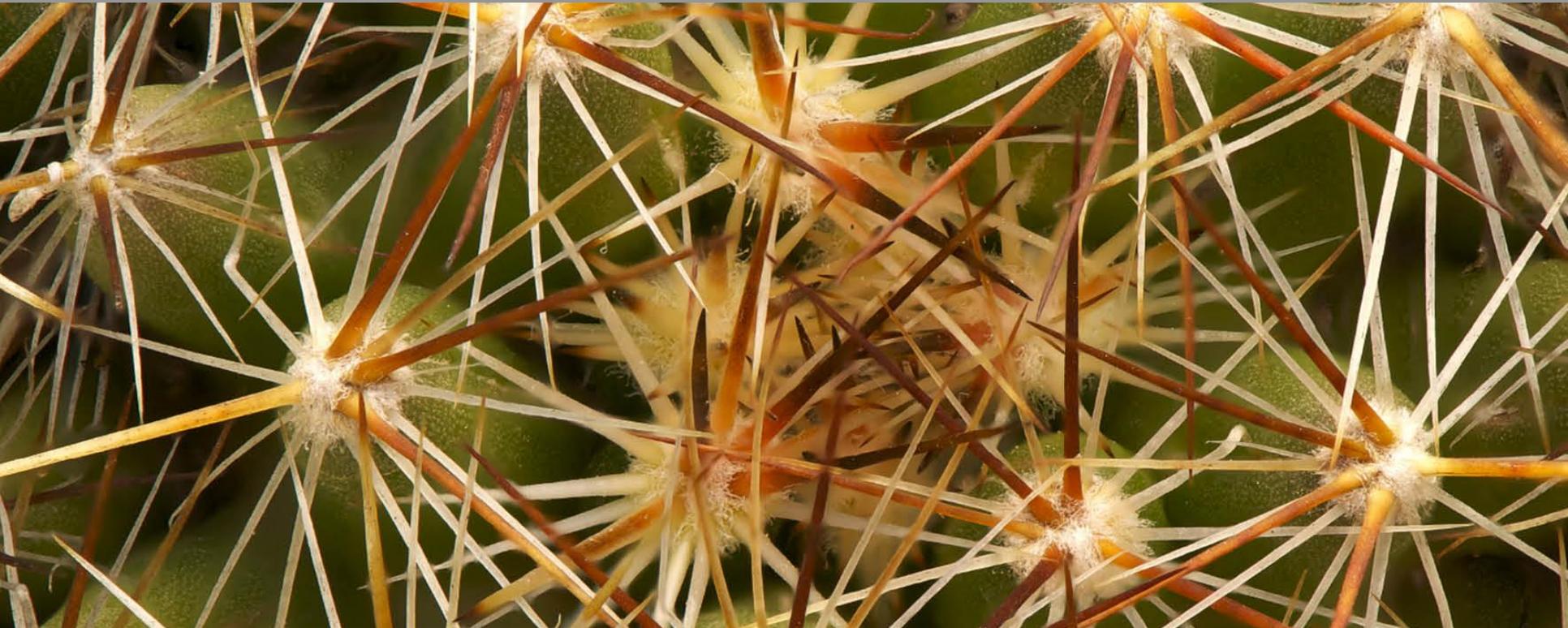


ESSENTIAL SLIDE KIT

DIAGNOSE UND THERAPIE DES NEUROPATHISCHEN SCHMERZES



Autor: Dr. med. Guido Schwegler, Aarau
Supervision: Prof. Dr. med. Matthias Sturzenegger, Bern
Letzte Aktualisierung: September 2012

Zur Verfügung gestellt durch:
Eli Lilly (Suisse) S.A.

* Dieses Essential Slide Kit wurde von einem unabhängigen Team von Neurologen erstellt und dient ausschliesslich Informationszwecken.

evidentia
Das Evidenzportal für Diagnostik
und Therapie

Vorwort

Schmerzen, insbesondere chronische Schmerzen, werden nicht nur vom Betroffenen, sondern oft auch vom behandelnden Arzt als unangenehm empfunden. Dafür gibt es mehrere Gründe: Auf der emotionalen Ebene infiziert das Quälende des Schmerzes auch den Behandelnden. Auf der nüchtern ärztlichen Ebene lässt sich der Schmerz schwer fassen und objektivieren. Auf der therapeutischen Ebene sind Misserfolge in der Behandlung chronischer Schmerzen erfahrungsgemäss häufig und ein gut funktionierendes langfristig tragfähiges Arzt-Patientenverhältnis ist eine unabdingbare Voraussetzung für eine effiziente Therapie.

Neuropathische Schmerzen sind definiert als Schmerzzustände aufgrund einer Läsion oder Fehlfunktion des peripheren oder zentralen Nervensystems oder beider zusammen. Der neuropathische Schmerz entwickelt sich typischerweise nach Abheilung des Gewebeschadens, oder sogar ohne dass ein solcher erkennbar wäre. Er hat somit seine Funktion als körpereigenes Schutz-, Warn- und Präventivsystem vor irreversiblen Schäden am und im Körper verloren. Nach osteo-artikulären Ursachen (v.a Arthrose) sind neuropathische die zweitgrösste Gruppe chronischer Schmerzen. Solche Schmerzen führen zur physischen, psychischen und sozialen Zermürbung; die Akzeptanz durch Mitmenschen ist gering. Die Therapie dieser Schmerzen ist anspruchsvoll, manchmal auch frustrierend für Arzt und Patienten.

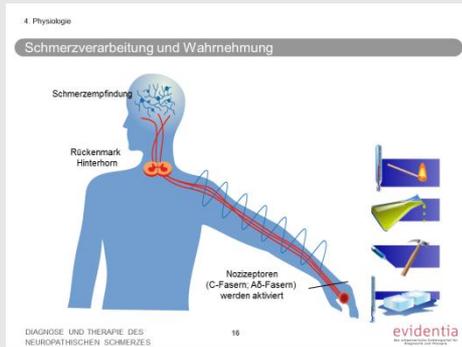
Im folgenden Vortrag soll gezeigt werden, dass neuropathische Schmerzen eine spannende aber noch nicht restlos geklärte Pathophysiologie haben und es sollen – aufbauend auf diesem pathophysiologischem Verständnis – verschiedene Therapieansätze aufgezeigt werden.

Prof. Dr. med. Matthias Sturzenegger, Bern

Inhalt

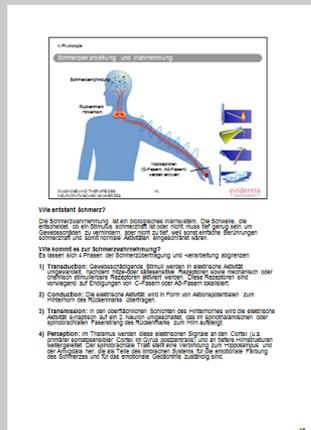
| | |
|---|------------------------|
| 1. Geschichtliche Einführung | <u>Seite 06</u> |
| 2. Definition: Schmerztypen | <u>08</u> |
| 3. Klassifikation | <u>11</u> |
| 4. Physiologie des Schmerzes | <u>17</u> |
| 5. Pathophysiologie | <u>25</u> |
| 6. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen | <u>30</u> |
| 7. Diagnose und Differentialdiagnose | <u>35</u> |
| 8. Therapie | <u>42</u> |
| 9. Prognose | <u>58</u> |
| 10. Die wichtigsten Krankheitsbilder | <u>60</u> |
| 11. Ausblick | <u>65</u> |
| 12. Referenzen | <u>68</u> |

Ansichtsoptionen des Slide Kits



Folien

Bildschirmansicht: Klicken Sie im Menü **‚Ansicht‘** auf **‚Normalansicht‘**.



Folien und Notizenseiten mit Hintergrundinformationen

Bildschirmansicht: Klicken Sie im Menü **‚Ansicht‘** auf **‚Notizenseite‘**.

Inhalt

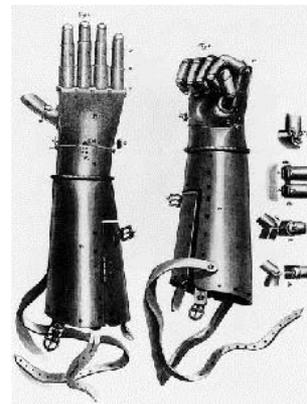
| | |
|---|-----------------|
| 1. Geschichtliche Einführung | Seite 06 |
| 2. Definition: Schmerztypen | 08 |
| 3. Klassifikation | 11 |
| 4. Physiologie des Schmerzes | 17 |
| 5. Pathophysiologie | 25 |
| 6. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen | 30 |
| 7. Diagnose und Differentialdiagnose | 35 |
| 8. Therapie | 42 |
| 9. Prognose | 58 |
| 10. Die wichtigsten Krankheitsbilder | 60 |
| 11. Ausblick | 65 |
| 12. Referenzen | 68 |

Geschichtliches



Ambroise Paré, 1510-1590
Posthumes Portrait von
William Holl (1807-1871)

- Wegbereiter der modernen Chirurgie
- Pionier in der Amputationschirurgie und Geburtshilfe
- Erstbeschreiber des Phantomschmerzes (1551)
- Zusammen mit einem kunstfertigen Schmied entwickelte er metallene bewegliche Prothesen.

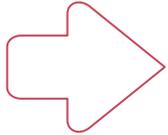


Unterarmprothese
Götz von
Berlichingens

Inhalt

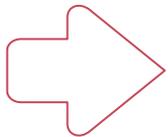
| | |
|---|-----------|
| 1. Geschichtliche Einführung | Seite 06 |
| 2. Definition: Schmerztypen | 08 |
| 3. Klassifikation | 11 |
| 4. Physiologie des Schmerzes | 17 |
| 5. Pathophysiologie | 25 |
| 6. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen | 30 |
| 7. Diagnose und Differentialdiagnose | 35 |
| 8. Therapie | 42 |
| 9. Prognose | 58 |
| 10. Die wichtigsten Krankheitsbilder | 60 |
| 11. Ausblick | 65 |
| 12. Referenzen | 68 |

Definition



Schmerz ist...

„...ein unangenehmes Sinnes- oder Gefühlserlebnis, das mit tatsächlicher oder potentieller Gewebeschädigung einhergeht oder von betroffenen Personen so beschrieben wird, als wäre eine solche Gewebeschädigung die Ursache.“ [<http://www.iasp-pain.org>]



Chronischer Schmerz ...

...ist nicht dasselbe wie lang anhaltender akuter Schmerz - denn er hat seine Warnfunktion verloren.

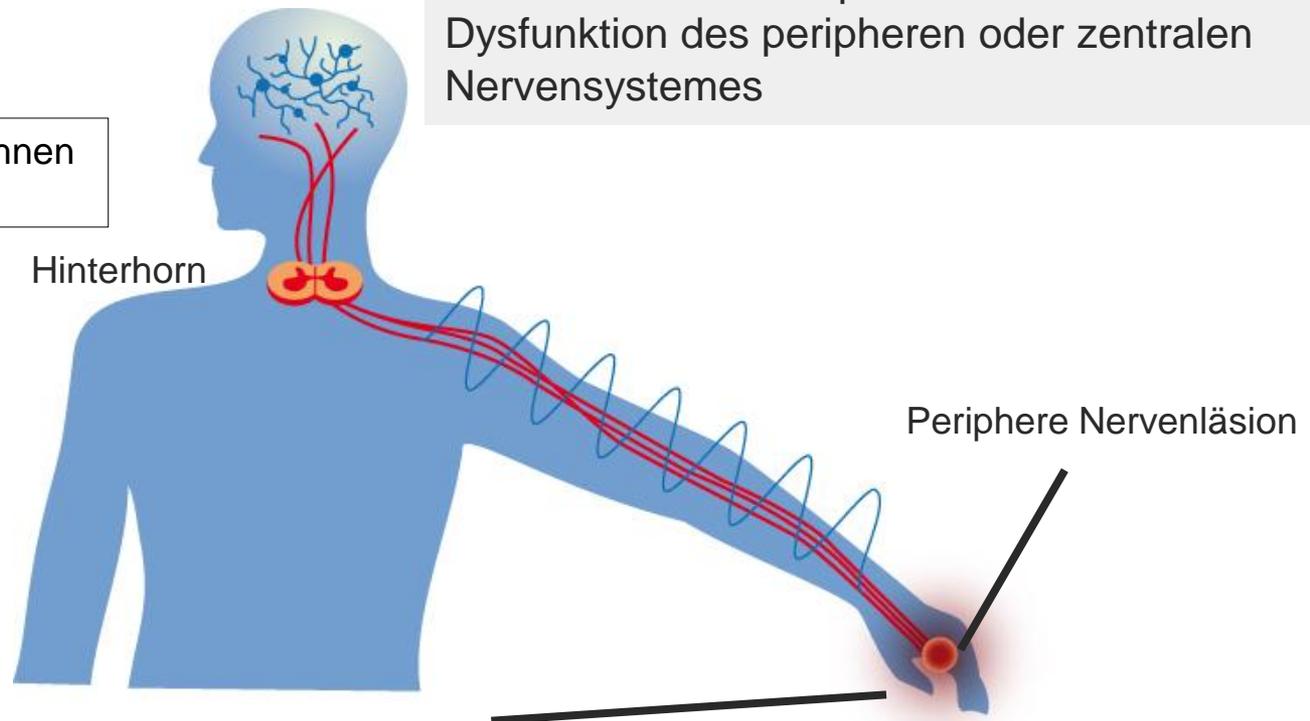
...ist ein Krankheitsprozess basierend auf multiplen Schmerzverarbeitungsmechanismen im Nervensystem.

...ist nicht mehr Symptom, sondern eine Krankheit für sich: eine Schmerzkrankheit.

Schmerzverarbeitung

Schmerz durch eine primäre Läsion oder Dysfunktion des peripheren oder zentralen Nervensystemes

Aszendierende Bahnen
im Rückenmark



- Aktionspotentiale werden ektopisch generiert
- Erregungs-Schwelle ist erniedrigt
- Verschiedene Na-Kanäle und TRPV*-Rezeptoren sind involviert.

*TRPV = Transient receptor potential vanilloid.

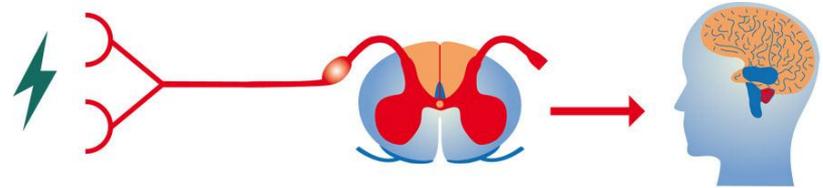
Inhalt

| | |
|---|-----------|
| 1. Geschichtliche Einführung | Seite 06 |
| 2. Definition: Schmerztypen | 08 |
| 3. Klassifikation | 11 |
| 4. Physiologie des Schmerzes | 17 |
| 5. Pathophysiologie | 25 |
| 6. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen | 30 |
| 7. Diagnose und Differentialdiagnose | 35 |
| 8. Therapie | 42 |
| 9. Prognose | 58 |
| 10. Die wichtigsten Krankheitsbilder | 60 |
| 11. Ausblick | 65 |
| 12. Referenzen | 68 |

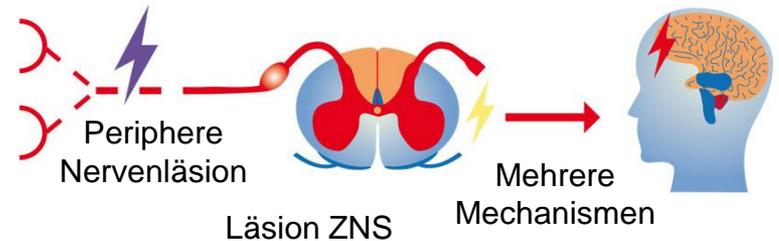
Klassifikation: Schmerztypen

1) Nozizeptiver Schmerz

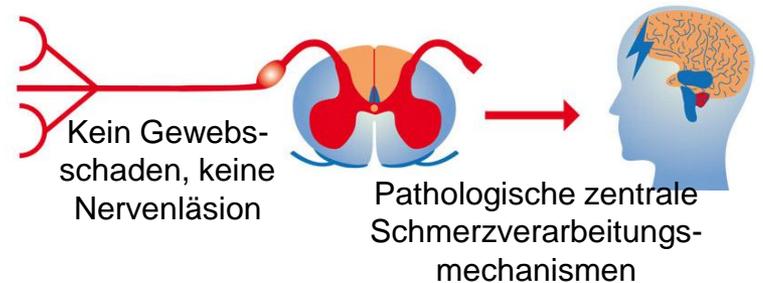
Schädigender
Stimulus
Inflammation



2) Neuropathischer Schmerz



3) Funktioneller Schmerz (nicht inflammatorisch, nicht neuropathisch)



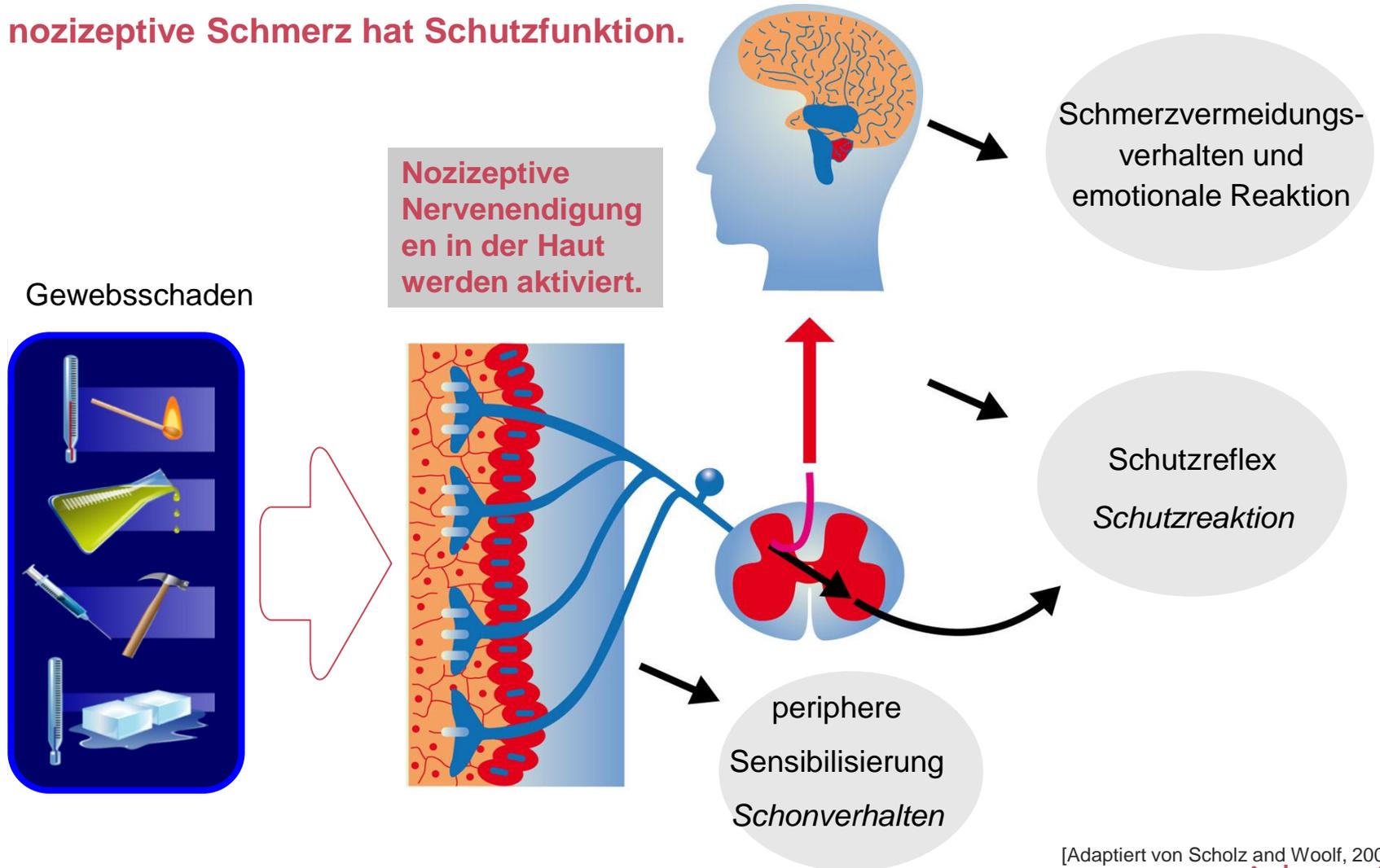
4) Kombinationsschmerz (mixed pain)

Nozizeptive (1) und neuropathische (2)
Schmerzkomponenten

[Abbildungen adaptiert von Woolf, 2004]

Nozizeptiver Schmerz

Der nozizeptive Schmerz hat Schutzfunktion.

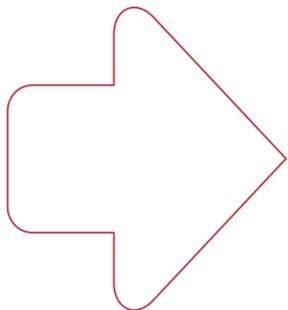


Neuropathischer Schmerz: Oft maladaptiver Schmerz

Hyperalgesie und Allodynie: Typisch, aber nicht pathognomonisch für neuropathischen Schmerz

Definition **Hyperalgesie**: Erhöhte Schmerzempfindlichkeit. Die Schmerzschwelle ist erniedrigt.

Definition **Allodynie**: Schmerz, verursacht durch einen nicht-schmerzhaften Stimulus. Modalität Temperatur / Berührung → Modalität Schmerz



Wenn die Dauer oder das Ausmass des Schmerzes, der Hyperalgesie oder der Allodynie maladaptiv geworden ist, d.h. keine primäre Schutzfunktion mehr ausübt, ist der Schmerz nicht mehr länger biologisch sinnvoll, sondern er wird vom Symptom zur Krankheit.

Nozizeptiver und neuropathischer Schmerz

| Nozizeptiver Schmerz | Neuropathischer Schmerz |
|--|---|
| Identifizierbarer Stimulus, der normalerweise einen Gewebsschaden verursacht oder Gewebsschaden selber | Oft spontan, ohne identifizierbaren Stimulus oder abgelaufener Schaden am PNS/ ZNS |
| Selbstlimitierend Wenn chronisch, dann wegen anhaltender Entzündung | Oft chronisch |
| Übermittelt durch strukturell und funktionell intaktes schmerzverarbeitendes System. | Oft mit strukturellen oder funktionellen Veränderungen des schmerzverarbeitenden Systems assoziiert |
| Beispiele: Postoperativer Schmerz, Sonnenbrand | Beispiele: Polyneuropathie (Diabetes, HIV), Trigeminusneuralgie, zentraler Post-Stroke-Schmerz |

Mixed pain

Abgrenzung verschiedener Schmerztypen

Nozizeptiver Schmerz

Gewebsschaden

- Entzündlicher Schmerz
- Frakturschmerz
- Arthritischer Gelenkschmerz
- Postop. viszeraler Schmerz

Schmerzsymptome

- Kontinuierlich
- Scharf/stechend
- Klopfend/pulsierend

Mixed Pain

- Lumbo- oder zerviko-radikuläres Syndrom
- Tumor-Schmerz
- Posttraumatischer Schmerz

Peripher

- Postherpetische Neuralgie
- Diabetische Polyneuropathie
- Posttraumatische Nervenläsion

Schmerzsymptome

- Brennend
- Kribbelnd
- Einschliessend
- Allodynie

Zentral

- Post-Stroke-Schmerz
- Myelopathie (MS, traumatisch)
- Phantomschmerz

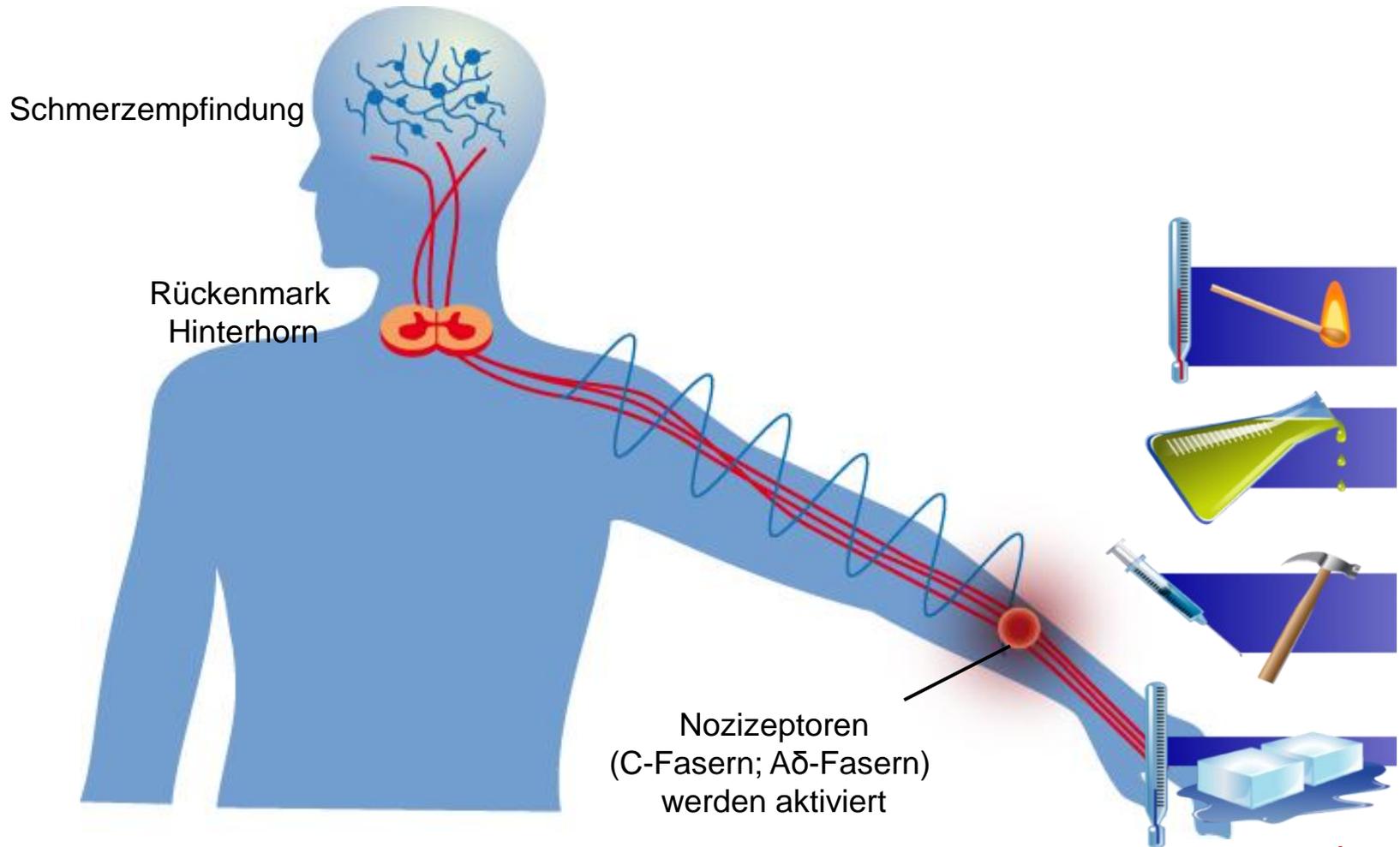
Neuropathischer Schmerz

Läsion oder Dysfunktion im Nervensystem

Inhalt

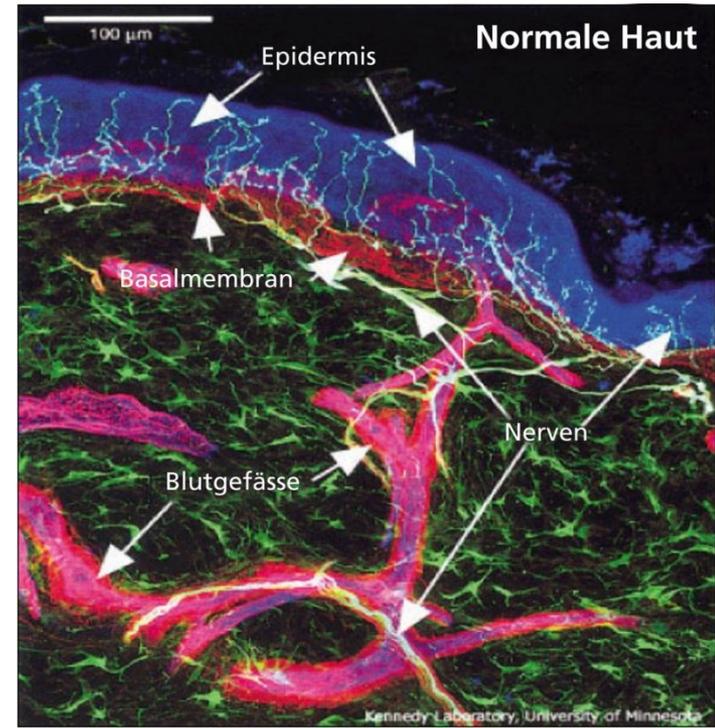
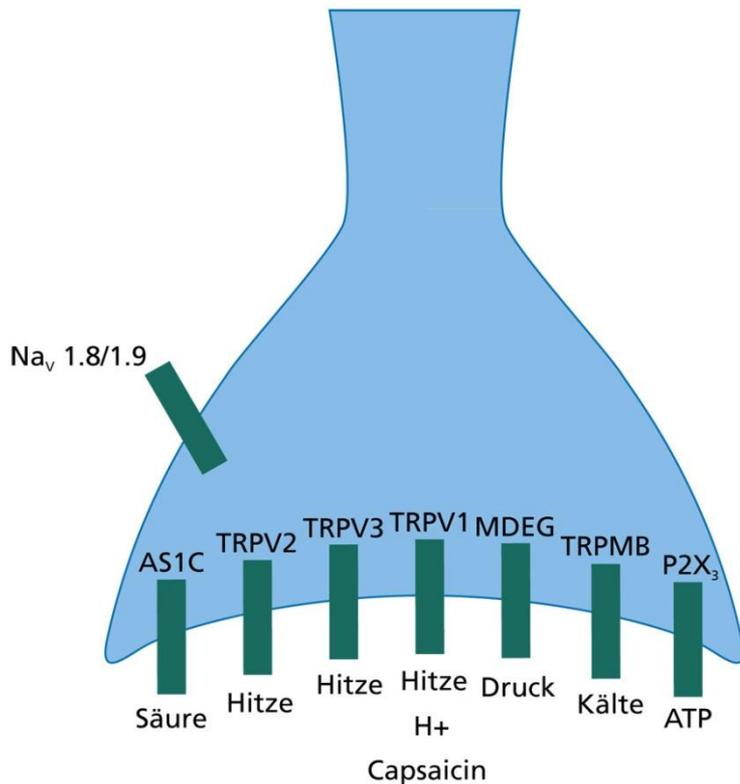
| | |
|---|-----------|
| 1. Geschichtliche Einführung | Seite 06 |
| 2. Definition: Schmerztypen | 08 |
| 3. Klassifikation | 11 |
| 4. Physiologie des Schmerzes | 17 |
| 5. Pathophysiologie | 25 |
| 6. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen | 30 |
| 7. Diagnose und Differentialdiagnose | 35 |
| 8. Therapie | 42 |
| 9. Prognose | 58 |
| 10. Die wichtigsten Krankheitsbilder | 60 |
| 11. Ausblick | 65 |
| 12. Referenzen | 68 |

Schmerzverarbeitung und Wahrnehmung



Transduction

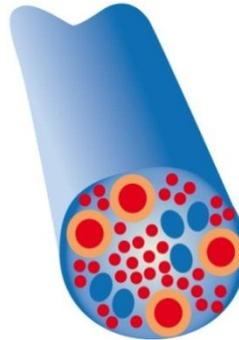
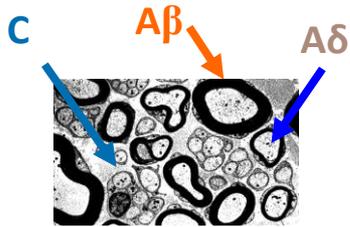
Nozizeptives peripheres Terminal



Normale menschliche Haut. Gelbe Nervenfaserbündel in der Dermis bilden den subepidermalen Nervenplexus an der Basalmembran („basement membrane“). Von dort ziehen radiär Nervenfasern in die Epidermis und gewährleisten eine homogene Abdeckung mit Rezeptoren. [Kennedy et al., 2005]

Conduction: Periphere Nervenfasern

Schnitt durch ein Nervenfaszikel (Elektronenmikroskop)



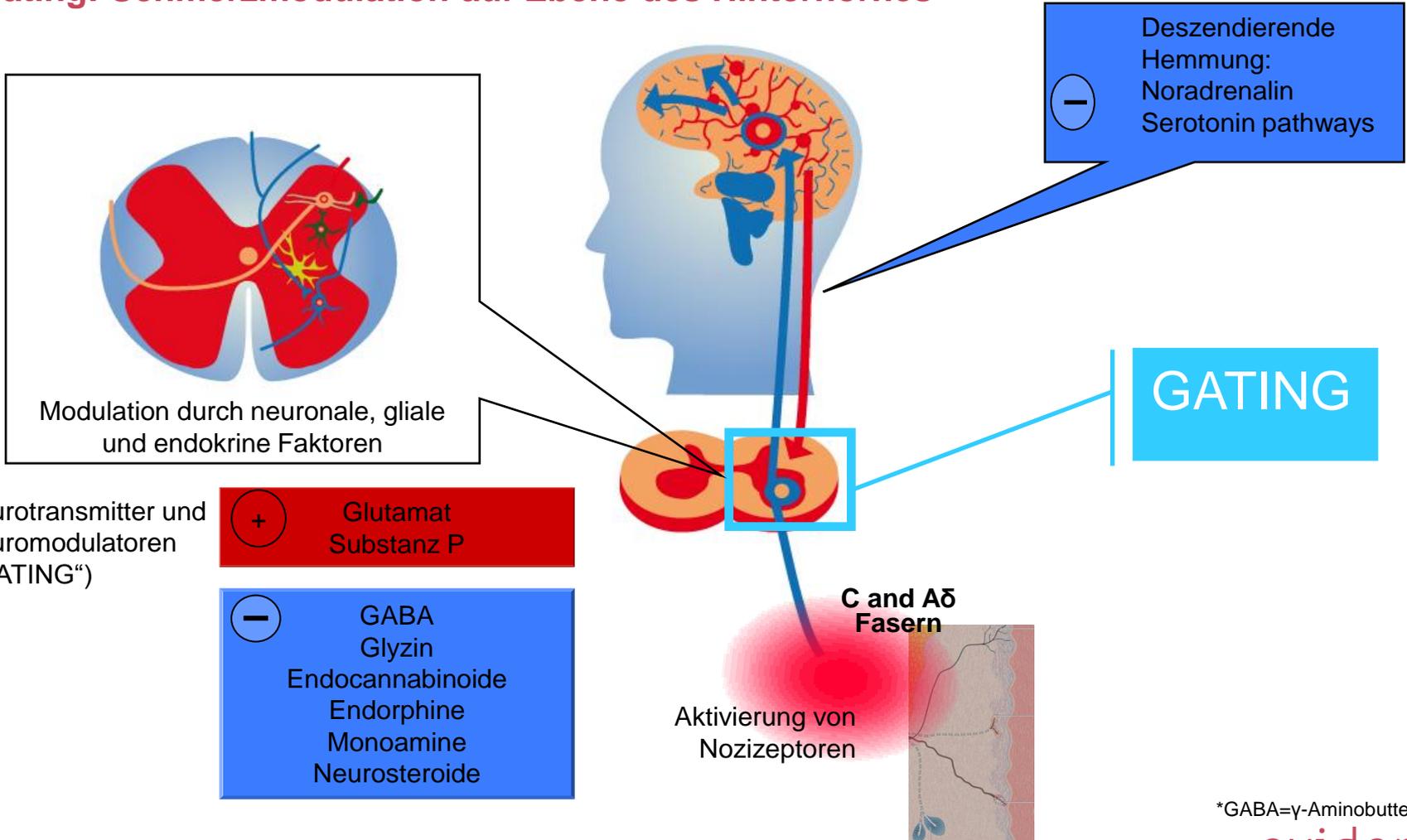
- Grosse, dickmyelinisierte A β -Fasern = "Nicht-Nozizeptoren"
 - Kleine, dünnmyelinisierte A δ -Fasern
 - Unmyelinisierte C-Fasern
- } "Nozizeptoren"

[Melzack et Wall, 1965]

| Faser-Typ | Beschaffenheit | Geschwindigkeit (m/s) | Funktion | Perzeption |
|--------------------|------------------|-----------------------|---|-------------------------------|
| A β (gross) | Dickmyelinisiert | 30–70 | Berührung Druck Vibration | Scharf Gut lokalisiert |
| A δ (small) | Dünnmyelinisiert | 5–30 | Schmerz (Nadelstich) Temperatur (Kälteschwelle) | Scharf Gut lokalisiert |
| C (small) | Unmyelinisiert | ≤ 1 | Schmerz (Temperatur, Druck, chemisch) | Dumpf Unscharf lokalisiert |

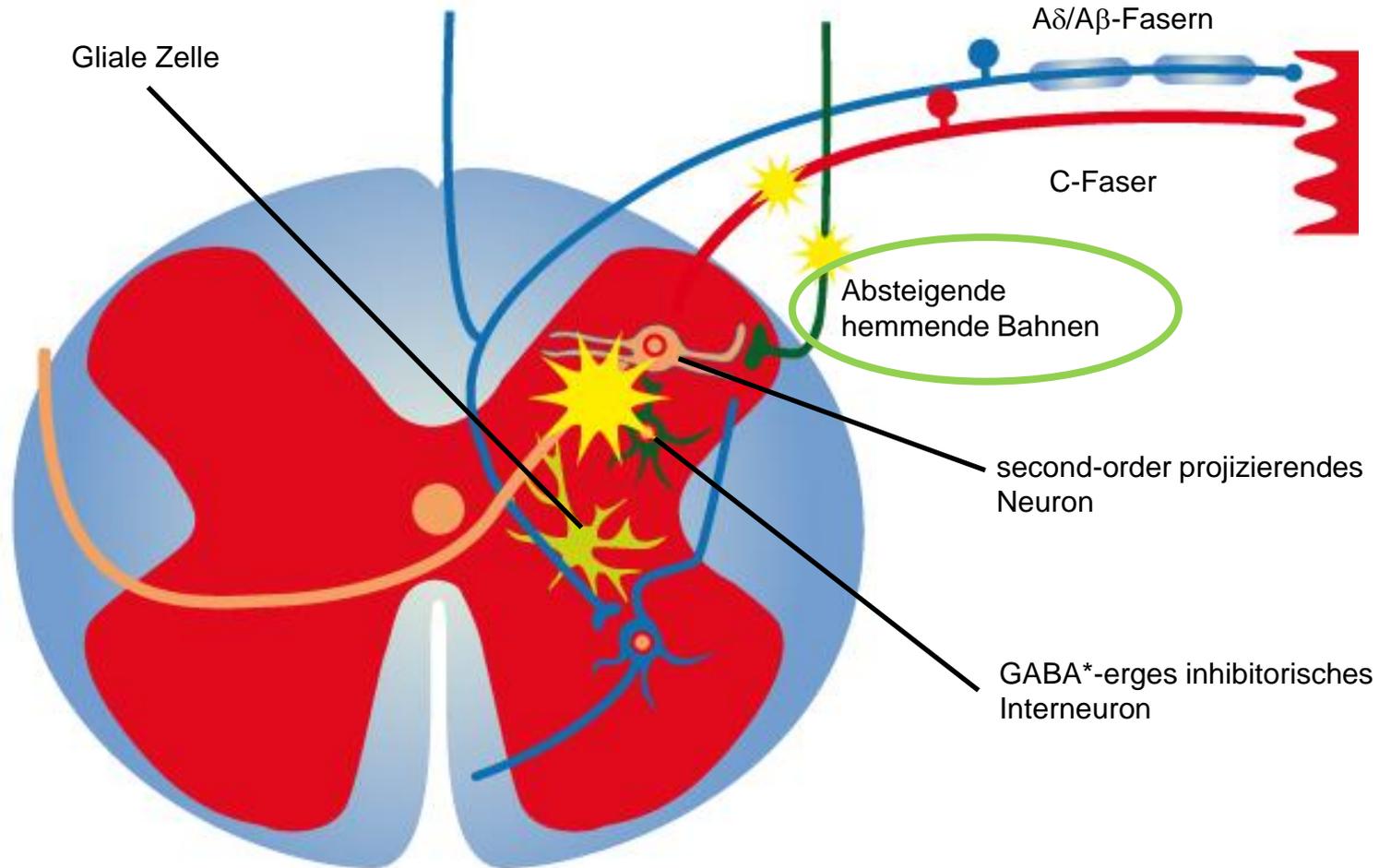
Transmission

Gating: Schmerzmodulation auf Ebene des Hinterhornes



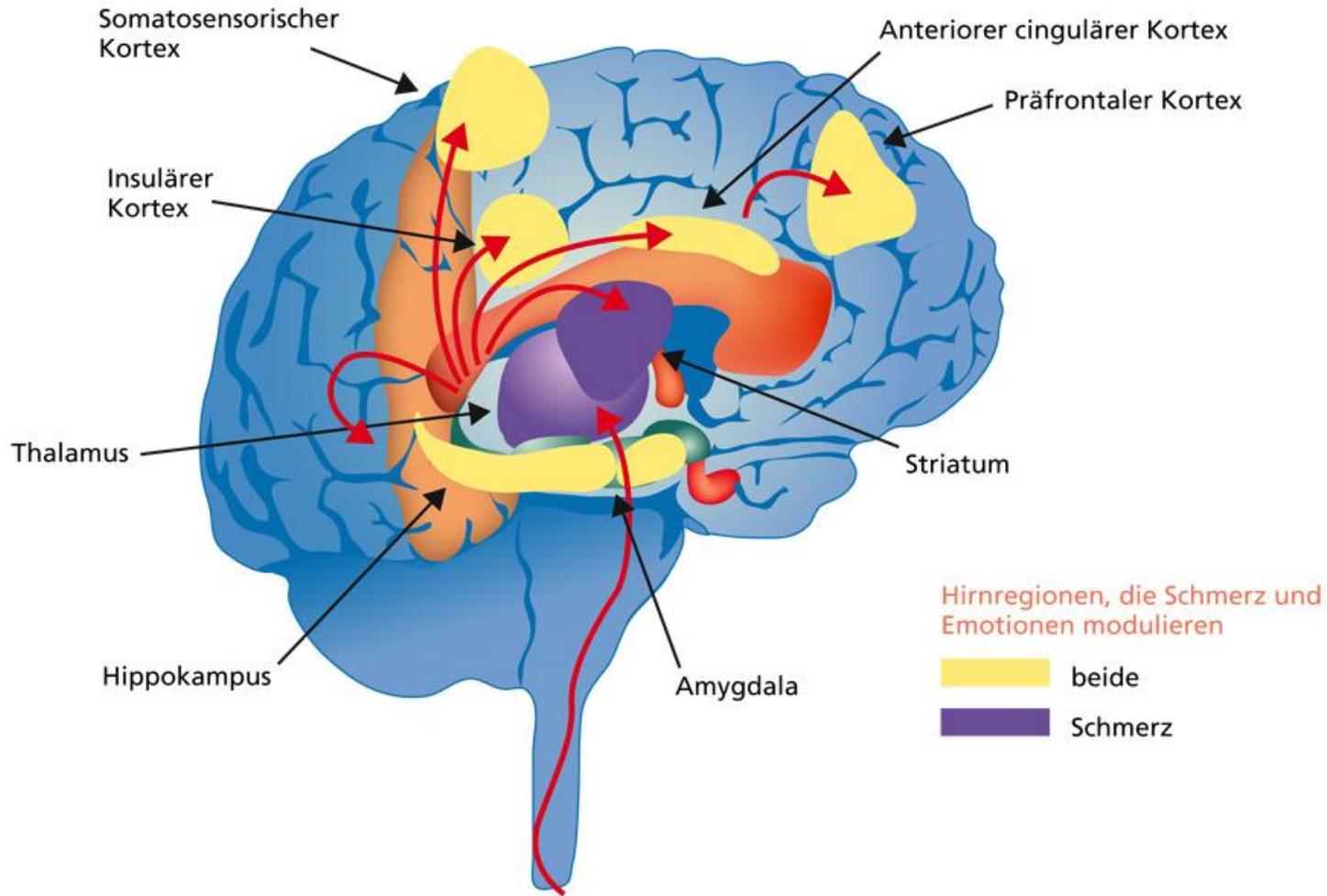
Transmission

Serotonin und Noradrenalin in der Schmerzverarbeitung



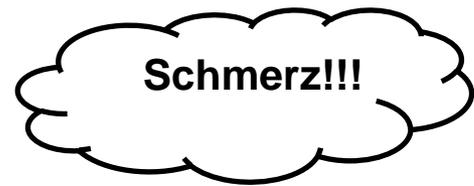
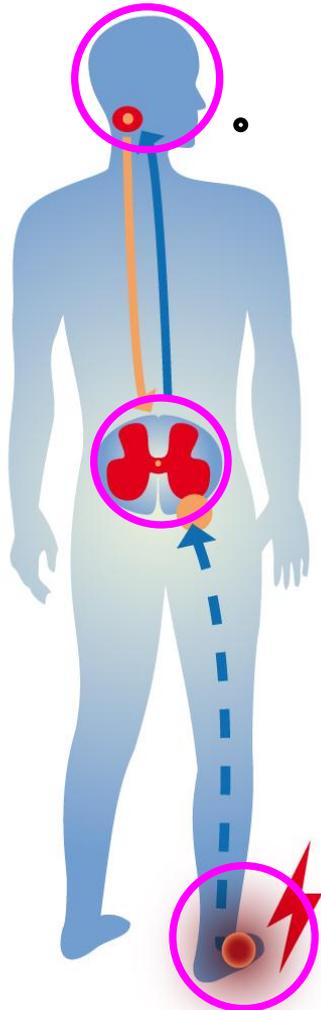
*GABA= γ -Aminobuttersäure

Perception



Nozizeption führt zu Schmerz

Das Ausmass der perzipierten Schmerzen ist abhängig von mehreren Funktionen.



Schmerzperzeption

=

Integration in rostralen Zentren

+

Integration im Hinterhorn des Rückenmarks

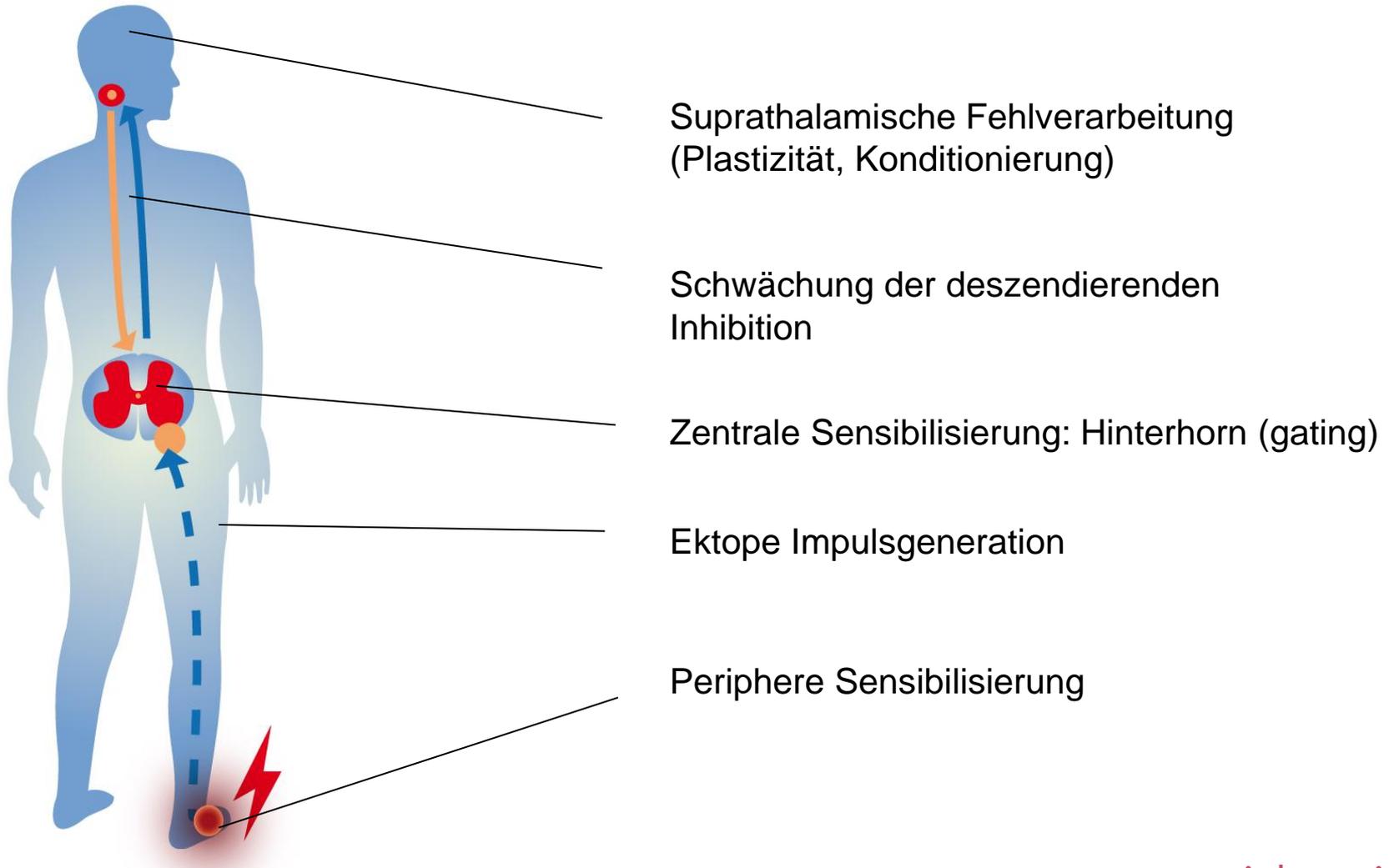
+

Input von der Peripherie

Inhalt

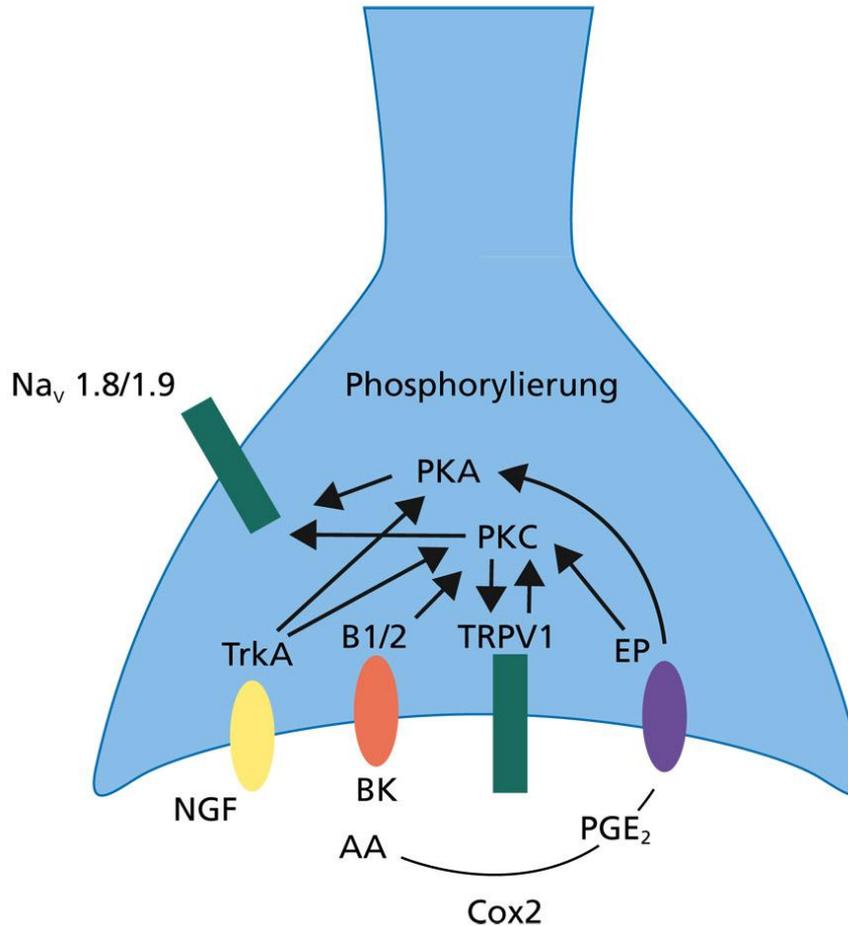
| | |
|---|-----------|
| 1. Geschichtliche Einführung | Seite 06 |
| 2. Definition: Schmerztypen | 08 |
| 3. Klassifikation | 11 |
| 4. Physiologie des Schmerzes | 17 |
| 5. Pathophysiologie | 25 |
| 6. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen | 30 |
| 7. Diagnose und Differentialdiagnose | 35 |
| 8. Therapie | 42 |
| 9. Prognose | 58 |
| 10. Die wichtigsten Krankheitsbilder | 60 |
| 11. Ausblick | 65 |
| 12. Referenzen | 68 |

Entstehung und Unterhaltung neuropathischer Schmerzen



Schmerzmechanismen

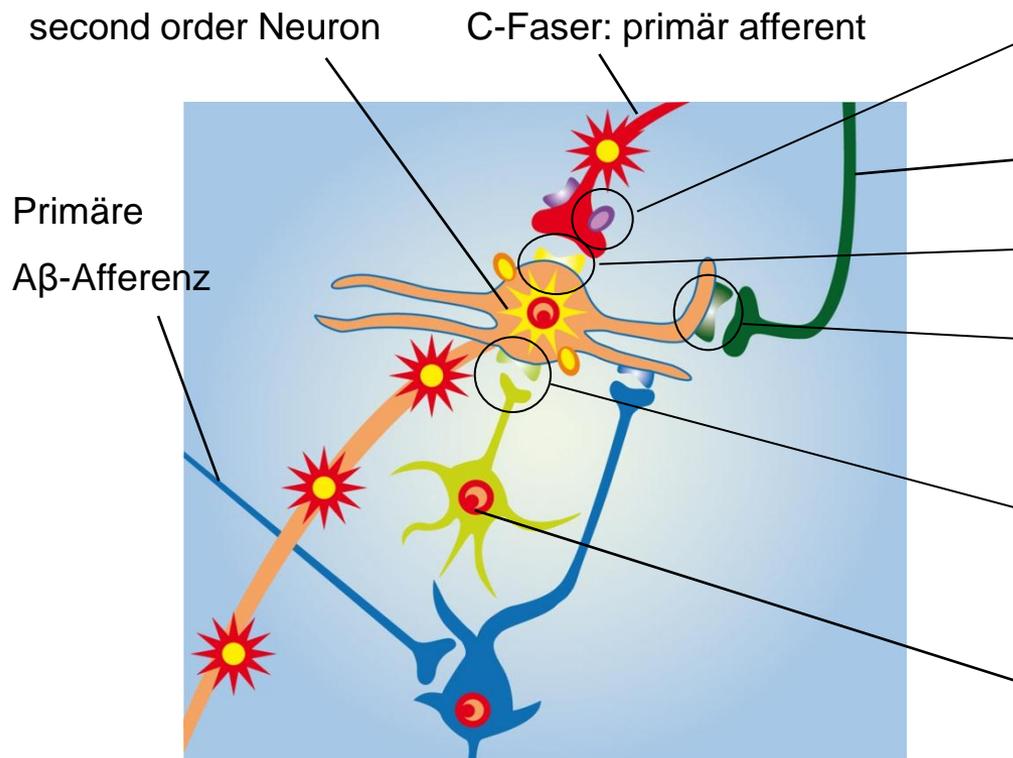
Periphere Sensibilisierung



- Nav 1.8/1.9: nozizeptorspezifische spannungsabhängige Natriumkanäle
- PKA/PKC: Proteinkinase A resp. C
- TrkA: Tyrosinkinase A
- B1/2: Bradykininrezeptor 1/2
- TRPV1: Capsaicin Rezeptor oder Vanilloid Rezeptor 1
- EP: Prostaglandin E Rezeptor
- NGF: Nerve growth factor
- BK: Bradykinin
- PGE2: Prostaglandin E2
- AA: Arachidonsäure
- Cox2: Cyclooxygenase 2

[Adaptiert nach Woolf, 2004]

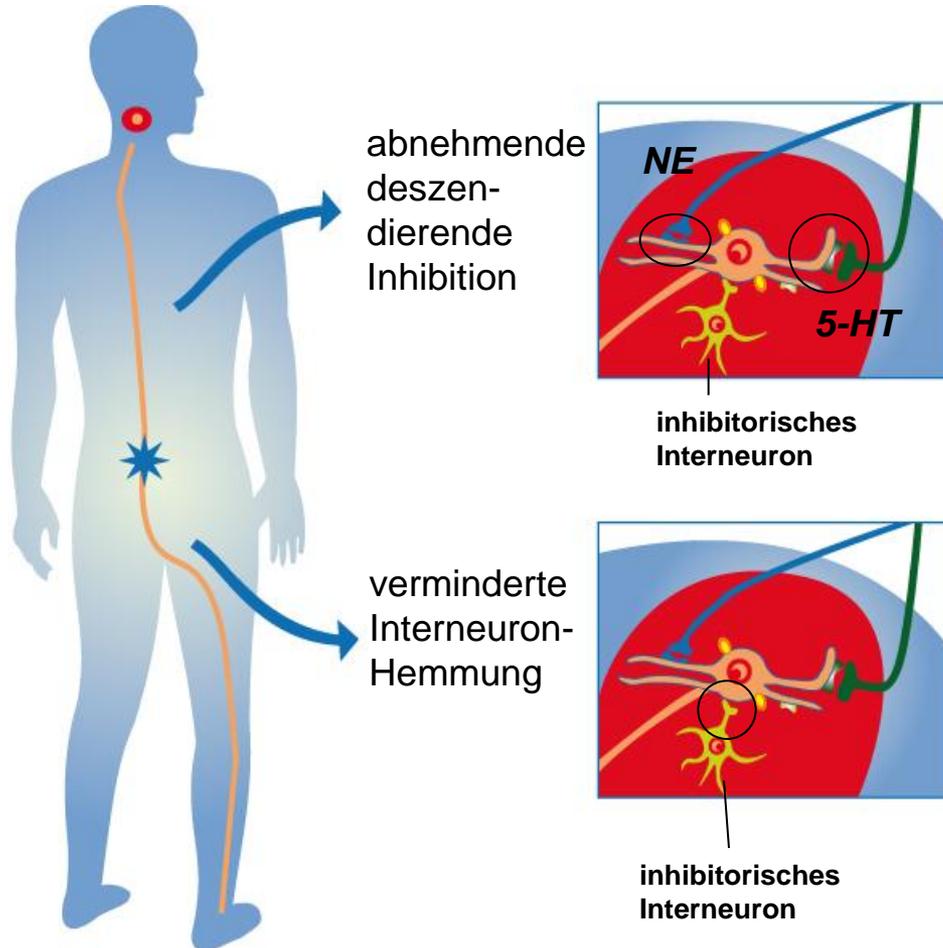
Zentrale Sensibilisierung und Ort der Wirkung einiger Pharmaka



[Quelle: Baron, 2006]

Schmerzmechanismen

Zentrale Inhibition und chronischer Schmerz



5-HT=Serotonin
NE=Noradrenalin

Inhalt

| | |
|--|-----------|
| 1. Geschichtliche Einführung | Seite 06 |
| 2. Definition: Schmerztypen | 08 |
| 3. Klassifikation | 11 |
| 4. Physiologie des Schmerzes | 17 |
| 5. Pathophysiologie | 25 |
| 6. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen | 30 |
| 7. Diagnose und Differentialdiagnose | 35 |
| 8. Therapie | 42 |
| 9. Prognose | 58 |
| 10. Die wichtigsten Krankheitsbilder | 60 |
| 11. Ausblick | 65 |
| 12. Referenzen | 68 |

Anamnese und Quantifizierung

1) Schmerzcharakter

- Stechend, brennend, elektrisierend

2) Verlauf

- Seit wann?
- Unter besonderen Umständen aufgetreten?
- Zunehmend?
- Dauerhaft?

3) Lokalisation

- Statisch?
- Wechselnd?
- Wo? (anatomisch)

4) Auslöser und Beeinflussung

- Spontanschmerzen?
- Triggerbar?
- Evozierte Schmerzen?
- Linderung durch?

5) Begleitsymptomatik

- Photophobie
- Rotes Auge,.....



6) Aktuelle und bisherige Therapien

- Analgetika
- Antidepressiva
- Nicht-medikamentöse Therapien

7) Komorbiditäten

- Depression, Angst
- Schlafstörungen
- Persönliche Anamnese

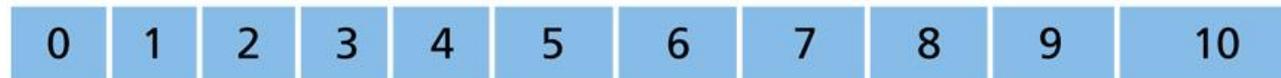
8) Soziale Aspekte

- Beruf
- Freizeit
- Partnerschaft/Familie

Anamnese und Quantifizierung

Schmerzen lassen sich nicht objektivieren.

Numerische Rating-Skala (NRS)



kein Schmerz

stärkster
vorstellbarer Schmerz

Visuelle Analog-Skala (VAS)



kein Schmerz

stärkster
vorstellbarer Schmerz

Untersuchung

Neurologische Untersuchung:

- Nachweis einer Läsion oder Dysfunktion im peripheren oder zentralen Nervensystem
- z.B. Polyneuropathie:
 - Sockenförmige Störung der Sensibilität
 - Abgeschwächter Vibrationssinn
 - Achillessehnenreflex ausgefallen
 - Evtl. plantare Hyperhidrose oder Anhidrose
 - Evtl. Atrophie der intrinsischen Fussmuskeln
 - Behaarung, Nägel, Haut
 - Schweißsekretion
 - Hautfarbe, Temperatur

Zusatzdiagnostik

Zusatzdiagnostik bei peripheren Läsionen

Elektroneurographie und Elektromyographie:

- Art der Nervenschädigung (demyelinisierend oder axonal) und Ausmass
- Lokalisation einer Nervenläsion
- **Cave: Kann bei isolierter small fiber neuropathy normal sein!**

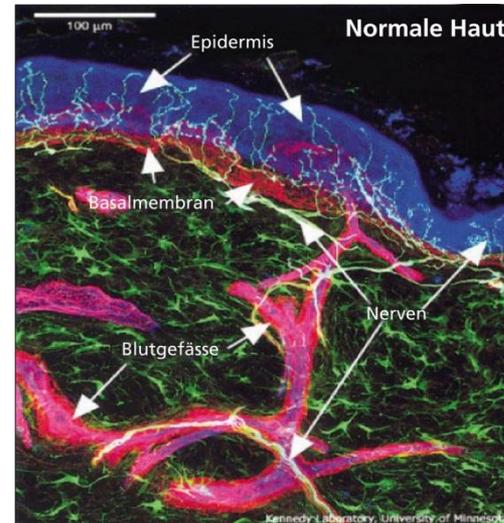
Sudomotorische Reizantwort:

- Anhidrose (Beteiligung der autonomen Fasern)? \longrightarrow

Hautstanzbiopsie:

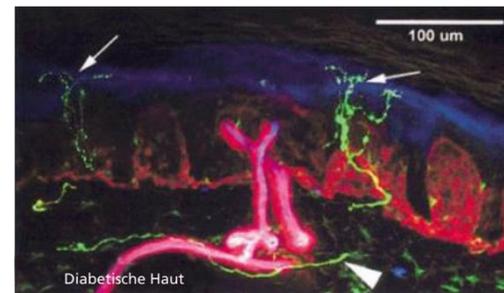
- Verminderte Hautinnervationsdichte: small fiber Neuropathie

Hautstanzbiopsie



[Quelle: Kennedy et al., 2004]

Dichte Innervation in der Epidermis gesunder Haut



[Quelle: Kennedy et al., 2004]

Deutlich verminderte Nervenfaserdichte in der Epidermis diabetischer Haut

[Sorensen et al., 2006]

Inhalt

| | |
|---|-----------|
| 1. Geschichtliche Einführung | Seite 06 |
| 2. Definition: Schmerztypen | 08 |
| 3. Klassifikation | 11 |
| 4. Physiologie des Schmerzes | 17 |
| 5. Pathophysiologie | 25 |
| 6. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen | 30 |
| 7. Diagnose und Differentialdiagnose | 35 |
| 8. Therapie | 42 |
| 9. Prognose | 58 |
| 10. Die wichtigsten Krankheitsbilder | 60 |
| 11. Ausblick | 65 |
| 12. Referenzen | 68 |

Diagnose

Neuropathischer Schmerz ist ein Symptom, keine Diagnose per se.

Neuropathische Schmerzen werden diagnostiziert aufgrund des besonderen Schmerzcharakters und des Nachweises einer Läsion oder Funktionsstörung des Nervensystems.

Die Klassifikation richtet sich nach dem zugrundeliegenden neurologischen Reiz- oder Ausfallssyndrom.

Klinisch-aetiologische Einteilung

- Periphere fokale oder multifokale Neuropathien
- Periphere, generalisierte, schmerzhaftige Neuropathien (Polyneuropathien)
- Zentrale Ursachen neuropathischer Schmerzen

Sonderstellung: Sympathisch unterhaltene Schmerzen (z.B. complex regional pain syndrom, CRPS)

Periphere fokale oder multifokale Neuropathien

Engpassyndrom (entrapment)

- Karpaltunnelsyndrom
- Tarsaltunnelsyndrom

Posttraumatische Neuropathie

- Ischiasläsion nach Hüft-TP
- Traumatische Nervendurchtrennung

Deafferenzierungsschmerz

- z.B. Phantomschmerz
- Anaesthesia dolorosa

Klassische Neuralgien

- Trigeminusneuralgie
- Glossopharyngeusneuralgie

Kompressive Radikulopathien

Infektiös

- Bannwarth-Syndrom (Borreliose: Meningopolyneuroradikulitis)
- Akuter Herpes zoster
- Postzoster-Neuralgie

Autoimmun

- Guillain-Barré-Syndrom
- Neuralgische Schulteramyotrophie
- Vaskulitis

Varia

- Plexusinfiltration durch Tumor
- Diabetische Radikuloneuritis oder Mononeuropathie
- Morton-Neurom
- Ischämische Neuropathie

Periphere, generalisierte, schmerzhafte Neuropathien (Polyneuropathien)

Metabolisch

- Diabetische distal symm. PNP
- Postgastroplastie PNP

Toxisch

- Alkoholische PNP
- Ciguatera-Intoxikation

Medikamentös

- Disulfiram (Antabus)
- Antiretrovirale Substanzen
- Cisplatin
- Taxol
- Thalidomid
- Vincristin

Autoimmun

- HIV: „Diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome DILS“
- Kryoglobulinämie

Ganglionopathien

- Paraneoplastisch (Anti-Hu pos)
- M. Sjögren

Hereditär

- M. Fabry

Amyloidose

- Erworben
- Hereditär

Zentrale Ursachen neuropathischer Schmerzen

- **Vaskulär**
 - Thalamusinfarkt
- **Entzündungen**
 - Vorwiegend bei spinalen Läsionen
 - Multiple Sklerose
 - Myeloradikulitis bei Lues, Sarkoidose, Borreliose, HIV, etc.
- **Tumore**
- **Syringomyelie**
- **Rückenmarksläsionen**
 - Traumatisch, ischämisch

Differentialdiagnose

Nozizeptiver Schmerz

- z.B. chron. Osteomyelitis mit persistierender lokaler Allodynie
- Pseudoradikuläres (spondylogenes) Syndrom

Funktionelle Schmerzen

- Insbesondere somatoformes Schmerzsyndrom

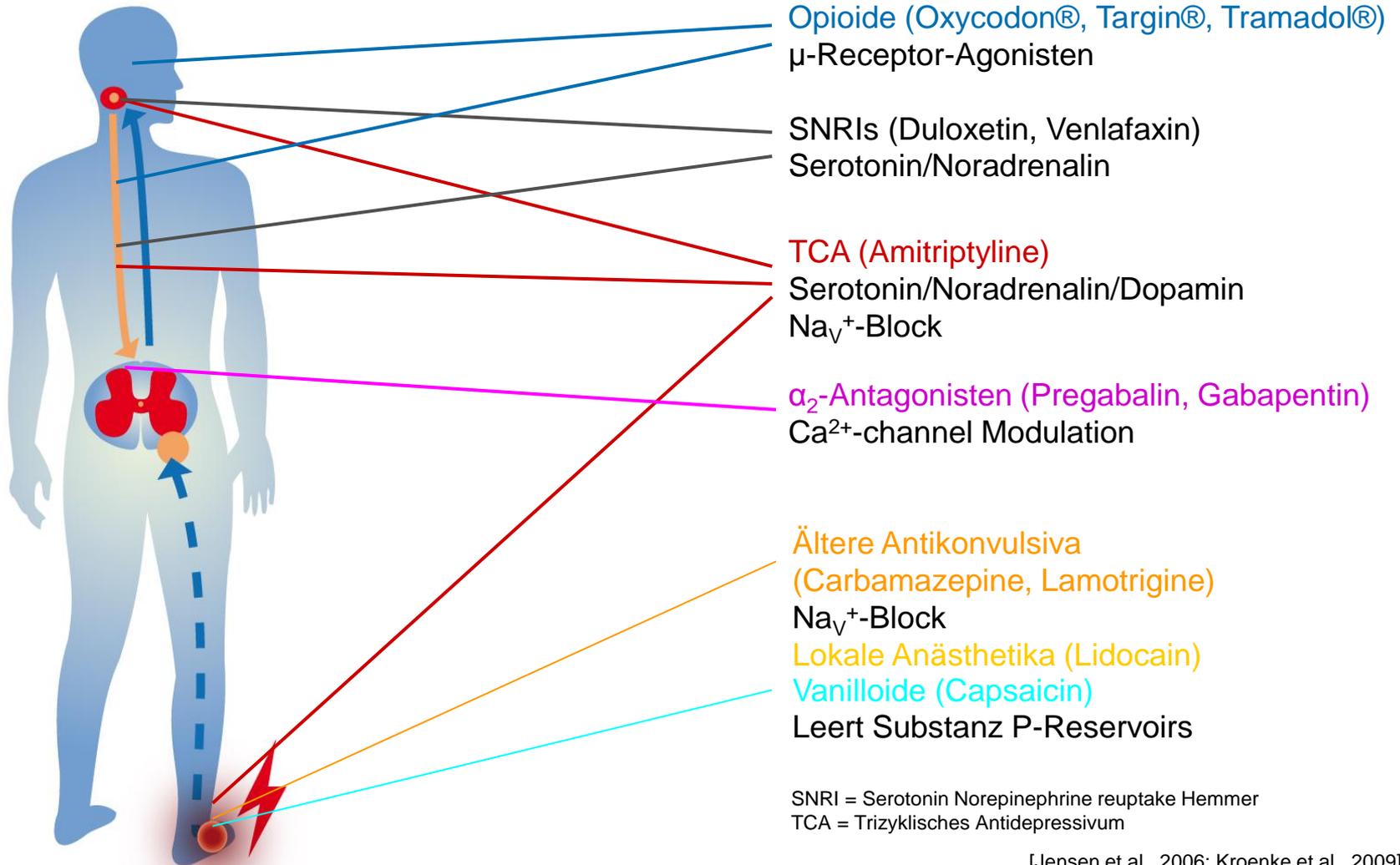
Kombinierte Schmerzen

- (nozizeptiv + neuropathisch)

Inhalt

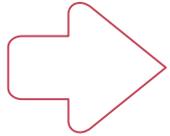
| | |
|---|-----------|
| 1. Geschichtliche Einführung | Seite 06 |
| 2. Definition: Schmerztypen | 08 |
| 3. Klassifikation | 11 |
| 4. Physiologie des Schmerzes | 17 |
| 5. Pathophysiologie | 25 |
| 6. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen | 30 |
| 7. Diagnose und Differentialdiagnose | 35 |
| 8. Therapie | 42 |
| 9. Prognose | 58 |
| 10. Die wichtigsten Krankheitsbilder | 60 |
| 11. Ausblick | 65 |
| 12. Referenzen | 68 |

Mechanismus-orientierte Therapie für neuropathische Schmerzen

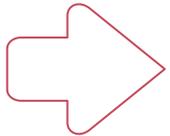


[Jensen et al., 2006; Kroenke et al., 2009]

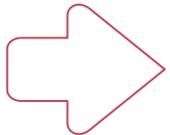
Therapie - Grundsätze



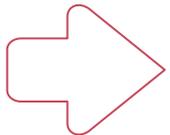
**Möglichkeiten der kurativen oder kausalen Massnahmen ausschöpfen, Immer *nach potentiellen Ursachen suchen* (siehe Folie 37, 38, 39) !!
Kausale Therapien sind immer effizienter als symptomatische!**



Medikamente (symptomatische Therapie) eintitrieren und lange genug beibehalten, auch wenn Wirkung noch ungenügend ist (mind. 2, besser 4 Wochen)



Realistische Erwartung (Schmerzfreiheit kann selten das Ziel einer symptomatischen Schmerztherapie sein; wohl aber Schmerzreduktion)



Nebenwirkungsprofile der verschiedenen Pharmaka beachten

Kausale Therapieansätze

| Ursache neuropathischer Schmerzen | Kausale Therapie |
|--|---|
| Engpasssyndrom <ul style="list-style-type: none"> • Karpaltunnelsyndrom | Neurolyse z.B. Chirurgische Spaltung des Retinaculums |
| Wurzelkompression | Mikrochirurgische Dekompression Periradikuläre Infiltration |
| Herpes zoster | Acyclovir in der Frühphase |
| Bannwart-Syndrom (Borrelien-Polyradiculoneuritis) | Antibiotika (Rocephin oder Doxycyclin) |
| Trigeminusneuralgie | Dekompression nach Janetta Glycerolinjektion retroganglionär |
| Diabetische Polyneuropathie | Optimale Blutzuckereinstellung |
| M. Fabry | Enzymersatztherapie |
| Multiple Sklerose | Verlaufsmodifizierende Therapie früh beginnen |
| Poststroke Pain | Thrombolyse, optimale Akuttherapie und Prophylaxe |

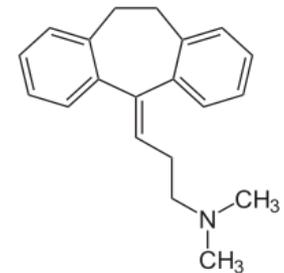
Symptomatische Therapie: Medikamente/1

Trizyklische Antidepressiva (TCA)

- **Amitryptilin** (Saroten®, Tryptizol®)
- **Clomipramin** (Anafranil®)
- **Desipramin, Nortryptilin** (vorwiegend NA-reuptake-Hemmer)
- Wirkungsweise:

Wiederaufnahme von Noradrenalin (NA) und Serotonin (5-HT) aus dem synaptischen Spalt vermindert → höhere Konzentration von NA und 5-HT im ZNS. Fazilitiert die deszendierende Inhibition.

- Wirksam: postzosterische Neuralgie, diabetische PNP, poststroke Schmerz u.v.a.m.. TCA können bei fast allen neuropathischen Schmerztypen eingesetzt werden.
- Amitryptilin: Zieldosis 50 bis 75 mg/d. Einmaldosis spätabends. Beginn mit 10 mg, langsam auftitrieren.
- **Nebenwirkung: leider oft limitierend!** Mundtrockenheit (anticholinerg), Sedation, orthostatische Dysregulation, Harnverhalt, Hang-over, Glaukom, AV-Block (Cave bei älteren Patienten, EKG-Kontrolle).



Symptomatische Therapie: Medikamente/2

Selektive duale Serotonin- und Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer (SNRI)

- **Duloxetin** (Cymbalta®), **Venlafaxin** (Efexor®)

- Wirkungsweise:

Ähnlich wie TCA. Weniger NW, da fehlende rezeptorblockierende Wirkung

| Duloxetin | Venlafaxin |
|--|--|
| Wirksam: diabetische PNP (1,4,5), Fibromyalgiesyndrom (2,4), chronische Lumbago (6). | Wirksam: diabetische PNP (3), schmerzhafte PNP, Postmastektomie-Syndrom |
| Dosis: Beginn mit 30 mg, Zieldosis 60 mg (120 mg) | Dosis: Beginn 37.5 mg. Zieldosis 75-225 mg/d. Morgens geben, wirkt antriebssteigernd |
| NW: Harnverhalt, Inappetenz, Nausea, Obstipation, Mundtrockenheit, Schwitzen | NW: Nausea, Schlafstörungen, Unruhe |

[(1) Wernicke et al., 2006; (2) Choy et al., 2009; (3) Rowbotham et al., 2004; (4) Sultan 2008; (5) Sun 2012; (6) Skljarevski 2010]

Symptomatische Therapie: Medikamente/3

Antikonvulsiva vom Na-Kanal-Typ

- Membranstabilisierend, Unterdrückung ektopter Impulse, zusätzlich GABA-erge Wirkung und antiglutaminerge Effekte an NMDA-, AMPA- und Kainat-Rezeptoren.

Carbamazepin, Oxcarbazepin

- 1. Wahl bei Trigeminusneuralgie. Ansonsten kaum mehr zu empfehlen bei neuropathischen Schmerzen aufgrund der dürftigen Studienlage.
- Bei schwersten Exazerbationen einer Trigeminusneuralgie, Schnellaufsättigung mit Phenytoin erwägen (15 mg/kg über 4 h)

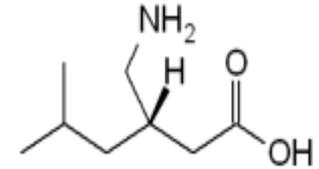
Lamotrigin

- Kontroverse Studienlage: wirkt bei diabetischer PNP nur marginal und nur in der hohen Dosierung von 400 mg/d [Vinik et al., 2007].
- Wirksam als Add on zu Carbamazepin bei Trigeminusneuralgie
- Wirksam als Monotherapie bei postischämischen zentralen Schmerzsyndromen u. bei neuropathischen Schmerzen infolge einer kompletten o. inkompletten spinalen Läsion zeigen [Finnerup et al., 2002]
- Dosis: Zieldosis 200-400 mg (evtl. Serumspiegel). Beginn mit 25 mg, wöchentlich steigern. Bei zu schneller Aufdosierung erhöhte Gefahr allergischer Nebenwirkungen.
- NW: sehr gut tolerabel. Keine Müdigkeit.

Symptomatische Therapie: Medikamente/4

Gabapentin (Neurontin®), Pregabalin (Lyrica®)

- Lyrica ist in vitro und in vivo wahrscheinlich wirksamer als Gabapentin.
- Wirkungsweise:



Pregabalin bindet selektiv an die präsynaptischen $\alpha 2\delta$ -Untereinheiten spannungsabhängiger Kalziumkanäle und reduziert bei neuronalen Übererregungszuständen den Kalziumeinstrom in die Neurone. Die Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter wie z.B. Substanz P oder Glutamat wird vermindert.

- Wirksam: gute Studienlage für diabetische PNP, postzosterische Neuralgie, Schmerzen nach Rückenmarksläsionen und Fibromyalgie.
- Dosis: Beginn 75 mg abends. Tag 2: 2 x 75 mg. Innert 3-7 Tagen auf 2 x 150 mg aufdosieren. Evtl. Dosissteigerung bis 2 x 300 mg.
- Nebenwirkungen: Schwindel, Benommenheit, Schläfrigkeit, periphere Oedeme. Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz.

Symptomatische Therapie: Medikamente/5

Opioide (WHO-Klasse II und III)

- **Tramadol** (0.1) (Tramal ret®), **Morphin** (1.0) (MST coninus®), **Oxycodon** (1-1.5) (Oxycontin®), **Fentanyl** (80-100) (Durogesic®), **Buprenorphin** (40-50) (Transtec®)
- Neu: Targin®: Retardpräparat mit **Oxycodon und Naloxon**: Naloxon als Opiatrezeptorantagonist wirkt per os fast nur im Darm (Bioverfügbarkeit <3%) und verhindert deshalb die Obstipation ohne den analgetischen Effekt von Oxycodon zu antagonisieren.
- Wichtig: langwirksame, resp. retardierte Formulierungen verwenden
- Wirkungsweise:
Analgetischer Effekt durch Bindung an μ -Rezeptoren im ZNS. Auch bei neuropathischen Schmerzen gut wirksam. Einzelne Vergleichsstudien mit Tricyclica ergeben eine ähnliche Wirksamkeit [Raja et al., 2002]
- Wirksam bei fast allen Formen neuropathischer Schmerzen
- Nebenwirkungen sind limitierend, insbesondere das Suchtpotential.
- Cave Atemdepression



angeritzter Schlafmohn
[Istockphoto]



Schlafmohn
[Istockphoto]

Symptomatische Therapie: Medikamentenkombinationen

- Da die einzelnen Substanzen nur einen Teileffekt erzielen und deren oft limitierende Nebenwirkungen dosisabhängig sind, ist es naheliegend, verschiedene Medikamentengruppen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zu kombinieren. Durch tiefere Dosen können damit die Nebenwirkungen eher gering gehalten werden bei additiver Wirkung auf den Schmerz.
- In Studien wurde dieses Konzept bisher als effizient nachgewiesen für die schmerzhafte diabetische Polyneuropathie und die postherpetische Neuralgie (PHN) und zwar für die Kombination von:
 - Gabapentin (1800 mg /die) und Morphin (34 mg/ die) [Gilron 2005]
 - Gabapentin (1800 mg /die) und Nortriptylin (50 mg /die) [Gilron 2009]
 - Aber es bieten sich auch andere Kombinationen an:
 - Opiate & TCA
 - Antiepileptika & TCA
 - Antiepileptika & Opiate & TCA

Symptomatische Therapie - Topische Anwendung/1

Capsaicin (Extract aus rotem Pfeffer)

- Peripherer Wirkmechanismus: Vanilloid-Rezeptor Antagonist (TRPV-1), Substanz P-Speicher werden entleert, axonaler Substanz P-Transport- und Speicherung blockiert. Reversibler Funktionsausfall der Nozizeptoren.
- Initial brennender Schmerz durch anfängliche Reizung der C-Fasern. **Trick:** Vor ersten Applikationen Lokalanästhetikum (EMLA) auftragen. **Nicht vergessen:** Handschuhe mitverschreiben zur Salbenapplikation. Kontakt mit Schleimhäuten vermeiden.
- Als 0.075%ige Salbe 4 x täglich: Dauer 4-6 Wochen
- Wirksam bei postzosterischer Neuralgie und beim Postmastektomiesyndrom, wahrscheinlich auch bei diabetischer Neuropathie (hier kontroverse Studienlage)



[Istockphoto]



[Istockphoto]

Symptomatische Therapie: Topische Anwendung/2

Lidocain (EMLA®, Neurodol tissugel®)

- Wirkungsweise:
Unspezifische Blockade der Na-Kanäle
- Wirksam bei postzosterischer Neuralgie, in mehreren Studien nachgewiesen
- Nebenwirkungen: lokale Hautreaktionen, Blasen
- Ist auf jeden Fall einen Versuch wert, bei lokalisierter Allodynie/Hyperalgesie



Symptomatische Therapie: Topische Anwendung/3

TENS (transkutane elektrische Nervenstimulation)

- Über Hautelektroden Applikation von geringen Strommengen → soll afferenten Input im Rückenmark modulieren; bzw. den afferenten (nozizeptiven) Input in den peripheren Nervenfasern blockieren.
- Wirksamkeit wird in Studien kontrovers beurteilt. Versuch insbesondere bei fokalen Nervenläsionen durchaus lohnenswert.
- Elektroden nicht auf Allodynie-Arealen anbringen.

Symptomatische Therapie - Interventionelle Verfahren/1

Sympathikolytische Interventionen

Sympathisch unterhaltene Schmerzen (SMP) lassen sich durch sympathikolytische Interventionen positiv beeinflussen.

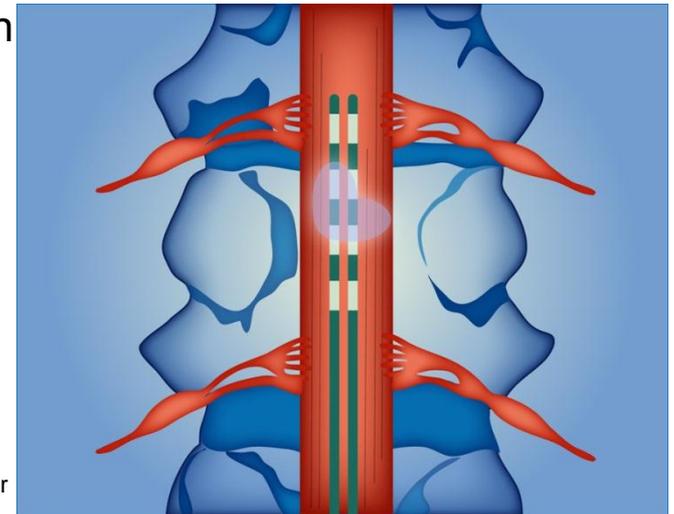
Sprechen die Schmerzen nicht auf eine lege artis vorgenommene **Sympathikolyse** an, ist es ein sympathikusunabhängiger Schmerz (SIP).

| Bezeichnung | Verfahren | Wirkort |
|---|--|--|
| Grenzstrangblockade | Injektion von LA an den sympathischen Grenzstrang | Prä- und postganglionäre Blockade sympathischer Efferenzen |
| Intravenöse regionale Sympathikolyse | Injektion von Guanethidin in eine ausgewickelte und dann gestaute Extremität | Ausschliesslich postganglionäre Blockade |
| Ganglionäre lokale Opioidanalgesie (GLOA) | Injektion von niedrig dosierten Opioiden an den sympathischen Grenzstrang | Unbekannt Keine efferente Blockade |

Symptomatische Therapie: Interventionelle Verfahren/2

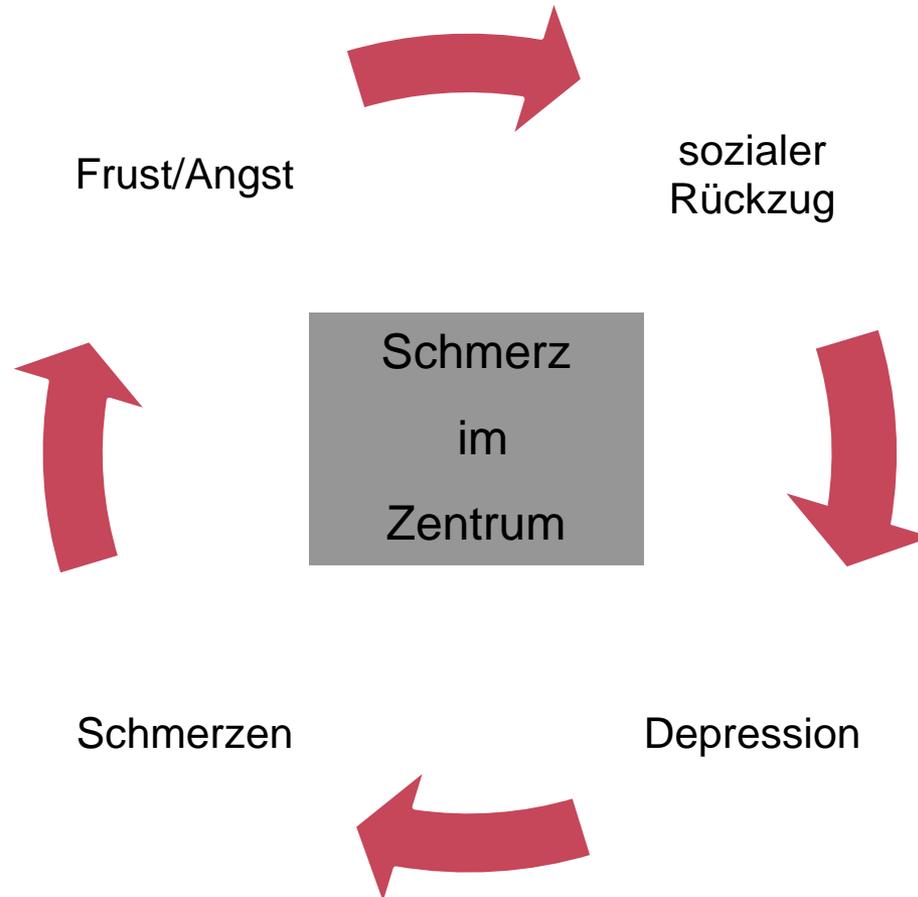
Epidurale Rückenmarksstimulation (SpinalCordStimulation)

- Elektroden im Epiduralraum → elektrische Stimulation der Hinterstränge → Parästhesien im Schmerzareal (Gegenirritation)
- Mechanismus der Schmerzreduktion unbekannt
- Komplikationsrate: 20-50%, meist nicht schwerwiegend
- Therapieeskalation bei Postdiskektomie-Syndrom [Kumar et al., 2008]
- meistens: ultima ratio



[adaptiert nach Medtronic, Inc.]

Therapie - Psychotherapie



Inhalt

| | |
|---|-----------|
| 1. Geschichtliche Einführung | Seite 06 |
| 2. Definition: Schmerztypen | 08 |
| 3. Klassifikation | 11 |
| 4. Physiologie des Schmerzes | 17 |
| 5. Pathophysiologie | 25 |
| 6. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen | 30 |
| 7. Diagnose und Differentialdiagnose | 35 |
| 8. Therapie | 42 |
| 9. Prognose | 58 |
| 10. Die wichtigsten Krankheitsbilder | 60 |
| 11. Ausblick | 65 |
| 12. Referenzen | 68 |

Prognose

Aktuelle symptomatische Therapien mit bescheidener Wirksamkeit

- In den Studien mit Pregabalin und Duloxetin
 - 1 von 4 Patienten (nur 25 %!) spricht auf die Therapie gut an, d.h. 50% Schmerzreduktion
[Finnerup et al., 2005]
 - Im klinischen Alltag kann mit einer optimalen medikamentösen Therapie nur 30-40% der Patienten mit einer Schmerzreduktion von >40-50% geholfen werden. [Backonja et al., 2006]
- Somit ist die Prognose von chronischen neuropathischen Schmerzen nicht besonders günstig.
- **Ausnahmen:** Trigeminusneuralgie, Postzosterneuralgie: Den meisten Patienten kann gut geholfen werden.

Inhalt

| | |
|---|-----------|
| 1. Geschichtliche Einführung | Seite 06 |
| 2. Definition | 08 |
| 3. Klassifikation | 11 |
| 4. Physiologie des Schmerzes | 17 |
| 5. Pathophysiologie | 25 |
| 6. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen | 30 |
| 7. Diagnose und Differentialdiagnose | 35 |
| 8. Therapie | 42 |
| 9. Prognose | 58 |
| 10. Die wichtigsten Krankheitsbilder | 60 |
| 11. Ausblick | 65 |
| 12. Referenzen | 68 |

Wichtige Krankheitsbilder

Trigeminusneuralgie

Klinik

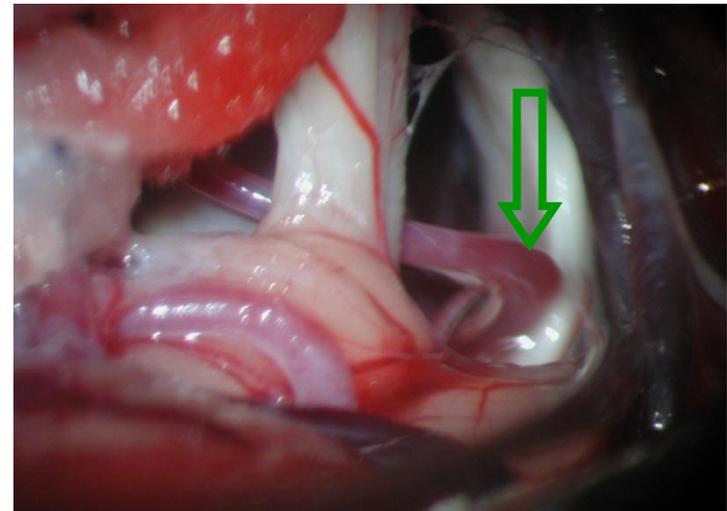
Tic douloureux (V3>V2/V1), oft getriggert durch Kauen, Sprechen, Niesen etc.

Therapie

- 1° Carbamazepin
- 2° Oxcarbazepin
- 3° Lamotrigin, Gabapentin, Baclofen
- 4° Kombination
- Non-responder: Invasiv: mikrovaskuläre Dekompression, Glycerolinjektion, Thermoablation

Aetiologie

- meistens Gefäß-Nervenkonflikt an der Wurzeleintrittszone → segmentale Demyelinisierung → ephaptische Impulsgeneration (Hypothese!)
- Ausnahme: Multiple Sklerose



Operationssitus zur Verfügung gestellt von PD Dr. med. J. Fandino, KS Aarau

Wichtige Krankheitsbilder

Schmerzhafte diabetische Polyneuropathie

Facts

- Prävalenz 7% in den USA bei Patienten mit Diabetes mellitus
- Häufigste neurologische Komplikation: diabetische Neuropathie
- Häufigste PNP in den industrialisierten Ländern
- Korrelation: Dauer und Ausmass der Hyperglykämie mit PNP
- Prävention der diabetischen PNP durch verbesserte Diabeteseinstellung nachgewiesen [The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993]
- C-Fasern als erste betroffen
- Schmerz oft initiales Symptom
- Neuropathischer Schmerz oft abends akzentuiert
- Restless legs?

Wichtige Krankheitsbilder

Schmerzhafte diabetische Polyneuropathie

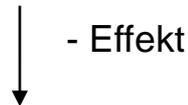
Symptomatische Therapien

Wichtigste Therapiemassnahme (kausal): optimale Glykämiekontrolle

Physikalische Massnahmen individuell versuchen:

- Warme Socken, warme oder kalte Fussbäder
- Massage mit Lotionen
- L-Dopa oder Dopaminagonisten bei RLS

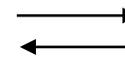
1. Pregabalin oder Gabapentin



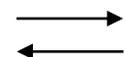
2. Duloxetine oder Venlafaxine (SNRI)



3. Opioide



fehlende Kontraindikationen



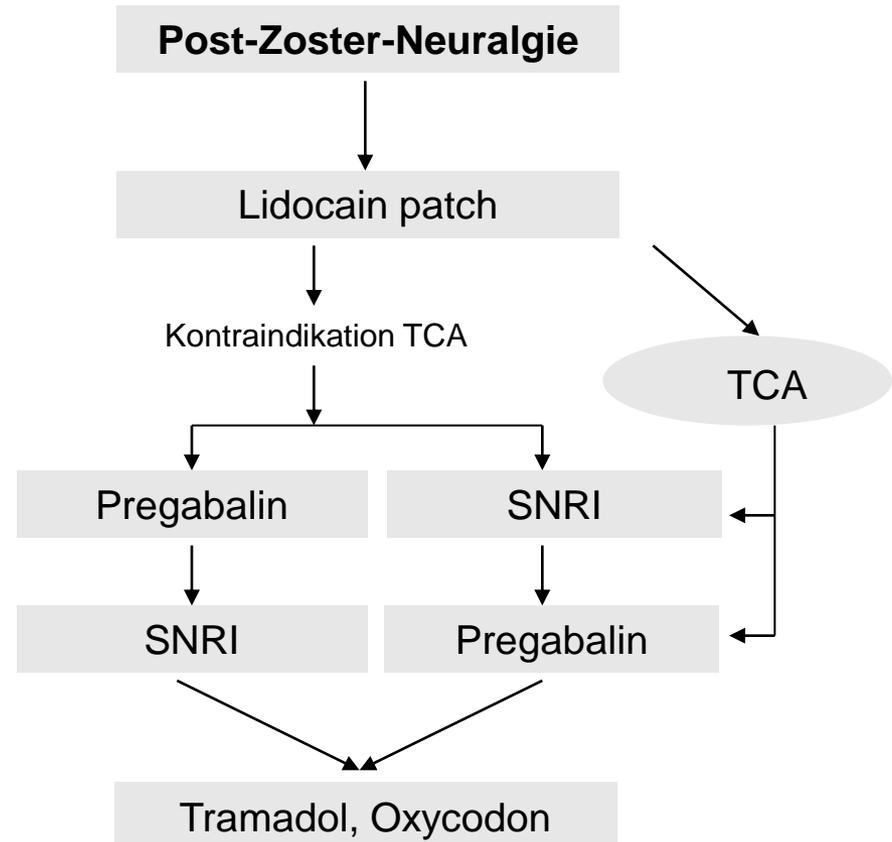
Trizyklische AD

- Amitryptiline
- Nortryptine

Wichtigste Krankheitsbilder

Postzoster-Neuralgie

- Oft ältere Patienten betroffen
- Typisch: Allodynie
- Frühe Therapie mit Virostatika (<72 h) kann wahrscheinlich das Risiko von Postzosterneuralgie vermindern
- Prognose meist gut: spontan remittierend innert Monaten



TCA= trizyklische Antidepressiva; SNRI= Duloxetine oder Venlafaxin

Inhalt

| | |
|---|-----------|
| 1. Geschichtliche Einführung | Seite 06 |
| 2. Definition: Schmerztypen | 08 |
| 3. Klassifikation | 11 |
| 4. Physiologie des Schmerzes | 17 |
| 5. Pathophysiologie | 25 |
| 6. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen | 30 |
| 7. Diagnose und Differentialdiagnose | 35 |
| 8. Therapie | 42 |
| 9. Prognose | 58 |
| 10. Die wichtigsten Krankheitsbilder | 60 |
| 11. Ausblick | 65 |
| 12. Referenzen | 68 |

Möglichkeiten der Verbesserung in der Therapie neuropathischer Schmerzen

1. **Prävention verbessern (z.B. gute Diabeteseinstellung)**
2. **Neue medikamentöse Ansatzpunkte (z.B. Na-Kanal Nav1.7)**
3. **Bessere Typisierung der Schmerzen, Mechanismus-basierende Therapie** [Scholz et al., 2009]

Ausblick

Laufende randomisierte, kontrollierte Studien bei neuropathischen Schmerzen mit Substanzen mit neuen Aktionsmechanismen

| Wirkstoff | Pharmaindustrie | Ziel/Mechanismus | Wirkstoff |
|-------------|-----------------|--|-------------|
| Tezampanel | TorreyPines | AMPA/Kainate-Rezeptor | Tezampanel |
| RGH-896 | Forest Labs | NR2B (Subtyp eines NMDA-Rezeptors) | RGH-896 |
| IP 751 | Indevus | CB1r (Cannabinoid1-Rezeptor) | IP 751 |
| KDS2000 | Kadmus | Cannabinoid-Rezeptor | KDS2000 |
| NGD8243 | Neurogen | TRPV1 (Transient receptor potential cation channel, subfamily V, 1) | NGD8243 |
| GRC-6211 | Glenmark | TRPV1 | GRC-6211 |
| Ralфинamide | Newron | Nav/MAOI (Nav=spannungsabhängiger Na-Kanal) | Ralфинamide |
| Retigabine | Valeant | KCNQ2/3 (spannungsabhängiger Kalium-Kanal-Subtyp) | Retigabine |

Inhalt

| | |
|---|-----------|
| 1. Geschichtliche Einführung | Seite 06 |
| 2. Definition: Schmerztypen | 08 |
| 3. Klassifikation | 11 |
| 4. Physiologie des Schmerzes | 17 |
| 5. Pathophysiologie | 25 |
| 6. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen | 30 |
| 7. Diagnose und Differentialdiagnose | 35 |
| 8. Therapie | 42 |
| 9. Prognose | 58 |
| 10. Die wichtigsten Krankheitsbilder | 60 |
| 11. Ausblick | 65 |
| 12. Referenzen | 68 |

Referenzen/1

- Apkarian AV et al. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005;9(4):463–84
- Basbaum AI et al. The perception of pain. In: Kandel et al. eds. *Principles of Neural Science* 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill;2000:473–77
- Backonja M et al. Rational multidrug therapy in the treatment of neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep* 2006;10:34-38
- Backonja M and Woolf CJ. Future directions in neuropathic pain therapy: closing the translational loop. *The Oncologist* 2010;15(suppl 2):24-29
- Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain--a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol* 2006;2(2):95-106
- Baron R et al. Therapie neuropathischer Schmerzen. In: *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Hrsg H.C. Diener, N. Putzki. 4th ed. Thieme Verlag, Stuttgart New York; 2008:630-639
- Baron R et al. 5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open-label, non-inferiority two-stage RCT study. *Curr Med Res Opin* 2009;25(7):1663-76
- Chong MS and Bajwa ZH. Diagnosis and treatment of neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2003;25(55):S4–S11.
- Choy EH et al. Safety and tolerability of duloxetine in the treatment of patients with fibromyalgia: pooled analysis of data from five clinical trials. *Clin Rheumatol* 2009;28(9):1035-44
- EFNS GUIDELINES. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. N. Attal et al. *European Journal of Neurology* 2010, 17: 1113–1123
- Finnerup NB et al. Lamotrigine in spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. *Pain*. 2002;96(3):375-83
- Finnerup NB et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005;118:289-305
- Finnerup NB et al. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *PAIN* 150 (2010) 573–581
- Freyenhagen R et al. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005;115:254-63
- Gilron J. et al. Morphine, Gabapentin, or Their Combination for Neuropathic Pain *N Engl J Med* 2005; 352:1324

Referenzen/2

Gilron J et al. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet* 2009; 374: 1252–61

Kennedy WR et al. Opportunities afforded by the study of unmyelinated nerves in skin and other organs. *Muscle Nerve* 2004;29(6):756-67

Kroenke K et al. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews. *Gen Hosp Psychiatry* 2009;31(3):206-19

Kumar K et al. 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* 2008;63(4):762-770

Jensen TS et al. New perspectives on the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Diabetes Vasc Dis Res* 2006;3(2):108-19

Melzack R et Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965;150(3699):971–79

Miranda C et al. Novel pathogenic mechanisms of congenital insensitivity to pain with anhidrosis genetic disorder unveiled by functional analysis of neurotrophic tyrosine receptor kinase type 1/nerve growth factor receptor mutations. *J Biol Chem* 2002;277:6455-62

Raja NS et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2002;59:1015-1021

Rowbotham MC et al. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004;110:697-706

Sandkühler J. Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia. *Physiol Rev* 2009;89:707-58

Scholz J and Woolf CJ. Can we conquer pain? *Nat Neurosci* 2002;5 Suppl:1062-67

Scholz J et al. A novel tool for the assessment of pain: validation in low back pain. *PLoS Med* 2009;6:e1000047

Schweinhart P et al. Imaging pain in patients: is it meaningful? *Curr Opin Neurology* 2006;19(4):392–400

Referenzen/3

Siddall PJ et al. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. *Neurology* 2006;67(10):1792-1800

Sorensen L et al. The relationship among pain, sensory loss, and small nerve fibers in diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(4):883-87

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.

Skljarevski V et al. Efficacy and Safety of Duloxetine in Patients With Chronic Low Back Pain . *Spine* 2010;35:E578 –E585.

Sultan A et al. Duloxetine for painful diabetic neuropathy and fibromyalgia pain: systematic review of randomised trials. *BMC Neurology* 2008, 8:29.

Sun P et al. Dosing Pattern Comparison Between Duloxetine and Pregabalin among Patients with Diabetic Peripheral Neuropathic Pain. *Pain Practice* 2012 Feb 15, [Epub ahead of print].

Toth C. Substitution of gabapentin therapy with pregabalin therapy in neuropathic pain due to peripheral neuropathy. *Pain med* 2010;11:456-65

Vinik AI et al. Lamotrigine for treatment of pain associated with diabetic neuropathy: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Pain* 2007;128:169-179

Watson CP et al. A randomized vehicle-controlled trial of topical capsaicin in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin Ther* 1993;15(3):510-26

Wernicke JF et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006;67(5):1411-20

Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med* 2004;140:441-451