, postzosterische
- Wurzelausriss 48
- zervikaler bei DREZ-Läsion 50
- Wurzelstimulation 35

Z

- Ziconotid
- Medikamentengabe, intrathekale 166
 - Nebenwirkung 167, 168