



# neuro aktuell

LA-MED  
2014

Informationsdienst für Neurologen und Psychiater

## Inhalt

### Editorial

Neuroplastizität – was hat  
Stephen Hawking mit dem  
Locked-in-Syndrom zu tun? 3

### Kommentare

Zahl älterer Arbeitnehmer steigt 7

Qualitätswettbewerb als  
Nullsummenspiel 7Querschnittslähmungen –  
Implantation von OEC-Zellen zu  
optimistisch beurteilt 8

### Neuro-Praxis

Zuweisung gegen Entgelt –  
Grenzbereich zwischen  
Kooperation und Korruption 10

### Gesellschaft

Der Weg zum Radikalismus –  
unter welchen Bedingungen  
werden aus Mitbürgern waffen-  
starrende Monster? 12

### Multiple Sklerose

Multiple Sklerose und Schwanger-  
schaft 14

### Neurologie

Sonographie bei CIPD und  
Motoneuronen-Erkrankungen 18

### Kopfschmerz

Migräne und Frauen 21

### Pharmakokinetik

Von der Galenik zur Wirkung – die  
Bedeutung der Pharmakokinetik 23

### ADHS

Eine häufige Herausforderung im  
Praxisalltag: ADHS und komorbide  
Sucht 28

### Sucht

Crystal-abhängige Kinder und  
Jugendliche 31

### News

5

### Neuro-Forschung

Lysetherapie – Behandlungsbeginn  
innerhalb von 90 Minuten führt zu  
den besten Ergebnissen 43Neue Erkenntnisse mittels MRT-  
Volumetrie und fMRI: „Sexsucht“  
im Hirnscanner 44

### Zuletzt

Spinnen am Morgen –  
Höherer Cortisolspiegel  
unterstützt Phobie-Therapie 47

### Impressum

47

## Welcher Patient entwickelt chronischen Schmerz?

Ruth Ruscheweyh, München

Es ist eine der großen offenen Fragen der Schmerzforschung, warum unter denselben äußeren Bedingungen manche Menschen einen chronischen Schmerz entwickeln und andere nicht. So entwickelt beispielsweise nach größeren operativen Eingriffen wie der Mammachirurgie oder der Thoraxchirurgie ein Teil der Patienten chronische postoperative Schmerzen, während dies bei anderen nicht passiert. Eine ähnliche Situation besteht bei akuten Rückenschmerzen, die in den meisten Fällen ein benignes selbstlimitierendes Krankheitsbild, in anderen Fällen aber der Beginn einer chronischen Schmerz-erkrankung sind. Im vorliegenden Artikel soll neben anderen Faktoren vor allem die Bedeutung von Schmerzempfindlichkeit und endogener Schmerzhemmung in der Vorhersage chronischer Schmerzen beleuchtet werden.

Fortsetzung auf Seite 3



Neuroplastizität

## Was hat Stephen Hawking mit dem Locked-in-Syndrom zu tun?

**Sehr geehrte Frau Kollegin,  
sehr geehrter Herr Kollege,**

Stephen Hawking, der weltberühmte Physiker und Kosmologe (?), erkrankte vor über 50 Jahren an einer ALS und kann seit 1985 nur noch nonverbal kommunizieren. Damals zog er sich eine Lungenentzündung zu und nach der notwendigen Tracheotomie konnte er nicht mehr sprechen. Anfangs verständigte er sich noch dadurch, dass er eine Augenbraue hob, wenn sein Gesprächspartner auf den richtigen Buchstaben auf einer Tafel zeigte. Dann benutzte er einen Sprachcomputer, der für Callcenter entwickelt worden war: Mit einem Taster in der Hand konnte er aus einer Liste von Begriffen vom Bildschirm wählen, die dann an einen Sprachgenerator geschickt wurden. 15 Wörter pro Minute standen ihm damit zur Verfügung, um Texte zu verfassen. Nachdem auch seine Hände vollständig motorisch paretisch waren, behalf er sich für einige Zeit mit einem Infrarot-Sensor in seiner Brille, der die Anspannung eines einzigen noch reagierenden Wangenmuskels unterschiedlich reflektierte und mit einem Rechner samt Sprachsystem verbunden war. Damit schaffte er aber nur 1 bis 2 Wörter pro Minute. Heute ist sein Sprachcomputer von Intel mit neuester Software ausgestattet und benutzt SwiftKey Integration. Damit sind sehr genaue Vorhersagen möglich, sodass Hawking nur noch 20 % des gesamten Textes eingeben muss und er 10-mal schneller schreiben kann als bisher. „Die wichtigste Verbesserung ist für mich die richtige Vorhersage des nächsten Wortes, das ich benutzen will“, erklärte Hawking. Das Prinzip funktioniert ähnlich wie die automatische Rechtschreibkorrektur und Worterkennung, die bereits als App für Smartphones angeboten wird.

Schon vor Jahren hatte übrigens der amerikanische Neurowissenschaftler Philip Low versucht, die bioelektrische Hirnaktivität von Hawking als Steuersignal zu verwenden. Doch die technischen Probleme waren für ihn zu groß: Es war ihm nicht möglich, verwertbare Signale aus dem Rauschen des EEG herauszufiltern. Mit Wahrscheinlichkeit nähert sich Stephen Hawking, wenn er, was durchaus möglich ist, mit den Hilfsmitteln weiter überlebt (schon kurz nach Beginn der Erkrankung hatte man ihm eine Lebenserwartung von nur wenigen Jahren attestiert), einem „minimally conscious state“, einer Art Wachkoma, bei dem sich die Patienten bekanntlich in einem Bewusstseinszustand befinden, der komplexe, sich aber nur in der Gedankenwelt abspielende Handlungen erlaubt. Hier tangiert seine vita die neuen Forschungsergebnisse belgischer und britischer Neurowissenschaftler, die mit-

tels der funktionellen Kernspintomografie (fMRT) die Aktivierung bestimmter Hirnareale an deren gesteigerter Durchblutung erkannten (Adrian Owen et al. 2010; doi: 10.1056/NEJMoa0905370). In der Studie waren fünf von 54 Wachkoma-Patienten nach etwas Übung fähig, auf Kommando bestimmte Hirnregionen zu aktivieren. Offensichtlich gibt es also unter der großen Gruppe sogenannter apallischer Patienten, die meistens schon seit Jahren im „vegetative state“ ohne jede Kommunikation in Pflegeheimen „versorgt“ werden, etliche, bei denen mittels fMRT oder auch EEG – wie man inzwischen weiß – eine Kommunikation möglich wäre, wobei die Beantwortung von Ja- und Nein-Fragen wie bei Hawking den Weg für weitreichende Kommunikation öffnen könnte, z. B. über die Notwendigkeit einer Schmerztherapie oder auch zu existenziellen Wünschen.

Wachkoma-Patienten werden auch immer wieder in der Sterbehilfe-Debatte erwähnt. Vielleicht könnte man dadurch, dass man es diesen Betroffenen ermöglicht, sich zu artikulieren, die teils monatelangen heftigen und kontroversen Debatten darüber beenden, ob man sie durch Nahrungs- und Flüssigkeitsentzug sterben lässt.

Mit freundlichem kollegialem Gruß



Ihr Benno Huhn

Fortsetzung von Titelseite

## Welcher Patient entwickelt chronischen Schmerz?

Die Identifikation von Risikofaktoren für die Entwicklung eines chronischen Schmerzes könnte in Zukunft vielleicht eine präventive Behandlung ermöglichen und so in manchen Fällen den chronischen Schmerz verhindern. Über die Zeit unveränderliche Risikofaktoren lassen sich in Querschnittstudien identifizieren, in denen man chronische Schmerzpatienten mit einem repräsentativen Querschnitt der gesunden Bevölkerung vergleicht. Übrigens sind die meisten chronischen Schmerzerkrankungen bei Frauen häufiger als bei Männern. Auch genetische Prädispositionen lassen sich auf diese Art finden.

### Längsschnittstudien sind notwendig für Identifikation von Risikofaktoren

Das Risikopotenzial von über die Zeit veränderlichen und möglicherweise auch durch die chronische Schmerzerkrankung selbst beeinflussten Faktoren, wie z. B. psychischen und sozialen Faktoren lässt sich jedoch nur in Längsschnittstudien abschätzen. Dazu müssen viele gesunde Personen eingeschlossen, charakterisiert und über Jahre auf die Entwicklung eines chronischen Schmerzes nachbeobachtet werden, was diese Art von Studie sehr aufwendig macht. Am ein-

fachsten durchzuführen sind solche Studien für den chronischen postoperativen Schmerz, da hier der Zeitpunkt der potenziellen Auslösung des chronischen Schmerzes feststeht. In der Tat sind unabhängig vom speziellen operativen Eingriff mehrere Risikofaktoren identifiziert worden. So haben Frauen und jüngere Patienten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines chronischen postoperativen Schmerzes. Weitere Risikofaktoren sind psychosoziale Faktoren, v. a. eine übertriebene Katastrophisierungsneigung in Bezug auf Schmerz und eine erhöhte Ängstlichkeit. Patienten, die bereits präoperativ an einer chronischen Schmerzkrankung innerhalb oder außerhalb des Operationsgebietes leiden, haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines chronischen postoperativen Schmerzes, und dieses steigt weiter an, wenn mehrere Schmerzlokalisationen vorhanden sind (Gerbershagen 2013; Schnabel, Pogatzki-Zahn 2010). Ein besonders klares Risiko geht allerdings von einem starken postoperativen Akutschmerz aus. Dieser lässt sich präoperativ natürlich nicht feststellen, wird aber seinerseits vorhergesagt durch eine präoperativ gemessene erhöhte Schmerzempfindlichkeit für experimentelle Schmerzreize, die unter anderem deshalb in den letzten Jahren intensiv als Risikofaktor für chronischen Schmerz diskutiert wird (Edwards et al. 2005; Gerbershagen 2013).

---

### **Erhöhte Schmerzempfindlichkeit als Risikofaktor für chronische Schmerzen?**

---

Es gibt verschiedene Gründe, warum eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit ein Risikofaktor für chronische Schmerzen sein könnte. Einerseits ist die präoperative Schmerzempfindlichkeit korreliert mit der Stärke des postoperativen Akutschmerzes, der wiederum ein Risikofaktor für chronischen postoperativen Schmerz ist. Dies gilt vor allem für Schmerzintensitätsbewertungen von kurzen Hitzereizen (Abrishami et al. 2011). Diese werden mithilfe einer Thermode auf die Haut appliziert und dann vom Patienten auf einer numerischen Ratingskala (meist 0 bis 10, wobei 0 = kein Schmerz und 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz) bewertet. Aber auch Schmerzschwellen oder experimentelle Schmerzmaße anderer Modalitäten (z. B. mit Druckreizen, Kältereizen oder spitzen Reizen) sind mit dem postoperativen Akutschmerz korreliert (Abrishami et al. 2011). Darüber hinaus haben zahlreiche Studien gezeigt, dass chronische Schmerzpatienten eine generalisierte (also nicht auf den klinischen Schmerzort beschränkte) Erhöhung der Schmerzempfindlichkeit haben (Nielsen et al. 2009). Diese könnte also Teil einer Veranlagung für die Entwicklung von chronischen Schmerzen sein. Alternativ könnte sie sich während der chronischen Schmerzkrankung entwickeln. Auch aus mechanistischen Erwägungen kann man sich gut vorstellen, dass eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit mit einem erhöhten Risiko für chronische Schmerzen einhergeht. Man nimmt an, dass chronische Schmerzen zu einem erheblichen Teil auf einer sogenannten zentralen Sensibilisierung beruhen, also auf einer Überempfindlich-

keit des zentralen Nervensystems für Schmerzreize (Woolf 2011; Sandkühler 2009). Diese wird in vielen Fällen wahrscheinlich zu Beginn der chronischen Schmerzkrankung durch einen erhöhten Zustrom von Schmerzreizen (z. B. im Rahmen des postoperativen Akutschmerzes oder des akuten Rückenschmerzes) zum zentralen Nervensystem ausgelöst und selbstständig sich dann. Eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit könnte Ausdruck einer erhöhten Erregbarkeit der peripheren oder auch zentralen Schmerzneurone sein, die wiederum zu einem erhöhten Zustrom von Schmerzreizen zu weiter zentral gelegenen Neuronen führen würde.

In der Tat gibt es einige Studien, die gezeigt haben, dass eine präoperativ erhöhte Schmerzempfindlichkeit (erniedrigte elektrische Schmerzschwellen, erniedrigte Druckschmerzschwellen oder erhöhte Bewertung von Hitzeschmerzreizen) das Risiko für einen chronischen postoperativen Schmerz erhöht (Lundblad et al. 2008; Aasvang et al. 2010; Wylde et al. 2013). Allerdings gibt es auch einige Studien, die einen solchen Zusammenhang nicht zeigen konnten (Lautenbacher et al. 2010; Yarnitsky et al. 2008; Nikolajsen et al. 2000). Interessant ist in diesem Zusammenhang auch die groß angelegte (ca. 3.000 Teilnehmer), jedoch noch nicht abgeschlossene OPPERA-Studie (Orofacial Pain: Prospective Evaluation and Risk Assessment), die Risikofaktoren für die Entwicklung einer schmerzhaften, chronischen kranio-mandibulären Dysfunktion (CMD) klären möchte. In einem ersten Teil der Studie wurde erneut ein Vergleich zwischen (etwa 1.600) gesunden Kontrollen und 185 Patienten mit chronischer CMD angestellt. Wie aus Vorstudien zu erwarten war, waren die chronischen Schmerzpatienten deutlich schmerzempfindlicher als die gesunden Kontrollen, sowohl im Gesicht als auch anderswo am Körper (Greenspan et al. 2011). In einem zweiten Teil der Studie wurden die knapp 3.000 zu Beginn der Studie schmerzfreien Teilnehmer für im Mittel 2,8 Jahre nachbeobachtet. 260 von ihnen entwickelten während dieser Zeit Zeichen einer akuten schmerzhaften CMD. Die vor Beginn des Schmerzes gemessene Schmerzempfindlichkeit war jedoch nur ein schwacher Prädiktor für die Entwicklung einer akuten CMD (Greenspan et al. 2013). Es bestehen also zwei Möglichkeiten. Entweder werden von den Patienten mit einer akuten CMD genau diejenigen in eine chronische Form übergehen, die eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit haben, oder die Schmerzempfindlichkeit nimmt im Laufe der Entwicklung der chronischen CMD zu. Diese spannende Frage soll durch weitere Nachbeobachtung der 260 Erkrankten im dritten Teil der OPPERA-Studie beantwortet werden. Man nimmt an, dass höchstens 50 % der Erkrankten eine chronische CMD entwickeln werden. Dies verdeutlicht das Ausmaß der Studien, die notwendig sind um Risikofaktoren selbst für die Entwicklung einer häufigen chronischen Schmerzkrankung zu identifizieren.

Eine andere Studie, die ebenfalls das Risiko für die Entwicklung einer akuten CMD untersucht hat, konnte einen Zusammenhang zwischen der experimentell



gemessenen Schmerzempfindlichkeit und dem Haplotyp der COMT (Catechol-O-Methyltransferase, das Enzym das unter anderem Noradrenalin und Dopamin abbaut) feststellen. Je nach Haplotyp waren die Teilnehmer mehr oder weniger schmerzempfindlich, die geringste Schmerzempfindlichkeit hatten Teilnehmer, die homozygot für den von den Autoren als LPS (Low Pain Sensitivity) bezeichneten Haplotyp waren. Gleichzeitig hatten zu Beginn der Studie gesunde Teilnehmer, die mindestens einen LPS-Haplotyp hatten, ein 2,3-fach geringeres Risiko innerhalb von 3 Jahren eine akute CMD zu entwickeln (Diatchenko et al. 2005). Diese kleinere (185 Teilnehmer, 15 entwickelten im Beobachtungszeitraum eine akute CMD) Studie zeigt, dass Schmerzempfindlichkeit teilweise genetisch determiniert ist und dass dieselben Faktoren auch etwas mit dem Risiko für die Entwicklung zumindest einer akuten Schmerzerkrankung zu tun haben.

### Die Rolle der absteigenden Schmerzhemmung

In letzter Zeit ist aber zunehmend die Vermutung aufgekommen, dass nicht die Schmerzempfindlichkeit selbst, sondern eher die Fähigkeit zur Modulation der Schmerzempfindung, v.a. im Rahmen der absteigenden Schmerzhemmung, bestimmend für die Entwicklung eines chronischen Schmerzes sein könnte. Die absteigende Schmerzhemmung ist ein System von langen Bahnen, die vom Hirnstamm bis ins Rückenmark absteigen und dort durch Ausschüttung inhibitorischer Neurotransmitter wie Noradrenalin und Serotonin die Weiterleitung von Schmerzreizen zum Gehirn unterdrücken oder zumindest reduzieren können. Auch hier hat sich wiederholt zeigen lassen, dass chronische Schmerzpatienten im Vergleich zu Gesunden eine reduzierte Aktivierbarkeit der absteigenden Schmerzhemmung haben (Yarnitsky 2010). Die Aktivierbarkeit der absteigenden Schmerzhemmung wird üblicherweise mit dem sogenannten Conditioned Pain Modulation (CPM)-Paradigma gemessen (Yarnitsky et al. 2010). Dabei wird die Schmerzhaftigkeit eines Testreizes (meist ein kurzer Hitzeschmerzreiz am Arm) durch die gleichzeitige Anwendung eines ebenfalls schmerzhaften konditionierenden Reizes (z. B. Eintauchen der Hand in Eiswasser für 2 Minuten) reduziert. Je stärker diese Reduktion ausfällt, desto besser ist die Aktivierbarkeit der absteigenden Schmerzhemmung. In der Tat hat eine Studie mit 62 Patienten gezeigt, dass die Entwicklung eines chronischen postoperativen Schmerzes nach Thorakotomie durch die präoperative CPM vorhergesagt werden konnte. Je größer der präoperativ gemessene CPM-Effekt war, je besser also die Aktivierbarkeit der absteigenden Schmerzhemmung, desto geringer war das Risiko für die Entwicklung eines chronischen Schmerzes (Yarnitsky et al. 2008). Allerdings konnte dieser Effekt in einer kleineren Studie (31 Patienten) einer anderen Arbeitsgruppe nicht reproduziert werden (Grosen et al. 2014). Auch eine weitere Studie, die Risikofaktoren für den Übergang von akutem Rückenschmerz zu chronischem Rückenschmerz untersuchte (147 Patienten mit akutem Rückenschmerz, von denen 44 nach vier Mona-

ten als chronisch eingestuft wurden) hat keine Vorhersage durch den CPM-Effekt finden können (LeResche et al. 2013). Die Autoren schließen etwas frustriert, dass die gut etablierten klinischen und psychosozialen Risikofaktoren für den chronischen Rückenschmerz, wie Schmerzstärke, Beeinträchtigung im Alltag, Vorhandensein anderer chronischer Schmerzerkrankungen, Depressionen und Angststörungen (Mallen et al. 2007) vermutlich eine deutlich höhere Vorhersagekraft haben als Schmerzempfindlichkeit und CPM-Effekt. Etwas kritisch bezüglich der Vorhersagekraft des CPM-Effekts für die Entwicklung von chronischem Schmerz stimmt auch eine ältere, allerdings sehr kleine (n = 15) Studie, die Patienten mit einem chronischen Schmerz bei Arthrose des Hüftgelenks vor und nach Hüftgelenkersatz untersucht hat. Während vor der Operation, bei bestehendem chronischem Schmerz, eine deutliche Einschränkung der Aktivierbarkeit der absteigenden Schmerzhemmung vorlag, hatte sich diese einige Monate nach der Operation bei den nunmehr schmerzfreen Patienten normalisiert (Kosek, Ordeberg 2000).

### Zusammenfassung

Zusammenfassend gibt es je nach chronischer Schmerzerkrankung eine Reihe von Risikofaktoren, wie z.B. meist weibliches Geschlecht, begleitende psychische Faktoren wie Angst, Depression und Katastrophisieren, sowie das Vorliegen weiterer Schmerzerkrankungen, die erwiesenermaßen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines chronischen Schmerzes einhergehen. Die Rolle einer erhöhten Schmerzempfindlichkeit bzw. einer erniedrigten Aktivierbarkeit der absteigenden Schmerzhemmung ist Gegenstand aktueller Untersuchungen, wobei die bisher veröffentlichten Daten einen eher kleinen Vorhersageeffekt dieser Faktoren vermuten lassen. Diese Studien sind trotzdem sehr wichtig. Falls erhöhte Schmerzempfindlichkeit und erniedrigte Aktivierbarkeit der absteigenden Schmerzhemmung keine Risikofaktoren für die Entwicklung des chronischen Schmerzes sind, würde das bedeuten, dass diese Parameter sich während der Entwicklung des chronischen Schmerzes verändern. Die Untersuchung der zugrundeliegenden Mechanismen könnte dann Hinweise auf die Vorgänge während der Chronifizierung einer Schmerzerkrankung geben. Darüber hinaus ist für die Messung der Aktivierbarkeit der absteigenden Schmerzhemmung durch den CPM-Effekt möglicherweise eine andere klinische Anwendung in Sicht. Es konnte kürzlich gezeigt werden, dass bei chronischen Schmerzpatienten mit einem geringen CPM-Effekt das Medikament Duloxetin, ein zur Schmerztherapie eingesetzter gemischter Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, eine besonders gute Wirkung zeigt und zu einer Normalisierung des CPM-Effekts führt (Yarnitsky et al. 2012).

#### Literatur beim Verlag

PD Dr. med. Ruth Ruscheweyh  
Neurologische Klinik · Klinikum der Universität München  
Marchioninistraße 5 · 81377 München  
E-Mail: ruth.ruscheweyh@med.uni-muenchen.de