

Prophylaxe chronischer Schmerzen

Wolfgang Niesert
Michael Zenz

Zusammenfassung

Chronischer Schmerz ist eine biopsychosoziale Erkrankung mit erheblicher Bedeutung für die Volkswirtschaft. In Deutschland sind etwa fünf bis acht Millionen Menschen betroffen. Pathophysiologisch spielen neben plastischen Umbauvorgängen peripherer Nozizeptoren auch Sensibilisierungsprozesse in Rückenmark und Gehirn eine Rolle. Diese gehen mit neurophysiologischen und genetischen Veränderungen beteiligter Neurone einher. Therapeutisches Ziel muss es sein, Schmerzreize – wenn möglich – zu unterdrücken oder Schmerzen so frühzeitig zu behandeln, dass es gar nicht erst zur Ausbildung eines „Schmerzgedächtnisses“ kommt. Postoperativer Schmerz hängt neben chirurgischen Faktoren (Nervenverletzung, Infektionen) vom präoperativen Schmerzniveau ab. Je früher die Blockade nozizeptiver Reize, zum Beispiel durch periphere oder rückenmarknahe Leitungsanästhesieverfahren, einsetzt, desto wirksamer kann postoperativen Schmerzen vorgebeugt werden. Psychische Faktoren (Depression, Angst, Belastung durch Intensivtherapie) beeinflussen postoperative Schmerzen, sind aber auch bei anderen Erkrankungen mit chronischem Schmerz wichtig. So sind berufli-

che Überlastung oder Angst schmerzverstärkende Faktoren chronischer Rückenschmerzen und müssen im Rahmen interdisziplinärer Behandlungskonzepte durch psychologische Therapieansätze berücksichtigt werden. Zur Behandlung von Tumorschmerzen sollten frühzeitig Opioide in wirksamer Dosis eingesetzt werden. Auch bei Tumorschmerzen sind psychosoziale Faktoren zu beachten, wie es dem Konzept der Palliativmedizin entspricht.

Schlüsselwörter: chronischer Schmerz, Schmerzgedächtnis, Tumorschmerz, postoperative Phase, Rückenschmerz, Analgetikum

Summary

Prophylaxis of Chronic Pain

Chronic pain is a bio-psychosocial illness with implications both economically and for the individual. In Germany between five and eight million people suffer from chronic pain. Remodeling of peripheral nociceptors, and sensitivity in the area of the medulla and the brain, are of pathophysiological interest. This leads to neurophysiological and genetic changes of neurons. The aim of therapy is to suppress pain, or – if this is not

possible – to start treatment early in order that „pain memory“ cannot develop. Postoperative pain not only depends on surgical factors (including nerve injury or infection), but also on preoperative pain levels. The earlier the onset of blocking pain input, such as by the use of peripheral or epidural/spinal catheter techniques, the better the prevention of postoperative pain. Psychological factors (depression, anxiety, or distress due to intensive care medicine) have great influence on postoperative pain, as well as in other diseases with chronic pain components. Psychological therapy is of great importance in the treatment of chronic low back pain, which can only be successfully treated in a multidisciplinary setting. Professional stress and anxiety also have to be taken into consideration, as these influence chronic low back pain. The treatment of cancer pain consists of opioids in an effective dosage, if sufficient pain reduction is not possible with WHO Class I and II drugs. Psychosocial factors also have to be considered in the therapy of cancer pain, as palliation is often the main issue.

Key words: chronic pain, pain memory, cancer pain, postoperative phase, chronic low back pain, analgetics

Der akute Schmerz ist ein physiologischer Schutzmechanismus vor schädigenden Einflüssen und somit überlebenswichtig für jedes Individuum. Chronischer Schmerz dagegen kann sich zu einer eigenständigen Krankheit entwickeln, die unabhängig von der auslösenden Ursache weiter besteht und die Lebensqualität erheblich einschränkt. Er geht meist auch mit psychischen Veränderungen einher und wirkt sich auf das soziale Umfeld des Patienten aus. Nach der Definition der International Association for the Study of Pain (IASP) handelt es sich daher bei chronischem Schmerz um eine „biopsychosoziale Erkrankung“ (34).

Schmerzchronifizierung

Die Mechanismen der Schmerzchronifizierung werden intensiv erforscht, sind jedoch noch nicht vollständig aufgeklärt. Auf einige Fragen konnten in

den letzten Jahren zumindest teilweise Antworten gefunden werden. Dazu zählen unter anderem die Fragen:

- Warum kann die Schädigung eines peripheren Nervenastes im Laufe der Zeit zu Schmerzen einer gesamten Extremität führen?
- Wie entsteht eine Phantomsensation oder ein Phantomschmerz?
- Warum wird die Berührung der Lippe nach einer Amputation im nicht mehr vorhandenen Extremitätenabschnitt als Schmerz wahrgenommen?
- Warum bleibt ein Schmerz bestehen oder verschlimmert sich, wenn die schmerzleitenden Nerven des betroffenen Körperareals durchtrennt werden?
- Warum kann eine leichte Berührung manchmal als Schmerz empfunden werden?

Klinik für Anästhesiologie, Intensiv- und Schmerztherapie (Direktor: Prof. Dr. med. Michael Zenz), Berufsgenossenschaftliche Kliniken Bergmannsheil, Knappschaftskrankenhaus Bochum-Langendreer, Ruhr-Universität, Bochum

Peripheres Neuron

Ein Schmerzreiz wird über markhaltige A-Fasern und marklose C-Fasern zum Hinterhorn des Rückenmarks geleitet und dort auf sekundäre nozizeptive Neurone umgeschaltet. Ein länger andauernder Schmerzreiz kann eine Sensibilisierung des nozizeptiven Systems bewirken. Dieses Phänomen ist jedem bekannt, der unter starken Zahnschmerzen gelitten hat. Die Rezeptoren im Zahn werden empfindlicher und reagieren schon bei einem Lufthauch mit einer Schmerzempfindung. Die Schwelle, oberhalb derer ein Reiz als unangenehm oder schmerzhaft empfunden wird, ist deutlich herabgesetzt. Wird die den Schmerz auslösende Ursache erfolgreich beseitigt, kann sich die Erregbarkeitsschwelle des Nozizeptors wieder normalisieren. Ist dies nicht der Fall, kommt es zu Umbauprozessen der Zellmembran mit Expression neuer Rezeptoren und Veränderung der Verteilung von Ionenkanälen (84).

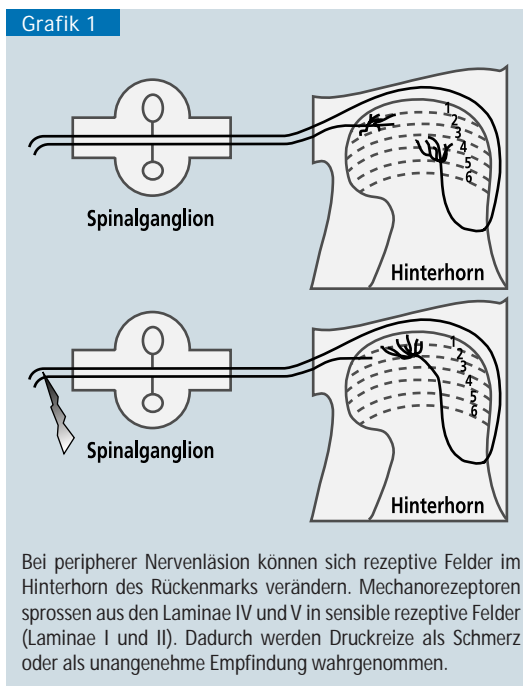
Lang dauernde starke Schmerzreize führen zur Ausschüttung von Neurotransmittern (zum Beispiel Substanz P, „calcitonin gene-related peptide“ [CGRP]). Diese wirken dann nicht nur auf Schmerzrezeptoren, sondern auch auf andere Rezeptoren (beispielsweise Mechanorezeptoren, Vibrationsrezeptoren). Dadurch verändert sich das Mikromilieu aller afferenten Neurone. Die Folge sind Änderungen der Eigenschaften rezeptiver Membranen und daraus resultierend eine abnorme afferente Impulsaktivität zum Rückenmark. Physiologische Reize verursachen dann pathologische Reaktionen. Eine Dehnung oder Vibration des betroffenen Körperareals wird als Schmerz wahrgenommen.

Eine wichtige Rolle spielen auch pathologische Kurzschlüsse des sympathischen Nervensystems mit den sensorischen Afferenzen. Postganglionäre Efferenzen des vegetativen Nervensystems können dann zur Erregung afferenter schmerzleitender Nervenfasern führen. Man spricht von sympathisch unterhaltenem Schmerz (54). Auch für diesen Mechanismus wird als Ursache eine Veränderung des Mikromilieus in der Umgebung terminaler Nervenendigungen angenommen (29).

Rückenmark

Die afferenten Neurone enden im Hinterhorn in den Laminae nach Rexed. Das Hinterhorn des Rückenmarks ist die zentrale Schaltstation aller aus der Peripherie ankommenden Reize. Schmerzleitende Nervenfasern vom Typ der myelinisierten A δ - und unmyelinisierten C-Fasern enden in den Laminae I und II. Die Lamina IV und V sind die Zielgebiete von A β -Fasern, die Druck- und Berührungsempfindung vermitteln.

Eine Degeneration unmyelinisierter C-Fasern führt zum Verlust von Synapsen in Lamina I und II. In die frei werdenden Areale sprossen jetzt A β -Fasern aus Lamina IV und V und gehen neue synaptische Kontakte ein (83) (*Grafik 1*). Hinterhornneurone, die Schmerzreize aufnehmen, werden nun von Berührungsempfindern erregt, sodass ein Druck oder eine Berührung



Veränderung der Rexed-Zonen bei peripherer Nervenläsion

jetzt als schmerzhaft empfunden wird. Dieses Phänomen wird als Allodynie bezeichnet (5).

Auf Rückenmarksebene werden die aus der Peripherie ankommenden Impulse von hemmenden Systemen kontrolliert. Jeder Notarzt kennt das erstaunliche Phänomen, dass ein polytraumatisierter Patient trotz schwerster Verletzungen kaum Schmerzen verspürt, selbst bei einer traumatischen Extremitätenamputation.

Im Hinterhorn besteht ein physiologisches Gleichgewicht zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Informationen. Die Konzentration an exzitatorischen Transmittern (Glutamat, Substanz P, CGRP) und inhibitorischen Transmittern (Gammaaminobuttersäure [GABA], Katecholamine, Endorphine, Serotonin) ist in der Regel ausgeglichen. In bestimmten Situationen kann dieses Gleichgewicht kippen. Dies ist im erwähnten Beispiel des polytraumatisierten Patienten sinnvoll, wenn die Stresshormone als inhibitorische Transmitter eine Analgesie begünstigen. Wenn aber bei chronischem nozizeptivem Input die exzitatorischen Transmitter überwiegen, kommt ein Circulus vitiosus in Gang. Langfristig sind morphologische Umbauvorgänge die Folge einer über-

schießenden Aktivität exzitatorischer Neurone (7, 12, 71, 85). So kommt es zum Verlust von Opioidrezeptoren. Die Struktur des GABA-Rezeptors verändert sich durch Phosphorylierung einzelner Untereinheiten, sodass der „Schlüssel“ GABA nicht mehr ins „Schloss“ des Rezeptors passt.

Eine erhöhte Glutamatkonzentration verändert die Struktur von spannungsabhängigen Glutamatrezeptoren durch Entfernung eines Magnesiummoleküls. Diese Veränderung des Rezeptors bewirkt einen gesteigerten Calciumeinstrom ins Zellinnere. Dadurch wird eine Kaskade angestoßen, die zur Phosphorylierung und damit molekularen Umstrukturierung von Rezeptorproteinen und Ionenkanälen in der Zellmembran der Nervenzelle

führt. Während diese Prozesse anfangs noch reversibel sind, werden sie durch veränderte Genstruktur des Neurons fixiert. Es werden schlafende Gene, so genannte Transkriptionsfaktoren („immediate early genes“), aktiviert. Dazu zählen zum Beispiel c-fos und c-jun. Diese Transkriptionsfaktoren wirken auf Zielgene, die für zelluläre Proteine, beispielsweise Rezeptorproteine, kodieren; diese werden dadurch in veränderter Form gebildet. Den Schlüsselreiz für die Transkription der „immediate early genes“ stellt ein Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration mit nachfolgender Aktivierung von Second-Messengern dar (47).

Gehirn

Viele Areale des Gehirns sind an der Wahrnehmung von Schmerzen beteiligt. Dazu zählen der primäre und sekundäre somatomotorische Kortex (S I und S II), der Insel- und der präfrontale Kortex und der Thalamus. Für zahlreiche dieser Strukturen und ihre Verbindungen konnten durch moderne bildgebende Verfahren (beispielsweise funktionelles MRT) schmerzbedingte neuroplastische Veränderungen nachgewiesen werden.

Der Homunkulus, die kortikale Repräsentation der Körperoberfläche, verändert sich durch chronischen Schmerz. Nach einer Armamputation erhält das „Armareal“ des somatosensorischen Kortex keine Nervenimpulse mehr. Es steht sozusagen leer. In die dadurch entstehende Lücke sprossen Neurone benachbarter Areale ein. Bei einer Armamputation gelangen so Neurone aus der Repräsentationszone des Gesichtes in das ehemalige „Armareal“ (19, 46). Eine leichte Berührung des Gesichtes kann jetzt sogar ein Phantomgefühl auslösen.

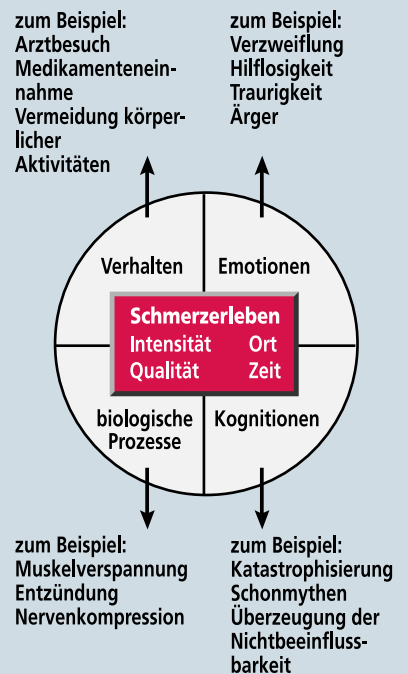
Beim chronisch regionalen Schmerzsyndrom (CRPS, Morbus Sudeck) haben neue Forschungsergebnisse gezeigt, dass die erkrankte Hand im Homunkulus deutlich kleiner dargestellt wird. Die Folge ist eine verminderte sensible Wahrnehmungsfähigkeit der Patienten an der betroffenen Hand, was bis zu einem fast vollständigen Wahrnehmungsverlust führen kann (Neglect) (6).

Inzidenz chronischer Schmerzen

Etwa 70 Millionen Menschen in Westeuropa leiden unter chronischen Schmerzen. In Deutschland schätzt die Bundesregierung die Zahl der chronisch Schmerzkranken auf fünf bis acht Millionen. Schmerzserkrankungen verursachen der Volkswirtschaft jährliche Kosten in Höhe von 20,5 bis 28,7 Milliarden Euro, wobei 11,7 bis 15,5 Milliarden Euro direkte Kosten (Behandlung, Rehabilitation, Medikamente) und 8,8 bis 13,2 Milliarden Euro indirekte Kosten (vorzeitige Berentung, Arbeitsunfähigkeit) ausmachen (Presseinformation 1/2004 des Informationsdienst Wissenschaft; siehe auch Antwort der Bundesregierung auf die Anfrage der FDP-Fraktion vom 22. Dezember 2003, Drucksache 15/2295 des Deutschen Bundestages).

Das Robert-Koch-Institut ermittelte 1998 im Bundesgesundheitsurvey, dass nach eigenen Angaben nur zwölf Prozent der Männer und sechs Prozent der Frauen im vorhergehenden Jahr keine Schmerzen hatten (21). Knapp 70 Prozent der Frauen und mehr als 50 Prozent der Männer litten unter Kopf-

Grafik 2



Chronischer Schmerz ist ein Syndrom, bei dem nicht nur biologische Prozesse, sondern auch die subjektive Ausgestaltung in der konkreten Situation des Patienten auf das Erleben des Schmerzes einwirken. Verhalten, Emotionen und Kognitionen müssen daher unabhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung bei der Behandlung chronischer Schmerzen berücksichtigt werden. Ein rein somatisches Therapiekonzept reicht nicht aus, die Auswirkung des Schmerzes auf emotionale und psychische Faktoren muss miteinbezogen werden. Aus: Basler HD, Franz C, Kröner-Herwig B, Rehfish HP: Psychologische Schmerztherapie. 5. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag 2004; 8 – mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlages.

Das biopsychosoziale Konzept des chronischen Schmerzes

schmerzen. Rückenschmerzen betreffen 62 Prozent der Frauen und 56 Prozent der Männer.

Bei einer Befragung in Bochumer Arztpraxen waren bei 48,8 Prozent der Männer und 50,9 Prozent der Frauen akute oder chronische Schmerzen der Grund ihres Arztbesuchs (82). Von 900 Patienten gaben 328 (36 Prozent) an, unter lang dauernden Schmerzen zu leiden. Bei einem Viertel dieser Patienten bestanden die Schmerzen bereits seit mehr als 20 Jahren. Bei Erwachsenen zwischen 18 und 75 Jahren findet man chronischen Schmerz in 15 Prozent der Fälle (2 bis 40 Prozent) (74).

Chronischer Schmerz als biopsychosoziale Erkrankung

Chronischer Schmerz ist als Syndrom zu verstehen. Dabei ist neben Intensität, Qualität, Lokalisation und zeitlicher Charakteristik die Beeinträchtigung des Patienten durch den Schmerz wichtig (38). Diese ist wesentlich bestimmt durch kognitive und emotionale Aspekte – Kontrollverlust, Hoffnungslosigkeit, Verzweiflung, Depression – und durch Verhaltensänderungen infolge des Schmerzes.

Das biopsychosoziale Konzept des Schmerzes als multidimensionales Syndrom ist in Grafik 2 dargestellt.

Die Fokussierung auf den Schmerz führt zu einer Einengung der Lebensperspektive, die mit einer unter Umständen dauerhaften Veränderung des Lebensgefüges einhergeht. Der Schmerz bestimmt schließlich den gesamten Lebensrhythmus; Partnerschafts- und Familienbeziehungen sind durch Rücksichtnahme, Schonung und sozialen Rückzug gekennzeichnet.

Therapeutische Optionen

Um die Ausbildung eines „Schmerzgedächtnis“ zu verhindern, müssen Schmerzreize möglichst frühzeitig unterdrückt werden, damit die beschriebenen plastischen Veränderungen des peripheren Neurons, des Hinterhorns im Rückenmark und des Gehirns gar nicht erst entstehen.

Eine schematische Übersicht therapeutischer Einflussmöglichkeiten innerhalb der Kaskade von Schmerzauslösung, -weiterleitung und -wahrnehmung gibt Grafik 3.

Peripheres Neuron

Die Wahrscheinlichkeit, dass sich chronische Schmerzen entwickeln, ist umso größer, je länger Schmerzreize durch Nozizeptoren weitergeleitet werden. Auch das Ausmaß der Degeneration von C-Fasern hängt von der Dauer des nozizeptiven Inputs ab. Ziel therapeutischer Maßnahmen muss es daher sein, die durch Schmerzen ausgelöste Kaskade pathologischer Prozesse frühzeitig zu durchbrechen. Da-

zu kann eine effektive Blockade der Weiterleitung von Schmerzreizen mittels einer Leitungsanästhesie mit Lokalanästhetika oder auch Opioiden dienen.

Rückenmark

Im Bereich des Rückenmarks sollte versucht werden, das verschobene Gleichgewicht zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Impulsen in der Schaltzentrale Hinterhorn wieder herzustellen. Eine rückenmarknahe Leitungsanästhesie unterbindet den nozizeptiven Input. Die Blockade sympathischer Ganglien verhindert die efferenten Impulse des sympathischen Nervensystems und damit deren Effekt auf den afferenten Impulsstrom.

Die Wirkung hemmender Neurotransmitter kann pharmakologisch verstärkt werden. Dazu werden Serotonin-/Noradrenalin-Agonisten wie zum Beispiel trizyklische Antidepressiva eingesetzt.

Opiode wirken auf die im Rückenmark in hoher Konzentration vorhandenen Opioidrezeptoren, vorwiegend vom μ -Typ. NMDA-Antagonisten wie Ketamin oder Memantin hemmen kompetitiv die durch den exzitatorischen Neurotransmitter Glutamat induzierte Konformationsänderung des NMDA-Rezeptors.

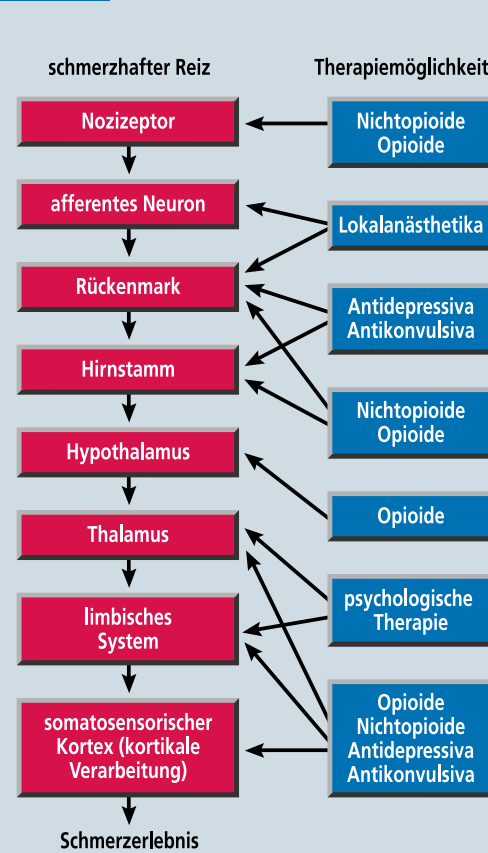
Gehirn

Eine kortikale Reorganisation durch chronischen Schmerz ist prinzipiell reversibel. Voraussetzung ist allerdings, dass eine effektive Schmerztherapie den weiteren nozizeptiven Input zum somatosensorischen Kortex unterdrückt.

Eine „Neurorehabilitation“ durch physiologische Aktivierungsmuster kann plastische Veränderungen kortikaler Repräsentationsareale wieder in den Ausgangszustand zurückzuführen.

Das im Rahmen des Krankheitsbildes „vernachlässigte“ Repräsentationsareal wird dadurch erneut mit physiologischem Input versorgt. Dieser therapeutische Prozess vergrößert den Anteil der erkrankten Extremität im Homunkulus wieder.

Grafik 3



Bei der Behandlung chronischer Schmerzen ist auf dem komplexen Weg zwischen dem objektiven schmerzhaften Reiz und dem subjektiven Schmerzerleben des Patienten ein therapeutischer Ansatz – je nach zugrunde liegender Erkrankung und Grad der Chronifizierung – auf verschiedenen Ebenen möglich. Medikamentöse und nichtmedikamentöse Therapieansätze können auf periphere Nozizeptoren, Rückenmark und Gehirn sowie zwischengeschaltete Strukturen einwirken. Bei chronischem Schmerz reicht in der Regel ein eindimensionales Behandlungskonzept nicht aus.

Mögliche Ansätze bei der Prophylaxe und Therapie von Schmerzen

Eine verhaltenstherapeutisch ausgerichtete Psychotherapie kann diese Entwicklung durch das Erlernen einer wirksamen Stressreduktion und Techniken zur Krisenintervention unterstützen.

Postoperativer Schmerz

Bei circa 35 Prozent aller Patienten einer Schmerzklinik sind Operationen Auslöser von anhaltenden Schmerzen. Daher kann eine effektive Prophylaxe postoperativer Schmerzen dazu beitra-

gen, chronische Schmerzzustände zu verhindern.

Nach einer Definition von Macrae und Davies spricht man von chronischen postoperativen Schmerzen, wenn folgende Kriterien erfüllt sind (39a) :

- Der Schmerz entwickelt sich nach einem chirurgischen Eingriff.
- Der Schmerz dauert mindestens zwei Monate an.
- Andere Ursachen für den Schmerz sind ausgeschlossen.
- Es ist ausgeschlossen, dass der postoperative Schmerz die Fortsetzung einer bereits präoperativen Symptomatik ist.

Gehling und Kollegen haben Risikofaktoren für die Entstehung von chronischen Schmerzen nach Routineeingriffen herausgearbeitet (22). Starke Schmerzen sieben Monate nach der Operation traten bei 22 Prozent der Patienten auf. Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Entwicklung lang anhaltender postoperativer Schmerzen und chirurgischen Komplikationen. Dazu zählen Wundinfektionen, orthopädische Komplikationen (zum Beispiel Kontrakturen) und neurologische Komplikationen (zum Beispiel Nervenschäden). Eine anhaltende nozizeptive Stimulation infolge eines verzögerten postoperativen Heilungsverlaufs scheint somit

mit einer höheren Rate chronischer Schmerzen verknüpft zu sein (22).

Neben chirurgischen Faktoren, zu denen auch eine ungünstige Schnittführung mit Verletzung sensibler Nerven zählen, spielen auch das präoperative Schmerzniveau und psychische Aspekte eine Rolle.

Risikofaktoren für die Entstehung chronischer postoperativer Schmerzen sind in *Kasten 1* aufgeführt.

Wilder-Smith und Kollegen stellten fest, dass die Schwelle für die Wahrnehmung schmerzhafter Reize nach Operationen herabgesetzt ist (81). Das bedeu-

Kasten 1

Risikofaktoren für die Entstehung postoperativer Schmerzen

- chirurgische Komplikationen
 - Infektionen
 - Kontrakturen
 - Nervenläsionen
- hohes präoperatives Schmerzniveau
- psychische Faktoren
 - Depression
 - Angst

Kasten 2

Prophylaxe chronischer postoperativer Schmerzen

- Chirurg
 - Schnittführung:
 - Schonung von Nerven
- Chirurg und Anästhesist
 - niedriges präoperatives Schmerzniveau
 - gute psychologische Führung des Patienten
- Anästhesist
 - Regionalanästhesie
 - Opioide
 - Ketamin
 - Cyclooxygenase-2-Inhibitoren

tet, dass es durch das operative Trauma zur Sensibilisierung peripherer Nozizeptoren kommt.

Wall prägte vor mehr als einem Jahrzehnt den Begriff „Präemptive Analgesie“ (78). Heute spricht man von präventiver Analgesie. Damit ist eine prophylaktische, bereits präoperativ verabreichte Schmerztherapie zur Verhinderung des postoperativen Schmerzes gemeint. Das Rückenmark und das Gehirn sollen so während der Operation vor Übererregbarkeit geschützt werden. Dazu dienen periphere Leitungsanästhesien und rückenmarknahe Katheterv Verfahren, aber auch eine frühzeitige perioperative Gabe von starken Analgetika und NMDA-Antagonisten.

Schon lange ist bekannt, dass eine perioperativ begonnene Epiduralanalgesie unter anderem die endokrine Stressantwort und den Blutverlust verringern sowie die Immunfunktion verbessern und

das Thromboembolierisiko senken kann (14, 17, 33, 63). Die Dämpfung der endokrinen Stressreaktion ist auch entscheidend für die Prophylaxe von Schmerzen.

Ein wichtiger Faktor, der über die Wirksamkeit analgetischer Verfahren entscheidet, ist deren rechtzeitiger Beginn und deren Dauer. Je früher die Blockade nozizeptiver Reize einsetzt und je länger sie anhält, umso effektiver ist die Prävention länger dauernder postoperativer Schmerzen.

Die Wirkung präemptiver Analgesie ist abhängig von der Art der Operation. Postoperativer Schmerz nach Extremitäteneingriffen kann effektiver verhindert werden als nach abdominalen Eingriffen (2). Dies könnte dadurch erklärt werden, dass bei Bauch- und Thoraxeingriffen auch nozizeptive Afferenzen über den Nervus vagus und den Nervus phrenicus relevant sind. Die lassen sich aber weder durch regionale Analgesieverfahren noch durch eine Vertiefung der Narkose ausreichend unterdrücken.

Auch der NMDA-Antagonist Ketamin kann zur Reduktion postoperativer Schmerzen beitragen (3, 80).

Nachdem im Tierexperiment nachgewiesen wurde, dass die Expression von Cyclooxygenase-2 im Rückenmark zur Herabsetzung peripherer Schmerzschwellen führen kann, sind möglicherweise auch Cyclooxygenase-2-Inhibitoren für die Prävention postoperativer Schmerzen interessant (61). Außerdem spielen psychische Faktoren eine Rolle. Nach einer Behandlung auf einer Intensivstation entwickelten 14 Prozent der untersuchten Patienten eine posttraumatische Belastungsstörung, die mit einer höheren Inzidenz therapierefraktärer Schmerzen einhergeht (15). Die Kenntnis der Symptomatik dieses Krankheitsbildes kann eine rechtzeitige psychologische Behandlung ermöglichen und somit zur Prophylaxe chronischer Schmerzen beitragen. *Kasten 2* zeigt Einflussmöglichkeiten von Chirurg und Anästhesist auf die Inzidenz lang andauernder Schmerzen nach Operationen.

Phantomschmerz

Obwohl bis zu 70 Prozent der Patienten nach einer Amputation Phantomschmerzen entwickeln, gibt es kaum randomisierte Studien zu diesem The-

ma (25). Die Inzidenz von Phantomschmerzen nach Extremitätenamputationen lässt sich durch den differenzierter Einsatz regionaler Analgesie- beziehungsweise Anästhesieverfahren bereits vor Beginn der Operation signifikant verringern. Der wichtigste prädisponierende Faktor für Phantomschmerzen ist die präoperative Schmerzzintensität. Je höher das präoperative Schmerzniveau, umso größer ist die Inzidenz an postoperativen Phantomschmerzen (35, 49).

Mehrere Studien wiesen die Effizienz einer präoperativ begonnenen Epiduralanalgesie zur Senkung der Phantomschmerzinzidenz nach (4, 30, 31). Insbesondere die Intensität der Phantomschmerzen konnte vermindert werden. Ein frühzeitiger Beginn der Periduralanalgesie vor der Amputation ist für eine effektive Prophylaxe von Phantomschmerzen erforderlich (48, 51, 62).

Bei Patienten, bei denen eine Kontraindikation gegen ein rückenmarknahes Anästhesieverfahren besteht (beispielsweise bei Gerinnungsstörungen) kann zur Phantomschmerzprophylaxe alternativ eine lokale Katheteranalgesie verwendet werden (zum Beispiel Plexuskatheter für die obere Extremität, Ischiadicus- oder Femoraliskatheter für die untere Extremität) (18, 42).

Es gibt Hinweise darauf, dass eine perioperative Ketamingabe die Inzidenz starker Phantomschmerzen nach Amputationen senken kann (16).

Schmerz nach anderen Operationen

Nach Thoraxeingriffen wird das „Postthorakotomiesyndrom“ mit einer Inzidenz von mehr als 50 Prozent beschrieben (10, 32). Eine intraoperative Verletzung oder Dehnung von Interkostalnerven führt zu einer erhöhten Inzidenz des „Postthorakotomiesyndroms“ (9). Auch für dieses Krankheitsbild gibt es Hinweise, dass eine frühzeitig eingeleitete Epiduralanalgesie langfristig postoperative Schmerzen reduzieren kann (50).

Brustoperationen lösen je nach Ausmaß des Eingriffs in fast 50 Prozent der Fälle im Verlauf des ersten post-

operativen Jahres anhaltende Schmerzen aus (53). Eine sorgfältige Operationstechnik unter Schonung von Nerven kann die Inzidenz neuropathischer Schmerzen nach Brustoperationen senken.

Neben der Intensität des präoperativen Schmerzes (39) sind offenbar auch psychische Faktoren Prädiktoren für chronische postoperative Schmerzen (70). Präoperative Depression und Angst waren häufiger bei Patientinnen zu finden, die nach der Brustoperation lang dauernde Schmerzen entwickelten. Eine psychologische Betreuung betroffener Frauen wirkt sich somit möglicherweise positiv auf das postoperative Schmerzniveau aus.

Morbus Sudeck

Ein Morbus Sudeck (CRPS) entwickelt sich nach einem Trauma oder operativen Eingriff an einer Extremität und ist mit motorischen, sensiblen, vegetativen und trophischen Störungen sowie Gelenkschmerzen verbunden. Die präemptive Wirkung regionaler Anästhesieverfahren bei der Prophylaxe eines CRPS wird diskutiert, ist aber noch nicht belegt (75).

Nur wenige Studien beschäftigen sich mit Maßnahmen zur Verhinderung eines CRPS-Rezidivs. Eine unmittelbar postoperativ durchgeführte Stellatumblockade (61), die perioperative Gabe von Calcitonin (44) oder die hoch dosierte Gabe von Vitamin C (86) erwiesen sich in Studien mit geringer Patientenzahl als effizient.

Präoperative Prophylaxe

Wenig oder kein präoperativer Schmerz bedeutet höchst wahrscheinlich wenig oder keinen andauernden postoperativen Schmerz. Eine möglichst schon präoperativ eingeleitete wirksame analgetische Therapie ist die beste Prophylaxe gegen chronische postoperative Schmerzen. Nicht nur der Anästhesist, sondern auch der Chirurg kann mitwirken: Intraoperative Nervenläsionen durch chirurgisches Trauma können postoperative Schmerzen begünstigen und sind zum Beispiel in der Hernienchirurgie häufig.

Chronischer Rückenschmerz

Rückenschmerzen sind in westlichen Industrienationen die Hauptursache für Arbeitsunfähigkeit und führen dadurch zu enormen Kosten für das Leistungssystem. In Deutschland bedingen Behandlung, Rehabilitation und vorzeitige Berentung von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen Kosten in Höhe von bis zu 25 Milliarden Euro im Jahr (direkte Kosten etwa 10 Milliarden Euro, indirekte Kosten etwa 15 Milliarden Euro) (Antwort der Bundesregierung auf die Anfrage der FDP-Fraktion vom 22. Dezember 2003, Drucksache 15/2295 des Deutschen Bundestages). Besonders problematisch ist, dass Rückenprobleme keine Alterserscheinung sind. So leidet bereits die Mehrheit der Jugendlichen und jungen Erwachsenen an Rückenschmerzen und Verspannungen. Das ergab eine repräsentative Forsa-Umfrage im Auftrag der Hamburger Zeitschrift „Fit for fun“. Rund 70 Prozent der 14- bis 29-Jährigen seien betroffen. Bei den 30- bis 44-Jährigen steige die Zahl bereits auf 76 Prozent.

80 bis 90 Prozent der Bevölkerung westlicher Industrienationen leiden mindestens einmal in ihrem Leben an Rückenschmerzen. Die Punktprävalenz beträgt bis zu 40 Prozent (59). 60 Prozent der Patienten, die länger als sechs Monate wegen Rückenschmerzen arbeitsunfähig geschrieben sind, kehren nicht wieder in den Arbeitsprozess zurück.

In einer aktuellen Veröffentlichung wird die Prävalenz von Rückenschmerzen in Großbritannien und Deutschland verglichen (60). Die Wahrscheinlichkeit, in Deutschland an Rückenschmerzen zu leiden, ist gegenüber Großbritannien signifikant erhöht. In den alten Bundesländern klagen mehr Menschen über Rückenschmerzen als in den neuen Bundesländern. Diese Unterschiede konnten weder mit demographischen oder anthropomorphologischen Faktoren noch mit Unterschieden in Erziehung oder Lebensstil erklärt werden.

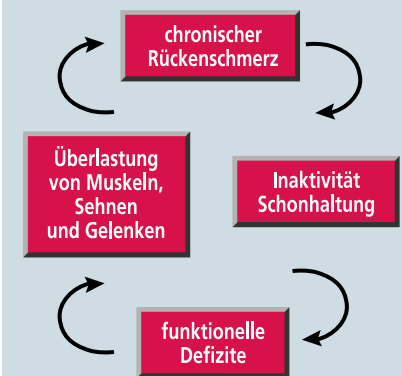
Bei mehr als 60 Prozent der Patienten bleibt die genaue Ursache der Rückenschmerzen unklar. Oftmals werden radiologisch sichtbare, aber schmerz-

Kasten 3

Prophylaxe einer Chronifizierung von Rückenschmerzen

- Stärkung der Eigenverantwortung des Patienten
- körperliches Training: Aktivität, Sport
- frühzeitige Rückkehr ins Arbeitsleben
- individuelle Arbeitsplatzgestaltung
- Physiotherapie: „Rückenschule“
- verhaltenstherapeutisch ausgerichtete Psychotherapie

Grafik 4



Rückenschmerzen führen zu schmerzbedingter Schonhaltung mit zunehmender körperlicher Inaktivität. Dadurch werden funktionelle Defizite ausgelöst, die eine Überlastung anatomischer Strukturen hervorrufen können. Dies verstärkt den Schmerz, was den Kreislauf des chronischen Rückenschmerzes aufrechterhält. Nur ein multimodales Behandlungskonzept aus Physiotherapie und Verhaltensänderung kann unter analgetischer Unterstützung den Patienten aus diesem Circulus vitiosus herausführen.

Circulus vitiosus chronischer Rückenschmerzen

irrelevante Veränderungen der Wirbelsäule, zum Beispiel Bandscheibenvorfälle, als Diagnoseersatz herangezogen (58).

Epidemiologische Studien haben individuelle, psychosoziale und berufliche Risikofaktoren für Rückenschmerzen genannt (28, 73). Dazu zählen nicht nur schwere rückenbelastende Arbeit und einseitige Haltung (beispielsweise langes Sitzen), sondern auch Unzufriedenheit im Beruf, Ärger mit Kollegen oder Vorgesetzten und Arbeit unter Zeit-

druck. Geringe Intelligenz und Schulbildung sind ebenfalls Risikofaktoren. Auch schlechte Kondition, schwache Rumpfmuskulatur, ein Missverhältnis zwischen körperlicher Leistungsfähigkeit und der ausgeübten Arbeit sowie eine passive Lebenseinstellung können chronische Rückenschmerzen begünstigen. Erkrankungen, die die Mobilität einschränken, zum Beispiel Herz-Kreislauf-Krankheiten, spielen ebenfalls eine Rolle.

Bereits bei Kindern können prädisponierende Faktoren für Rückenschmerzen nachgewiesen werden. Geringe sportliche Aktivität, täglicher Fernsehkonsum, Schlafmangel, falsche Essgewohnheiten, Rauchen und mangelnde soziale Unterstützung erhöhen die Inzidenz von Rückenschmerzen (37).

Viele Rückenschmerzpatienten zeichnen sich durch passives, inaktives und schonendes Verhalten aus, das durch Konditionierungsmechanismen im Laufe der Zeit noch verstärkt wird. Wenn körperliche Betätigung aus Furcht vor (erneuter) Verletzung oder Schmerzen vermieden wird, kann aus einem akuten Rückenschmerz eine chronische Krankheit werden (57). Ein solches Verhalten führt letztlich zu körperlicher Inaktivität, Verhaften in einer Krankenrolle, psychosozialen Rückzug und depressiver Krankheitsverarbeitung (55).

In *Grafik 4* ist der Circulus vitiosus chronischer Rückenschmerzen dargestellt.

Zur Prophylaxe einer Chronifizierung wird bei Patienten mit häufigen akuten Rückenschmerzen ein multimodales, integratives Gesamtkonzept unter Berücksichtigung somatischer, psychischer und sozialer Komponenten empfohlen (72). Längere körperliche Schonung oder eine zu starke Fixierung auf Schmerzgrenzen fokussiert die Aufmerksamkeit des Patienten auf seine Beschwerden und behindert den Heilungsprozess (8). Ohne neurologische Symptomatik sollte körperliche Schonung nicht länger als 48 Stunden dauern und frühzeitig eine körperliche Belastung mit Rückkehr zum Arbeitsplatz angestrebt werden (20). Die schnelle Wiedereingliederung zu normaler beruflicher Tätigkeit ist die beste Prävention einer Chronifizierung (41, 76). Ziel der Schmerztherapie ist nicht die völlige

ge Schmerzfremheit, sondern die Wiederherstellung der „Funktionskapazität“ auf körperlicher, psychischer und sozialer Ebene (56, 77).

Dauern Rückenschmerzen länger als sechs Wochen, ist nach psychosozialen Risikofaktoren zu suchen (20). Das therapeutische Konzept muss neben einem konsequenten körperlichen Training eine verhaltenstherapeutisch orientierte Psychotherapie und – soweit möglich – eine individuelle Arbeitsplatzgestaltung beinhalten. Den Patienten muss vermittelt werden, dass Bewegung und Belastung ihnen nicht schaden.

Diese Erkenntnisse haben in Europa und in den USA zur Entwicklung so genannter RTW- („return to work“-)Programme geführt, die von einem biopsychosozialen Modell der Schmerzgenese ausgehen. Sie bestehen aus körperlichem Training und einer verhaltenstherapeutisch ausgerichteten Psychotherapie (66). Ziele dieser „Rückenschule“ sind Steigerung der Muskelkraft, Haltungskontrolle und Koordinationstraining. Die Psychotherapie soll verhindern, dass aus Angst vor Schmerzen pathologische Bewegungsmuster konditioniert werden. Die Eigenverantwortung der Patienten für persönliche Risikofaktoren und eine entsprechende Verhaltensanpassung sollen gestärkt werden (66). *Kasten 3* zeigt die Bestandteile einer effektiven Schmerztherapie zur Prophylaxe chronischer Rückenschmerzen. Die Effektivität eines solchen Programms zur Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit konnte nachgewiesen werden (27, 55).

Eine frühzeitige interdisziplinäre Therapie unter Beteiligung von Ärzten, Physiotherapeuten und Psychologen kann den Circulus vitiosus chronischer Rückenschmerzen durchbrechen. Eine rasche Rückkehr zu normalen sozialen Aktivitäten muss das Ziel der Behandlung sein. Ruhe und Schonung führen in die Chronifizierung.

Tumorschmerz

Im Terminalstadium leiden bis zu 80 Prozent aller Tumorpatienten unter Schmerzen. Aber auch schon zu Beginn einer Tumorerkrankung treten Schmerzen bei fast der Hälfte der Patienten auf (1). In Deutschland sind etwa 220 000

Menschen von therapiebedürftigen Tumorschmerzen betroffen (26). Mehr als 70 Prozent der Tumorpatienten geben starke bis maximale Schmerzen trotz Behandlung an (24).

Viele Faktoren führen dazu, dass die Versorgung auch im ambulanten Bereich immer noch insuffizient ist (64, 79). Bei der Behandlung mit Opioiden ist die Angst vor Toleranz oder Abhängigkeit sowohl bei Patienten als auch bei Therapeuten immer noch weit verbreitet (52). Dies führt dazu, dass die Opioide oft in unzureichender Dosis eingenommen werden. Ängste vor einer Opioidabhängigkeit sind unbegründet (69). Die ausreichende Dosierung einer analgetischen Therapie zur Behandlung von Tumorschmerzen erfordert von Beginn an eine Erfolgskontrolle. Aber nur drei von zwölf Ärzten einer onkologischen Universitätsklinik dokumentierten bei mehr als 15 Prozent der Visiten die Schmerzstärke (79).

Dass relativ einfache Therapiealgorithmen wie das WHO-Stufenschema bei Tumorpatienten relativ schnell zum Erfolg führen können, zeigt eine Untersuchung in einem Bochumer Hospiz (11).

Selbst in der Finalphase der Erkrankung ist bei fast allen Patienten eine wirksame Schmerzdämpfung möglich. Bei rechtzeitig eingeleiteter und gut dosierter analgetischer Therapie litten nur vier Prozent der finalen Patienten unter starken Schmerzen (23).

Bei der Prophylaxe chronischer Schmerzen sind bei Tumorpatienten nicht nur somatische Komponenten, sondern auch psychosoziale Faktoren zu berücksichtigen. Angst, Hoffnungslosigkeit, Isolation und körperliche Entstellung können eine Schmerzchronifizierung begünstigen. Persönlichkeitseigenschaften, emotionales Befinden, erlerntes Krankheits- und Schmerzverhalten und das soziale Umfeld beeinflussen die Verarbeitung der schweren Erkrankung. Etwa die Hälfte aller Tumorpatienten leiden an einer begleitenden Depression (65). „Psychischer Schmerz“ beeinträchtigt mehr als „körperlicher Schmerz“. Während eine effektive Schmerztherapie die Angst vor weiteren körperlichen Beschwerden reduzieren kann, bleibt die seelische Beeinträchtigung mit Hilflosigkeit und Verlust des

Selbstwert- und Lebensgefühls bestehen (68). Alle Faktoren müssen daher frühzeitig in ein Therapiekonzept einbezogen werden, so wie es in der Palliativmedizin angewandt wird.

Schlussfolgerung

Chronische Schmerzen können bei vielen Erkrankungen effektiv verhindert oder reduziert werden. Ein rechtzeitiger Beginn der Therapie und eine ausreichende Dosierung der Analgesiemethode entscheiden über den Erfolg.

Bei dem Prozess der Chronifizierung spielen neben neurophysiologischen Veränderungen auch psychische und soziale Faktoren eine wichtige Rolle. Hierzu zählen biographische belastende Faktoren, aktuelle Stressoren wie Familienkonflikte oder Probleme am Arbeitsplatz, eine psychische Komorbidität (Depression, Angststörung), aber auch ungünstige Strategien im Umgang mit dem Schmerz wie die Neigung zu Selbstüberforderung oder unkontrollierte Medikamenteneinnahme (40).

Die Prophylaxe chronischer Schmerzen ist eine interdisziplinäre Herausforderung, die aber unter Ausnutzung eines breiten therapeutischen Repertoires wirksam bewältigt werden kann. Da die Therapie vielfach zu spät einsetzt, ist die Prophylaxe ein wichtiger Punkt der Schmerzbewältigung.

Manuskript eingereicht: 19. 7. 2004, angenommen: 15. 9. 2004

Die Autoren erklären, dass eine Zusammenarbeit mit folgenden Firmen besteht: Grünenthal, Jansen-Cilag, Mundipharma.

■ Zitierweise dieses Beitrags:
Dtsch Arztebl 2005; 102: A 1586–1593 [Heft 22]



Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das beim Verfasser erhältlich oder im Internet unter www.aerzteblatt.de/lit2205 abrufbar ist.

Anschrift für die Verfasser:
Prof. Dr. med. Michael Zenz
Klinik für Anaesthesiologie, Intensiv- und Schmerztherapie
Knappschaftskrankenhaus Langendreer
– Universitätsklinik –
In der Schornau 23–25
44892 Bochum
E-Mail: zenz@anaesthesia.de

MEDIZINGESCHICHTE(N)

AUSGEWÄHLT UND KOMMENTIERT VON H. SCHOTT

Antike Medizin Humoralpathologie

Zitat: „Der Körper des Menschen hat in sich Blut und Schleim und gelbe und schwarze Galle, und das ist die Natur seines Körpers, und dadurch hat er Schmerzen und ist gesund. Am gesündesten ist er, wenn diese Säfte im richtigen Verhältnis ihrer Kraft und ihrer Quantität zueinander stehen und am besten gemischt sind. Schmerzen hat er, wenn etwas von ihnen zu viel oder zu wenig vorhanden ist oder sich im Körper absondert und nicht mit dem Ganzen vermischt ist. Denn notwendig wird, wenn etwas von diesen Säften sich absondert und für sich bleibt, nicht nur der Körperteil, von dem es sich absondert, krank, sondern es macht auch die Stelle, wo es sich sammelt und wohin es sich ergießt, durch Überfüllung Schmerz und Beschwerden. Und auch wenn aus dem Körper von diesen Bestandteilen mehr herausfließt, als er im Übermaß hat, macht die Entleerung Schmerz. Wenn andererseits die Entleerung, die Ortsveränderung und die Abscheidung von den anderen Stoffen im Innern des Körpers stattfindet, so muß das nach dem Gesagten den Stellen doppelten Schmerz bereiten, von denen etwas sich absonderte und wohin es übermäßig floß.“

Aus: Die Natur des Menschen (Hippokratische Schrift; 4. Jahrhundert v. Chr.). In: Hippokrates: Schriften. Übersetzt und herausgegeben von Hans Diller. Hamburg 1962 (Rowohlt's Klassiker der Literatur und Wissenschaft; Griechische Literatur, Band 4), Seite 169 ff. – Die zitierte Schrift wird Polybos, dem Schwiegersohn des Hippokrates von Kos (circa 460 – circa 375 v. Chr.) zugeschrieben. Hier wird erstmals die antike „Säftelehre“ (Humoralpathologie) vorgestellt. Sie antizipierte jene für die abendländische Medizingeschichte bis weit in die Neuzeit hinein überaus wichtige Lehre von den vier Kardinalsäften und ihren Qualitäten, die von Galenos von Pergamon systematisch im 2. Jahrhundert n. Chr. entfaltet wurde. Erst im Laufe des 19. Jahrhunderts verdrängte die aufstrebende naturwissenschaftliche Medizin diese traditionelle Lehre endgültig. Im Bereich der Naturheilkunde allerdings lebt sie bis heute in modifizierter Form weiter.

Schwangerschaft „Mißgewächs“ (mola)

Zitat: „So wirdt das recht empfangene Kindt in Mutterleib anderer gestalt bewegt weder [1] die Mutterkugel [2] / Denn das recht empfangen Kindt/ so es ubers halbe theil erwechßt/ bewegt es sich von einer seiten zu der andern/ daß aber das Muttergewechs [3] nicht thut [...] So man das Muttergewechß mit der hand trucket [3] und hinweg dränget [5]/ weicht es/ und so man die hand hinweg thut/ so kompt es widerumb an seine vorige Statt: Aber das natürliche und rechte kindt thut das nicht / dann es wirdt nicht bewegt un verändert/ sondern bleibt an seinem Ort. [...] So wirt solchen Frawen der Bauch härter/ denn denen/ so rechte Kinder empfangen haben. [...] So ist die schwangere Fraw/ so ein recht Kindt empfangen/ viel gänger und leichtfertiger [6]/ denn eine/ so eine Mißgeburt empfangen hat.“

Jakob Rueff: Hebammenbuch. Daraus man alle Heimlichkeit deß weiblichen Geschlechts erlernen [...] könne. Frankfurt am Main, 1563 [Reprint: München-Allach 1868], Seite 97. – Rueff (auch Ruff, Ruof, Ryff) (um 1500–1558) war als Chirurg („Steinschnyder“) und Schriftsteller in Zürich tätig und wurde 1552 als „Stadtschnittarzt“ angestellt, wobei er zugleich auch für die Geburtshilfe und den Hebammenunterricht zuständig war. Er verfasste das zitierte Buch, das in der ersten Auflage unter dem Titel „Ein schön lustig Trostbüchle von den empfangknussen und geburten der Menschen“ (Zürich 1554) erschien. Das frühe Neuhochdeutsch lässt den alemannischen Dialekt des Autors unverkennbar zum Ausdruck kommen. Rueff schildert in seinem seinerzeit sehr populären Buch, das zahlreiche Auflagen erlebte, ausführlich die Symptomatik der „mola“, die ein „Mißgewächs“, eine Mißbildung in der Gebärmutter bezeichnet und mit zahlreichen Ausdrücken umschrieben wurde wie: Mondkind, Mondkalb, falsche Empfängnis, falsche Frucht, Mutterkugel [Mutter= Gebärmutter]. – [1] Im Verhältnis zu. [2] Synonym für „mola“. [3] Gebärmuttergewächs, Synonym für „mola“. [4] Drückt. [5] Drängt. [6] Beweglicher und flinker.

Literaturverzeichnis Heft 22/2005, zu:

Prophylaxe chronischer Schmerzen

Wolfgang Niesert
Michael Zenz

Literatur

1. Adamietz A, Beck D, Gralow I et al.: Leitlinien zur Tumorschmerztherapie. *Tumordiagn Ther* 1999; 20: 105.
2. Aida S, Baba H, Yamakura T, Taga K, Fukuda S, Shimoji K: The effectiveness of preemptive analgesia varies according to the type of surgery: a randomized, double-blind study. *Anesth Analg* 1999; 89: 711–716.
3. Aida S, Yamakura T, Baba H, Taga K, Fukuda S, Shimoji K: Preemptive analgesia by intravenous low-dose ketamine and epidural morphine in gastrectomy: a randomized double-blind study. *Anesthesiology* 2000; 92: 1624–1630.
4. Bach S, Noreng MF, Tjelliden NU: Phantom limb pain in amputees during the first 12 month following limb amputation, after pre-operative lumbar epidural blockade. *Pain* 1988; 33: 297–301.
5. Baron R, Saguer M: Postherpetic neuralgia. Are C-nociceptors involved in signalling and maintenance of tactile allodynia? *Brain* 1993; 116: 1477–1496.
6. Baron R, Maier C, Binder A, Ulrich W: Komplexe regionale Schmerzsyndrome (CRPS). *Nervenarzt* 2002; 37: 305–318.
7. Basbaum AI: Distinct neurochemical features of acute and persistent pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7739–7743.
8. Basler HD: Chronification process of backache. *Ther Umsch* 1994; 51: 395–402.
9. Benedetti F, Vighetti S, Ricco C et al.: Neurophysiologic assessment of nerve impairment in posterolateral and muscle-sparing thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 841–847.
10. Bertrand PC, Regnard JF, Spaggiari L et al.: Immediate and long-term results after surgical treatment of primary spontaneous pneumothorax by VATS. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1641–1651.
11. Borchemeyer I, Maier C: Qualität und Effektivität der Schmerztherapie vor Aufnahme im Hospiz. *Der Schmerz* 2001; 15 (Suppl. 1): 47.
12. Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R: Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993; 52: 259–285.
13. Corsi M, Fina P, Trist DG: Co-agonism in drug-receptor interaction: illustrated by the NMDA receptors. *Trends Pharmacol Sci* 1996; 17: 220–222.
14. Cousins MJ, Veering B: Epidural neural blockade, Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain, 3rd edition. Edited by Cousins MJ, Bridenbaugh PO. New York: Lippincott-Raven 1998, pp 243–322.
15. Cuthbertson BH, Hull A, Strachan M, Scott J: Post-traumatic stress disorder after critical illness requiring general intensive care. *Intensive Care Med* 2004; 30: 450–455.
16. Dertwinkel et al.: Prevention of severe phantom limb pain by perioperative administration of Ketamine – An Observational Study. *Acute Pain* 2002; 4: 9–13.
17. Engquist A, Brandt MR, Fernandes A, Kehlet H: The blocking effect of epidural analgesia on the adreno-cortical and hyperglycemic responses to surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1977; 21: 330–335.
18. Fisher A, Meller Y: Continuous postoperative regional analgesia by nerve sheath block for amputation surgery – a pilot study. *Anesth Analg* 1991; 72: 300–303.
19. Flor H, Elber T, Knecht S et al.: Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganisation following arm amputation. *Nature* 1995; 375: 482–484.
20. Frank AO, De Souza LH: Conservative management of low back pain. *Int J Clin Pract* 2001; 55: 21–31.
21. GBE-Heft „Chronische Schmerzen – Kopf- und Rückenschmerzen, Tumorschmerzen“. Gesundheitsberichterstattung. Berlin: Robert Koch-Institut 1998.
22. Gehling M, Scheidt CE, Niebergall H, Kocaoglu E, Tryba M, Geiger K: Persistent pain after elective trauma surgery. *Acute Pain* 1999; 2: 110–114.
23. Grond S, Zech D, Horrichs-Haermeyer G, Lehmann KA: Schmerztherapie in der Finalphase maligner Erkrankungen. *Schmerz* 1990; 4: 22.
24. Grond S, Zech D, Diefenbach LR, Lehmann, KA: Assessment of cancer pain. A prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain clinic. *Pain* 1996; 64: 107–114.
25. Halbert J, Crotty M, Cameron ID: Evidence for the optimal management of acute and chronic phantom pain: a systematic review. *Clin J Pain* 2002; 18: 84–92.
26. Heidemann E: Tumorpazienten in Deutschland: Was wissen wir über Schmerzprävalenzen? *Der Schmerz* 1999; 13: 249.
27. Hildebrandt J, Pflingsten M, Franz C, Seeger D, Saur P: Das Göttinger Rücken Intensiv Programm (GRIP) Teil 1: Ergebnisse im Überblick. *Der Schmerz* 1996; 10: 190–203.
28. Hildebrandt J, Schöps P: Schmerzen am Bewegungsapparat/Rückenschmerz. In: Zenz M, Jurna I, eds.: Lehrbuch der Schmerztherapie. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2001; 577–592.
29. Jänig W, Koltzenburg M: What is the interaction between the sympathetic terminal and the primary afferent fiber? In: Basbaum AI, Besson JM, eds.: Towards a new pharmacotherapy of pain. Chichester: Wiley 1990; 331.
30. Jahangiri M, Bradley JWP, Jayatunga AP, Dark CH: Prevention of phantom pain after major lower limb amputation by epidural infusion of diamorphine, clonidine and bupivacaine. *Ann R Coll Surg Engl* 1994; 76: 393–405.
31. Katsuly-Liapis I, Georgakis CT: Pre-emptive extradural analgesia reduces the incidence of phantom pain in lower limb amputees. *Br J Anaesth* 1996; 76: A401.
32. Katz J, Jackson M, Kavanagh BP, Sandler AN: Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain. *Clin J Pain* 1996; 12: 50–55.
33. Kehlet H: Modification of responses to surgery by neural blockade: Clinical implications, Clinical anesthesia and management of pain, 3rd edition. Edited by Cousins MJ, Bridenbaugh PO. New York: Lippincott-Raven 1998; 129–175.
34. Kerssens JJ, Verhaak PF, Bartelds AJ, Sorbi MJ, Bensing JM: Unexplained severe chronic pain in general practice. *Eur J Pain* 2002; 6: 203–212.
35. Krane EJ, Heller LB: The prevalence of phantom limb sensation and pain in pediatric amputees. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 21–29.
36. Kress M, Koltzenburg M, Reeh PW, Handwerker HO: Responsiveness and functional attributes of electrically localized terminals of cutaneous C-fibers in vivo and in vitro. *J Neurophysiol* 1992; 68: 581–595.
37. Kristjansdottir G, Rhee H: Risk factors of back pain frequency in schoolchildren: a search for explanations to a public health problem. *Acta Paediatr* 2002; 91: 849–854.
38. Kröner-Herwig B: Schmerz – eine Gegenstandsbeschreibung. In: Basler HD, Franz C, Kröner-Herwig B, Rehfisch HP, eds.: Psychologische Schmerztherapie. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag 2004; 3–16.
39. Kroner K, Krebs B, Skov J, Jorgensen HS: Immediate and long-term phantom breast syndrome after mastectomy: Incidence, clinical characteristics and relationship to pre-mastectomy breast pain. *Pain* 1989; 36: 327–334.
39. a) Macrae WA, Davies HTO: Chronic postsurgical pain. In: Crombie IK, Croft PR, Linton STJ, LeResche L, von Korff M, eds.: Epidemiology of pain. Seattle: IASP Press 1999; 336.
40. Maier C, Willweber-Strumpf A: Allgemeine und spezielle Schmerztherapie – vom Hausarzt zur Schmerzklinik. Fortschritt und Fortbildung in der Medizin – Prävention der Schmerzchronifizierung. Berlin: Bundesärztekammer 2002; 26: 24–29.
41. Malmivaara A, Häkkinen, U, Aro T: The treatment of acute low back pain – bed rest, exercise or ordinary activity. *N Engl J Med* 1995; 334: 351–355.
42. Malawer MM, Buch R, Khurana JS, Garvey T, Rice L: Postoperative infusional continuous regional analgesia. A technique for relief of postoperative pain following major extremity surgery. *Clin Orthop* 1991; 266: 227–237.
43. Mannion AF, Müntner M, Taimela S, Dvorak J: Comparison of three active therapies for chronic low back pain: result of a randomized clinical trial with one-year follow-up. *Rheumatology* 2001; 40: 772–778.

44. Marx C, Wiedersheim P, Michel BA, Stucki G: Preventing recurrence of reflex sympathetic dystrophy in patients requiring an operative intervention at the site of dystrophy after surgery. *Clin Rheumatol* 2001; 20: 114–118.
45. Michaelis M, Häbler HJ, Jänig W: Silent afferents: a further class of nociceptors; *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996; 23: 14–20.
46. Miltner WH, Braun C, Arnold M, Witte H, Taub E: Coherence of gamma-band EEG activity as a basis for associative learning. *Nature* 1999; 397: 434–436.
47. Morgan JI, Curran T: Stimulus-transcription coupling in the nervous system: involvement of the inducible proto-oncogenes fos and jun. *Annu Rev Neurosci* 1991; 14: 421–451.
48. Nikolajsen L, Ilkjaer S, Christensen J, Kroner K, Jensen TS: Randomised trial of epidural bupivacaine and morphine in prevention of stump and phantom pain in lower-limb amputation. *Lancet* 1997; 350: 1353–1357.
49. Nikolajsen L, Ilkjaer S, Kroner K, Christensen JH, Jensen TS: The influence of preamputation pain on postamputation stump and phantom pain. *Pain* 1997; 72: 393–405.
50. Obata H, Saito S, Fujita N et al.: Epidural block with mepivacaine before surgery reduces long-term postthoracotomy pain. *Can J Anaesth* 1999; 46: 1127–1132.
51. Ovechkin AM, Kukushkin ML, Gnezdilov AV, Reshetniak VK: A clinical and experimental study of the role of long-acting perioperative epidural anesthesia in the prevention of phantom limb pain. *Anesteziiol Reanimatol* 1994: 40–42.
52. Paice JA, Toy C, Shott S: Barriers to cancer pain relief: Fear to tolerance and addiction. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16: 1.
53. Perkins F, Kehlet H: Chronic pain as an outcome of surgery. *Anesthesiology* 2000; 93: 1123–1133.
54. Perl ER, Willis WD, eds.: Alterations in responsiveness of cutaneous nociceptors: sensitization by noxious stimuli and the induction of adrenergic responsiveness by nerve injury. *Hyperalgesia and Allodynia*. New York: Raven Press 1992: 59–79.
55. Pflingsten M, Hildebrandt J, Saur P, Franz C, Seeger D: Das Göttinger Rücken Intensivprogramm (GRIP) Teil 4: Prognostik und Fazit. *Der Schmerz* 1997; 11: 30–41.
56. Pflingsten M, Hildebrandt J, Kaluza G: Rückenschmerzen. In: Basler HD, Franz C, Kröner-Herwig B, Rehlfisch HP, Seemann H, eds.: *Psychologische Schmerztherapie*. Berlin: Springer 1999; 303–327.
57. Picavet HS, Vlaeyen JW, Schouten JS: Pain catastrophizing and kinesiophobia: predictors of chronic low back pain. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 1028–1034.
58. Raspe H H, Wasmus A, Greif G, Kohlmann TH, Kindl P, Mahrenholtz M: Rückenschmerzen in Hannover. *Akt Rheumatol* 1990; 15: 32–37.
59. Raspe H, Kohlmann T: die aktuelle Rückenschmerz-epidemie. In: Pflingsten M, Hildebrandt J, eds.: *Chronischer Rückenschmerz*. Bern: Huber 1998; 20–33.
60. Raspe H, Matthias C, Croft P, O'Neill T: Variation in back pain between countries. *Spine* 2004; 29: 1017–1021.
61. Reuben SS, Bhopatkar S, Maciolek H, Joshi W, Sklar J: The preemptive analgesic effect of rofecoxib after ambulatory arthroscopic knee surgery. *Anesth Analg* 2002; 94: 55–59.
62. Schug SA, Burrell R, Payne J, Tester P: Preemptive epidural analgesia may prevent phantom limb pain. *Reg Anesth* 1995; 20: 256.
63. Shibata K, Yamamoto Y, Murakami S: Effects of epidural anesthesia on cardiovascular response and survival in experimental hemorrhagic shock in dogs. *Anesthesiology* 1989; 71: 953–959.
64. Sorge J, Lüders B, Werry C, Pichlmayr I: Die Versorgung von ambulanten Tumorpatienten mit Opioidanalgetika. *Schmerz* 1996; 10: 283.
65. Spiegel D: Cancer and depression. *Br J psychiatry* 1996; Suppl. 30: 109.
66. Staal JB, Hlobil H, van Tulder MW, Koke AJ, Smid T, van Mechelen W: Return-to-work interventions for low back pain: a descriptive review of contents and concepts of working mechanisms. *Sports Med* 2002; 32: 251–267.
67. Staats PS: The pain mortality link: Unraveling the mysteries. In: Payne R, Patt RB, Hill CS, eds.: *Assessment and treatment of cancer pain*. Progress in pain research and management. Seattle: IASP Press 1998; Volume 12: 135.
68. Stephen F: Elderly hospice cancer patients' descriptions of their pain experiences. *Am J Hosp Palliat Care* 2000; 17: 111–117.
69. Stratton-Hill C: Pain management in a drug-oriented society. *Cancer* 1989; 63: 2383.
70. Tasmuth T, Estlander AM, Kalso E: Effect of present pain and mood on the memory of past postoperative pain in women treated surgically for breast cancer. *Pain* 1996; 68: 343–347.
71. Tölle TR, Ableitner A, Castro-Lopes JM, Ziegängsberger W: C-fos Protein, prodynorphin mRNA and protein kinase C are altered with distinct spatial and temporal patterns in the spinal cord of monoarthritic rats. In: Gebhart GF, Hammond DL, Jensen TS, eds.: *Proceedings of the 7th World Congress of Pain*. Progress in Pain Research and Management. Seattle: IASP Press 1994; Volume 2: 409–422.
72. Van Tulder M, Koes BW, Assendelft WJJ, Bouter LM: The effectiveness of conservative treatment of acute and chronic low back pain. Amsterdam: Faculteit der Geneeskunde VU, EMGO Instituut 1999.
73. Van Tulder M, Koes B, Bombardier C: Low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16: 761–775.
74. Verhaak PF, Kerssens JJ, Dekker J, Sorbi MJ, Bensing JM: Prevalence of chronic benign pain disorder among adults: a review of the literature. *Pain* 1998; 77: 231–239.
75. Viel EJ, Pelissier J, Eledjam JJ: Sympathetically maintained pain after surgery may be prevented by regional anesthesia. *Anesthesiology* 1994; 81: 265–266.
76. Waddell G: Simple low back pain: rest or active exercises? *Annal of the Rheumatic Diseases* 1993; 52: 317–319.
77. Waddell G: *The back pain revolution*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1998.
78. Wall PD: The prevention of postoperative pain. *Pain* 1988; 33: 289–290.
79. Weber M, Huber C: Documentation of severe pain, opioid doses, and opioid-related side effects in outpatients with cancer: A retrospective study. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17: 49.
80. Weinbroum AA: A single small dose of postoperative ketamine provides rapid and sustained improvement in morphine analgesia in the presence of morphine-resistant pain. *Anesth Analg* 2003; 96: 789–795.
81. Wilder-Smith OHG, Tassonyi E, Crul B, Arendt-Nielsen L: Quantitative sensory testing and human surgery: Effects of analgesic management on postoperative neuroplasticity. *Anesthesiology* 2003; 98: 1214–1222.
82. Willweber-Strumpf A, Zenz M, Bartz D: Epidemiologie chronischer Schmerzen. Eine Befragung in fünf Facharztpraxen in Bochum. *Der Schmerz* 2000; 14: 84–91.
83. Woolf CJ, Manion RJ: Pain: neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms and management. *Lancet* 1999; 35: 1959–1964.
84. Xiao WH, Bennett GJ: Synthetic omega-conopeptides applied to the site of nerve injury suppress neuropathic pains in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 666–672.
85. Zimmermann M, Herdegen T: Plasticity of the nervous system at the systemic, cellular and molecular levels: a mechanism of chronic pain and hyperalgesia. In: Carli G, Zimmermann M, eds.: *Towards the neurobiology of chronic pain*. Elsevier: Amsterdam: 1996; *Prog Brain Res* 110: 233–259.
86. Zollinger PE, Tuinebreijer WE, Kreis RW, Breederveld RS: Effect of vitamin C on frequency of reflex sympathetic dystrophy in wrist fractures: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 2025–2028.