

Schmerzbehandlung bei Multipler Sklerose

R. H. van Schayck

Kliniken Schmieder, Gerlingen

Zusammenfassung

Schmerzen kommen mit etwa 65 % klinisch relevanter Fälle auch bei Multipler Sklerose (MS) häufig vor. Zur gezielten Schmerztherapie ist eine Erkennung und Differenzierung akuter und chronischer Schmerzen bei Multipler Sklerose notwendig. Schmerztagebücher und Schmerzintensitätsmessungen mit der visuellen Analogskala (VAS) u. a. sind generell Standardinstrumente der Schmerzbehandlung. Psychologische Testverfahren können den Chronifizierungsgrad der Schmerzerkrankung und begleitende Depression und Angst erfassen. Akute, krankheitsbedingte Schmerzen treten vor allem bei der akuten Optikusneuritis auf. Therapiebedingte Schmerzen begleiten als Injektionsschmerz und grippeähnliche Symptome mit Schmerzen die MS-Prophylaxe mit β -Interferonen und Glatirameracetat. Therapeutisch werden Kortikoide, lokale Maßnahmen und die antipyretischen Analgetika Paracetamol und Ibuprofen erfolgreich eingesetzt. Akute und chronische nozizeptive Schmerzen werden ansonsten medikamentös mit peripheren, antipyretischen Analgetika, nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), niedrigpotenten und hochpotenten Opioiden behandelt. Neuropathische Schmerzen kommen bei MS als zentrale Schmerzen der Extremitäten, die häufigste neuropathische Schmerzform bei MS, als einschließende pseudoradikuläre Schmerzen und als symptomatische Trigeminalneuralgie vor. Neuropathische Schmerzen werden medikamentös mit den koanalgetisch wirksamen Antidepressiva und Antikonvulsiva behandelt. Bei den Antidepressiva steht als analgetisch wirksame Substanz das trizyklische Amitriptylin im Vordergrund. Bei den Antikonvulsiva liegen die meisten Erfahrungen an MS mit Carbamazepin und Oxcarbazepin vor, von den neuen Antikonvulsiva mit Gabapentin und Lamotrigin. Pregabalin ist ein neues Antikonvulsivum, welches seine analgetische Wirksamkeit und gute Verträglichkeit bei schmerzhafter diabetischer Neuropathie und postzosterischer Neuropathie zeigen konnte. Auch die neuen, dual serotonerg und noradrenerg wirksamen Antidepressiva Venlafaxin und Duloxetin waren wirksam bei schmerzhafter diabetischer Neuropathie. Medikamentöse Reserveoptionen sind Opioide, NMDA-Antagonisten und Lokalanästhetika. Bei Versagen konservativer Behandlungsmaßnahmen der MS-assoziierten Trigeminalneuralgie stehen invasiv neurochirurgische Verfahren zur Verfügung. Die schmerzhafte Spastik bei MS wird kombiniert physiotherapeutisch und medikamentös antispastisch und analgetisch behandelt. Die fokale Spastik kann erfolgreich mit Botulinumtoxin therapiert werden. Kontrovers werden die Studien bei MS zur Behandlung der zentralen neuropathischen Schmerzen und der Spastik mit Cannabinoiden beurteilt. Zum klinischen Einsatz stehen oral applizierbares Tetrahydrocannabinol (THC) und ein Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol-Mundspray zur Verfügung. Die intrathekale Baclofen-Gabe über Pumpe ist ein invasives Verfahren bei therapierefraktärer, schmerzhafter Spastik. Insgesamt verfolgt die Schmerztherapie in der neurologischen Rehabilitation einen multidisziplinären und multimodalen Ansatz. Neben den medizinischen Verfahren haben die physiotherapeutische, physikalische und psychologische Schmerztherapie bei MS eine besondere Bedeutung.

Schlüsselwörter: Multiple Sklerose, Schmerztherapie, Schmerzmessung, Trigeminalneuralgie, Antidepressiva, Antikonvulsiva, Cannabinoide, psychologische Schmerztherapie

Pain therapy in multiple sclerosis

R. H. van Schayck

Abstract

Clinically significant pain in as many as 65% is a common problem in multiple sclerosis (MS) patients. Treating pain in multiple sclerosis successfully needs careful examination and differentiation of acute and chronic pain conditions in MS. Pain diaries and the visual analogue scale (VAS) for the measurement of pain intensity are commonly used in pain management. Psychological standardised tests are useful for grading the severity of chronic pain and recognizing concomitant depression and anger. MS related acute pain is common in optic neuritis. Treatment-related acute pain can occur with injections of β -interferons and glatirameracetat causing flu-like symptoms, headaches and myalgias. The effective pain treatment includes local injection-procedures, corticosteroids, and the analgesic and antipyretic drugs paracetamol or ibuprofen. Acute and chronic nociceptive pain conditions are commonly treated with nonnarcotic analgesics, nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAID), weak, and strong opioids. Neuropathic pain in MS consists of central pain of the extremities, the most frequent neuropathic pain syndrome in MS, paroxysmal pseudoradicular pain, and symptomatic trigeminal neuralgia. Carbamazepine and oxcarbazepine are the anticonvulsants with the best clinical practise in MS-related neuropathic

pain, further options are the novel anticonvulsants gabapentin and lamotrigine. Pregabalin is a novel anticonvulsant with excellent analgesic efficacy and low side effects tested in diabetic painful neuropathy and postherpetic neuralgia. Furthermore the dual acting, serotonergic and noradrenergic reuptake inhibitors venlafaxine and duloxetine demonstrated analgesic efficacy in diabetic painful neuropathy. Further options for medical treatment are opioids, NMDA-antagonists, and antiarrhythmics/local anaesthetics. The treatment options for intractable trigeminal neuralgia include surgical therapy of the trigeminal nerve and ganglion. The painful spasms and spasticity in MS are treated with physiotherapy and pharmacotherapy in combination. Botulinum toxin reduces focal spasticity and pain in MS. The therapeutic role of cannabinoids in the treatment of MS-associated central pain and spasticity is still controversial. Tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) are available for the clinical use. The intractable painful spasticity can be treated with intrathecal baclofen. Commonly the neurological rehabilitation favours a multidisciplinary and multimodal approach for the pain therapy in MS. Beyond pharmacological and medical interventions physiotherapy, physical treatment, and psychological pain therapy are beneficial for patients with MS and pain.

Key words: multiple sclerosis, pain therapy, pain assessment, trigeminal neuralgia, antidepressants, anticonvulsants, cannabinoids, psychological pain therapy

© Hippocampus Verlag 2006

Schmerzen bei Multipler Sklerose

Etwa 65% aller an Multipler Sklerose erkrankter Patienten leiden unter klinisch relevanten Schmerzen [29, 84, 101, 109, 147, 156, 167]. Schmerzen können die Lebensqualität der betroffenen Patienten nachhaltig beeinträchtigen, und bis zu einem Drittel der Patienten mit Multipler Sklerose stufen Schmerz als störendstes Symptom ihrer Erkrankung ein [85]. Risikofaktoren für Schmerz und Schmerzsyndrome bei MS sind Alter, Krankheitsbeginn in höherem Alter, chronisch-progredienter Krankheitsverlauf und Vorhandensein spastischer Paresen. Ätiologisch werden Schmerzen als direkte Folge von MS, Schmerzen als indirekte Folge von MS-Symptomen, Schmerzen unter medikamentöser Therapie und MS-unabhängige Schmerzen unterschieden [105] (Tab. 1). Die verschiedenen Schmerzursachen bei MS können zu akuten, chronisch rezidivierenden und chronisch anhaltenden Schmerzzuständen führen. Die Schädigung peripherer und zentraler nervaler Strukturen des schmerzleitenden und schmerzverarbeitenden Systems bei MS bewirkt das Auftreten von neuropathischen Schmerzen [25, 57]. Häufig sind aber auch nozizeptive Schmerzen anzutreffen, die durch Aktivierung der in den verschiedenen Gewebestrukturen vorhandenen Schmerzrezeptoren, vergleichbar dem Entzündungsschmerz, entstehen. Im klinischen Alltag kommen beide Schmerzarten oft gemeinsam vor. Eine Unterscheidung ist deshalb sinnvoll, weil die medikamentöse Behandlung nozizeptiver Schmerzen allgemein eine Domäne der sogenannten peripher wirksamen Analgetika, nichtsteroidalen Antiphlogistika und Opioid-Analgetika darstellt (Tab. 2). Neuropathische Schmerzen verschiedener Ursache werden vorrangig mit Antidepressiva und Antikonvulsiva behandelt [11, 44], erst in zweiter Linie mit Opioid-Analgetika, Antiarrhythmika und anderen Verfahren (Tab. 3 und Tab. 4). In der medikamentösen Schmerztherapie von MS-Kranken ist besonders auf die Vermeidung zentralnervöser Nebenwirkungen, vor allem Sedation, zu achten, die eine bereits durch die MS bedingte Fatigue oder kognitive Hirnleistungsstörung ver-

Schmerzkategorie	Schmerzarten
Schmerz als direkte Folge der MS	Akute Optikusneuritis Kopfschmerz bei Halsmark- oder Hirnstammherd Paroxysmale Syndrome: Trigeminusneuralgie Andere Neuralgien Paroxysmale Dystonien Tonische Hirnstammanfälle Schmerzhafte Dys- und Parästhesien Pseudoradikuläre Schmerzen Thalamusschmerz
Schmerz als indirekte Folge der MS	Gelenk- und Muskelschmerzen infolge Fehllhaltung Schmerz infolge Kontrakturen Schmerzhafte Spastik Chronisch dystrophe Syndrome Schmerzen infolge Druckläsionen und Dekubitus Viszerale Schmerzen infolge Blasenstörungen und Obstipation Periphere Nervenläsionen infolge Fehllhaltung und Einsatz ungeeigneter Hilfsmittel
Schmerzen unter medikamentöser Therapie	Injektionsschmerzen, Kopf- und Gliederschmerzen infolge grippeähnlicher Reaktion auf β -Interferone und Glatirameracetat
Schmerzen unabhängig von MS	Multifaktoriell bedingter Rückenschmerz Schmerz bei Osteoporose Schmerz bei degenerativen Knochenkrankheiten Schmerzhafte periphere Neuropathien Primäre Kopfschmerzkrankungen

Tab. 1: Schmerzkategorien und Schmerzarten bei Multipler Sklerose, modifiziert nach [105]

stärken können. Akute Schmerzen sollten bei Bedarf mit rasch wirksamen, gut verträglichen Analgetika behandelt werden. Die Therapie chronisch rezidivierender und chro-

Wirkstoff	Präparatename	Einzel-dosis/Tages-maximaldosis	Applikationsweg
Periphere, antipyretische Analgetika			
Paracetamol	ben-u-ron® u. a.	500 – 1.000 mg max. 6.000 mg	Oral: Tablette, rektal
Acetylsalicylsäure	Aspirin® u. a.	500 – 1.500 mg max. 3.000 mg	Oral: Tablette, Brausetablette
Metamizol	Novalgin® u. a.	500 – 1.000 mg max. 6.000 mg	Oral: Tablette, Tropfen, intravenös
Spasmolytika			
Butylscopolamin	Buscopan®	10 mg – 20 mg 20 mg max. 100 mg	Oral: Dragee, rektal Intravenös, Injektionsflasche
Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)			
Ibuprofen	Aktren®, Dolgit®, Imbun® u. a.	200 – 600 mg max. 1.600 mg	Oral: Tablette, Dragee, rektal
Diclofenac	Voltaren®, Rewodina® u. a.	50 – 100 mg max. 150 mg 75 mg	Oral: Tablette, Dragee, rektal, intramuskulär
Naproxen	Naproxen, Proxen® u. a.	250 – 500 mg max. 1.250 mg	Oral: Tablette
Opiode			
Schwach analgetisch wirksam, nicht BtM-pflichtig			
Tramadol	Tramal®, Tramadol®, Tramudin® u. a.	50 – 100 mg max. 600 mg	Oral: Tablette, Brausetablette, Kapsel, Tropfen, rektal, i. m., s. c., i. v.
Tilidin + Naloxon	Valoron® N, Tildalor® u. a.	50/4 – 100/8 mg max. 600/48 mg	Oral: Kapsel, Tropfen
Stark analgetisch wirksam, BtM-pflichtig			
Pethidin	Dolantin®	25 – 100 mg max. 500 mg	Oral: Tropfen, rektal, i. m., s. c., i. v.
Piritramid	Dipidolor®	15 – 30 mg 7,5 – 22,5 mg	i. m., s. c. i. v.
Buprenorphin	Temgesic®	0,2 – 0,4 mg 0,3 mg	Sublingualtablette i. m., i. v.
Morphin	MSR®, MSI®, Morphin Merck®, Sevredol® u. a.	10 – 60 mg 10 – 30 mg 5 – 10 mg	Oral: Tablette, Tropfen, rektal, i. m., s. c. i. v.

Tab. 2: Analgetika und Koanalgetika bei akuten Schmerzen (Dosierungen für Erwachsene; bei Kindern, Jugendlichen, niedrigem Körpergewicht, Leber- und Nierenfunktionsstörung Dosisreduktion entsprechend Fachinformationen)

nisch anhaltender Schmerzen stützt sich überwiegend auf Koanalgetika wie Antikonvulsiva, Antidepressiva, u. a. sowie auf Analgetika in retardierter Form und unter Verabreichung nach einem festen Medikamentenplan. Nicht für alle etablierten schmerztherapeutischen Behandlungsstrategien stehen Erfahrungen aus kontrollierten klinischen Studien an MS-Patienten zur Verfügung. In diesen Fällen ist im klinischen Alltag auch für MS-Kranke trotzdem eine analoge Vorgehensweise wie bei anderen Schmerzkrankungen zu empfehlen [158, 159]. Bei dem »Off-Label«-Einsatz von Schmerztherapeutika sind besondere Aufklärungspflichten nach dem deutschen Arzneimittelrecht zu beachten.

Antidepressiva (trizyklische Antidepressiva)			
Amitriptylin	Saroten®, Amineurin®	25 – 75 (150) mg	Mundtrockenheit, Gewichtszunahme, Müdigkeit, Verschwommensehen, Verstopfung, Schweißausbruch, Blasenentleerungsstörung, Tremor
Doxepin	Aponal®	25 – 75 (150) mg	
Clomipramin	Anafranil®	75 (–150) mg	
Antidepressiva (Serotonin- und Noradrenalin-Rückaufnahmeemmer, SNAR u.a.)			
Duloxetine	Cymbalta®	60 mg	Schwindel, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Übelkeit, Mundtrockenheit, Obstipation, Appetit- u. Gewichtsabnahme, Sexualfunktionsstörung
Venlafaxin	Trevilor®	150 – 375 mg	Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, allergische Hautreaktion, Gewichtszunahme, Sexualfunktionsstörung; bei höherer Dosis: Unruhe, Agitiertheit, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Zwangsgähnen, Blutdruckanstieg
Mirtazapin	Remergil® u. a.	15 – 45 mg	Müdigkeit, Sedation, Mundtrockenheit, Appetit- u. Gewichtszunahme
Antikonvulsiva			
Carbamazepin	Tegretal®, Timonil®	400 – 1.200 mg	Müdigkeit, Benommenheit, Schwindel, Ataxie, allergisches Hautexanthem, Leukopenie, Thrombozytopenie, Leberfunktionsstörung, AV-Block
Oxcarbazepin	Trileptal®	600 – 2.400 mg	Wie Carbamazepin Weniger allergische Hautreaktionen
Phenytoin	Phenydan®, Zentropil®	300 – 400 mg	Wie Carbamazepin Gingivahyperplasie bei Langzeitgabe
Gabapentin	Neurontin®	1.200 – 3.600 mg	Müdigkeit, Schwindel, Ataxie, periphere Ödeme
Pregabalin	Lyrica®	150 – 600 mg	Müdigkeit, Schwindel, Ataxie, periphere Ödeme
Lamotrigin	Lamictal®	50 – 200 mg	allergisches Hautexanthem, abdominale Schmerzen, Müdigkeit, Schwindel, Ataxie, Blutbildveränderungen
Topiramate	Topamax®	50 – 200 mg	Müdigkeit, Schwindel, Übelkeit, Kopfschmerzen, Ataxie, Sprechstörungen, Nystagmus, Parästhesien, Ängstlichkeit, Gedächtnisstörungen, Verwirrtheit, Leukopenie

Tab. 3: Antidepressiva und Antikonvulsiva bei neuropathischen Schmerzen und MS

Schmerzerfassung, Schmerzdokumentation und Therapieziel

Akute Schmerzen werden von Patienten i. d. R. sofort und aktiv beklagt. Dies gilt nicht für chronische Schmerzen. Die ärztliche und therapeutische Anamnese sollten daher gerade auch bei MS-Kranken die Frage nach chronisch rezidivierenden und chronisch anhaltenden Schmerzen umfassen. Darüber hinaus stehen standardisierte Instrumente

Lokalanästhetika (orale, systemische und transdermale Applikationsform)			
Mexiletin	Mexitil® Depot	1 – 2 x 360 mg p. o.	Übelkeit, Magenbeschwerden, Schläfrigkeit, Ver- schwommensehen, Ataxie, Tremor, Verwirrtheit, zere- brale Krampfanfälle, Herz- rhythmusstörungen
Lidocain	Lidocain®, Xylocain®	2 – 4 mg/KG Infu- sion i. v.	
NMDA-Antagonisten			
Ketamin	Ketamin®, Ketanest®	50 – 100 mg bis 4 mg/KG p. o.	Schläfrigkeit, Schwindel, Halluzinationen, Übelkeit, Erbrechen
Amantadin	PK-Merz®	100 – 300 mg p. o.	Schläfrigkeit, Schwindel, Halluzinationen, Übelkeit, Erbrechen
Opiode (retardiert orale und transdermale Applikationsform)			
Tramadol	Tramal® u.a.	100 – 600 mg retard	Keine BtM-Pflicht, Übelkeit, Erbrechen, Sedierung, Schwindel, Schwitzen, Mundtrockenheit, orthosta- tische Hypotonie
Tilidin / Nalo- xon	Valoron N® u.a.	100 – 600 mg retard	
Oxycodon	Oxygesic®	20 – 120 mg retard	BtM-Pflicht, Sedierung, Atemdepression, Übelkeit, Erbrechen, Hustendämp- fung, Blutdrucksenkung,
Morphin	MST® u.a.	20 – 240 mg retard	Miosis, Obstipation, Harn- verhaltung, Hautjucken, physische Abhängigkeit, transdermal: geringere Obstipation
Buprenorphin	Transteo®	35 – 140 µg/h transdermal	
Fentanyl	durogesic®	25 – 100 µg/h transdermal	

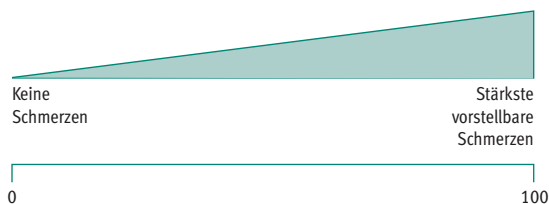
Tab. 4: Lokalanästhetika, NMDA-Antagonisten und Opiode bei neuropathischen Schmerzen und MS

zur Schmerzerfassung zur Verfügung [111]: standardisierte Schmerzfragebögen u.a. der Schmerzgesellschaften Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes e.V. (DGSS) und Schmerztherapeutisches Kolloquium e.V. (StK) sowie standardisierte Schmerztagebücher, die über die Schmerzgesellschaften und verschiedene Pharmaunternehmen bezogen werden können. Schmerzausprägung und Befindlichkeit können standardisiert mit der Schmerzempfindungsskala (SES) [50] und der Befindlichkeitsskala nach von Zerssen (Bf-S) [169] erfasst werden, das Mainzer Stadiensystem der Schmerzchronifizierung (Mainz Pain Staging System – MPSS) [51] ist eine Skala zur Feststellung des chronischen Schmerzstadiums und der Schmerzchronifizierung. Im Einzelfall kann eine testpsychologische Erfassung von Depression und Angst sinnvoll sein: Häufig genutzte Instrumente sind die allgemeine Depressionsskala (ADS) [62], das Beck Depression Inventory (BDI) [61], die Center for Epidemiological Studies – Depression Scale (CES-D) [60, 114], die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) [66, 180] und das State-Trait-Angstinventar [90]. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird mit den Fragebögen SF-36 und der Kurzform SF-12 [23] bewertet. Die Schmerzintensität wird üblicherweise mit einer kontinuierlichen visuellen Analog-Skala (VAS) von 0 mm »kein Schmerz« bis 100 mm »stärkste vorstellbare Schmerzen«, einer elfstufigen, numerischen Rating-Skala oder einer fünfstufigen verbalen Rating-Skala (VRS) gemessen [117] (Abb. 1). Die Schmerzintensitätsmessung ist ein un-

Visuelle Analogskala (VAS)

Schmerzstärke 0 – 100 mm

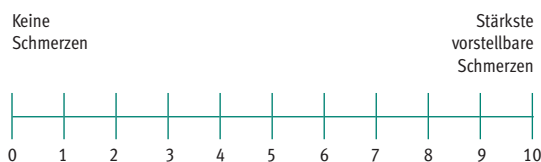
»Keine Schmerzen« bis »Stärkste vorstellbare Schmerzen«



Numerische Rating Skala (NRS)

Schmerzstärke in 11 Stufen: 0 bis 10

»Keine Schmerzen« bis »Stärkste vorstellbare Schmerzen«



Verbale Rating Skala (VRS)

Schmerzstärke in 5 Stufen: 1 bis 5

»Kein – leichter – mittelstarker – starker – unerträglicher Schmerz«

- kein Schmerz
- leichter Schmerz
- mittelstarker Schmerz
- starker Schmerz
- unerträglicher Schmerz

Abb. 1: Schmerzintensitätsmessung mit der Visuellen Analogskala (VAS), der Numerischen Rating Skala (NRS) und der Verbalen Rating Skala (VRS), modifiziert nach [111]

verzichtbares Instrument der Schmerzerfassung sowohl in der Erstanamnese als auch im klinischen Verlauf, hier vor allem zur Wirksamkeitsbewertung schmerztherapeutischer Behandlungsversuche. Die schmerztherapeutischen Maßnahmen insgesamt verfolgen das Ziel einer Schmerzreduktion, einer Minderung des körperlichen und seelischen Leidens, einer Verbesserung der schmerzbedingten Mobilitätseinschränkung und der Leistungsbeeinträchtigung sowie einer Verbesserung der Lebensqualität des MS-Patienten [105].

Akute Schmerzen als direkte Folge der MS und als Folge therapeutischer Maßnahmen

Akute Schmerzen sind ein häufiges Begleitsymptom der akuten Retrobulbärneuritis. Die notwendige hochdosierte Kortikoid-Infusionstherapie [103, 104] stellt auch das schmerztherapeutische Mittel der Wahl dar. Nur selten sind darüber hinaus weitere Analgetika zur Behandlung akuter, nozizeptiver Schmerzen notwendig (Tab. 2). Akute Schmerzen bzw. aufgrund der wiederholten Anwendung chronisch rezidivierende Schmerzen treten im Rahmen der MS-Prophylaxe mit β -Interferonen und Glatirameracetat auf. Maßnahmen zur Reduktion des Injektionsschmerzes sind eine geeignete Injektionstechnik, die Verwendung spe-

ziell geschliffener Injektionsnadeln, die Nutzung von Autoinjektoren [30, 100] und die Kühlung der Injektionsstelle vor und nach Durchführung der Injektion. Grippeähnliche Symptome mit Kopf- und Gliederschmerzen neben Fieber, Mattigkeit und Krankheitsgefühl sind bei Anwendung von β -Interferonen zu Beginn der Behandlung bei etwa 50%, im Behandlungsverlauf bei etwa 10% zu beobachten [43, 121, 153]. β -Interferone verschlechtern Kopfschmerzen häufiger als Glatirameracetat [112]. Die konsequente symptomatische Therapie ist gerade am Behandlungsbeginn der β -Interferon-Therapie wichtig, um einen vorzeitigen Therapieabbruch der MS-Prophylaxe zu verhindern [54]. Eingesetzt werden 1–3 x 400 mg Ibuprofen oder 1–3 x 1.000 mg Paracetamol als Bedarfs- oder Regelmedikation, am günstigsten bereits vor der β -Interferon-Injektion begonnen und danach entsprechend Symptomschwere fortgesetzt [119]. Andere nichtsteroidale Antirheumatika und niedrig dosiertes Kortison kommen als Behandlungsalternativen der grippeähnlichen Symptome ebenfalls in Betracht [105]. Eine kombinierte Behandlung mit Paracetamol und Prednison zur Vermeidung grippeähnlicher Symptome ist der Behandlung mit Paracetamol-Monotherapie in der Anfangsphase der β -Interferon-Therapie überlegen [124]. Eine Kombination von Ibuprofen mit einer einschleichenden Dosierung des β -Interferons reduziert das Auftreten grippeähnlicher Symptome auf Placeboniveau [120].

Gabapentin, Pregabalin und neuere Antidepressiva bei neuropathischen Schmerzen

Die analgetische Wirksamkeit der Antikonvulsiva und Antidepressiva bei neuropathischen Schmerzen ist in randomisierten Studien gut belegt, die Ergebnisse wurden in mehreren Metaanalysen bestätigt [1, 44, 96, 97, 131, 144, 173, 174]. Die neueren Antikonvulsiva Gabapentin und Pregabalin wurden in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien bei schmerzhafter diabetischer Neuropathie [7, 8, 46, 53, 92, 123, 127] und bei neuropathischen, postherpetischen Schmerzen [39, 46, 122, 130, 132, 160] als wirksam getestet. Gabapentin und Pregabalin sind strukturverwandte selektive Inhibitoren spannungsabhängiger Kalziumkanäle mit $\alpha 2$ - $\delta 1$ -Untereinheit [142, 172]. Sie besitzen eine antiepileptische Wirksamkeit und gleichzeitig einen analgetischen Effekt auf Nervenschmerzen. Gegenüber den alten Antikonvulsiva zeichnen sie sich durch eine bessere Verträglichkeit und eine geringe bis fehlende Interaktion mit anderen Arzneimitteln aus. Häufiger treten auch bei Gabapentin und Pregabalin Müdigkeit, Schläfrigkeit und Benommenheit auf, daneben wurden reversible periphere Ödeme beobachtet. Das neuere Pregabalin weist gegenüber Gabapentin den praktischen Vorteil auf, dass die Substanz sofort in einer wirksamen Dosis verabreicht werden kann und einen sehr raschen Wirkeintritt zeigt [45]. In den Untersuchungen zu neuropathischen Schmerzen hat Pregabalin zusätzlich eine schlafverbessernde und emotional stabilisierende Wirkung gezeigt. Für das Einschleichen von Gabapentin wird im klinischen

Alltag meist ein längerer Zeitraum als für Pregabalin benötigt. Dabei sollte aber auf eine minimale analgetische Wirkdosis des Gabapentins von 900 mg/Tag geachtet werden. Ein Therapieversagen des verabreichten Gabapentins kann unterhalb einer Tagesdosis von 2.400 mg nicht festgestellt werden; tatsächlich wurden in den Studien zu schmerzhafter diabetischer Neuropathie und postherpetischer Neuralgie Tagesdosen bis 3.600 mg Gabapentin verabreicht, in den höheren Dosisbereichen erwartungsgemäß mit höherer unerwünschter Sedationsrate. Die Wirksamkeit von Gabapentin auf neuropathische Schmerzen bei MS-Patienten wurde in Einzelfallberichten und offenen Studien bestätigt [71, 146, 176]. Für Pregabalin liegen erste Daten für eine Wirksamkeit bei einem anderen zentralen neuropathischen Schmerzsyndrom (Schmerzen nach Rückenmarksquerschnittsverletzung) vor [141]. Bei den Antidepressiva ist weiterhin Amitriptylin die bei neuropathischen Schmerzen am besten untersuchte und wirksamste Substanz [44, 97, 131, 144]. Die besondere analgetische Wirksamkeit des Amitriptylins wird neben NMDA-antagonistischen und lokalanästhetischen Eigenschaften zurückgeführt auf eine gemischt serotonerge und noradrenerge Verstärkung des deszendierenden schmerzinhibitorischen Systems, ein im periaquäduktalen Grau, dem Nucleus raphé magnus und Locus coeruleus lokalisiertes, hierarchisch organisiertes Kernsystem zur absteigenden Modulation der Schmerzafferenz (Abb. 2). Die dual über eine Wiederaufnahmehemmung serotonerg und noradrenerg wirksamen neuen Antidepressiva Venlafaxin und Duloxetin [150] zeigen ebenfalls eine analgetische Potenz bei Schmerzsymptomen depressiver Patienten [10, 18, 40], aber auch bei schmerzhafter

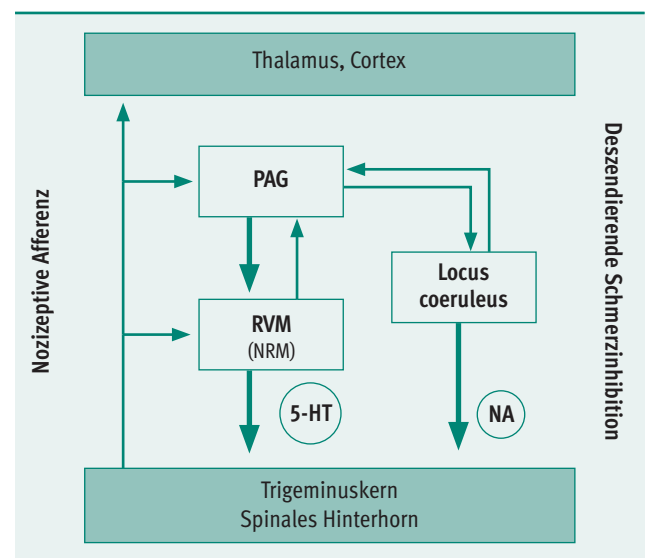


Abb. 2: Schmerzafferenz und deszendierende Schmerzinhibition. Analgetischer Effekt trizyklischer Antidepressiva und SNAR über eine Verstärkung der deszendierenden Schmerzinhibition durch Wiederaufnahmehemmung der Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin in Kerngebieten des Mittelhirns und Hirnstamms
PAG: periaquäduktales Grau; RVM: rostrale, ventrale Medulla oblongata; NRM: Nucleus raphé magnus; 5-HT: 5-Hydroxytryptamin = Serotonin; NA: Noradrenalin

diabetischer Neuropathie [52, 115, 116, 129, 143]. Ein analgetischer Effekt von Mirtazapin bei depressiven Patienten wird auf opioid-vermittelte Wirkmechanismen zurückgeführt [47, 137]. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer konnten in Studien keine oder eine nur geringe, spezifisch analgetische Wirksamkeit zeigen. Auch für den Einsatz der neueren Antidepressiva in analgetischer Indikation fehlen bei MS-Patienten bislang entsprechende klinische Studien.

Neuropathische Schmerzen bei MS

Sensible Störungen treten mit 33–42% häufig bereits zu Krankheitsbeginn der MS auf, im Krankheitsverlauf sind sie bei 66–83% der MS-Patienten anzutreffen [85]. Dabei finden sich auch chronisch anhaltende, unangenehm und schmerzhaft empfundene Par- und Dysästhesien. Neuropathische, dumpfe bis stechende, häufiger mäßig starke, seltener starke Extremitätenschmerzen und Wärmegefühl bis Brennen gehören zu den häufigsten Schmerzen bei Multipler Sklerose [147]. Die klinische Bandbreite neuropathischer Schmerzen bei MS schließt aber auch einschließende, oft nur sehr kurz anhaltende, starke bis sehr starke pseudoradikuläre Schmerzattacken ein. Schmerzhaft Par- und Dysästhesien sowie pseudoradikuläre Schmerzen können als Zeichen der entzündlichen Affektion durch MS-Plaques der Hinterwurzeln, der Spinalganglien, der Hinterstränge oder des spinothalamischen Traktes aufgefasst werden. Bei MS liegen kasuistische Berichte und offene Studien mit positiven Effekten für die neueren Antikonvulsiva Lamotrigin [28, 95], Topiramate [34] und Gabapentin [33, 133, 146] vor. Auch Amantadin, ein schwacher NMDA-Antagonist, zeigte sich bei MS gegen Müdigkeit und gleichzeitig gegen chronischen Schmerz wirksam [26]. Therapeutisch kommen gegen neuropathische Schmerzen bei MS wie bei anderen neuropathischen und zentralen Schmerzen vor allem Antikonvulsiva (Carbamazepin, Oxcarbazepin, Gabapentin, Pregabalin, u. a.) und Antidepressiva (Amitriptylin, Venlafaxin, Duloxetin, u. a.) zum Einsatz (Tab. 3). Für die Behandlung zentraler neuropathischer Schmerzen zugelassen sind derzeit einige Gabapentin-Präparate sowie Pregabalin. Für den Einsatz von Carbamazepin, Oxcarbazepin und Amitriptylin sprechen die gute analgetische Wirksamkeit und die lange klinische Erfahrung auch in der Anwendung bei MS [113]. Die neueren Antikonvulsiva Gabapentin und Pregabalin zeichnen sich durch eine gute klinische Verträglichkeit und Wirksamkeit bei beschränkter Erfahrung an MS-Patienten aus. Topiramate, Lamotrigin, Venlafaxin, Duloxetin, aber auch Opioide [80] stellen eher Reserveoptionen zur medikamentösen Therapie des neuropathischen Schmerzes bei MS dar. Antidepressiva kommen therapeutisch auch dann bevorzugt in Betracht, wenn der chronische Schmerz bei MS mit einer begleitenden Depression kombiniert ist. Trotz vielversprechender Behandlungsoptionen aufgrund theoretischer Erkenntnisse zum endogenen Cannabinoidsystem [135] wurde die klinische Einsetzbarkeit der Cannabinoide

als Analgetika aufgrund der älteren Studienlage zurückhaltend bis negativ bewertet [24]. Experimentellen Schmerz bei Gesunden kann δ -9-Tetrahydrocannabinol (THC) nicht signifikant reduzieren [106], auch auf postoperativen Schmerz hat Tetrahydrocannabinol keinen analgetischen Effekt [22]; einen schwachen positiven Effekt auf Schmerz und eine Schlafverbesserung erbrachte eine Studie mit Tetrahydrocannabinol und mit einer Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol-Mischung bei neuropathischem Schmerz durch Armplexusaffektion [16]. In zwei randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien an MS-Patienten mit neuropathischen, zentralen Schmerzen erbrachte jedoch sowohl Tetrahydrocannabinol als auch die als Mundspray applizierte Mischung aus Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol einen signifikanten analgetischen Effekt [126, 152]. Zur praktischen Umsetzung eines Behandlungsversuches mit Cannabinoiden s. u. »Schmerzhafte Spastik – Cannabinoide«.

Trigeminusneuralgie

Klinik

Ebenfalls zu den krankheitsbedingten, neuropathischen Schmerzen und paroxysmalen Symptomen der MS ist die symptomatische Trigeminusneuralgie zu rechnen. 1–2% der Patienten mit MS leiden an einer Trigeminusneuralgie [70, 75, 147]. Die MS stellt die häufigste Ursache einer symptomatischen Trigeminusneuralgie dar; 2–4% aller Patienten mit Trigeminusneuralgie leiden an einer MS; 14% der symptomatischen Trigeminusneuralgien weisen klinisch eine bilaterale Schmerzmanifestation auf. Die symptomatische Trigeminusneuralgie manifestiert sich bei MS gehäuft in der dritten bis vierten Lebensdekade; sie ist gelegentlich mit Sensibilitätsstörungen im Trigeminusnervengebiet assoziiert und kann über sekundenartige, einschließende Schmerzen (Tic douloureux) hinaus durch länger anhaltende Gesichtsschmerzen wie beim atypischen Gesichtsschmerz charakterisiert sein. Die symptomatische Trigeminusneuralgie kann als Erstmanifestation der MS oder infolge von häufig dann bilateralen, anhaltenden Gesichtsschmerzen auftreten. Die Trigeminusneuralgie bei MS ist häufig gekoppelt an einen späteren MS-Erkrankungsbeginn, Hirnnervenausfälle bereits im Anfangsstadium der MS sowie pontine und zerebelläre Störungen im weiteren Krankheitsverlauf. Im MRT können typische MS-Plaques im Bereich der pontinen Austrittsstelle des N. trigeminus nachgewiesen werden, aber auch unabhängige Assoziationen von idiopathischer Trigeminusneuralgie mit einer MS sind möglich [98]. Der Krankheitsverlauf bei MS-bedingter symptomatischer Trigeminusneuralgie ist variabel. Neben schubförmiger und kontinuierlicher Krankheitsverschlechterung kommen spontane Remissionen und unter Therapie lange Zeit stabile Zustände vor.

Therapie

Medikamentös werden vor allem die Antikonvulsiva Carbamazepin, Gabapentin und Phenytoin zur Schmerztherapie der symptomatischen Trigeminusneuralgie eingesetzt (Tab. 5). Eine Verstärkung zerebellärer Symptome ist bei MS-Patienten vor allem unter höheren

Carbamazepin- und Phenytoindosierungen zu erwarten. Bei Unverträglichkeiten kann alternativ Gabapentin oder das verträglichere Carbamazepinderivat Oxcarbazepin [56, 86] versucht werden. Bei therapierefraktären Schmerzen ist eine Kombination mit Baclofen (Lioresal®) 3–4 mal 5–10 mg/Tag p.o. möglich. Alternativ werden auch die Antikonvulsiva Lamotrigin [91] und Topiramamat [181] oder eine Kombination niedrig dosierten Gabapentins mit Carbamazepin oder Lamotrigin [148] empfohlen. Auch das Prostaglandin-E-Analogon Misoprostol (früher Cytotec 200®, derzeit in Deutschland nicht gelistet) 2–4 mal 1 Tbl./Tag p.o. besitzt eine analgetische Wirksamkeit bei Carbamazepin-refraktärer, MS-bedingter Trigeminusneuralgie [37, 118]. Wegen der guten Verträglichkeit und des alternativen Wirkmechanismus über einen vermutlich antiinflammatorischen Effekt auf den MS-Plaque ist auch der Einsatz als Kombinationsbehandlung plausibel. Für das neue Antikonvulsivum Pregabalin liegen noch keine ausreichenden Erfahrungen bei MS-assoziiertem Trigeminusneuralgie vor. Invasiv operative Behandlungsoptionen schwerer symptomatischer Trigeminusneuralgien bei MS (Tab. 5) sind die perkutane Thermokoagulation des Ganglion Gasseri nach Sweet oder Radiofrequenz-Rhizotomie [15, 81, 82] und die retroganglionäre Glycerin-Instillation [89, 94]. Bei ähnlich guten Anfangserfolgen im Bereich von etwa 75–85% Schmerzfreiheit oder weitestgehender Schmerzlinderung wie bei idiopathischer Trigeminusneuralgie ist jedoch mit einer hohen Rezidivrate von 50–60% in den Folgejahren nach dem Eingriff zu rechnen. Bei therapierefraktärer Trigeminusneuralgie sollte mittels MRT versucht werden, symptomatische Hirnstammpaquen von pathologischen Gefäß-Nervenkontakten an der Trigeminusaustrittszone im Sinne einer mikrovaskulären Kompression zu unterscheiden [98]. Die operative mikrovaskuläre Dekompression nach Janetta ist bei der MS-bedingten Trigeminusneuralgie nur auf solche Fälle einer begleitenden mikrovaskulären Kompression beschränkt [5, 19, 20, 21] und ansonsten nicht indiziert.

Wirkstoff	Präparate-name	Dosierung	Wichtige Nebenwirkungen
Carbamazepin	Tegretal®, Timonil®	400–1.200 mg	Müdigkeit, Benommenheit, Schwindel, Ataxie, allergisches Hautexanthem, Leukopenie, Thrombozytopenie, Leberfunktionsstörung, AV-Block
Oxcarbazepin	Trileptal®	600–2.400 mg	Wie Carbamazepin, weniger allergische Hautexantheme
Gabapentin	Neurontin®	1.200–3.600 mg	Müdigkeit, Schwindel, Ataxie
Pregabalin	Lyrica®	150–600 mg	Müdigkeit, Schwindel, Ataxie, periphere Ödeme
Phenytoin	Phenhydan®, Zentropil®	300–400 mg	Wie Carbamazepin Gingivahyperplasie bei Langzeitgabe
Lamotrigin	Lamictal®	50–400 mg	allergisches Hautexanthem, Lyell-Syndrom, abdominale Schmerzen, Müdigkeit, Schwindel, Ataxie, Blutbildveränderungen
Baclofen	Lioresal®	40–80 mg	Müdigkeit, Benommenheit, Verwirrtheit, Ataxie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Hypotonie
Misoprostol	Derzeit in D nicht gelistet	600 mg	Diarrhoe, allergische Reaktion, Hypotonie

Operative Verfahren

Art	Erfolgsrate*/Rezidivrate*	Morbidität/Letalität	Indikation
Perkutane Thermokoagulation des Ganglion Gasseri nach Sweet, Radiofrequenz-Rhizotomie	bis 100% postoperativ / 12–25% (bei fehlender Sensibilitätsstörung postoperativ: 100%)	Anästhesia dolorosa: < 4% Dysästhesie: < 50%	therapierefraktäre Schmerzen trotz Medikation, nichttolerierbare Medikamenten-NW; mikrovaskuläre Dekompression nach Janetta bei MS nur in Einzelfällen indiziert;
Perkutane Mikrokompression des Ganglion Gasseri	80–90% / 20–50%	Dysästhesien: ca. 10%	Cave: Rezidivraten aller Verfahren bei MS höher: 50–60%
Perkutane retroganglionäre Glycerin-Instillation	59–83% / 30%	Sensibilitätsstörungen initial: 75% Dysästhesien anhaltend: 38%	

Tab. 5: Medikamentöse und operative Behandlung der Trigeminusneuralgie bei MS (*Angaben zu Erfolgsraten und Rezidivraten bezogen auf die idiopathische Trigeminusneuralgie)

Tonische Hirnstammanfälle

Die tonischen Hirnstammanfälle oder paroxysmalen Dystonien bei MS sind kurzdauernde, sekunden- bis minutenlang anhaltende, stark schmerzhafte Muskelverkrampfungen, die sich von einer betroffenen Extremität rasch auf die Gegenseite ausbreiten und oft durch Hyperventilation oder vestibuläre Stimulation bei Lagewechsel ausgelöst werden. Die tonischen Hirnstammanfälle werden ebenfalls den paroxysmalen Symptomen bei MS zugeordnet. Etwa 4% aller MS-Patienten weisen motorische Paroxysmen in Form tonischer Hirnstammanfälle auf [85], die Multiple Sklerose stellt die häufigste Ursache symptomatischer tonischer Hirnstammanfälle dar. Therapeutisch werden Antikonvulsiva, in erster Linie Carbamazepin und Phenytoin, eingesetzt. Für die neueren Antikonvulsiva liegen mit Ausnahme von Gabapentin [146, 176] noch keine ausreichenden Erfahrungen vor.

Schmerzhafte Spastik

Klinik und funktionelle Therapie

Pyramidenbahnläsionen treten im Krankheitsverlauf bei 80–99% aller MS-Patienten auf [85], 84% beklagen eine leichte bis schwerste Spastik mit Schmerzen, Behinderung der Mobilität und Einschränkung der Lebensqualität [125]. Im Rahmen des spastischen Syndroms entstehen Schmerzen durch die ausgeprägten Muskelspasmen, Kokontrakturen und die spastikbedingten Gelenkfehlstellungen. Auch im Rahmen spastischer Paresen sind bei MS-Patienten einschließende Muskelspasmen zu beobachten. Schmerzhaft sind besonders rezidivierende Beuge- und Streckspasmen, die überwiegend erst im späteren Krankheitsverlauf der MS auftretenden. Dabei sind die Beine meist stärker von der Spastizität betroffen als die Arme. Therapeutisch kommen die verschiedenen medikamentösen und nichtmedikamentösen antispastischen Behandlungsmethoden zum Einsatz (Tab. 6). Übermäßige Blasenfüllung, Infektionen des Harntraktes, Blasentenesmen, Meteorismus, Hautreizungen, Hautulzerationen und Dekubitus können über afferente viszerale und somatische nozizeptive Stimulation schmerzhafte Muskelspasmen triggern. Damit haben die pflegetherapeutischen Maßnahmen im interdisziplinären Behandlungsteam eine wichtige Funktion, um die Schmerzentstehung und die damit verbundene Verstärkung der schmerzhaften Spastik bei Dekubitus und Lagerung des pflegebedürftigen MS-Patienten zu reduzieren. Eine Behandlung der Blasenstörung und Dekubitusprophylaxe und -therapie entsprechend bestehender Standards unterstützt damit die eigentliche Schmerzbehandlung. Allgemein werden physiotherapeutische Maßnahmen nach Bobath, Voijta oder PNF (propriozeptive neuromuskuläre Fazilitation) als primäre und wichtigste Therapie zur Minderung der Spastizität eingesetzt [31, 59, 154]. Die physikalische Zusatzbehandlung verfolgt das Ziel, durch die Anwendung von Kälte, lokaler und großflächiger Eisanwendungen, aber auch von heißer Rolle und Wärmeanwendungen die Muskelhypertonie und den Schmerz weiter zu vermindern. Manuelle Methoden werden zur Dehnung von Muskeln, Sehnen und Gelenkkapseln eingesetzt, um damit ebenfalls schmerzhafte Muskelspasmen abzuschwächen.

Medikamentöse Therapie

Medikamentöse Behandlungsleitlinien der Spastik (Tab. 6) beruhen zum überwiegenden Teil auf empirischen Beobachtungen und Fallbeschreibungen, kontrollierte Studien liegen nur in einem begrenzten Umfang vor [12, 58, 110, 140]. Ziel der medikamentösen Behandlung ist eine Dämpfung spinaler Reflexe und Herabsetzung des spastischen Muskeltonus, ohne wesentliche Beeinträchtigung der Willkürkraft. Als Grundregel sollte immer zunächst nur eine Substanz allein verabreicht werden. Baclofen reduziert als GABA-B-Agonist die Freisetzung spinaler erregender Transmitter und dämpft vorwiegend monosynaptische

Physiotherapie und Physikalische Therapie

Physiotherapie nach Bobath	Kinder und Erwachsene: Inhibition pathologischer Haltung- und Bewegungsmuster und Fazilitation normaler Bewegungen durch taktile und propriozeptive Stimulation von Schlüsselpunkten
Physiotherapie nach Voijta	Kinder: Aktivierung komplexer Bewegungsmuster durch propriozeptive Reize an spezifischen Körperstellen
Propriozeptive neuromuskuläre Fazilitation (PNF)	Stimulation synergistisch arbeitender Muskelgruppen durch Stimulation der Proprio-, Extero- und Telerezeptoren
warme Packungen	Muskeldetonisierung, allgemeine Entspannung, Lösung schmerzreflektorischen Muskelhartspans
Kryotherapie, kalte Packungen	Schmerzlindernd durch Gegenirritation, spastikreduzierend durch Reizung polymodaler C-Fasern/Minderung der Muskelspindelaktivität

Antispastika

Wirkstoff	Präparatename	Dosierung	Wichtige Nebenwirkungen
Baclofen	Lioresal®	2 x 5 mg / Tag 5 mg alle 3 Tage max. 150 mg / Tag	Sedierung, Übelkeit, Erbrechen, Muskelschwäche, Schwindel plus Psychose, Verwirrtheit, Ataxie, Atemdepression, Hypotonie, Bradykardie, Kopfschmerz, Diarrhoe
Clonazepam	Rivotril®	2 x 0,5 mg / Tag 0,5 mg alle 2 Tage max. 6 mg / Tag	wie Baclofen plus Appetitsteigerung, Ataxie, Toleranzentwicklung, Abhängigkeit, Schlaflosigkeit, Halluzinationen
Tizanidin	Sirdalud®	3 x 2 mg / Tag 2–4 mg alle 3 Tage max. 36 mg / Tag	wie Baclofen plus Hypotonie, Mundtrockenheit, Magenbeschwerden
Dantrolen	Dantamacrin®	2 x 25 mg / Tag 50 mg alle 7 Tage max. 200–400 mg / Tag	wie Baclofen plus Durchfall, Leberschädigung, Anorexie

Therapiealternativen

Cannabinoide (Indikation: schmerzhafte Spastik)

Tetrahydrocannabinol (THC)	Dronabinol, Marinol®	5–15 mg p.o.	Sedation, Schwindel, Verwirrtheit, Ataxie, Mundtrockenheit, Verschwommensehen
THC plus Cannabidiol	Sativex®, Bezug aus Kanada	Mundspray; Wirkstoff-Verhältnis ca. 1:1	

Intrathekale Baclofen-Applikation (Indikation: therapierefraktäre schwerste Spastik)

Baclofen	Lioresal® intrathekal	100–500 µg/Tag	Somnolenz, Schläfrigkeit, zerebrale Krampfanfälle, Atemdepression
----------	-----------------------	----------------	---

Botulinumtoxininjektion (Indikation: Spitzfuß, Adduktorenspastik, Armbeugespastik)

Botulinumtoxin A / B	Botox®, Dysport®, Neurobloc®, Xeomin®	Menge abhängig von Muskel und Präparat, Injektion alle drei Monate	Muskelparese, Schmerzen an Injektionsstelle, Wirkungsverlust durch Antikörperbildung
----------------------	---------------------------------------	--	--

Tab. 6: Behandlung der schmerzhaften Spastik

Dehnungsreflexe. Baclofen eignet sich gut zur Behandlung schmerzhafter Muskelspasmen. Tizanidin hemmt über α_2 -adrenerge Rezeptoren erregende Interneurone der spinalen Reflexwege. Eine nichtopiatabhängige Analgesie wird durch Hemmung der Substanz P-Ausschüttung im spinalen Hinterhorn erreicht. Die Benzodiazepine Clonazepam und Diazepam verstärken GABA-A-vermittelt die spinale präsynaptische Hemmung von Gruppe I-Afferenzen. Die monosynaptische und oligosynaptische spinale Reflexaktivität wird herabgesetzt. Dantamacin führt über eine Hemmung der Kalziumfreisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum zu einer Schwächung der Muskelkontraktion. Alle Antispastika verringern pathologische Muskelspasmen und die spastische Muskeltonuserhöhung und mindern damit spastikbedingte Schmerzen. Jedoch ist bei höheren Dosen auch mit einer Zunahme der Parese, Behinderung der Spontanmotorik und Schwächung der Stützmuskulatur zu rechnen. Gute antispastische Wirkungen und eine Verringerung spastikbedingter Schmerzen lassen sich vor allem mit Baclofen und Benzodiazepinen erreichen, die besonders bei spinal bedingter Spastik im Rahmen der MS sinnvoll eingesetzt werden können. Als gemeinsame Nebenwirkung weisen alle Antispastika Sedierung, Benommenheit, Schwindel, Übelkeit und Muskelschwäche auf. Immer ist eine einschleichende Medikation erforderlich und eine Zunahme der unerwünschten Nebenwirkungen vor allem in höheren Dosen zu erwarten. Auch das Antikonvulsivum Gabapentin reduziert Spastizität und schmerzhaftes Muskelspasmen [32, 38, 102, 149]. Dabei wurde Gabapentin zwischen 300 und 2.700 mg/Tag dosiert. In Einzelfallberichten wurde eine antispastische Wirksamkeit von Levetiracetam [63] und Magnesium [128] gefunden. Im klinischen Alltag werden zur medikamentösen antispastischen und analgetischen Therapie bei MS überwiegend Baclofen, Tizanidin, Benzodiazepine oder Gabapentin eingesetzt.

Cannabinoide

Als weitere medikamentöse Reserve-Behandlungsoption der schmerzhaften Spastik wird die Gabe von Cannabinoiden kontrovers diskutiert [107, 139]. Ausgehend von Tiermodellen und Untersuchungen des Endocannabinoidsystems wird eine Verbesserung von Spastizität und Tremor bei Multipler Sklerose und eine günstige Beeinflussung auf neuronale Plastizität und Schmerzgedächtnis durch Cannabinoide postuliert [6, 9, 69]. Neuere klinische Studien an MS-Patienten zeigen eine schwache Wirksamkeit des oral verabreichten δ -9-Tetrahydrocannabinols (THC) und einer als Mundspray applizierten Mischung aus Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol (CBD) bei Spastizität [157, 170, 171, 178, 179], eine kleinere klinische Studien erbrachte ein negatives Ergebnis [87]. Die verabreichten Cannabinoide wurden überwiegend gut vertragen, vor allem in höheren Dosen können sedierende Nebenwirkungen auftreten. Auch die Beeinträchtigung der Fahrtauglichkeit zumindest in der Aufdosierungsphase der Cannabinoide ist von klinischer Relevanz. Cannabinoide können MS-Patienten als

Heilversuch und nach den Vorgaben des BtM-Gesetzes verordnet werden. Über die Pharmafirmen Delta 9 Pharma in Neumarkt und THC Pharm in Frankfurt ist Dronabinol verfügbar, über die internationale Apotheke aus den USA Marinol® (THC-Gelatinekapseln 2,5, 5 und 10 mg) und aus Kanada Sativex®-Mundspray (Tetrahydrocannabinol plus Cannabidiol). Aufgrund der aktuellen Studienlage kann der Nutzen einer Behandlung der schmerzhaften Spastik bei MS mit Cannabinoiden noch nicht abschließend bewertet werden.

Botulinum-Toxin

Eine effektive und nebenwirkungsarme Methode zur Therapie der Beugespastik des Armes, der Adduktorenspastik, des spastischen Spitzfußes und anderer Formen der fokalen Muskelspastizität bei MS steht mit der Botulinumtoxin-Injektion zur Verfügung [13, 77, 79]. Dabei können Botulinum-Toxin Typ A (Botox®, Dysport®, Xeomin®) und Typ B (Neurobloc®) in die betroffenen Muskeln unter EMG-Kontrolle entsprechend den publizierten Dosierungsanweisungen injiziert werden. Das Präparat Botox® ist in Deutschland am breitesten zur Spastikbehandlung zugelassen; bei Anwendung der anderen Produkte sind Zulassungsbeschränkungen und die Vorgaben des »Off-label«-Einsatzes zu beachten. Zur Therapie der Adduktorenspastik durch MS liegen zwei randomisierte, placebokontrollierte Studien für Botox® und Dysport® mit positivem Ergebnis vor [65, 145]. Bei Anwendung von Botulinum-Toxin zur Behandlung der fokalen Spastik ist mit einer stetigen Zunahme der antispastischen und damit analgetischen Wirkung bei Wiederholung der einzelnen Botulinum-Injektionen in Abständen von drei Monaten über eine Behandlungsdauer von etwa einem Jahr zu rechnen.

Invasive Therapie

In therapierefraktären Fällen der Spastik mit schmerzhaften Muskelspasmen kann auch bei MS wie bei immobilisierten Patienten nach entzündlicher, traumatischer oder tumorbedingter Rückenmarkschädigung, bei Patienten nach schwerer traumatischer Hirnschädigung und bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit schwerer spastischer Hemiparese eine intrathekale Baclofen-Applikation eingesetzt werden [14, 17, 36, 73, 99, 108, 177]. Im Einzelfall ist auch beim MS-Patienten eine Indikation zu prüfen. Vorteile gegenüber der oralen Baclofen-Anwendung sind der ausgeprägtere antispastische Effekt bei kleinen intrathekalen Wirkstoffdosierungen zwischen 100–500 μ g/Tag. Systemische Nebenwirkungen wie Sedation sind vermindert, Interaktionen mit anderen Medikamenten werden reduziert. Zum Einsatz kommen in der Regel subkutan implantierte, programmierbare Pumpensysteme (z. B. Synchroned® der Firma Medtronic). Vor Implantation der Baclofen-Pumpe ist eine Wirksamkeitstestung durch wiederholte intrathekale Baclofenboli steigender Dosis von 50–100 μ g notwendig. An häufigen und schweren Nebenwirkungen der Baclofen-

Pumpe sind Sedation, zerebrale Krampfanfälle, Atemdepression bei akzidenteller Überdosierung und Systemfehler beschrieben [35, 138]. Als neurodestruktive Verfahren zur Behandlung der schweren schmerzhaften Spastik stehen schließlich noch die intrathekale Phenolinjektion [75] und die selektive posteriore Rhizotomie [168] zur Verfügung.

Muskuloskeletale Schmerzen und periphere druckbedingte Nervenläsionen

Bereits paresebedingte Gangstörungen mit einseitiger Fehlbelastung können zu Rückenschmerzen und Hüftgelenksbeschwerden führen. Radikuläre und pseudoradikuläre Schmerzsyndrome der LWS und HWS, Rücken-, Schulter- und Nackenschmerzen sind bei MS häufig. Eine vorliegende Rollstuhlpflichtigkeit bei gleichzeitig bestehenden Paresen führt bei MS-Patienten zu einer Mehr- und Fehlbelastung der Wirbelsäule, vor allem wenn schlecht angepasste Rollstühle und Hilfsmittel eingesetzt werden. Degenerative, osteochondrotische und schmerzhafte Wirbelsäulenveränderungen sind eine häufige Folge. Die paresebedingte Inaktivität der Muskulatur und Kortikoide begünstigen zudem die Entwicklung einer oft schmerzhaften Osteoporose. Zur Behandlung der multifaktoriell bedingten muskuloskelettalen und Wirbelsäulenschmerzen kommen in erster Linie physiotherapeutische und ergotherapeutische Übungsverfahren zur Anwendung, ergänzt durch eine adäquate Hilfsmittelversorgung und physikalische Therapie. Neben therapeutischen Verfahren werden symptomatisch bei muskuloskelettalen Schmerzen und Rückenschmerzen gebräuchliche Analgetika eingesetzt (Tab. 7). Zur Behandlung chronischer Rückenschmerzen besteht starke wissenschaftliche Evidenz für aktive Übungstherapien, Verhaltenstherapie, und multidisziplinäre Behandlungsprogramme [83, 161, 162, 163, 164, 165, 166]. Mäßig wirksam sind Analgetika, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Chirotherapie und Rückenschulung [161, 162, 163, 164, 165, 166]. Widersprüchliche Evidenzen mit teilweise positivem, teilweise fehlendem Behandlungseffekt auf chronische Rückenschmerzen fanden sich für Antidepressiva, Akupunktur und Biofeedbackverfahren. Die Studienergebnisse wurden jedoch nicht an MS-Kranken erhoben und können nur eingeschränkt auf MS übertragen werden. In der medikamentösen Therapie von muskuloskelettalen und Rückenschmerzen haben sich die NSAR Ibuprofen und Diclofenac bewährt. Ihre gastrointestinale Verträglichkeit kann durch die gleichzeitige Gabe von Protonenpumpenhemmern wie Omeprazol (Antra® 20 mg/Tag) oder von Misoprostol (Cytotec® 4 x 200 µg, derzeit in Deutschland nicht gelistet) verbessert werden [64, 175]. Inzwischen wurde wegen schwerer kardiovaskulärer Nebenwirkungen der selektive COX2-Inhibitor Rofecoxib (Vioxx®) vom Markt genommen. Auch der selektive COX2-Inhibitor Celecoxib (Celebrex®), aber auch die klassischen Nichtsteroidalen Analgetika / Antiphlogistika / Antirheumatika (NSAR) könnten ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen aufweisen [3, 55, 68, 72, 76, 88, 93]. Immer sollte

Wirkstoff	Präparatename	Dosierung	Wichtige Nebenwirkungen
Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)			
Ibuprofen	Imbun®, Aktren® u.a.	800 – 2400 mg	Magenbeschwerden, Hautexantheme, Leber- und Nierenfunktionsstörung, Bronchospasmus, Müdigkeit, Schwindel
Diclofenac	Voltaren® u. a.	100 – 150 mg	
Indometacin	Amuno® u. a.	75 – 200 mg jeweils als Retardmedikation	
Kortikosteroide bei Entzündungsschmerz			
(Methyl-) Prednisolon	Urbason®, Decortin®	10 – 100 mg	Magenbeschwerden, Unruhezustände, verzögerte Wundheilung, Osteoporose, Blutzuckeranstieg
Analgetika mit muskelrelaxierender Wirkung und Muskelrelaxantien			
Flupirtin	Katadolon®	300 – 600 mg	Müdigkeit, Schwindel, Übelkeit, Transaminasenanstieg, Daueranwendung nur als Heilversuch
Tetrazepam	Musaril®	50 – 200 mg	Müdigkeit, Benommenheit, Abhängigkeit, Paradoxe Reaktion
Antidepressiva und Antikonvulsiva bei radikulärem Schmerz			
Amitriptylin	Saroten®, Amineurin®	25 – 150 mg	Mundtrockenheit, Gewichtszunahme, Müdigkeit, Verschwommensehen, Verstopfung, Schweißausbruch, Blasenentleerungsstörung
Doxepin	Aponal®	25 – 150 mg	
Carbamazepin	Tegretal®, Timonil®	400 – 1.200 mg	Müdigkeit, Benommenheit, Schwindel, Ataxie, allergisches Hautexanthem, Leukopenie, Thrombozytopenie, Leberfunktionsstörung, AV-Block
Gabapentin	Neurontin®	1.200 – 3.600 mg	Müdigkeit, Schwindel, Ataxie
Bisphosphonate bei osteogenem Schmerz und Osteoporose			
Alendronat	Fosamax®	10 mg	Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfall, Hautallergie, Uveitis, Hypokalzämie, Hypomagnesiämie, Albuminurie
Risedronat	Actonel®	5 mg	
Etidronat	Didronel Kit®	400 mg für 14 Tage alle 3 Monate	
Clodronat	Ostac®	520 – 1.020 mg	
Ibandronat	Bondronat®	2 – 4 mg Infusion alle 3 Monate	
Pamidronat	Aredia®	30 – 60 mg Infusion alle 3 Monate	

Tab. 7: Medikamentöse Therapie von Rückenschmerzen

daher der langfristige Gebrauch der NSAR bei MS kritisch hinterfragt und kontrolliert werden, besonders bei höheren Dosierungen und bei Patienten mit relevanter Herz-Kreislauferkrankung oder Risikoprofil. Begrenzte Erfahrungen liegen bei MS mit der Anwendung der transkutanen elektrischen Nervenstimulation (TENS) vor zur Minderung von Rückenschmerzen und Spastizität [2, 4]. Die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) eignet sich aber gut

als kombiniertes Verfahren, das der Patient selbst durchführen kann. Der langdauernde Gebrauch von Unterarmgehstützen, ungepolsterten Rollstuhlarmlehnen oder eng anliegenden Halteriemen von Peroneusschienen können zu mechanischen Läsionen peripherer Nerven führen und chronisch neuropathische Schmerzsyndrome verursachen. Gefährdet sind hierdurch besonders der N. medianus im Bereich des Handgelenkes und des Karpaltunnels, der N. ulnaris im Bereich des Ellenbogengelenkes und des Sulcus ulnaris sowie der N. peroneus communis im Bereich des Fibulaköpfchens. Neben einem geeigneten Hilfsmitelein-satz, vor allem schon als prophylaktische Maßnahme zur Verhinderung von Druckläsionen peripherer Nerven, physiotherapeutischen und physikalischen Maßnahmen sind symptomatisch analgetische Medikamente zur Behandlung der neuropathischen Schmerzen indiziert (Tab. 3 und Tab. 4).

Physiotherapeutische und psychologische Schmerztherapie

Physiotherapie

Das interdisziplinäre Behandlungsteam der neurologischen Rehabilitation ist zur multimodalen Behandlung der Schmerzkrankungen bei MS gut geeignet [31, 59, 155]. Von physiotherapeutischer Seite werden schmerzlindernd passive Maßnahmen wie Lagerung, manuelle Mobilisations- und Dehnungstechniken und aktive Bewegungstherapie mit isometrischen Muskelanspannungsübungen, geführten Bewegungen, Bewegungen gegen Widerstand und Bewegungsübungen im Wasser eingesetzt. Eine sensomotorische Muskelaktivierung dient der Bahnung und Reaktivierung von physiologischen Bewegungsmustern, reflektorischen Steuerung der Motorik über Propriozeption und Exterozeption, Hemmung oder Nutzung spinaler Reflexe und der sensomotorischen Schulung. In speziellen Behandlungsprogrammen [48, 67, 136] erfolgt die Rückenschulung und multimodale Behandlung (Göttinger Rücken Intensivprogramm (GRIP); Münchener Rücken Intensivprogramm (MÜRIP)), die an die speziellen Bedürfnisse des MS-Kranken angepasst werden müssen. Adjuvant können physikalische Methoden mit klassischer Massage (Streichungen, Knetungen, Friktionen, Klopfungen, Vibrationen) bei Muskelschmerzen und Muskelverhärtungen angewandt werden. Thermo-, Hydro- und Kryotherapie können ebenfalls eingesetzt werden. Insbesondere die Kältetherapie mit Eis, Eiswasser, Wickel, Kältegel und Kältespray wird bei entzündlichen und degenerativen Gelenkerkrankungen, aber auch bei Kompressions- und Engpasssyndromen genutzt [Übersicht: 134]. Ziel der physiotherapeutischen Behandlung ist neben der Schmerzlinderung immer eine Verbesserung der durch Schmerz eingeschränkten motorischen Funktion.

Psychologie

Eine psychologische Schmerztherapie ist bei organisch bedingten Schmerzsyndromen insbesondere dann indiziert, wenn Angstzustände, Depression, posttraumatische Belas-

tungsstörung, appellatives Schmerzverhalten, Schmerzagravation, deutlicher Primärgewinn des Schmerzes, soziale Isolation oder ein auffälliger Medikamentenkonsum vorliegen. Bei MS ist die Häufigkeit depressiver Syndrome und Anpassungsstörungen um 50% zu beachten [27, 41, 42]. Eine psychologisch-psychotherapeutische Schmerztherapie kann durch die bei MS häufigen kognitiven Störungen von Aufmerksamkeits- und Gedächtnisfunktionen, exekutiven Funktionen und visuokonstruktiven Fähigkeiten beeinflusst und erschwert sein. Schmerzbewältigungstrainings [78] zielen auf eine Verbesserung der Bewältigungsressourcen und die Veränderung des Schmerzverhaltens und Schmerzerlebens. Als psychologische Behandlungsverfahren des Schmerzes (Tab. 8) stehen Entspannungsmethoden, Biofeedbackverfahren, imaginative Verfahren, Hypnose, operante Verfahren und die multimodale Verhaltenstherapie zur Verfügung (Übersicht: [49]). Bei den Entspannungsverfahren ist insbesondere die progressive Muskelrelaxation nach Jacobson für die Schmerzbehandlung gut geeignet. Die multimodale kognitive Verhaltenstherapie hat sich im ambulanten und stationären Bereich bei Rückenschmerzen, Migräne und Spannungskopfschmerzen als wirksam erwiesen. In der neurologischen Rehabilitation der MS müssen die standardisierten Programme zur Schmerzbewältigung jedoch an die Anforderungen der MS angepasst werden und

Methode	Ziel
Entspannungsverfahren Progressive Muskelrelaxation nach Jacobson Autogenes Training	Absenkung der Muskelhyperaktivität und des erhöhten Muskeltonus; Verbesserung Stressbewältigung
Biofeedback	Operante Konditionierung physiologischer, vegetativer Reaktion; Minderung Schmerzperzeption; Änderung kognitiver Schmerzbewertung
Imaginative Verfahren	Ergänzung im Rahmen multimodaler kognitiver Verhaltenstherapie
Hypnose	Analgetische Reaktion durch Veränderung Schmerz Wahrnehmung, Abspaltung schmerzender Körperteile, Amnesie für Schmerz eigenschaften
Operante Verfahren	Stationäre Gruppentherapie: Verhaltensmodifikation hin zu gesunden, schmerzinkompatiblen Verhaltensweisen und Einflussnahme auf »Verhalten führt zu Konsequenzen«-Beziehungen (Kontingenzmanagement)
Multimodale kognitive Verhaltenstherapie (Edukation, Selbstwahrnehmung, Optimierung Schmerzmedikation, Schmerzbewältigungstechniken, Modifikation Schonverhalten und sozialer Rückzug, Modifikation schmerzbezogener Kognition, Abbau schmerzfördernder operanter Faktoren, Einbeziehung der Angehörigen, Alltagstransfer, Rückfallprophylaxe)	Verbesserung der Schmerzbewältigung; Minderung des Schmerzerlebens hinsichtlich Häufigkeit, Dauer und Intensität; Aufbau positiven Gesundheitsverhaltens

Tab. 8: Psychologische Behandlungsverfahren bei chronischen Schmerzen

die spezifischen funktionellen Störungen der betroffenen MS-Kranken berücksichtigen. Die psychologisch-psychotherapeutische Behandlung von Schmerz bei MS wird dabei in die psychologische Intervention des MS-Kranken, z. B. der MS-bedingten kognitiven Störungen, integriert [154].

Literatur

- Adriaensens H, Plaghki L, Matieu C, Joffroy A, Vissers K: Critical review of oral drug treatments for diabetic neuropathic pain – clinical outcomes based on efficacy and safety data from placebo-controlled and direct comparative studies. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21: 231-240
- Al-Smadi J, Warke K, Wilson I, Cramp AF, Noble G, Walsh DM, Lowe-Strong AS: A pilot investigation of the hypoalgesic effects of transcutaneous electrical nerve stimulation upon low back pain in people with multiple sclerosis. *Clin Rehabil* 2003; 17: 742-749
- Anderson F, Suissa S, Garbe E: Use of first- and second-generation cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of acute myocardial infarction. *Circulation* 2006; 113: 1950-1957
- Armutlu K, Meric A, Kirdi N, Yakut E, Karabudak R: The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on spasticity in multiple sclerosis patients: a pilot study. *Neurorehabil Neural Repair* 2003; 17: 79-82
- Athanasίου TC, Patel NK, Renowden SA, Coakham HB: Some patients with multiple sclerosis have neurovascular compression causing their trigeminal neuralgia and can be treated effectively with MVD: report of five cases. *Br J Neurosurg* 2005; 19: 463-468
- Azad SC, Hüge V, Schöps P, Hilf C, Beyer A, Dodt HU, Rammes G, Zieglgänsberger W: Endogenes Cannabinoidsystem. Einfluss auf neuronale Plastizität und Schmerzgedächtnis. *Schmerz* 2004; 19:521-527
- Backonja MM: Gabapentin monotherapy for the symptomatic treatment of painful neuropathy: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial in patients with diabetes mellitus. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl. 6): 57-59
- Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, LaMoreaux L, Garofalo E: Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1831-1836
- Baker D, Pryce G, Croxford JL, Brown P, Pertwee RG, Huffman JW, Layward L: Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature* 2000; 404: 84-87
- Barkin RL, Barkin S: The role of venlafaxine and duloxetine in the treatment of depression with decremental changes in somatic symptoms of pain, chronic pain, and the pharmacokinetics and clinical considerations of duloxetine pharmacotherapy. *Am J Ther* 2005; 12: 431-438
- Baron R, Sommer C, Tölle R, Birklein F, Wasner G: Diagnostik und Therapie neuropathischer Schmerzen. In: Diener HC, Putzki N, Berlit P et al: Kommission »Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie«. 3. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart/New York 2005, 531-544
- Beard S, Hunn A, Wight J: Treatments for spasticity and pain in multiple sclerosis: a systematic review. *Health Technol Assess* 2003; 7: 1-111
- Bell KR, Williams F: Use of botulinum toxin type A and type B for spasticity in upper and lower limbs. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2003; 14: 821-835
- Ben Smail D, Peskine A, Roche N, Mailhan L, Thiebaut I, Bussel B: Intrathecal baclofen for treatment of spasticity of multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2006; 12: 101-103
- Berk C, Constantoyannis C, Honey CR: The treatment of trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis using percutaneous radiofrequency rhizotomy. *Can J Neurol Sci* 2003; 30: 220-223
- Berman JS, Symonds C, Birch R: Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial. *Pain* 2004; 112: 299-306
- Boviatsis EJ, Kouyialis AT, Korfiatis S, Sakas DE: Functional outcome of intrathecal baclofen administration for severe spasticity. *Clin Neurol Neurosurg* 2005; 107: 289-295
- Brannan SK, Mallinckrodt CH, Brown EB, Wohlreich MM, Watkin JG, Schatzberg AF: Duloxetine 60 mg once-daily in the treatment of painful physical symptoms in patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2005; 39: 43-53
- Broggi G, Ferroli P, Franzini A, Pluderi M, La Mantia L, Milanese C: Role of microvascular decompression in trigeminal neuralgia and multiple sclerosis. *Lancet* 1999; 354: 1878-1879
- Broggi G, Ferroli P, Franzini A, Servello D, Dones I: Microvascular decompression for trigeminal neuralgia: Comments on a series of 250 cases, including 10 patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 59-64
- Broggi G, Ferroli P, Franzini A, Nazzi V, Farina L, La Mantia L, Milanese C: Operative findings and outcomes of microvascular decompression for trigeminal neuralgia in 35 patients affected by multiple sclerosis. *Neurosurgery* 2004; 55: 830-838
- Buggy DJ, Toogood L, Maric S, Sharpe P, Lambert DG, Rowbotham DJ: Lack of analgesic efficacy of oral delta-9-tetrahydrocannabinol in postoperative pain. *Pain* 2003; 106: 169-172
- Bullinger M: Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36 Health Survey. *Rehabilitation* 2005; 35: XVII-XXX
- Campbell FA, Tramer MR, Carroll D, Reynolds DJM, Moore RA, McQuay HJ: Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *BMJ* 2001; 323: 13
- Campbell JN, Basbaum AI, Dray A, Dubner R, Dworkin RH, Sang CN (eds): Emerging strategies for the treatment of neuropathic pain. IASP Press, Seattle 2006
- Chiba S, Ito M, Matsumoto H: Amantadine treatment for refractory pain and fatigue in patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1992; 19: 309
- Chwastiak L, Ehde DM, Gibbons LE et al: Depressive symptoms and severity of illness in multiple sclerosis: epidemiologic study of a large community sample. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1862-1868
- Cianchetti C, Zuddas A, Randazzo AP et al: Lamotrigine adjunctive therapy in painful phenomena in MS: preliminary observations. *Neurology* 1999; 53: 433
- Clifford SB, Trotter JB: Pain in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1984; 41: 1270-1272
- Cramer JA, Cuffel BJ, Divan V, Al-Sabbagh A, Glassmann M: Patient satisfaction with an injection device for multiple sclerosis treatment. *Acta Neurol Scand* 2006; 113: 156-162
- Crayton HJ, Rossman HS: Managing the symptoms of multiple sclerosis: a multimodal approach. *Clin Ther* 2006; 28: 445-460
- Cutter NC, Scott DD, Johnson JC, Whiteneck G: Gabapentin effect on spasticity in multiple sclerosis: a placebo-controlled, randomized trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81: 164-169
- D'Aleo G, Rifici C, Sessa E, Di Bella P, Bramanti P: R3 nociceptive reflex in multiple sclerosis patients with paroxysmal symptoms treated with gabapentin. *Funct Neurol* 2000; 15: 205-209
- D'Aleo G, Sessa E, Di Bella P et al: Topiramate modulation of R3 nociceptive reflex in multiple sclerosis patients suffering paroxysmal symptoms. *J Neurol* 2001; 248: 996-999
- Dario A, Tomei G: A benefit-risk assessment of baclofen in severe spinal spasticity. *Drug Saf* 2004; 27: 799-818
- Detrembleur C, Plaghi L: Quantitative assessment of intrathecally administered baclofen in spasticity. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81: 279-284
- DMKG study group: Misoprostol in the treatment of trigeminal neuralgia associated with multiple sclerosis. *J Neurol* 2003; 250: 542-545
- Dunevsky A, Perel AB: Gabapentin for relief of spasticity associated with multiple sclerosis. *Am J Phys Med Rehabil* 1998; 77: 451-454
- Dworkin RH, Corbin AE, Young JP, Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H, Garofalo EA, Poole RM: Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 1274-1283
- Fava M, Mallinckrodt CH, Detke MJ, Watkin JG, Wohlreich MM: The effect of duloxetine on painful physical symptoms in depressed patients: do improvements in these symptoms result in higher remission rates? *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 521-530
- Feinstein A: Mood disorders in multiple sclerosis and the effects on cognition. *J Neurol Sci* 2006; 245: 63-66
- Figved N, Klevan G, Myhr KM, Glad S, Nyland H, Larsen JP, Harboe E, Omdal R: Neuropsychiatric symptoms in patients with multiple sclerosis. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112: 463-468
- Filippini G, Munari L, Incurvaia B, Ebers GC, Polman C, D'Amico R, Rice GP: Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 545-552
- Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH: Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005; 118: 289-305

45. Freynhagen R, Busche P, Konrad C, Balkenohl M: Wirksamkeit und Wirkungsbeginn von Pregabalin bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen. *Schmerz* 2006; 20: 285-292
46. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M: Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week randomised, double-blind, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005; 115: 254-263
47. Freynhagen R, Muth-Selbach U, Lipfert P, Stevens MF, Zacharowski K, Tölle TR, von Giesen HJ: The effect of mirtazapine in patients with chronic pain and concomitant depression. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 257-264
48. Frisch H: Programmierter Therapie am Bewegungsapparat. 2. Aufl., Springer Verlag, Berlin/Heidelberg 1998
49. Fritsche G: Psychologische Behandlung. In: Diener HC, Maier C (Hrsg): Das Schmerztherapiebuch. 2. Aufl., Urban und Fischer Verlag, München 2003: 355-380
50. Geissner E: Die Schmerzempfindungs-Skala (SES). Hogrefe-Verlag, Göttingen, <http://www.testzentrale.de>
51. Gerbershagen HU: Das Mainzer Stadienkonzept des Schmerzes: eine Standortbestimmung. In: Klingler D, Morawitz U (Hrsg): Antidepressiva als Analgetika. Aktueller Wissenstand und therapeutische Praxis. Arachne Verlag, Wien 1996
52. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S: Duloxetine vs. Placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 116: 109-118
53. Gorson KC, Schott C, Herman R, Ropper AH, Rand WM: Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: a placebo controlled, double blind, crossover trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 251-252
54. Gottberg K, Gardulf A, Fredrikson S: Interferon-beta treatment for patients with multiple sclerosis: the patients' perception of the side-effects. *Mult Scler* 2000; 6: 349-354
55. Graham DJ, Campen D, Hui R, Spence M, Cheetham C, Levy G, Shoor S, Ray WA: Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal antiinflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet* 2005; 365: 475-481
56. Grant SH, Faulds D: Oxcarbazepine. A review of its pharmacology and therapeutic potential in epilepsy, trigeminal neuralgia, and affective disorders. *Drugs* 1992; 43: 973-988
57. Hansson PT, Fields HL, Hill RG, Marchettini (eds): Neuropathic Pain: Pathophysiology and Treatment. IASP Press, Seattle 2001
58. Haselkorn JK, Balsdon Richer C, Frey Welch D, Herndon RM, Johnson B, Little JW, Miller JR, Rosenberg JH, Seidle ME: Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines: Overview of spasticity management in multiple sclerosis. Evidence-based management strategies for spasticity treatment in multiple sclerosis. *J Spinal Cord Med* 2005; 28: 167-199
59. Haselkorn JK, Loomis S: Multiple sclerosis and spasticity. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2005; 16: 467-481
60. Hautzinger M: Die CES-D Skala. Ein Depressionsmessinstrument für Untersuchungen in der Allgemeinbevölkerung. *Diagnostica* 1988; 34: 167-173
61. Hautzinger M: The Beck Depression Inventory in clinical practice. *Nervenarzt* 1991; 62: 689-696
62. Hautzinger M, Bailer M: Allgemeine Depressionsskala (ADS). Hogrefe-Verlag, Göttingen, <http://www.testzentrale.de>
63. Hawker K, Frohman E, Racke M: Levetiracetam for phasic spasticity in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2003; 60: 1772-1774
64. Hawkey C, Karrasch J, Sczepanski L et al: Omeprazole and misoprostol as maintenance treatment for NSAID-associated gastroduodenal ulcers, erosions and symptoms. *N Engl J Med* 1998; 11: 727-734
65. Hayman N, Barnes M, Bhakta B, Cozens A, Bakheit M, Kreczy-Kleedorf B, Poewe W, Wissel J, Bain P, Glickman S, Sayer A, Richardson A, Dott C: Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 707-712
66. Hermann C, Buss U, Snaith RP: HADS-D Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version. Ein Fragebogen zur Erfassung von Angst und Depression in der somatischen Medizin, Verlag Huber, Bern 1995
67. Hildebrand J, Pflingsten M, Franz C, Seeger D, Saur P: Das Göttinger Rücken Intensiv Programm (GRIP). *Schmerz* 1996; 190-203
68. Hippisley-Cox J, Coupland C: Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ* 2005; 330: 1366
69. Hohmann AG, Suplita RL, Bolton NM, Neely MH, Fegley D, Mangieri R, Krey JF, Walker JM, Holmes PV, Crystal JD, Duranti A, Tontini A, Mor M, Tarzia G, Piomelli D: An endocannabinoid mechanism for stress-induced analgesia. *Nature* 2005; 435: 1108-1112
70. Hooge JP, Redekop WK: Trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Neurology* 1995; 45: 1294-1296
71. Houtchens MK, Richert JR, Sami A, Rose JW: Open label gabapentin treatment for pain in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1997; 3: 250-253
72. Hudson M, Richard H, Pilote L: Differences in outcomes of patients with congestive heart failure prescribed celecoxib, rofecoxib, or non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based study. *BMJ* 2005; 330: 1370
73. Ivanhoe CB, Tilton AH, Francisco GE: Intrathecal baclofen therapy for spastic hypertonia. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2001; 12: 923-938
74. Jarrett L, Nandi P, Thompson AJ: Managing severe lower limb spasticity in multiple sclerosis: does intrathecal phenol have a role? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 705-709
75. Jensen TS, Rasmussen P, Reske-Nielsen E: Association of trigeminal neuralgia with multiple sclerosis: clinical and pathological features. *Acta Neurol Scand* 1982; 65: 182-189
76. Johnsen SP, Larsson H, Tarone RE, McLaughlin JK, Norgard B, Friis S, Sorensen HAT: Risk of hospitalization for myocardial infarction among users of rofecoxib, celecoxib, and other NSAIDs: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 978-984
77. Jost WH: Botulinum toxin in multiple sclerosis. *J Neurol* 2006; 253 (Suppl. 1): I16-I20
78. Jungnitsch G, Köhler H: Indikation und Grenzen von Verhaltenstherapie bei chronischen Schmerzzuständen. *Schmerz* 1997; 11: 314-321
79. Kabus C, Hecht M, Japp G, Jost WH, Pöhlau D, Stuckrad-Barre S, Winterholler M: Botulinum toxin in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 2006; 253 (Suppl. 1): I26-I28
80. Kalman S, Osterberg A, Sorensen J et al: Morphine responsiveness in a group of well-defined multiple sclerosis patients: a study with i.v. morphine. *Eur J Pain* 2002; 6: 69-80
81. Kanpolat Y, Berk C, Savas A, Bekar A: Percutaneous controlled radiofrequency rhizotomy in the management of patients with trigeminal neuralgia due to multiple sclerosis. *Acta Neurochir (Wien)* 2000; 142: 685-689
82. Kanpolat Y, Savas A, Bekar A, Berk C: Percutaneous controlled trigeminal rhizotomy for the treatment of idiopathic trigeminal neuralgia: 25-year experience with 1.600 patients. *Neurosurgery* 2001; 48: 524-532
83. Karjalainen K, Malmivaara A, van Tulder MW, Roine R, Jauhiainen M, Hurri H, Koes BW: Multidisciplinary rehabilitation for subacute low back pain among working age adults. *Cochrane Review*. In: The Cochrane Library 2001, Issue 1. Oxford: Update Software
84. Kerns RD, Kassirer M, Otis J: Pain in multiple sclerosis: a biopsychosocial perspective. *J Rehabil Res Dev* 2002; 39: 225-232
85. Kesselring J: Multiple Sklerose. 4. Aufl., Kohlhammer Verlag, Stuttgart 2005
86. Khan OA: Gabapentin relieves trigeminal neuralgia in multiple sclerosis patients. *Neurology* 1998; 51: 611-614
87. Killestein J, Hoogervorst EL, Reif M, Kalkers NF, Van Loenen AC, Staats PG, Gorter RW, Uitdehaag BM, Polman CH: Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS. *Neurology* 2002; 58: 1404-1407
88. Kimmel SE, Berlin JA, Reilly M, Jaskowiak J, Kishel L, Chittams J, Strom BL: Patients exposed to rofecoxib and celecoxib have different odds of nonfatal myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2005; 142: 157-164
89. Kondziolka D, Lunsford LD, Bissonette DJ: Long-term results after glycerol rhizotomy for multiple sclerosis-related trigeminal neuralgia. *Can J Neurol Sci* 1994; 21: 137-140
90. Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger CD: Das State-Trait-Angstinventar. Hogrefe-Verlag, Göttingen, <http://www.testzentrale.de>
91. Leandri M, Lunardi G, Inglese M, Messmer-Uccelli M, Mancardi GL, Gottlieb A, Solaro C: Lamotrigine in trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis. *J Neurol* 2000; 247: 556-558
92. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM: Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled study. *Neurology* 2004; 63: 2104-2110
93. Levesque LE, Brophy JM, Zhang B: The risk for myocardial infarction with cyclooxygenase-2 inhibitors: a population study of elderly adults. *Ann Intern Med* 2005; 142: 481-489

94. Linderoth B, Hakanson S. Paroxysmal facial pain in disseminated sclerosis treated by retrogasserian glycerol injection. *Acta Neurol Scand* 1989; 80: 341-346
95. McCleane G: Lamotrigine can reduce neurogenic pain associated with multiple sclerosis. *Clin J Pain* 1998; 14: 269-270
96. McQuay H, Carroll D, Jadad AR, et al: Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. *BMJ* 1995; 311: 1047-1052
97. McQuay H, Tramer M, Nye BA, Carroll D, et al: A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996; 68: 217-227
98. Meaney JF, Watt JW, Eldridge PR, Whitehouse GH, Wells JC, Miles JB: Association between trigeminal neuralgia and multiple sclerosis: role of magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 253-259
99. Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Brunner RC, Hadley MN: Intrathecal baclofen for spastic hypertonia from stroke. *Stroke* 2001; 32: 2099-2109
100. Mikol D, Lopez-Bresnahan M, Taraskiewicz S, Chang P, Rangnow J, Rebijet Study Group: A randomized, multicentre, open-label, parallel-group trial of the tolerability of interferon beta-1a (Rebif) administered by autoinjection or manual injection in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11: 585-591
101. Moulin DE, Foley KM, Ebers GC: Pain syndromes in multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 38: 1830-1834
102. Müller ME, Gruenthal M, Olson WL et al: Gabapentin for relief of upper motoneuron symptoms in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1997; 78: 521-524
103. Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG): Immunmodulatorische Stufentherapie der multiplen Sklerose. *Nervenarzt* 1999; 70: 371-386
104. Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG): Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose – Neue Aspekte und praktische Umsetzung. *Nervenarzt* 2002; 73: 556-563
105. Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V.: Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose; *Nervenarzt* 2004; 75 (Suppl. 1): 10-13
106. Naef M, Curatolo M, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Zbinden A, Brenneisen R: The analgesic effect of oral delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), morphine, and a THC-morphine combination in healthy subjects under experimental pain conditions. *Pain* 2003; 105: 79-88
107. Neuhaus O, Kieseier BC, Klimke A, Gaebel W, Hohlfeld R, Hartung HP: Cannabinoide bei Multipler Sklerose. Chance oder Risiko? *Nervenarzt* 2004; 75: 1022-1026
108. Nielsen JF, Sinkjaer T: Guided intrathecal baclofen administration by using soleus stretch reflex in moderate-severe spastic multiple sclerosis patients with implanted pump. *Mult Scler* 2004; 10: 521-525
109. Osterberg A, Boivie J, Thuomas KA: Central pain in multiple sclerosis – prevalence and clinical characteristics. *Eur J Pain* 2005; 9: 531-542
110. Paisley S, Beard S, Hunn A, Wight J: Clinical effectiveness of oral treatments for spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler* 2002; 8: 319-329
111. Pioch E: Schmerzdokumentation in der Praxis. Klassifikation, Stadieneinteilung, Schmerzfragebögen. Springer Verlag, Heidelberg 2005
112. Pöhlmann W, Erasmus LP, Feneberg W, Then Berg F, Straube A: Interferon beta but not glatiramer acetate therapy aggravates headaches in MS. *Neurology* 2002; 59: 635-639
113. Pöhlmann W, Feneberg W, Steinbrecher A, Haupts MR, Henze T: Therapie von Schmerzen bei MS – eine übersicht mit evidenzbasierten Therapieempfehlungen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2005; 73: 268-285
114. Radloff LS: The CES-D Scale. A self-report depression scale for research in the general population. *J Appl Psychol Measurement* 1977; 1: 385-401
115. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Iyengar S, Wernicke JF: A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2005; 6: 346-356
116. Raskin J, Smith TR, Wong K, Pritchett YL, D'Souza DN, Iyengar S, Wernicke JF: Duloxetine versus routine care in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain. *J Palliat Med* 2006; 9: 29-40
117. Redegeld M, Weiß L, Denecke H: Qualitätssicherung in der Therapie chronischen Schmerzes. Ergebnisse einer Arbeitsgruppe der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS) zur psychologischen Diagnostik. II. Verfahren zur Erfassung des Schmerzlebens. III. Verfahren zur Erfassung des Schmerzverhaltens. IV. Verfahren zur Erfassung der Schmerzintensität. *Schmerz* 1995; 9: 151-158
118. Reder AT, Arnason BGW: Trigeminal neuralgia in multiple sclerosis relieved by a prostaglandin E analogue. *Neurology* 1995; 45: 1097-1100
119. Reess J, Haas J, Gabriel K et al: Both paracetamol and ibuprofen are equally effective in managing flu-like symptoms in relapsing-remitting multiple sclerosis patients during interferon beta-1a (AVONEX) therapy. *Mult Scler* 2002; 8: 15-18
120. Rice GP, Ebers GC, Lublin FD, Knobler RL: Ibuprofen treatment versus gradual introduction of interferon beta-1b in patients with MS. *Neurology* 1999; 52: 1893-1895
121. Rice G, Incorvaia B, Munari L, Ebers G, Polman C, D'Amico R, Filippini G: Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 4: CD002002
122. Rice AS, Maton S: Postherpetic Neuralgia Study Group: Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Pain* 2001; 94: 215-224
123. Richter RW, Portenoy R, Sharma U, Lamoreaux L, Bockbrader H, Knapp LE: Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pain* 2005; 6: 253-260
124. Rio J, Nos C, Marzo ME, Tintore M, Montalban X: Low-dose steroids reduce flu-like symptoms at the initiation of IFNbeta-1b in relapsing-remitting MS. *Neurology* 1998; 50: 1910-1912
125. Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova, J, Vollmer TL: Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2004; 10: 589-595
126. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA: Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65: 812-819
127. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U: Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo controlled trial. *Pain* 2004; 110: 628-638
128. Rossier P, van Erven S, Wade DT: The effect of magnesium oral therapy on spasticity in a patient with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2000; 7: 741-744
129. Rowbotham MC, Goli Y, Kunz NR, Lei D: Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004; 110: 697-706
130. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnis-Miller L: Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1837-1842
131. Saarto T, Wiffen PJ: Antidepressants for neuropathic pain (Cochrane Library). In: *The Cochrane Library*, Oxford 2005, 3: Update Software
132. Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maisonobe P, Versavel M, 1008-045 Study Group: Pregabalin reduces Pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2004; 109: 26-35
133. Samkoff LM, Daras M, Tuchman AJ, Koppel BS: Amelioration of refractory dysesthetic limb pain in multiple sclerosis by gabapentin. *Neurology* 1997; 49: 304-305
134. Schmidt L, Drexel H, Jochheim KA (Hrsg): *Lehrbuch der Physikalischen Medizin und Rehabilitation*. Fischer Verlag, Stuttgart 1995
135. Schneider U, Seifert J, Karst M, Schlimme J, Cimander K, Müller-Vahl KR: Das endogene Cannabinoidsystem. Therapeutische Implikationen der Cannabinoide bei neurologisch-psychiatrischen Erkrankungen. *Nervenarzt* 2005; 9: 1062-1076
136. Schöps P, Azad SC, Beyer A, Freidle AM, Lade B, Pflingsten M: Das Münchener Rücken Intensiv Programm (MÜRIP). Eine prospektive Studie zur Evaluation eines ambulanten, multimodalen Rehabilitationsprogrammes für Patienten mit chronischen Rückenschmerzen. *Phys Med Rehab Kurort* 2000; 10: 120-126
137. Schreiber S, Bleich A, Pick CG: Venlafaxin and mirtazapine: different mechanisms of antidepressant action, common opioid-mediated antinociceptive effects – a possible opioid involvement in severe depression? *J Mol Neurosci* 2002; 18: 143-149
138. Schuele SU, Kellinghaus C, Shook SJ, Boulis N, Bethoux FA, Lodenkemper T: Incidence of seizures in patients with multiplesclerosis treated with intrathecal baclofen. *Neurology* 2005; 64: 1086-1087
139. Schwenkreis P, Tegenthoff M: Therapeutischer Einsatz von Cannabinoiden bei neurologischen Erkrankungen. *Schmerz* 2003; 17: 367-373
140. Shakespeare DT, Boggild M, Young C: Anti-spasticity agents for multiplesclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD001332

141. Siddall P, Cousins M, Otte A, Phillips K, Griesing T: Pregabalin Safely and Efficaciously Treats Chronic Central Neuropathic Pain After Spinal Cord Injury. *J Pain* 2005; 6 (3, Suppl 1): 25
142. Sills GJ: The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6: 108-113
143. Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, Gram LF, Jensen TS: Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 1284-1289
144. Sindrup SH, Jensen TS: Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999; 83: 389-400
145. Snow BJ, Tsui JK, Bhatt MH et al: Treatment of spasticity with botulinum toxin: a double-blind study. *Ann Neurol* 1990; 28: 512-515
146. Solaro C, Lunardi GL, Capello E, Inglese M, Messmer Ucelli A, Mancardi GL: An open-label trial of gabapentin treatment of paroxysmal symptoms in multiple sclerosis patients. *Neurology* 1998; 51: 609-611
147. Solaro C, Bricchetto G, Amato MP, Cocco E, Colombo B, D'Aleo G, Gasperini C, Ghezzi A, Martinelli V, Milanese C, Patti F, Trojano M, Verdun E, Mancardi GL, PaIMS Study: The prevalence of pain in multiple sclerosis: a multicenter cross-sectional study. *Neurology* 2004; 14: 919-921
148. Solaro C, Messmer Ucelli A, Leandri M, Mancardi GL: Low-dose gabapentin combined with either lamotrigine or carbamazepine can be useful therapies for trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2000; 44: 45-48
149. Solaro C, Uccelli MM, Guglieri P, Uccelli A, Mancardi GL: Gabapentin is effective in treating nocturnal painful spasms in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2000; 6: 192-193
150. Stahl SM, Grady MM, Moret C, Briley M: SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spectr* 2005; 10: 732-747
151. Stenager E, Knudson L, Jensen K: Acute and chronic pain syndromes in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1991; 84: 197-200
152. Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW: Does the cannabinoid dronabinol reduce pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ* 2004; 329: 253
153. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group, the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group: Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 1995; 45: 1277-1285
154. Thomas PW, Thomas S, Hillier C, Galvin K, Baker R: Psychological interventions for multiple sclerosis. *Cochrane Database Rev.* 2006: CD004431
155. Thompson AJ: Neurorehabilitation in multiple sclerosis: foundations, facts and fiction. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 267-271
156. Vaney C: Schmerzen bei Multipler Sklerose – Klinik und Therapie. *Schweiz Med Wschr* 1990; 120: 1959-1964
157. Vaney C, Heinzl-Gutenbrunner M, Jobin P, Tschopp F, Gattlen B, Hagen U, Schnelle M, Reif M: Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Mult Scler* 2004; 10: 417-440
158. Van Schayck RH, Weiller C: Behandlung akuter und chronischer Schmerzen in der neurologischen Rehabilitation (Teil I): Therapie von akuten und chronischen Schmerzen, neuropathischen Schmerzen, Kopfschmerzen, Rückenschmerzen und Tumorschmerzen. *Neurol Rehabil* 2002; 8: 1-17
159. Van Schayck RH, Weiller C: Behandlung akuter und chronischer Schmerzen in der neurologischen Rehabilitation (Teil II): Schmerztherapie der Spastik, nach Schlaganfall, der Multiplen Sklerose, der Parkinsonkrankheit, der Querschnittslähmung, bei Depression, in der Frührehabilitation und beim geriatrischen Patienten. *Neurol Rehabil* 2002; 8: 65-79
160. Van Seventer R, Feister HA, Young JP, Stoker M, Versavel M, Rigaudy L: Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: a 13-week, randomized trial. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 375-384
161. Van Tulder MW, Cherkin DC, Berman B, Lao L, Koes BW: Acupuncture for low back pain. *Cochrane Review.* In: The Cochrane Library 2001; 1. Oxford, Update Software
162. Van Tulder MW, Esmail R, Bombardier C, Koes BW: Back schools for non-specific low back pain. *Cochrane Review.* In: The Cochrane Library 2001; 1. Oxford, Update Software
163. Van Tulder MW, Jellema P, Nachemson AL, van Poppel MNM, Bouter LM: Lumbar supports for prevention and treatment for chronic low back pain. *Cochrane Review.* In: The Cochrane Library 2001; 1. Oxford, Update Software
164. Van Tulder MW, Malmivaara M, Esmail R, Koes BW: Exercise therapy for low back pain. *Cochrane Review.* In: The Cochrane Library 2001; 1. Oxford, Update Software
165. Van Tulder MW, Ostelo R, Vlaeyen JWS, Linton SJ, Morley SJ, Assendelft WJJ: Behavioral treatment for chronic low back pain. *Cochrane Review.* In: The Cochrane Library 2001; 1. Oxford, Update Software
166. Van Tulder MW, Scholten RJPM, Koes BW, Deyo RA: Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Review.* In: The Cochrane Library 2001; 1. Oxford, Update Software
167. Vermote R, Ketelaer P, Cartton H: Pain in multiple sclerosis patients. A prospective study using the McGill pain questionnaire. *Clin Neurol Neurosurg* 1986; 88: 87-91
168. Von Koch CS, Park TS, Steinbok P, Smyth M, Peacock WJ: Selective posterior rhizotomy and intrathecal baclofen in the treatment of spasticity. *Pediatr Neurosurg* 2001; 35: 57-65
169. Von Zerssen D: Befindlichkeits-Skala, Selbstbeurteilungs-Skala. In: Internationale Skalen für Psychiatrie, Beltz-Test. Göttingen 1996
170. Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C: Do cannabis-based medical extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler* 2004; 10: 339-340
171. Wade DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J: A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clin Rehabil* 2003; 17: 21-29
172. Wedekind D, Bandelow B, Degner D: Die $\alpha 2\delta$ -Untereinheit der spannungsabhängigen Kalziumkanäle. Ein neues pharmakologisches Ziel in der Psychiatrie und Neurologie. *Nervenarzt* 2005; 76: 888-891
173. Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A: Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain (Cochrane Library). In: The Cochrane Library, Oxford 2005; 3, Update Software
174. Wiffen PJ, McQuay HJ, Edwards JE, Moore RA: Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD005452
175. Yeomans N, Tulassy Z, Juhasz L et al: A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Acid Suppression Trail: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT).* *N Engl J Med* 1998; 11: 719-726
176. Yetimalar Y, Gurgor N, Basoglu M: Clinical efficacy of gabapentin for paroxysmal symptoms in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2004; 109: 430-431
177. Zahavi A, Geertzen JH, Middel B, Staal M, Rietman JS: Long term effect (more than five years) of intrathecal baclofen on impairment, disability, and quality of life in patients with severe spasticity of spinal origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1553-1557
178. Zajicek JP, Fox PJ, Sanders HP, Wright DE, Vickery PJ, Nunn AJ, Thompson AJ; UK MS Research Group: Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1517-1526
179. Zajicek JP, Sanders HP, Wright DE, Vickery PJ, Ingram WM, Reilly SM, Nunn AJ, Teare LJ, Fox PJ, Thompson AJ: Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1664-1669
180. Zigmund AS, Snaith RP: The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361-370
181. Zvartau-Hind M, Din MU, Gilani A, Lisak RP, Khan OA: Topiramate relieves refractory trigeminal neuralgia in MS patients. *Neurology* 2000; 55: 1587-1588

Korrespondenzadresse:

Dr. med. R.H. van Schayck
 Ärztlicher Leiter
 Kliniken Schmieder Stuttgart – Gerlingen
 Neurologisches Rehabilitationszentrum
 Auf der Schillerhöhe
 Solituedestr. 20
 70839 Gerlingen
 e-mail: R.vanSchayck@Kliniken-Schmieder.de