

C. Schumann<sup>1</sup>, S. Ries<sup>1</sup>

# Schmerztherapie in der Orthopädie und Unfallchirurgie – die neuropathische Schmerzkomponente nicht vergessen

## *Pain therapy in orthopedic patients – the challenge of neuropathic pain*

**Zusammenfassung:** Neuropathische Schmerzen stellen eine diagnostische und therapeutische Herausforderung dar. Ätiologisch von nozizeptiven Schmerzen abzugrenzen sind sie klinisch durch ihren Charakter – brennend, kribbelnd, elektrisierend – charakterisiert. Klassische NSAR sind bei diesen Schmerzkrankheiten nur unzureichend wirksam. Zur Therapie sollten gemäß den Leitlinien Antikonvulsiva, Antidepressiva, Opioide und MOR-NRI Anwendung finden. Die schmerztherapeutische Wirkung der Antidepressiva basiert auf der Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung einiger dieser Substanzen. Reine Serotonin-Wiederaufnahmehemmer sind schmerztherapeutisch nicht wirksam. Moderne dual wirksame Substanzen wie Duloxetin und Venlafaxin kommen zum Einsatz. Wegen potenzieller Nebenwirkung sollten Trizyklika wie z.B. Amitriptylin nur bei jüngeren Patienten und in niedrigen Dosen zur Anwendung kommen. Als Antikonvulsiva werden Gabapentin und Pregabalin empfohlen. Opioide sind wirksam und können bei Patienten mit „Mixed Pain“ sinnvoll sein. Auch in der Behandlung akuter neuropathischer Schmerzen ist der Einsatz hochpotenter Opioide sinnvoll. Tapentadol als Vertreter der MOR-NRI ist durch das duale Wirkprinzip der Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung und der Wirkung am  $\mu$ -Rezeptor pathophysiologisch und klinisch geeignet. Das Erkennen neuropathischer Schmerzen ermöglicht eine pathophysiologisch sinnvolle und klinisch erfolgreiche Therapie.

**Schlüsselwörter:** Neuropathische Schmerzen, Antikonvulsiva, Antidepressiva, MOR-NRI, Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung

### Zitierweise

Schumann C, Ries S. Schmerztherapie in der Orthopädie und Unfallchirurgie – die neuropathische Schmerzkomponente nicht vergessen. OUP 2014; 12: 572–575 DOI 10.3238/oup.2014.0572–0575

**Summary:** Neuropathic pain represents a diagnostic and therapeutic challenge. Separated by etiology from nociceptor pain, it is characterized by the character of pain sensation: burning, tingling, electrifying. Commonly used NSAR are of little use in the treatment of these pain syndromes. Guidelines suggest the use of antidepressants, anticonvulsants, opioids and MOR-NRI. Pain suppression of antidepressants is based on Noradrenalin reuptake inhibition. Selective Serotonin reuptake inhibitors are of little use. Modern Serotonin/Noradrenalin reuptake inhibitors like Duloxetine and Venlafaxin are used. Due to negative side effects tricyclic antidepressants should only be used in younger patients at low doses. Gabapentin and pregabalin are the anticonvulsants used in pain treatment. Opioid analgetics can be used in “mixed pain” syndromes. Potent opioids are useful in the treatment of acute neuropathic pain. Tapentadol representing a MOR-NRI analgesic is characterized by a dual mode of action. Noradrenalin reuptake inhibition an opioid receptor activation results in a pathophysiologically and clinically useful approach. Identification of neuropathic pain results in a pathophysiologically oriented and clinically successful therapy.

**Keywords:** neuropathic pain, anticonvulsants, antidepressants, MOR-NRI, Noradrenalin reuptake inhibition

### Citation

Schumann C, Ries S. Pain therapy in orthopedic patients – the challenge of neuropathic pain. OUP 2014; 12: 572–575 DOI 10.3238/oup.2014.0572–0575

<sup>1</sup> Neuro-Centrum Odenwald, Groß-Umstadt

Neuropathische Schmerzen stellen aus schmerztherapeutischer Sicht häufig eine Herausforderung dar. Sie sind aber für die Betroffenen sehr belastend, gehen häufig mit höheren Werten auf den Schmerzskalen einher und können nachts akzentuiert sein [1]. Hierdurch kann der Schlaf ungünstig beeinflusst werden, welches wieder negative Auswirkungen auf den Schmerz zeigt [2]. Die Entstehung neuropathischer Schmerzen unterscheidet sich deutlich von den ätiologischen Prozessen nozizeptiver Schmerzen.

Von Bedeutung ist die periphere Sensibilisierung. Hierbei kommt es zu einer Aktivierung sog. schlafender Nozizeptoren, dies geschieht insbesondere unter Entzündungsbedingungen. Die abnorme Erregbarkeit geschädigter Neurone führt über pathologische Spontanaktivitäten zu schmerzhaften Missempfindungen wie Brennen und Dysästhesien. Durch die Schädigung kommt es zu einer Überexpression von Natriumkanälen, welches zu einer ektopten Impulsgenerierung führt. Ferner kommt es im Rahmen der zentralen Sensibilisierung zu einer Aktivierung des Ca-Einstroms sowie zu einer erhöhten Aktivität der NMDA-Rezeptoren. Letztlich kommt es zu einer Steigerung der Erregbarkeit des Hinterhorns und hierdurch zu einer Vergrößerung der Rezeptiven Felder. Als 4. wichtiger Mechanismus ist die Disinhibition der Nozizeptoren anzuführen. Es kommt also zur Herabsetzung der körpereigenen Schmerzhemmung.

Bereits über die Anamnese, die Erhebung der Schmerzcharakteristik und des Schmerzverlaufs kann meist ein typischer Befund erhoben werden, der auf eine neuropathische Schmerzkomponente hinweist. Häufig werden sensible Reizerscheinungen wie Brennen, Kribbeln, Wärmegefühl oder elektrifizierende Missempfindungen geschildert. Die Betroffenen berichteten oft über eine nächtliche Zunahme der Schmerzen. Als diagnostisches Werkzeug hat sich ein Fragebogen, der painDETECT etabliert.

Es ist wichtig, an die neuropathische Schmerzkomponente zu denken, da dies unmittelbare Auswirkungen auf die Therapie hat. Viel zu oft werden neuropathische Schmerzen mit NSAR therapiert, was freilich aufgrund der unzureichenden Wirkung unbefriedigend ist. Beispielsweise ist es nicht ungewöhnlich, dass Patienten mit einer schmerzhaften Radikulopathie nur unzureichend auf NSAR an-

sprechen. In der Behandlung muss hier an einen gemischten Schmerz mit sowohl einer nozizeptiven als auch neuropathischen Komponente im Sinne eines Mixed-Pain gedacht werden. Eine gute Schmerztherapie muss sich an den Mechanismen der Schmerzentstehung orientieren.

Die Leitlinie zur Behandlung neuropathischer Schmerzen [3], beispielsweise der „Deutschen Gesellschaft für Neurologie“ stellt eine sehr gute Orientierungshilfe dar. Zunächst müssen realistische Therapieziele formuliert werden. Es wird eine Schmerzreduktion um etwa 30–50 % angestrebt. Weitere Ziele sind eine Verbesserung der Schlafqualität, der Lebensqualität. Etwa ein Drittel der Patienten wird von der Therapie nicht ausreichend profitieren oder beklagt relevante Nebenwirkungen, sodass die Behandlung beendet wird. Es ist wichtig, den Patienten darüber zu informieren, dass sich sogenannte Minus-Symptome wie Hypästhesie, Pallehypästhesie oder Lagesinnstörung unter der Behandlung nicht verbessern werden.

Zur Behandlung neuropathischer Schmerzen werden Antikonvulsiva, Antidepressiva, lang wirksame Opioide, MOR-NRI und topische Verfahren angewandt. Die Wirkung des Medikaments sollte erst nach 2–4 Wochen unter ausreichender Dosierung beurteilt werden. Es kann sinnvoll sein, mehrere Wirkstoffe zu kombinieren. Falls der Patient unter Schlafstörungen leidet, sollten sedierende Substanzen wie Pregabalin oder Amitriptylin bevorzugt werden. Prinzipiell sollten Medikamente mit einem günstigen Nebenwirkungsprofil bevorzugt eingesetzt werden.

### Antidepressiva

Einige Antidepressiva sind geeignet, neuropathische Schmerzen zu behandeln. Grundsätzlich entfalten Antidepressiva ihre Schmerz modulierende Wirkung erst nach etwa 2–4 Wochen.

Trizyklische Antidepressiva (TZA) wie z.B. Amitriptylin, Clomipramin oder Imipramin haben sich in der Schmerztherapie etabliert. Über eine Noradrenalin-, Dopamin- und Serotonin-Wiederaufnahmehemmung kommt es zu einer Erhöhung dieser Transmitter im synaptischen Spalt. Neben der antidepressiven Wirkung der trizyklischen Antidepressiva weisen diese Substanzen auch eine analgetische Wirkung auf. Einerseits kommt es zu einer Ak-

tivierung der endogenen Schmerzhemmung, andererseits besteht über die Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle ein weiterer Wirkmechanismus. Die Schmerzreduktion erfolgt unabhängig von dem Vorhandensein einer eventuell depressiven Begleiterkrankung. Meist sind geringe Dosierungen wie beispielsweise 1050 mg Amitriptylin ausreichend. Die Datenlage ist für die Substanzen gut. Trotzdem sollte das problematische Nebenwirkungsprofil der TZA nicht außer Acht gelassen werden. Die Mundtrockenheit und die zum Teil sedierenden Effekte sind unter der Behandlung zu erwarten. Problematischer ist eine mitunter erhebliche Gewichtszunahme unter der Einnahme von TZA. Auch sollten Störungen der Erregungsleitung des Herzens, eine orthostatische Dysregulation, Blasenentleerungsstörungen bis hin zum Harnverhalt (v.a. bei Männern mit einer Prostatavergrößerung) berücksichtigt werden. Die anticholinergen Nebenwirkungen der Substanzen werden gerade bei älteren Patienten nicht ausreichend berücksichtigt. Zu Recht wird in der PRISCUS-Liste [4] der Einsatz ab dem 65. Lebensjahr kritisch gesehen und nicht empfohlen. Die Substanzen bergen eine große Gefahr, ein Delir auszulösen. Leider wird immer wieder iatrogen eine demenzielle Symptomatik mit diesen Substanzen verursacht, die nach dem Absetzen der Medikation rückläufig ist.

Für Serotoninwiederaufnahmehemmer wie Citalopram, Fluoxetin oder Paroxetin, aber auch Mirtazapin konnten keine überzeugenden Daten zur Schmerztherapie aufgezeigt werden, sodass diese Substanz in der Schmerzbehandlung eine untergeordnete Rolle spielt.

Im Zusammenhang mit der Serotoninwiederaufnahmehemmung wurden Blutungskomplikationen beschrieben. Durch eine Aktivierung des fibrinolytischen Systems und einer Reduktion der Thrombozytenaggregation kommt es zu einer Beeinflussung der Blutgerinnung. Der Effekt ist nicht dosisabhängig und insbesondere kommt es zu vermehrten gastrointestinalen Blutungen. Eine Kombination mit ASS oder NSAR erhöhte das Blutungsrisiko [5, 6].

Selektive Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (SSNRI) weisen ein deutlich günstigeres Nebenwirkungsprofil als die TZA auf. Zu Beginn der Therapie kann es insbesondere in der ersten Woche zu gastrointestinalen Beschwerden, einer inneren Unruhe kom-

men, die meist nach einer Woche wieder abklingen.

Aktuell sind 2 dual und damit schmerztherapeutisch wirksame Wirkstoffe (Duloxetin und Venlafaxin) im Handel. Lediglich Duloxetin ist zur Behandlung von Schmerzen bei einer diabetischen Polyneuropathie zugelassen. Duloxetin ist in der Handhabung die deutlich kompliziertere Substanz. Dies ist auf die intensive Beeinflussung des Cytochromstoffwechsels zurückzuführen. Es wird über CYP1A2 und CYP2D6 verstoffwechselt. Vor Gabe des Medikaments sollte gefragt werden, ob der Patient Raucher ist. Durch die CYP1A2-Induktion bei Rauchern werden um etwa 50 % niedrigere Plasmaspiegel als bei Nichtrauchern erreicht und dies bei einer teuren Substanz. Hier sollte über Alternativpräparate nachgedacht werden. Duloxetin ist ein moderater Inhibitor für CYP2D6, welches in der Schmerztherapie berücksichtigt werden sollte, so wird beispielsweise Tramadol in der Leber über CYP2D6 zur aktiven Substanz O-Desmethyltramadol metabolisiert. Die Hemmung des an der Biotransformation von Tramadol beteiligten Isoenzym CYP-2D6 kann die Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten reduzieren, sodass Tramadol nicht ausreichend analgetisch wirksam sein kann. Duloxetin wird meist in einer Dosierung von 30 mg begonnen und nach etwa 7 Tagen auf 60 mg morgens aufdosiert. Die Höchstdosis beträgt 120 mg täglich (verteilt auf 2 Tagesdosen, morgens und mittags), ist in der Schmerztherapie aber selten notwendig. Da die Duloxetin-Packung mit 30 mg den identischen Preis der 60 mg-Packung aufweist, sollten nicht über längere Zeit 2-mal 30mg verordnet werden, da hierdurch die Behandlungskosten verdoppelt werden. Duloxetin wird unter den Handelsnamen Cymbalta, Ariclam und Yentreve vertrieben. Ariclam ist nur zur Schmerztherapie zugelassen. Dies mag eine Erleichterung bei Patienten sein, die sich nur schwer auf die Einnahme eines Antidepressivums einlassen können, da hier diese Indikation nicht aufgeführt wird (im Gegensatz zu Cymbalta).

Venlafaxin weist einen vergleichbaren Wirkmechanismus auf, ist jedoch zur Schmerztherapie nicht zugelassen. Bei Schmerzpatienten, die gleichzeitig an einer depressiven Erkrankung oder Angststörung leiden, kann es freilich angewandt werden. Die Situation bezüglich der Wechselwirkungen gestaltet sich beim Venlafaxin wesentlich einfacher. Zu be-

rücksichtigen ist im Gegensatz zum Duloxetin, dass Venlafaxin aufdosiert werden muss, um in den Genuss des dualen Wirkmechanismus zu kommen. In niedrigen Dosierungen handelt es sich bei Venlafaxin um einen reinen Serotoninwiederaufnahmemhemmer, welcher schmerztherapeutisch keine überzeugende Wirkung aufweist. Erst ab Tagesdosen von mehr als 150 mg kommt der duale Wirkmechanismus zum Tragen mit den entsprechenden schmerztherapeutischen Effekten. Üblicherweise beginnt man mit 75 mg Venlafaxin einmal morgens und erhöht es pro Woche um 75 mg auf eine Zieldosis von 150–225 mg einmal morgens.

### Antikonvulsiva

Antikonvulsive Medikamente haben eine lange Tradition in der Behandlung neuropathischer Schmerzen. Ältere Substanzen wie das Carbamazepin spielen nur noch eine untergeordnete Rolle. Lediglich bei der Therapie der Trigeminusneuralgie sind sie noch Medikament der ersten Wahl. Nebenwirkungen wie hepatische Enzyminduktion und zentralnervöse Nebenwirkungen müssen beachtet werden.

Von großer Bedeutung sind die beiden Substanzen Gabapentin und Pregabalin. Gabapentin ist strukturell verwandt mit  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA), weist aber keine GABAerge Wirkung auf. Die Wirkung beruht auf einer Hemmung der glutamatergen Erregungsübertragung durch Blockade der präsynaptischen spannungsabhängigen Kalziumkanäle.

Die Substanz hat sich im klinischen Alltag sehr gut bewährt und ist unkompliziert in ihrer Anwendung. Im Vergleich zu den klassischen Antiepileptika zeichnet sie sich durch ein sehr günstiges Nebenwirkungsprofil und praktisch fehlende Arzneimittelinteraktionen aus. Hierdurch hat sich sowohl Gabapentin als auch Pregabalin insbesondere im Einsatz bei älteren Patienten bewährt [7], welche häufig zahlreiche Medikamente einnehmen. Pregabalin wird als Nachfolgepräparat von der Firma Pfizer unter dem Handelsnamen Lyrica seit 2004 vertrieben. Es hat ein vergleichbares pharmakologisches Profil wie Gabapentin [8]. Mittlerweile wird vermutlich aufgrund der etwas einfacheren Eindosierung häufig initial Pregabalin verordnet.

Gabapentin zählt zu den neueren Antiepileptika und wird mittlerweile gene-

risch angeboten. Es bindet hochaffin an die  $\alpha_2\delta$ -Untereinheit der spannungsgesteuerten  $Ca^{2+}$ -Kanäle. Es wirkt aber nicht auf GABA-A- oder GABA-B-Rezeptoren. Pharmakokinetisch gibt es Besonderheiten zu beachten. Als lipophile Substanz permeiert es gut die Blut-Hirn-Schranke. Die Resorption ist dosisabhängig und verläuft nur bis zu einer Gabe von 2.400 mg linear (höhere Dosen versprechen daher keine entsprechende Wirkverstärkung). Die Resorption wird durch Nahrungsmittel nicht beeinflusst und nach etwa 2–3 Stunden werden maximale Plasmakonzentrationen erreicht. Die Bioverfügbarkeit wird durch die gleichzeitige Einnahme von Antazida um etwa 20 % reduziert. Es besitzt eine sehr geringe Plasmaeiweißbindung und wird nahezu zu 100 % über die Niere ausgeschieden. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz muss die Dosis entsprechend der Kreatinin-Clearance angepasst werden. Relevante Arzneimittelinteraktionen treten nicht auf, jedoch muss bei einer Niereninsuffizienz eine Dosisanpassung erfolgen. Aus pharmakokinetischen Gesichtspunkten sollte die Tagesdosis grundsätzlich auf 3 Einzeldosen verteilt werden. Die Eindosierung erfolgt mit 3-mal 100 mg. Die Dosissteigerung um 300 mg tgl. in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand und Alter des Patienten sollte alle 1–5 Tage erfolgen.

Gabapentin verfügt zusammen mit Pregabalin über einen Wirkmechanismus, welcher diese Medikamente von den anderen Antiepileptika grundlegend unterscheidet. Beide beeinflussen spannungsgesteuerte  $Ca^{2+}$ -Kanäle („voltage-dependent calcium channels“, VDCC). Sie finden sich im zentralen und peripheren Nervensystem und steuern die Neurotransmission. Der Kanal besteht aus mehreren Untereinheiten. Gabapentin und Pregabalin binden an die  $\alpha_2\delta$ -Untereinheit [9] und reduzieren hierdurch den Kalziumeinstrom in die Zelle. Dies führt zu einer Inhibition der exzitatorischen Neurotransmission. Die reduzierte Ausschüttung von Glutamat führt zu einer verminderten Aktivierung von AMPA-Rezeptoren und Noradrenalinfreisetzung im Gehirn [10]. Dieser Effekt konnte für diese Substanzen auch an den dorsalen Spinalganglien gezeigt werden [11].

Beide Substanzen werden gut vertragen. Insbesondere zu Beginn der Therapie kann es zu Müdigkeit, Benommenheit und Schwindel kommen. Gelegentlich kann eine Gewichtszunahme auftreten. Es gibt

keine Untersuchung, welche die Überlegenheit einer der beiden Substanzen überzeugend belegen würde. Häufig wird Gabapentin nicht richtig aufdosiert, sodass es nicht ausreichend wirken kann. Schmerztherapeutisch sind Tagesdosen von 900–2.400 mg, verteilt auf 3 Tagesdosen, sinnvoll. Aus Verträglichkeitsgründen sollte die Substanz langsam aufdosiert werden (s. oben). Unserer Erfahrung nach lässt sich Pregabalin etwas rascher aufdosieren. Hier werden Tagesdosen von 150–600 mg, verteilt auf 2 Tagesdosen angestrebt. Bei jüngeren Patienten kann initial mit 2-mal 75 mg begonnen werden. Ältere Patienten sollten zunächst mit 2-mal 25 mg Pregabalin therapiert werden. Häufig reichen hier auch niedrigere Gesamtdosierungen aus. Wegen stärkerer regierender Effekte kann eine höhere Dosis zur Nacht angestrebt werden.

## Opiode

Eine weitere Behandlungsoption stellen die Opiode dar. Hier gibt es zahlreiche Substanzen, die sich in der Behandlung bei Patienten mit einem „Mixed Pain“ bewährt haben. Zunächst werden meist die schwach wirksame Opiode wie Tramadol oder Tilidin versucht. Wichtig ist hier, dass retardierte Formulierungen der Präparate eingesetzt werden. Auf die Problematik der Kombination von Tramadol mit Duloxetin wurde bereits eingegangen (s.o.). Sinnvoll kann eine Kombination von Opioiden mit Antikonvulsiva oder Antidepressiva sein. Auch hochpotente Opiode werden zur Behandlung neuropathischer Schmerzen eingesetzt, ihr Nutzen ist gut belegt. Insbesondere bei akuten neuropathischen

Schmerzen ist ihr Einsatz sinnvoll. Eine Vielzahl an Substanzen steht zur Verfügung. Es gibt orale Substanzen, aber auch transdermale Systeme. Die Auswahl des Präparats hängt von zahlreichen Faktoren wie Niereninsuffizienz, Verdauungsproblemen, Schluckstörungen, niedrigste mögliche Dosierung etc. ab und muss individuell getroffen werden. Auch bei den hochpotenten Opioiden sollte auf den Einsatz schnell freisetzender Formulierungen verzichtet werden.

## MOR – NRI

Neu in den Leitlinien aufgenommen wurde die Substanzklasse der Morphin-Agonist-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (MOR-NRI). Hierbei handelt es sich um eine hochpotente Substanz mit einem neuen Wirkmechanismus. Die Verordnung der Substanz ist BTM-pflichtig. Sie wurde insbesondere aus der Idee weiterentwickelt, die opioidtypischen Nebenwirkungen wie Sedierung, Vigilanz, Obstipation usw. zu reduzieren. Tapentadol ist aktuell der einzige Vertreter dieser Substanzklasse. Das Medikament weist eine relativ schwache Wirkung am Opiodrezeptor auf. Dies führt dazu, dass die opioidtypischen Nebenwirkungen deutlich geringer ausgeprägt sind. Zusätzlich kommt es durch die Einnahme des Medikaments zu einer Noradrenalinwiederaufnahmehemmung. Noradrenalin hat eine inhibitorische Wirkung auf nozizeptive Projektionsneurone und hemmt hierdurch die Schmerzweiterleitung [12]. Die Verstärkung einer Opioidanalgesie durch  $\alpha_2$ -Adrenozeptoragonisten ist seit vielen Jahren bekannt [13]. Insofern ist es eine logische Konsequenz, beide Me-

chanismen zu kombinieren. Interessanterweise kommt es durch beide Mechanismen zu einer synergetischen analgetischen Wirkung, sodass Tapentadol eine vergleichbare analgetische Potenz wie beispielsweise Oxycodon aufweist. Dies aber bei einem deutlich besseren Nebenwirkungsprofil. Es bestehen keine relevanten Arzneimittelinteraktionen. Man beginnt mit 2-mal 50 mg täglich und sollte es nach 3 Tagen auf 2-mal 100 mg täglich aufdosieren. Die Tageshöchstdosis liegt bei 500 mg. Im Falle einer Umstellung von einem anderen Opioid auf Tapentadol ist die schwache Wirkung am  $\mu$ -Opioidrezeptor zu berücksichtigen, um eine Entzugssymptomatik zu vermeiden. Das Umstellungsverhältnis von Oxycodon zu Tapentadol beträgt 1 : 5, von Morphin auf Tapentadol 1 : 2,5. Mittlerweile gibt es mehrere Untersuchungen, welche die gute Wirksamkeit auf mehrere Komponenten des Schmerzes, insbesondere auch auf die neuropathische Komponente zeigen.

Topische Behandlungsmöglichkeiten wie das Lidocaingelpflaster (lediglich zugelassen für die Post-Zosterneuralgie) oder das hochdosierte Capsaicinpflaster (sehr aufwendig in der Anwendung) dürften in der orthopädischen Therapie eine untergeordnete Rolle spielen. OUP

**Interessenkonflikt:** Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

### Korrespondenzadresse

Dr. Stefan Ries  
Albert-Schweitzer-Straße 8, 64711 Erbach  
stefan.ries@neuro-centrum-odenwald.de

## Literatur

1. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1911–20
2. Tang NK, Wright KJ, Salkovskis PM. Prevalence and correlates of clinical insomnia co-occurring with chronic back pain. *J Sleep Res* 2007; 16: 85–95
3. Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie „Diagnostik und Therapie neuropathischer Schmerzen“, 5. überarbeitete Auflage 2012, Stuttgart, Thieme
4. [www.priscus.net/download/PRISCUS-Liste\\_PRISCUS-TP3\\_2011.pdf](http://www.priscus.net/download/PRISCUS-Liste_PRISCUS-TP3_2011.pdf)
5. Labos C et al. Risk of bleeding associated with combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and antiplatelet therapy following acute myocardial infarction. *CMAJ* 2011; 183: 1835–1843
6. Van Haelst I et al. Use of Serotonergic Antidepressants and Bleeding Risk in Orthopedic Patients. *Anesthesiology* 2010; 112: 631–636
7. McLean MJ. Clinical pharmacokinetics of gabapentin. *Neurology* 1994; 44: 17–22
8. Bansal A et al. Pregabalin: Pharmacology and use in pain management. *J. Anaesth. Clin. Pharmacol.* 2009, 25: 321–326
9. Gees NS et al. The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin) binds to the  $\alpha_2\delta$  subunit of a calcium channel. *Biol. Chem* 1996; 271: 5768–5776
10. Rose, MA. Et al.: Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. *Anaesthesia* 2002; 57: 451–462
11. Sutton, KG et al.: Gabapentin inhibits high-threshold calcium channel currents in cultured rat dorsal root ganglion neurons. *Br. J. Pharmacol* 2002; 35: 257–265
12. Pleuvry, BJ. et al.: Biochemical aspects of chronic pain and its relationship to treatment. *Pharmacol. Ther* 1996; 71: 313–324
13. Motsch J. et al.:  $\alpha_2$ -Adrenozeptoragonisten zur Therapie chronischer Schmerzen. *Der Schmerz* 1997; 339–344