

Seit > 5 Jahren nicht aktualisiert, Leitlinie wird zur Zeit überarbeitet

Leitlinie

Schmerzen bei Querschnittlähmung

Entwicklungsstufe **S2k**

Stand: **25.05.2018**

AWMF-Register-Nr.: **179/006**



Deutschsprachige Medizinische
Gesellschaft für Paraplegie e.V.



Inhalt

Inhalt	2
Abkürzungsverzeichnis	3
1. Vorwort.....	4
2. Einführung	5
3. Definitionen.....	5
3.1. Nozizeptive Schmerzen	5
3.2. Neuropathische Schmerzen	5
4. Klassifikation	6
5. Diagnostik	6
5.1. Klinische Untersuchung	7
5.2. Apparative Diagnostik	8
6. Mögliche Prädiktion und Prävention von Schmerzen nach QSL	9
7. Therapie	9
7.1. Therapieziele	9
7.2. Evidenz zur Therapie von Schmerzen bei QSL.....	10
7.3. Pharmakologische Therapieoptionen	11
7.4. Nicht pharmakologische Therapiemaßnahmen	18
7.5. Therapien mit ungünstiger Risiko-Nutzen-Abwägung oder Obsoleszenz	23
8. Komplikationsbehandlung.....	23
9. Klinischer Behandlungspfad (clinical pathway).....	23
10. Literatur.....	23
11. Tabellen.....	32
12. Allgemeine Auskünfte zur Leitlinien-Entwicklung	35

Abkürzungsverzeichnis

ACT	Acceptance and Commitment Therapy
AIS	ASIA Impairment Scale
ASIA	American Spinal Injury Association
CHEPs	Contact heat evoked potentials
CT	Computertomographie
DBS	Deep Brain Stimulation
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DGSS	Deutsche Schmerzgesellschaft
DREZ	Dorsal Root Entry Zone
DSF	Deutscher Schmerzfragebogen
EMG	Elektromyographie
GD	(Tages-)Gesamtdosis
IASP	International Association for the Study of Pain
ICD	International Classification of Diseases
ISCIP	International Spinal Cord Injury Pain Classification
ISNCSCI	International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury
LEP	Laser evozierte Potentiale
MEP	Motorisch evozierte Potentiale
MRT	Magnetresonanztomographie
NeuS	Neuropathische(r) Schmerz(en)
NRS	Numeric Rating Scale
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drugs
QSL	Querschnittlähmung
RCT	Randomized Controlled Trial
SCIPI	Spinal Cord Injury Pain Instrument
SSEP	Somatosensibel evozierte Potentiale
tDCS	Transkranielle Gleichstromstimulation
TENS	Transkutane Elektrische Nervenstimulation
THC	Tetrahydrocannabinol
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organisation

1. Vorwort

Für diese S2k-Leitlinie „Schmerzen bei Querschnittlähmung“ wurde versucht Therapieempfehlungen für den klinischen Alltag möglichst praktikabel zu strukturieren. Deshalb finden sich unter den entsprechenden Interventionen, seien sie medikamentös oder nicht-medikamentös, Empfehlungsstärken, die sich an der folgenden Tabelle orientieren und ausdrücklich konsensbasiert sind. Es gilt also zu beachten, dass zur Formulierung dieser Empfehlungen keine systematische Evidenzaufbereitung erfolgte. Unabhängig davon wurde jedoch mit Sorgfalt darauf geachtet, die bestehende Evidenz so umfassend als möglich zu berücksichtigen und nach geltenden Richtlinien zu Qualitätsstandards von klinischen Studien entsprechend einzuordnen. In Einzelfällen weichen tatsächlicher Empfehlungsstärke und Maßgaben zur Festlegung der Empfehlungsstärke voneinander ab. Dies beruht auf zusätzlichen Überlegungen der Leitlinienredaktion, die Aspekte der praktikablen bzw. gegenwärtig klinisch realistischen Anwendungsumsetzung im Alltag, ethische und ökonomische Überlegungen sowie die Berücksichtigung von gesundheitlichem Nutzen, Risiken und Nebenwirkungen umfassen. In solchen Fällen sind die entsprechenden Erwägungen dem Hintergrundtext zu entnehmen. Basierend auf dem AWMF-Regelwerk zur Graduierung der Behandlungsempfehlungen von S2k-Leitlinien, werden diese Angaben rein sprachlich ausgedrückt. Die Konsensstärke wurde mittels eines DELPHI-Verfahrens ermittelt. Angelehnt an bereits publizierte Leitlinien sind Konsensstärke und Empfehlungsstärke orientierend wie folgt einzuordnen:

Empfehlungsstärke	Pfeildarstellung		im Wortlaut	
	zugunsten	entgegen	zugunsten	entgegen
Starke Empfehlung	↑↑	↓↓	„soll“	„soll nicht“ „ist nicht indiziert“
Empfehlung	↑	↓	„sollte“	„sollte nicht“
Empfehlung offen	↔		„kann erwogen werden“; „ist unklar“	„kann verzichtet werden“; „ist unklar“

Konsensstärke	Absolute Zustimmung	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	15 von 15	> 95 %
Konsens	12 von 15 bis 14 von 15	> 75 % - 95 %
Mehrheitliche Zustimmung	8 von 15 bis 11 von 15	50 - 75 %
Kein Konsens	≤ 7 von 15	< 50 %

Durch das Steuergremium festgelegte orientierende Maßgaben zur Abschätzung von Empfehlungsstärken:

Soll / soll nicht: Mindestens eine Metanalyse oder eine RCT von insgesamt guter Qualität und Konsistenz, die sich auf die jeweilige Empfehlung bezieht.

Sollte / sollte nicht: Gut durchgeführte klinische Studien, aber keine RCT, mit direktem Bezug zur Empfehlung.

Kann / kann verzichtet werden: Keine direkt anwendbaren klinischen Studien von guter Qualität vorhanden, ggf. jedoch Berichte von Expertengremien und klinische Erfahrung von anerkannten Experten.

Unklar: Widersprüchliche Evidenzlage, ohne klare Tendenz zu negativer oder positiver Einschätzung bezogen auf die beabsichtigte Anwendung.

n.A.: nicht anwendbar / nicht vorhanden.

2. Einführung

Chronische Schmerzen sind mit einer Prävalenz von 48-94 % eine häufige und schwerwiegende Komplikation bei einer Querschnittlähmung (QSL) (Dijkers et al 2009, van Gorp et al 2015). Nach jetzigem Kenntnisstand kann kein sicherer Zusammenhang zwischen Art und Ausmaß der Schmerzen in Relation zur Schwere der Lähmung oder zum neurologischen Niveau der Lähmung hergestellt werden. Bei Schmerzen nach QSL werden grundsätzlich nozizeptive von neuropathischen Schmerzen unterschieden. Es ergeben sich Hinweise, dass Patienten mit zervikalem Lähmungsniveau eine höhere Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von zentralem neuropathischen Schmerz haben, als Patienten mit Paraparesen (Siddall et al 2003).

3. Definitionen

3.1. Nozizeptive Schmerzen

Hierbei handelt es sich nach geltender Definition gemäß der „International Association for Study of Pain (IASP)“ um Schmerzen, die auf eine Aktivierung von Nozizeptoren infolge einer allgemeinen Gewebereizung oder -schädigung zurückgehen, ohne dass dabei somatosensorische Strukturen verletzt worden sind (Loeser & Treede 2008). Diese Schmerzen können bei kausaler Behandlung in der Regel reversibel sein; aber chronische Verlaufsformen kommen ebenso vor. Sie werden im Bereich QSL im Wesentlichen in drei Unterformen unterteilt (Bryce et al 2012b).

- (1) Muskuloskelettale Schmerzen, v.a. in Folge mechanischer Beeinträchtigungen mit konsekutiver Schädigung von Knochen (Frakturen), Muskeln, Bändern, Faszien oder Gelenken (Guttmann 1973),
- (2) viszerale Schmerzen, beispielsweise in Folge Obstipation und
- (3) andere nozizeptive Schmerzen, zum Beispiel hervorgerufen durch Dekubitalulcera.

3.2. Neuropathische Schmerzen

Die aktuelle Definition von neuropathischen Schmerzen (NeuS) gemäß der IASP beschreibt einen Schmerz der infolge einer Läsion des somatosensorischen Nervensystems entsteht (Jensen et al 2011). Gemessen an dieser Definition handelt es sich um sichere NeuS (Finnerup et al 2016, Treede et al 2008), wenn:

- (1) Anamnestische Hinweise auf eine Läsion oder zugrundeliegende Erkrankung bestehen, die das somatosensorische System schädigen kann.

- (2) Die Schmerzen eine plausible neuroanatomische Verteilung zeigen (entsprechend dem peripheren/zentralen Innervations-/Repräsentationsterritorium).
- (3) Ein klinischer, bzw. apparativer Nachweis von 1. und 2. erfolgt ist.

Gemäß diesen Vorgaben existieren Flussdiagramme, die eine klinische Identifikation von NeuS bei QSL erleichtern sollen (Finnerup 2013). Das hier gezeigte Flussdiagramm (**Abbildung 1**) wurde spezifisch für Schmerz nach QSL dahingehend erweitert, dass andere Schmerzursachen (muskuloskelettal, viszeral) bei diesen Patienten als Differenzialdiagnose besonderer Beachtung bedürfen.

Es kann weiter zwischen zentralem NeuS (Schädigung des Rückenmarks – bzw. genauer der Neurone des Hinterhorns der grauen Substanz oder der Leitungsbahnen der weißen Substanz) und peripherem NeuS (Schädigung peripherer neuraler Strukturen, wie z.B. Nervenwurzeln) unterschieden werden (Siddall et al 1997). Während peripherer NeuS häufig zu berührungsabhängig evozierbaren Symptomen führt, ist zentraler NeuS vornehmlich durch spontane und dauerhaft vorhandene Symptome gekennzeichnet (Ragnarsson 1997, Sjolund 2002).

4. Klassifikation

Die Einteilung der Schmerzformen bei QSL erfolgt nach der jüngst entwickelten Internationalen Klassifikation von Schmerzen in Querschnittsyndromen „International Spinal Cord Injury Pain Classification (ISCIP)“ (Bryce et al 2012a, Bryce et al 2012c). Hierbei wird zwischen nozizeptiven und neuropathischen Schmerzformen unterschieden, wobei sich Letztere in Abhängigkeit von der Läsionshöhe und Ätiologie darstellen lassen (**Tabelle 1**). Demgemäß werden NeuS bei QSL grundsätzlich in solche auf Höhe des neurologischen Niveaus und bis zu drei (Dermatom-) Segmente darunter („at-level“) und solche unterhalb des neurologischen Niveaus („below-level“) unterteilt (Widerstrom-Noga et al 2014). Während „below-level“ NeuS als Folge einer zentralen/spinalen Läsion angesehen werden können, treten bei „at-level“ NeuS häufig Mischbilder aus peripheren, beispielsweise durch Nervenwurzelkompressionen bedingte NeuS, und zentralen NeuS auf (Finnerup 2013, Siddall et al 2003). In wieweit diese Unterscheidung auch von therapeutischer Konsequenz sein könnte, ist gegenwärtig noch unklar.

Darüber hinaus spielen bei chronischen Schmerzen häufig auch psychische Faktoren eine Rolle, die neben den somatischen Faktoren einen eigenen Behandlungsbedarf im Rahmen einer multimodalen Schmerztherapie erfordern. Hierfür wurde in der deutschen Version des ICD10 im Jahr 2009 die Diagnose „chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren (F45.41)“ eingeführt.

5. Diagnostik

Schmerzen als bio-psycho-soziales Gesamtphänomen erfordern zwingend eine umfassende, interdisziplinäre Diagnostik. Auf internationaler Ebene wurde unlängst ein Instrument publiziert, welches die Diagnostik von Schmerzen nebst potentieller Einflussfaktoren strukturiert ermöglichen soll (Widerstrom-Noga et al 2016). Demgegenüber steht im deutschsprachigen Raum gegenwärtig kein standardisiertes und validiertes diagnostisches Instrument zur Erfassung querschnittspezifischer Schmerzen zur Verfügung. Gegebenenfalls empfiehlt sich der Deutsche Schmerzfragebogen (DSF) der Deutschen Schmerzgesellschaft (DGSS) als Grundlage für Anamneseerhebung und Screening bezüglich des Vorliegens von psychischen Komorbiditäten, wie z.B. Depression und Angststörung (Nagel et al 2002). Eine

besondere diagnostische Herausforderung bei QSL stellt die Differenzierung neuropathischer und nozizeptiver Schmerzen in Regionen mit partiellen sensiblen Defiziten dar; hier sind formal die diagnostischen Kriterien für neuropathischen Schmerz erfüllt (sensible Defizite im schmerzhaften Areal), aber das schließt das Bestehen von Gewebeläsionen und nozizeptiven Schmerzen in diesen Arealen nicht aus (Bryce et al 2012a, Bryce et al 2012c). Daher sollte differenzialdiagnostisch immer die Internationale Klassifikation von Schmerzen in Querschnittsyndromen, „International Spinal Cord Injury Pain Classification (ISCIP)“ herangezogen werden (**Tabelle 1**). Weiterhin können Läsionen des motorischen Systems im Rahmen der QSL durch Sekundärfolgen für den Bewegungsapparat nozizeptive Schmerzen auslösen. Demzufolge müssen Schmerzen durch individuelle lähmungsspezifische Funktionseinschränkungen Beachtung finden. Menschen mit QSL sind beispielsweise in besonderem Maße gefährdet Schmerzen durch Spastik und Muskelatrophien in direkter Folge der Lähmung, aber auch aufgrund von Immobilisation im Bett (auch während Komplikationsbehandlungen) oder durch Orthesen und durch schmerzreflektorische Hemmmechanismen zu entwickeln. Ebenso Überlastungserscheinungen durch die veränderte Biomechanik, eine möglicherweise unphysiologische Sitzposition im (Interims-)Rollstuhl, unphysiologische Bewegungsmuster im Rollstuhl, bei den Transfers oder im Gang bzw. beim Stehen, spät oder schlecht angepasste Hilfsmittel können hier eine relevante Rolle spielen. Anamnestisch bzw. differentialdiagnostisch sind strukturelle Myopathien bzw. internistisch oder medikamentös toxische Myalgieursachen auszuschließen (Smolenski et al 2016). Ergeben sich Hinweise auf das Vorliegen klinisch relevanter Störungen, können diese spezifisch durch physiotherapeutische oder manualmedizinische Diagnostik erhoben werden.

5.1. Klinische Untersuchung

- *Nozizeptive Schmerzen*

- (1) Muskuloskelettale Schmerzen sollten durch sorgfältige Anamnese sowie Untersuchung aller unter Belastung stehender Körperabschnitte inspektorisch, palpatorisch und funktionell (z.B. manualmedizinisch) untersucht werden (abnorme Beweglichkeit in den Gelenken, Spastik, Muskelhartspann, myofasziale Triggerpunkte, Bindegewebsbefunde, Kontrakturen).
- (2) Für viszerale Schmerzen sollten die vegetativen Organsysteme (Darm und Blase) überprüft werden.

Generell kann es sinnvoll sein, Physio- und Ergotherapeuten sowie Neurologen und ggf. andere Fachärzte (Physikalische und Rehabilitative Medizin, Internisten, Chirurgen, Schmerz und/oder Manualmediziner etc.) zum Zwecke weiterführender Diagnostik hinzuzuziehen, um mögliche Trigger von Schmerzen zu identifizieren, insbesondere bei entsprechendem klinischen Verdacht

- *Neuropathische Schmerzen*

Diese können mit Hilfe folgender Kriterien von anderen Schmerzentitäten klinisch abgegrenzt werden (siehe auch **Abbildung 1**) (Finnerup 2013, Treede et al 2008, Widerstrom-Noga et al 2001):

- Beginn der Schmerzen innerhalb des ersten Jahres nach QSL.
- Keine anderen eruierbaren Ursachen der Schmerzen (z.B. Narben, Hautwunden, Geschwüre).
- Keine Bewegungsabhängigkeit der Schmerzen
- Eines oder mehr der folgenden Schmerzcharakteristika: „heiß-brennend“, „kribbelnd“, „Ameisenlaufen“, „elektrisierend“, „schneidend“, „einschnürend/quetschend“,

„frierend“.

- Ist im Schmerzareal eine Sensibilitätsveränderung nachweisbar (Sensibilitätsverlust oder Hyperalgesie/Allodynie)?

Die diagnostische Klärung peripherer und zentraler NeuS erfordert differenzierte neurologische Untersuchungstechniken, die ihren Fokus auf alle Aspekte möglicher klinischer Präsentationen richten (z.B. evozierbare vs. spontan auftretende NeuS). Dabei sollte beachtet werden, dass bestimmte Veränderungen, etwa der sensiblen Wahrnehmung (z.B. Allodynie), auch bei anderen zugrundeliegenden Pathologien prinzipiell auftreten können (Caldarella et al 2006, Mense 2008, Vierck 2006).

Bei später im klinischen Verlauf auftretenden NeuS muss an sekundäre Komplikationen der QSL gedacht werden. So kann es beispielsweise bei segmentaler Verteilung zu einer Syringomyelie infolge einer Arachnopathie gekommen sein oder im Gefolge entsprechender Dauerbelastungen zu einem Karpaltunnelsyndrom (Finnerup 2013).

Es sei darauf hingewiesen, dass auch bei Patienten mit einer klinisch kompletten QSL nach den internationalen Standards zur Klassifikation von Rückenmarkverletzungen (ISNCSCI), also vom Typ AIS-A, in Abhängigkeit von Zonen partieller Erhaltung, „below-level“ NeuS auftreten können (Kirshblum & Waring 2014). Dies kann daran liegen, dass eine Klassifizierung als QSL vom Typ AIS-A nicht zwingend den Verlust sämtlicher efferenter und afferenter Projektionen zur Folge hat. Für eine solche klinische Konstellation hat sich der Begriff einer sog. „dyskompletten“ QSL etabliert (Dimitrijevic 1987, Finnerup et al 2004). Andererseits sind „below-level“ Schmerzen auch als projizierte Schmerzen bei kompletter QSL möglich, analog zur Brachialplexus-Avulsion oder zum Phantomschmerz nach Amputation.

Ergänzend stehen diverse vom Patienten selbst auszufüllende Fragebögen und Skalen zur Verfügung, die neben einer Verlaufsbeurteilung, auch die Überprüfung des Therapieerfolgs ermöglichen (z.B. numerischen Rating-Skala (NRS), visuelle Analogskala (VAS) und Likert-Skala). Neu ist ein gegenwärtig in englischer und deutscher Sprache validierter einfacher speziell zum Screening NeuS nach QSL entwickelter Fragebogen – das sog. „Spinal Cord Injury Pain Instrument (SCIPI)“ (Bryce et al 2014, Farrar et al 2001, Franz et al 2017, Jensen & Karoly 2011).

5.2. Apparative Diagnostik

Nozizeptive Schmerzen werden je nach zu vermutender Ätiologie vornehmlich mittels bildgebender Verfahren weiterführend untersucht (Sonografie, Röntgendarstellung, CT oder MRT), um auf diesem Weg die Darstellung pathologischer struktureller Veränderungen objektivieren zu können (Muskel, Knochen, Sehnen, Gelenke). Auch für einige funktionelle Beschwerden findet sich ein Korrelat in der Bildgebung, z.B. echoarme Bereiche in der Muskulatur bei myofaszialen Triggerpunkten (Stecco & Hammer 2015); Sensitivität und Spezifität dieser Befunde sind allerdings umstritten. Ferner können videogestützte Bewegungsanalysen oder auch ein Funktions-EMG hilfreich sein, um eine zielgerichtete weiterführende Diagnostik und/oder gezielte physikalische Interventionen, einschließlich orthopädie-technischer Versorgung zu begründen.

Über die Untersuchung der Herzfrequenzvariabilität und Thermografie können Einflüsse des vegetativen Nervensystems auf das Schmerzgeschehen quantifiziert werden. Mittels apparativer Muskelfunktionstests (z.B. isokinetische oder isometrische Verfahren) lassen sich

Aussagen über Maximalkraft, Kraftausdauer und Ermüdbarkeit treffen. Limitierend in der Anwendung ist die geringe Verbreitung der Verfahren und die damit verbundene mangelnde Expertise.

Zur diagnostischen Evaluierung, bzw. objektiven Plausibilitätsüberprüfung von NeuS bei QSL stehen einerseits bildgebende Verfahren zur Abgrenzung der Läsion, andererseits funktionelle Tests zur Evaluierung der Integrität/Intaktheit spinaler Leitungsbahnen zur Verfügung. Klinisch gut etablierte Methoden umfassen somatosensorisch evozierte Potentiale (SSEP) für taktile und propriozeptive Bahnen, Kontakthitze-evozierte Potentiale (Contact Heat Evoked Potentials; CHEPS) und Laser-evozierte Potenziale (LEP) für nozizeptive und thermorezeptive Bahnen sowie Motorisch-evozierte Potentiale (MEP) für motorische Bahnen (Cruccu et al 2008, Haefeli et al 2014, Haefeli et al 2013, Jutzeler et al 2016, Kramer et al 2013, Landmann et al 2017, Ulrich et al 2013, Wydenkeller et al 2009).

Die Quantitative Sensorische Testung (QST) kann im Falle eines unklaren klinischen Beschwerdebilds bei der Diagnose eines NeuS unterstützen. Zudem gibt es Hinweise, dass Teile der Untersuchung dabei helfen können, frühzeitig das Entstehen von NeuS zu detektieren (Baumgartner et al 2002, Finnerup et al 2003, Haanpaa et al 2011, Zeilig et al 2012).

6. Mögliche Prädiktion und Prävention von Schmerzen nach QSL

Ausreichend belastbare Evidenz für präventive Therapieoptionen existiert im Bereich QSL gegenwärtig noch nicht (Salinas et al 2012). Es werden mögliche Risikofaktoren für das Auftreten einer Chronifizierung von Schmerzen diskutiert. Zu ihnen gehören unter anderem ein hohes Alter und das Einsetzen der Schmerzen schon in den ersten Wochen nach der Verletzung (Margot-Duclot et al 2009, Muller et al 2017).

Entsprechend der Mechanismen der Entstehung und Chronifizierung von Schmerzen im Bewegungssystem sollten alle in der Früh- und Komplikationsbehandlung involvierten Behandler sich bewusst sein, dass einerseits Atrophien, Verkürzungen und Abschwächungen der Muskulatur so früh wie möglich entgegen gewirkt wird und andererseits bei bereits eingetretenen Verlusten der beeinträchtigten Muskulatur ausreichend und suffizient Gelegenheit gegeben wird, wieder den Erfordernissen des Alltags eines Rollstuhlfahrers gerecht zu werden. Dies beinhaltet auch nach längeren Immobilisationen (z.B. nach Dekubitusdeckung oder Schulteroperation) die Betroffenen zu überzeugen, wenigstens zeitweise Fahr- und Transferhilfen und/oder einen Pflegedienst in Anspruch zu nehmen, auch wenn dies nicht ihrem funktionellen Niveau vor Eintritt der Komplikation entspricht.

Bei NeuS gibt es Hinweise darauf, dass das Vorhandensein von Allodynie in entsprechenden Hautarealen ein klinisch relevanter und gut erfassbarer Prädiktor sein könnte (Zeilig et al 2012). So ist es empfehlenswert, insbesondere in der Primärbehandlung querschnittgelähmter Patienten, beim Auftreten solcher Symptome (Allodynie/Hyperästhesie/Hyperpathie) klinisch engmaschig auf spezifische Symptome von NeuS zu kontrollieren, um ggf. eine frühzeitige Diagnose zu stellen und ein entsprechendes therapeutisches Konzept entwickeln zu können.

7. Therapie

7.1. Therapieziele

Die Therapieziele werden interdisziplinär und patientenspezifisch entwickelt und sollten realistisch formuliert werden. Vom Erreichen einer Schmerzfreiheit soll nicht ausgegangen werden. In der Regel ist eine Schmerzreduktion anzustreben. Eine kontinuierliche Begleitung

bzw. Fortführung des Therapiekonzepts sollte angestrebt und den Patientinnen und Patienten vermittelt werden. Es sollten dabei sowohl der lebenslange Prozess der Anpassung an die QSL, als auch die Schmerzen selbst in diese Ziele mit einbezogen werden.

7.2. Evidenz zur Therapie von Schmerzen bei QSL

Im Vergleich zu peripheren neuropathischen Schmerzen, wozu es zahlreiche Studien, Metaanalysen und Therapieempfehlungen gibt (Finnerup et al 2015), existieren zu zentralen neuropathischen Schmerzen und damit auch zu Schmerzen bei QSL deutlich weniger Primärdaten. Für einige Therapieverfahren, insbesondere im Bereich der Pharmakotherapie, wurden diese Primärdaten aber metaanalytisch zusammengefasst und können somit für die Empfehlungen in dieser Leitlinie herangezogen werden (Mehta et al 2015, Mehta et al 2014, Mehta et al 2016, Mehta et al 2013a, Mehta et al 2013b). Soweit also gegenwärtig beurteilbar, sind therapeutische Maßnahmen mit dem Ziel einer Beeinflussung der ZNS-Signalverarbeitung sowohl für zentrale, als auch für periphere NeuS sinnvoll. Wiederum andere Maßnahmen (z.B. topische Therapien) erscheinen ausschließlich für peripheren NeuS sinnvoll anwendbar. Aufgrund der geringen Fallzahlen u/o methodischen Schwächen erscheint es umso wichtiger, nach Würdigung der Evidenzlage und Publikationen von Fachgesellschaften sowie Bezug nehmend auf die klinischen Erfahrungen von behandelnden Experten im Feld von Rückenmarkverletzungen, entsprechende Empfehlungen durch konzertierte Verfahren innerhalb relevanter Fachgesellschaften zu entwickeln.

Allgemeine Bemerkungen und Maßgaben zur Schmerztherapie bei QSL

Nach Würdigung bestehender pathophysiologischer Erkenntnisse, ist eine **frühzeitige** und **ausreichende Schmerzmedikation** anzustreben, um einer Chronifizierung von Schmerzen entgegenzuwirken (Apkarian et al 2013).

Nozizeptive Schmerzen

- Die Behandlung nozizeptiver Schmerzen ist zunächst auf das Beseitigen zugrundeliegender Ursachen ausgerichtet. Die pharmakologische Therapie ist symptomatisch ausgerichtet. Sie erfolgt mit typischen Schmerzmitteln gemäß WHO-Stufenschema und Muskelrelaxanzien sowie ggf. auch Ko-Analgetika (WHO 1996; Arzneimittelkommission 2000). Bezüglich Ko-Analgetika sollte auf mögliche Synergien im Falle gemischt nozizeptiv-neuropathischer Schmerzen geachtet werden. Vor dem Einsatz bestimmter Wirkstoffe ist unbedingt das Profil unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) zu prüfen und im speziellen Kontext des Einsatzes bei QSL zu würdigen – dies betrifft insbesondere die Darm-, Blasen- und Nierenfunktion. Beispielsweise sollten in Anbetracht einer gegebenen neurogenen Darmstörung und zum Teil nicht ausreichend belegter Wirksamkeit (z.B. bei myofaszialen Schmerzen) Opiode bei Patienten mit QSL generell nur sehr zurückhaltend, und falls nötig, nur in möglichst niedrigen Dosierungen eingesetzt werden. Für die Akuttherapie haben sich im klinischen Alltag NSAID oder beispielsweise Metamizol bewährt. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass zum Teil keine Zulassung für Langzeittherapie besteht (z.B. Metamizol).
- Gerade aufgrund der Häufigkeit und der Rezidivneigung muskuloskelettaler Schmerzen bei QSL sollten die verantwortlichen Behandler sich einerseits nicht scheuen, diese mit eigenen ICD 10-Codes zu versehen, um adäquate Therapiemittel entsprechend der Heilmittelrichtlinie und des Heilmittelkatalogs regresssicher einsetzen zu können, andererseits sollte darauf hingewirkt werden, entsprechende

Diagnosecodes und Indikationsschlüssel in die Diagnoselisten für Praxisbesonderheiten und langfristigen Heilmittelbedarf aufzunehmen, um die bedarfsgerechte Versorgung unabhängig von Regressbefürchtungen der Kassenärzte zu ermöglichen.

- Der Hilfsmittel- und insbesondere der Rollstuhlversorgung sollte, beispielsweise mit Blick auf die Wichtigkeit einer optimalen Sitzposition (*siehe oben*), eine zentrale Rolle in der Schmerztherapie und –prävention zugeteilt werden. Die Auswahl geeigneter Modelle und die patientenspezifische Anpassung unterliegt einer Vielzahl schwer zu beeinflussender Faktoren. Aufgrund der Dynamik des Lähmungsbildes in den ersten Monaten und der damit verbundenen funktionellen Veränderungen kann eine endgültige Rollstuhlverordnung erst bei möglichst „ausgereiftem“ Lähmungsbild erfolgen. Für die erstbehandelnden Einrichtungen und Rehabilitationskliniken und kooperierende Sanitätshäuser ist es nur eingeschränkt möglich, ein entsprechend großes Kontingent an Leih-Rollstühlen vorzuhalten, dass jeder Patient in jeder Phase den optimalen Rollstuhl erhält (Siddall & Middleton 2006). Dies verdeutlicht aus schmerztherapeutischer Sicht einen grundsätzlichen Handlungsbedarf in Richtung einer Optimierung der frühzeitigen, auf die adäquate Ausstattung mit Hilfsmitteln bezogenen, Versorgungsstruktur von Menschen mit QSL.

Neuropathische Schmerzen

- Die sog. Ko-Analgetika des WHO Schemas entsprechen nach heutiger Auffassung den Medikamenten, die (auch) gegen neuropathischen Schmerz wirken.
- Die Behandlung von NeuS ist primär symptomatisch (Dworkin et al 2007), es sei denn eine kausale Behandlung der zugrundeliegenden Läsion wäre möglich. Zur symptomatischen Therapie eignen sich die sog. Ko-Analgetika des WHO-Stufenschemas. Für einzelne Opioide gibt es Berichte über deren Wirksamkeit (s.u.), aber sie sind lediglich Mittel der 3. Wahl. Demgegenüber ist für NSAIDs keine Wirksamkeit nachgewiesen.
- Die Behandlung von NeuS sollte immer unter Berücksichtigung eines möglichen „off-label“ Gebrauchs und Einhaltung der damit einhergehenden besonderen Aufklärungspflicht gegenüber dem Patienten erfolgen (z.B. UAW; keine Herstellerhaftung). Wichtige UAW (gemäß Fachinformation der Arzneimittel-Informations-Dienste in Deutschland) einzelner wichtiger Präparate sind in **Tabelle 2** aufgeführt.

7.3. Pharmakologische Therapieoptionen

Soweit für den Einsatz bei QSL keine positive oder negative Evidenz bezüglich spezieller Wirkstoffe existiert, sollte die medikamentöse Behandlung den allgemeinen Empfehlungen zur Behandlung des Schmerzes (Attal et al 2006, Schnitzer 2006) folgen, bzw. sich an den Leitlinien zur Diagnostik und pharmakologischen nicht interventionellen Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) (Baron et al 2012) orientieren. Weiterhin können bei der Therapieauswahl die klinische Leitlinie zur Langzeitanwendung von Opioiden bei nichttumorbedingten Schmerzen (Hauser et al 2014) und vor allem auch beim älteren, multimorbiden Patienten die PRISCUS-Liste (Holt et al 2010) Beachtung finden.

In **Tabelle 3** sind, zusätzlich zu der folgenden Detailauflistung aller bisher untersuchten Interventionen bei Schmerzen nach QSL (pharmakologisch und nicht-pharmakologisch), die wichtigsten Therapieoptionen speziell für NeuS zusammenfassend hierarchisch aufgelistet, für die ein positiver Empfehlungsstärke, bzw. bei denen eine klare Empfehlung gegen deren Einsatz ausgesprochen werden kann.

- Antikonvulsiva:

- *Pregabalin (maximal zulässige Tagesgesamtdosis (GD) von 600 mg in 2 oder 3 Einzeldosen):*

Basierend auf einer Metaanalyse und vier RCT mit positivem Therapieeffekt bei querschnittgelähmten Patienten gegenüber Placebo, scheinen in einigen Fällen bereits niedrige Dosierungen einen klinisch relevanten Effekt auf die Schmerzlinderung zu haben, jedoch die besten Ansprechraten in höheren Dosisbereichen zu erreichen sein (≥ 300 mg GD) (Arienti et al 2011, Cardenas et al 2013, Mehta et al 2014, Siddall et al 2006, Vranken et al 2008). Demgemäß empfiehlt sich unter Würdigung des klinischen Ansprechens in Relation zur Verträglichkeit eine schrittweise Dosissteigerung in 7-Tagen-Schritten, beginnend mit 150 mg GD. In Zusammenschau von klinischer Studienlage und insgesamt tolerablen unerwünschtem Arzneimittelwirkungsprofil soll Pregabalin primär als Therapieoption für NeuS in Erwägung gezogen werden.

Schmerzintensität	Empfehlungsstärke / Bedingung	Konsensstärke
Nozizeptiv	n.A.	n.A.
Neuropathisch	↑↑	Starker Konsens

- *Gabapentin (maximal zulässige GD von 3600 mg in 3 Einzeldosen):*

Positive Nachweise einer Wirksamkeit basierend auf einer Metanalyse und zwei RCT (Levendoglu et al 2004, Mehta et al 2014, Tai et al 2002). Eine dritte RCT ergab bzgl. Gabapentin keinen signifikanten Therapieeffekt (Rintala et al 2007). Drei weitere, kleinere nicht randomisierte kontrollierte Studien legen ebenso einen Therapieeffekt nahe. Basierend hierauf erscheint ein Therapiebeginn mit 300 mg an Tag 1, 600 mg an Tag 2 sowie 900 mg an Tag3 und einer anschließenden schrittweisen Dosiserhöhung um 300 mg alle 2-3 Tage, bei gleichzeitiger Einschätzung der klinischen Wirksamkeit und unter Berücksichtigung der Verträglichkeit sinnvoll. Es sollten 1800 mg GD frühestens nach 1 Woche, 2400 mg GD frühestens nach 2 Wochen und die Maximaldosis von 3600 mg frühestens nach 3 Wochen erreicht werden. Eine **Arzneimittelzulassung** für Gabapentin besteht bisher allerdings lediglich für die Anwendung bei peripheren NeuS („at-level“). Gabapentin soll demnach in Abhängigkeit von Wirksamkeit und Verträglichkeit gegenüber Pregabalin als alternative Therapieoption für NeuS bei QSL angewendet werden.

Schmerzintensität	Empfehlungsstärke / Bedingung	Konsensstärke
Nozizeptiv	n.A.	n.A.
Neuropathisch	↑↑	Starker Konsens

- *Lamotrigin*: In einer RCT mit 22 Probanden wird in einer Subgruppenanalyse von einem signifikanten therapeutischen Effekt auf die Schmerzintensität bei inkompletter QSL (n=12), bei allerdings breiten Konfidenzintervallen, berichtet (Finnerup et al 2002, Wiffen et al 2011). Die Dosierung wurde dabei beginnend mit 25 mg/d nach 2 Wochen um 25 mg, nach 4 Wochen um 50 mg und danach wöchentlich um weitere 100 mg bis zum Erreichen einer Tagesgesamtdosis von 400 mg titriert. In Anbetracht der schwachen Evidenz und vor dem Hintergrund des relevanten UAW-Profiles (Hautausschläge bis hin zum Stevens-Johnson-Syndrom, Benommenheit/Somnolenz), ergibt sich keine Empfehlung für diesen Wirkstoff bei NeuS infolge QSL. Lamotrigin sollte also nicht als Mittel der ersten oder zweiten Wahl eingesetzt werden. Es kann ausschließlich als Reserveoption der 3. Wahl bei inkompletter Lähmungssituation erwogen werden.

Schmerzintensität	Empfehlungsstärke / Bedingung	Konsensstärke
Nozizeptiv	n.A.	n.A.
Neuropathisch	↓ / ↔ nur bei inkompletten Lähmungen	Starker Konsens

- *Andere Antikonvulsiva*:

In Anbetracht der gegenwärtigen Evidenzlage sollen Valproinsäure (Drewes et al 1994, Wiffen et al 2013) und Levetiracetam (Finnerup et al 2009) nicht angewendet werden. Für die Anwendung von Levetiracetam existiert zudem eine Metaanalyse für die Anwendung des Präparats bei NeuS im Allgemeinen, welche ebenfalls negativ ausfiel (Wiffen et al 2014).

Schmerzintensität	Empfehlungsstärke / Bedingung	Konsensstärke
Nozizeptiv	n.A.	n.A.
Neuropathisch	↓↓	Starker Konsens

- Antidepressiva:

- *Duloxetine (60 mg, ggf. 120 mg)*:

Basierend auf einer RCT besteht eine mögliche Wirksamkeit (Vranken et al 2011) gemessen an einer berichteten Verbesserung auf der visuellen Analogskala ($p = 0,05$). Zudem existiert Evidenz bzgl. der Wirksamkeit dieses Wirkstoffs auf periphere NeuS in anderen zugrundeliegenden Erkrankungen (Lunn et al 2014). Damit sollte dieser Wirkstoff insbesondere bei gleichzeitig bestehender Depression und ggf. vorhandenem „at-level“ NeuS infolge QSL als alternativer Therapieversuch empfohlen werden, insofern die empfohlenen Antikonvulsiva keinen zufriedenstellenden Erfolg erbringen oder andere Gründe gegen deren Anwendung sprechen. In Anbetracht des besseren UAW-Profiles sollte dieser Wirkstoff dem trizyklischen Antidepressivum Amitriptylin vorgezogen werden (Mehta et al 2015, Saarto & Wiffen 2007).

Schmerzintensität	Empfehlungsstärke / Bedingung	Konsensstärke
Nozizeptiv	n.A.	n.A.
Neuropathisch	↑ / bei zusätzlicher Depression und/oder at-level NeuS	Starker Konsens

➤ *Amitriptylin (Gesamtdosis von 150 mg):*

Eine Metaanalyse kommt zu einer kritischen Bewertung von Amitriptylin und diskutiert dessen Anwendung bei gleichzeitig nachgewiesener Depression (Mehta et al 2016). Die zwei im Bereich NeuS bei Querschnittlähmung vorhandenen RCT ergeben insgesamt widersprüchliche Ergebnisse. Deshalb sollte Amitriptylin bei zusätzlich vorhandener Depression grundsätzlich erwogen werden, wenn o.g. Antikonvulsiva und Duloxetin keinen zufriedenstellenden Therapieeffekt erreichen (Cardenas et al 2002, Rintala et al 2007). In der Metanalyse von Mehta et al. wird dabei hervorgehoben, dass es unter der Anwendung von Amitriptylin gehäuft zu unerwünschten Ereignissen kam (u.a. Verschlechterung der bestehenden (neurogenen) Blasen- und Darmentleerungsstörung).

Schmerzintensität	Empfehlungsstärke / Bedingung	Konsensstärke
Nozizeptiv	n.A.	n.A.
Neuropathisch	↑ / bei zusätzlicher Depression	Starker Konsens

➤ *Venlafaxin:*

Es existiert eine RCT (n=123) in der die Wirksamkeit von Venlafaxin in Individuen mit QSL und gleichzeitig bestehender Depression überprüft wurde (primärer Endpunkt) (Richards et al 2015). Sekundäre Endpunkte waren der zusätzliche Einfluss sowohl auf nozizeptive, als auch auf neuropathische Schmerzen. Es wurde mit einer Dosis von 37.5 mg begonnen, die dann in Abhängigkeit von Wirkung und Verträglichkeit flexibel gesteigert wurde. Maximale Dosis eskalation in Woche 1 bis 75 mg/d, bis Woche 3 auf 150 mg/d und 225 mg/d bis Woche 6. Die Maximale Dosis betrug 300 mg/d in den Wochen 8 bis 10. Die minimale effektive Dosis wurde mit 150 mg/d identifiziert. Die Wirkung von Venlafaxin beschränkte sich lt. der Autoren auf nozizeptive und gemischt nozizeptiv-neuropathische Schmerzen. Letztere wurden lt. Studiendesign aus einem unklaren Befund des zum NeuS-Screening verwendeten Spinal Cord Injury Pain Instrument (SCIPI) abgeleitet. Auf diesem Boden kann die Anwendung von Venlafaxin bei Patienten mit nozizeptiven Schmerzen nach QSL und gleichzeitig bestehender Depression erwogen werden. Auf die Anwendung von Venlafaxin bei neuropathischen Schmerzen infolge QSL kann bei at-level Schmerzen verzichtet werden und soll nicht bei below-level NeuS erwogen werden.

Schmerzintensität	Empfehlungsstärke / Bedingung	Konsensstärke
Nozizeptiv	↔ / nur bei zusätzlicher Depression	Starker Konsens
Neuropathisch	↓↓ / bei below-level ↔ / bei at-level NeuS	Starker Konsens

- **Opioide:**

Die Evidenz für den Einsatz von sowohl hoch potenten, als auch niedrig potenten Opioiden bei Schmerzen infolge einer QSL ist heterogen und gering. Darauf basierend und auch unter Berücksichtigung des Profils unerwünschter Arzneimittelwirkungen wird empfohlen, Opiode insbesondere bei akuter QSL nur als Reservemedikamente einzusetzen (Furlan et al 2006, Maier et al 2002, Ruoff et al 2003, Schnitzer et al 2000, Woller & Hook 2013).

- *Tramadol (Maximale Gesamtdosis 400 mg in 4 Einzelgaben):*

Es existiert eine RCT mit positivem Effekt auf die Wahrnehmung der Intensität bei NeuS, bei allerdings breiten Konfidenzintervallen. Zudem ergab sich keine Verbesserung hinsichtlich des Leidensdrucks verursacht durch die Schmerzen (Norrbrink & Lundeborg 2009). Die Dosierung beginnt bei 50 mg einmal tgl. oder auf zwei Einzelgaben verteilt und kann in der Folge abhängig von Wirkung und Verträglichkeit bis zu einer Gesamtdosis von 400 mg gesteigert werden. 11 der 23 an oben beschriebener Studie teilnehmenden Probanden beendeten die Einnahme von Tramadol aufgrund von unerwünschten Ereignissen während der Studie. In einer aktuellen Metanalyse zur Anwendung von Tramadol mit dem Ziel der Behandlung von neuropathischen Schmerzen im Allgemeinen, d.h. unter Einschluss der Anwendungsstudien bei QSL, jedoch nicht darauf beschränkt, kommen die Autoren in ihrer Schlussfolgerung vor dem Hintergrund größtenteils dürftiger Studienqualitäten zu einer zurückhaltenden Bewertung (Duehmke et al 2017). In Risiko-Nutzen-Abwägung kann Tramadol grundsätzlich sowohl zur Behandlung von NeuS, als auch von nozizeptiven Schmerzen bei QSL erwogen werden.

Schmerzintensität	Empfehlungsstärke / Bedingung	Konsensstärke
Nozizeptiv	↔ / in Güterabwägung mit UAW-Profil	Starker Konsens
Neuropathisch	↔ / in Güterabwägung mit UAW-Profil	Starker Konsens

- *Oxycodon:*

In einer Beobachtungsstudie (n=54) wurde nach einer Gabe des Wirkstoffs über 3 Monate von einer Linderung der Schmerzintensität berichtet, insofern diese Therapie in Kombination mit Antikonvulsiva stattfand (Barrera-Chacon et al 2011). Die schwache Datenlage, in Kombination mit dem bekannten UAW-Profil von Opioiden im Allgemeinen und bei Menschen mit Querschnittslähmung im Speziellen (z.B. Obstipation), erlaubt zwar für diesen Wirkstoff keine generelle Empfehlung, jedoch kann in sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung ein Therapieversuch als Add-On für Antikonvulsiva bei NeuS oder als Reserveoption auch für die Therapie von nozizeptiven Schmerzen gemäß WHO-Schema erwogen werden. In Mangelung von entsprechend belastbaren Daten sollte auf Oxycodon als Monotherapie bei alleinigen NeuS verzichtet werden.

Schmerzintensität	Empfehlungsstärke / Bedingung	Konsensstärke
Nozizeptiv	↔ / in Güterabwägung mit UAW-Profil	Starker Konsens
Neuropathisch	↔ / als Add-On zu Antikonvulsivum ↓ / als Monotherapie	Starker Konsens

- Weitere pharmakologische Wirkstoffe:

➤ *Spasmolytika:*

- *Botulinumtoxin als intramuskuläre (i.m.) und subkutane (s.c.) Anwendung:*
Botulinumtoxin zeigte in einer Fallserie von 28 Patienten sowohl einen Therapieeffekt auf fokale Spastik, als auch auf damit einhergehende, jedoch in der Studie nicht näher spezifizierte Schmerzen bei Querschnittslähmung (Marciniak et al 2008). Dabei wurde ausschließlich Botulinumtoxin A (BOTOX®/Allergan) verwendet. Es wurden übliche Dosen zwischen 10 und 118 Units pro Muskel verwendet. Der Fokus lag auf einzelnen klinisch durch die Spastik betroffene Muskeln. Somit liegt der Schluss nahe, dass es sich um muskuloskelettale Schmerzen handelte, welche durch die Therapie mit Botulinumtoxin adressiert wurden. Ausgehend von einer Einzelfallstudie wurde in einer von der selben Arbeitsgruppe publizierten RCT mit 40 eingeschlossenen Patienten aus dem Jahr 2016 ein positiver Effekt von subkutan im Bereich des Schmerzareals appliziertem Botulinumtoxin auf below-level NeuS diskutiert (200 Units verteilt auf 40 Injektionen im direkten Bereich eines einzigen Schmerzareals auf einer Fläche von maximal 20% der Körperoberfläche) (Han et al 2014, Han et al 2016). Dieser Effekt konnte in derselben Studie allerdings nicht für at-level NeuS (n = 9) beschrieben werden. Die Autoren diskutieren unter anderem kritisch den kurzen Zeitraum der Beobachtung (bis 8 Wochen post-Injektion) und ein zwar statistisch signifikantes, jedoch relativ betrachtet geringes Wirkungsausmaß und die daraus erwachsende Notwendigkeit umfassender klinischer Studien zur weiterführenden Evaluierung des therapeutischen Effekts. Basierend hierauf kann Botulinumtoxin zwar in der Behandlung nozizeptiver Schmerzen erwogen werden, sollte jedoch in der Therapie von NeuS nicht i.m. verabreicht und kann, vorbehaltlich klinischer Studien, noch nicht als Therapeutikum für s.c. Injektionen empfohlen werden. Eine grundsätzliche Empfehlung gegen den Einsatz von Botulinumtoxin bei Schmerzen infolge QSL wird aufgrund denkbarer Wechselwirkungen zwischen Spastik, nozizeptiven und neuropathischen Schmerzen unterhalb des neurologischen Niveaus nicht ausgesprochen (Brown & Weaver 2012, Finnerup 2017).

Schmerzintensität	Empfehlungsstärke / Bedingung	Konsensstärke
Nozizeptiv	↔	Starker Konsens
Neuropathisch	↓ (i.m. Injektion) / ↔ below-level (s.c. Injektion)	Starker Konsens

- *Baclofen als intrathekale und orale Anwendung:*
Eine einzelne RCT mit sehr kleiner Fallzahl und drei Fallserien beschreiben nach intrathekaler Verabreichung von wirksamen Test-Boli zwischen 50 und 100 µg Baclofen einen über die Reduktion von Spastik hinausgehenden Therapieeffekt bei nozizeptiven Schmerzen infolge QSL. Bezüglich der Wirkung von Baclofen auf NeuS ist die Evidenzlage widersprüchlich (Boviatsis et al 2005, Coffey et al 1993, Herman et al 1992, Loubser & Akman 1996, Meythaler et al 1992, Plassat et al 2004). Oral verabreichtes Baclofen wurde bis dato nicht systematisch auf eine schmerzbeeinflussende Wirkung bei QSL hin untersucht. Die vorliegende Studienlage ergibt, dass Baclofen in der Adressierung nozizeptiver Schmerzen erwogen werden sollte, falls gleichzeitig eine Spastik besteht, jedoch zur Behandlung von reinen NeuS nicht angewendet werden sollte.

Schmerzintensität	Empfehlungsstärke / Bedingung	Konsensstärke
Nozizeptiv	↑ / bei Assoziation mit Spastik	Starker Konsens
Neuropathisch	↓	Starker Konsens

➤ *Substanzen zur topischen Anwendung:*

- Lidocain und Capsaicin:
Es existieren bis dato keine Studien an querschnittgelähmten Patienten. Unter Berücksichtigung der bestehenden Leitlinie der DGN zur pharmakologischen Therapie von NeuS kann im Falle einer Therapieresistenz oder Unverträglichkeit gegenüber anderen Substanzen mit Lidocain-Pflaster oder Capsaicin-Salbe, bzw. Pflaster ein Therapieversuch bei lokal umschriebenen NeuS erwogen werden (Baron et al 2012).

Schmerzintensität	Empfehlungsstärke / Bedingung	Konsensstärke
Nozizeptiv	n.A.	n.A.
Neuropathisch	↔ / bei at-level NeuS	Starker Konsens

➤ *Wirkstoffe als invasive Therapieverfahren (intravenös / intrathekal):*

- Die Evidenz für intravenös u/o intrathekal angewandte pharmakologische Wirkstoffe ist generell dürtig. Zu den untersuchten Wirkstoffen gehören Opioide (Morphin und Alfentanil), Lidocain, Ketamin und Clonidin (Attal et al 2000, Attal et al 2002, Eide et al 1995, Finnerup et al 2005, Kvarnstrom et al 2004, Siddall et al 2000). In allen Studien fehlen Langzeituntersuchungen. Weiterhin gibt es zum Teil relevante methodische Einschränkungen/Mängel, geringe Fallzahlen, lediglich nachgewiesene Kurzzeiteffekte oder widersprüchliche Ergebnisse in unterschiedlichen Studien. Demgemäß kann für die Anwendung dieser Wirkstoffe auf dem beschriebenen invasiven Verabreichungsweg in Risiko-Nutzen-Abwägung keine Empfehlung gegeben werden. Folglich sollten diese Therapieverfahren weder gegen NeuS, noch gegen nozizeptive Schmerzen angewendet werden.

Schmerzintensität	Empfehlungsstärke / Bedingung	Konsensstärke
Nozizeptiv	↓	Starker Konsens
Neuropathisch	↓	Starker Konsens

➤ **Cannabinoide:**

- In einer Metanalyse zur Wirksamkeit von Cannabinoiden bei Schmerzen nach QSL wurden 2 Studien berücksichtigt, wovon eine Studie die Wirksamkeit von THC auf Spastik-assoziierten Schmerz (Hagenbach et al 2007) und eine RCT Dronabinol auf dessen Wirksamkeit auf NeuS (Rintala et al 2010) hin untersuchte. Während die RCT von Rintala et al. bei kleiner Fallzahl (n=7) und großen Konfidenzintervallen zu negativen Ergebnissen für die Behandlung von NeuS kam, ergaben sich aus der Studie von Hagenbach et al. widersprüchliche Ergebnisse (Mehta et al 2016). Von Expertenkreisen und auch betroffenen Patienten wird auf Basis individueller Heilversuche und nach Ausschöpfung etablierter alternativer Therapieoptionen immer wieder von Erfolgen in der Anwendung von Cannabinoiden (z.B. Dronabinol / Tetrahydrocannabinol) berichtet. Dies betrifft insbesondere die Behandlung von nozizeptiven Schmerzen die infolge Spastik auftreten, wird jedoch auch vereinzelt mit Bezug auf Schmerzen neuropathischen Charakters in Patientengruppen berichtet. Zusammenfassend sollten Cannabinoide zum gegenwärtigen Zeitpunkt jedoch nicht zur Behandlung QSL-assoziierten nozizeptiver Schmerzen und/oder NeuS eingesetzt werden. Dies ergibt sich aus einer insgesamt spärlichen Evidenz, durchaus relevanten UAW (z.B. Obstipation, Schläfrigkeit, Mundtrockenheit) und seitens der Patienten mitunter unklarer Motivation in der Anwendung bei QSL (Andresen et al 2017).

Schmerzintensität	Empfehlungsstärke / Bedingung	Konsensstärke
Nozizeptiv	↓	Starker Konsens
Neuropathisch	↓	Starker Konsens

7.4. Nicht pharmakologische Therapiemaßnahmen

Nicht pharmakologische Therapiestrategien stellen in der Regel eine komplementäre Option zur pharmakologischen Behandlung dar. Insbesondere bei der großen Gruppe unspezifischer nozizeptiver Schmerzen, die sich aus dem Bewegungsapparat herleiten lassen, sollten diese priorisiert werden.

- Körperliche Aktivität und physiotherapeutische Maßnahmen:
Die bestehende Evidenz zu körperlicher Aktivität als Anwendung gegen chronische – insbesondere muskuloskelettale – Schmerzen nach QSL legt in einer Metanalyse zumindest einen milden bis moderaten Effekt nahe, wobei ein günstiges Verhältnis gegenüber unerwünschten Wirkungen besteht (Geneen et al 2017). Beispielsweise regelmäßige leichte körperliche Übungen/Aktivität (getestet 2x/Woche über 3 Monate) (Stretching u.ä.) können Schmerzen im Gefolge einer QSL positiv beeinflussen (Ditor et al 2003). Schulterschmerzen im Speziellen können mithilfe spezifischer physiotherapeutischer Protokolle (z.B. 60-minütige Anleitung zu individuell abgestimmten Selbsttraining oder 8-wöchiges individuell angepasstes

Heimtraining mit täglichem Stretching und zweitäglichem Krafttraining unter Einsatz von elastischen Bändern) positiv beeinflusst werden (Curtis et al 1999, Lewis et al 2007, Nawoczenski et al 2006). Aus weiteren Querschnittstudien kann vermutet werden, dass physiotherapeutische Maßnahmen im Allgemeinen einen positiven Einfluss auf chronische Schmerzen haben können (Norrbrink Budh & Lundeberg 2004, Widerstrom-Noga & Turk 2003).

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass die bestehende Evidenz häufig gewisse methodische Mängel aufweist oder auf geringen Fallzahlen basiert, womit die Notwendigkeit zur Durchführung methodisch gut aufgelegter randomisierter kontrollierter Studien unterstrichen wird (Boldt et al 2014, Cratsenberg et al 2015, Geneen et al 2017, Harvey et al 2016). Trotz dieses noch vorhandenen Bedarfs an zusätzlicher Evidenz sollen nozizeptive Schmerzen vor allem auch in Anbetracht klinischer Erfahrungen unter Berücksichtigung der zugrundeliegenden Ursache mittels körperlicher Aktivität und/oder physiotherapeutischen Maßnahmen unterstützend behandelt werden. Bezugnehmend auf den oben beschriebenen offensichtlich positiven Einfluss physiotherapeutischer Maßnahmen und körperlicher Aktivität auf chronische Schmerzen im Allgemeinen und in Übereinstimmung mit entsprechend positiven Erfahrungsberichten aus Patientengruppen sollten, gute Verträglichkeit und fehlende Kontraindikationen vorausgesetzt, diese Maßnahmen auch für die Anwendung bei bestehenden NeuS erwogen werden.

Zur Erreichung dieses Ziels kann es sinnvoll sein, das regionale Angebot an leidensgerechten Rehasportgruppen zu berücksichtigen, zumal Rehasport in Deutschland für Querschnittgelähmte bis zu 120 Übungseinheiten in drei Jahren budgetneutral durch die niedergelassenen Ärzte verordnet werden kann. Mitunter sollten Erstbehandler und Rehabilitationseinrichtungen die Thematik Schmerzen gesondert in ihr Schulungsprogramm aufnehmen und dabei einerseits über die Gutartigkeit aber auch die Gefahren der strukturellen Degeneration mit ggf. konsekutiver Einbuße weiterer Aktivitäts- und/oder Teilhabemöglichkeiten aufklären.

Schmerzintensität	Empfehlungsstärke / Bedingung	Konsensstärke
Nozizeptiv	↑↑	Starker Konsens
Neuropathisch	↑	Starker Konsens

- Psychotherapeutische Verfahren:

- Für die alleinige Anwendung von Psychotherapie, respektive psychotherapeutischen Interventionen bei QSL-assoziierten Schmerzen existieren bis dato keine umfangreich qualitativ und quantitativ belastbaren Evidenzen (Boldt et al 2014, Heutink et al 2012). Im Sinne eines multimodalen Konzepts bietet ein psychotherapeutischer und/oder psychoedukativer Ansatz basierend auf klinischen Erfahrungen und Evidenzen aus anderen für chronische Schmerzen ursächlichen Erkrankungen ein integratives Moment für beide großen Schmerzintensitäten nach QSL – nozizeptiv und neuropathisch. Demgemäß stehen innerhalb der schmerzpsychotherapeutischen Behandlung eine Vielfalt von Interventionen zur Verfügung. Die imaginativen und hypnotherapeutischen Verfahren erweisen sich hier als am wirksamsten (Jensen et al 2009). Die kognitive Verhaltenstherapie hat sich in Kombination mit der pharmakologischen Behandlung ebenso als wirksam

erwiesen (Norrbrink Budh et al 2006, Perry et al 2010). Die Grundannahmen des kognitiv-verhaltenstherapeutischen Ansatzes in der Behandlung chronischer Schmerzen bestehen darin, dass neben dem Schmerzverhalten auch die kognitive Bewertung der Schmerzen einen wesentlichen Einfluss auf die Schmerzerfahrung hat und diese Veränderungen zugänglich ist (Flor & Hermann 2007). Der therapeutische Schwerpunkt liegt im Vermitteln / Erarbeiten angemessener, individueller Strategien im Umgang mit den Schmerzen. Besondere Bedeutung erhält hierbei die Psychoedukation. Vielversprechende Ansätze, die bisher dem Gebiet der QSL keine Evidenzen bieten, finden sich in der Positiven Psychotherapie, dem Achtsamkeitstraining und in der „Acceptance and Commitment Therapy (ACT)“ (Bohlmeijer et al 2007, Chiesa & Serretti 2011, Grossman et al 2004, McCracken & Vowles 2014, Muller et al 2016). Bei der schmerzpsychologischen Behandlung stellen Entspannungsverfahren einen zentralen Bestandteil dar.

Schmerzintensität	Empfehlungsstärke / Bedingung	Konsensstärke
Nozizeptiv	↔	Starker Konsens
Neuropathisch	↔	Starker Konsens

- Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS):
 - Die tDCS kann NeuS bei QSL wirksam reduzieren. Es wurden diesbezüglich drei RCT publiziert (Capel et al 2003, Fregni et al 2006, Soler et al 2010, Tan et al 2006), von denen sowohl Soler et al., als auch Fregni et al. aufgrund ausreichender methodischer Qualität Einzug in die Bewertung einer Metaanalyse fanden und eine positive Beurteilung erhielten (Boldt et al 2014). Abgesehen von milden, zeitlich begrenzten Kopfschmerzen in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang mit der ersten Intervention wurden keine relevanten unerwünschten Wirkungen berichtet. Trotz der vorhandenen Evidenz erscheint die Empfehlung zur Anwendung von tDCS zum jetzigen Zeitpunkt als Reserveoption. Es wird eine Bevorzugung medikamentöser Therapieverfahren gegenüber tDCS durch die bereits in großer klinischer Breite vorhandenen Erfahrungen mit den oben beschriebenen pharmakologischen Optionen, auch aus anderen für NeuS ursächlichen Erkrankungen, und durch eine in der Routineversorgung der Patienten praktikablere Umsetzung gerechtfertigt (Nutzen-Aufwand-Verhältnis).

Schmerzintensität	Empfehlungsstärke / Bedingung	Konsensstärke
Nozizeptiv	n.A.	n.A.
Neuropathisch	↔	Starker Konsens

- Transkutane Elektrische Nervenstimulation (TENS):
 - TENS wird als komplementär zur Pharmakotherapie diskutiert. Sie wurde bis dato in einer formal randomisierten kontrollierten Studie (RCT) mit direktem Bezug auf die Wirksamkeit bei NeuS infolge QSL untersucht (Celik et al 2013). Darüber hinaus wurden bisher zwei Arbeiten publiziert, davon eine prospektive kontrollierte Studie (n=24) und eine Fallserie (n=31), die eine Wirksamkeit der Anwendung auf NeuS vermuten lassen (Davis & Lentini 1975, Norrbrink 2009). Während die Studie von Davis und Lentini in einer großen Metaanalyse zur Wirksamkeit nicht-pharmakologischer Interventionen bei chronischen Schmerzen nach QSL

überhaupt nicht registriert wurde, fanden die beiden übrigen Studien aufgrund beschriebener methodischer Mängel bezüglich Randomisierung erst gar keinen Eingang in die Metanalyse (Boldt et al 2014). Generell fehlen Untersuchungen zu Langzeitanwendungen. Die Elektrodenplatzierung beschränkte sich in o.g. Studien auf Areale mit Restsensibilität. Unerwünschte Wirkungen scheinen allerdings relativ gering ausgeprägt. Neben einer möglichen Verschlechterung einer Spastik, wurden in den Studien zum Teil gewisse Verschlechterungen der Schmerzen berichtet.

Bezogen auf nozizeptive Schmerzen gibt es aus zwei klinischen Studien Hinweise, die eine Modulation vorhandener Spastik durch TENS nahe legen (Hofstoetter et al 2014, Oo 2014). Es existieren sehr heterogene Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit von Elektrostimulation/TENS auf Schmerzen in anderen Grunderkrankungen als QSL. Diese basieren zudem meist auf relevanten, zum Teil erheblichen methodischen Schwächen der Studien (Johnson et al 2015a, Johnson et al 2015b, Khadilkar et al 2008, Salazar et al 2017).

Schmerzintensität	Empfehlungsstärke / Bedingung	Konsensstärke
Nozizeptiv	↔	Starker Konsens
Neuropathisch	↔	Starker Konsens

➤ Akupunktur:

- Für die Akupunktur wird sowohl bei nozizeptiven, als auch bei NeuS ein positiver Einfluss diskutiert. Dies fußt auf zwei RCT und einer prospektiven kontrollierten Studie für nozizeptive Schmerzen (Dyson-Hudson et al 2007, Dyson-Hudson et al 2001, Norrbrink & Lundeborg 2011) sowie auf einer RCT und einer Studie mit prä-post- Vergleich für NeuS (Rapson et al 2003, Yeh et al 2010). Bei nozizeptiven Schmerzen scheint die Wirksamkeit einer Sham-Akupunktur jedoch nicht überlegen zu sein (Nayak et al 2001, Rapson et al 2003). In einer jüngeren Metaanalyse, die allerdings nur die beiden oben genannten Studien von Dyson-Hudson et al. berücksichtigte, wurde aufgrund einer fehlenden Überlegenheit gegenüber der Sham-Behandlung und auch wegen zusätzlicher methodischer Mängel der Studien, keine eindeutige Schlussfolgerung bezüglich der Wirksamkeit von Akupunktur gezogen (Boldt et al 2014). Mithin kann auf den Einsatz von Akupunktur zur Behandlung von QSL-assoziierten Schmerzen verzichtet werden.

Schmerzintensität	Empfehlungsstärke / Bedingung	Konsensstärke
Nozizeptiv	↔	Starker Konsens
Neuropathisch	↔	Starker Konsens

- Massage-, Wärmetherapie und Osteopathie:

- Für Massage- und Wärmetherapie sowie für die Anwendung von Osteopathie konnte bis dato keine überzeugende Evidenz erbracht werden, die einen Therapieeffekt auf Schmerzen infolge QSL belegt. Die existierenden Studien weisen durchweg methodische Mängel auf (z.B. fehlende Differenzierung der Schmerzintensitäten, fehlende Randomisierung, geringe Fallzahlen, einfache Verblindung, etc.). Alle Autoren diskutieren jedoch einen möglicherweise vorhandenen positiven Einfluss der Anwendungen auf Schmerzen nach QSL und empfehlen demgemäß die zukünftige Durchführung sorgfältig designter RCT

(Arienti et al 2011, Chase et al 2013, Lovas et al 2017, Norrbrink Budh & Lundeberg 2004, Norrbrink & Lundeberg 2011). Vor diesem Hintergrund und in Anbetracht guter Verträglichkeit kann bei fehlenden Kontraindikationen eine Anwendung von Massage und Wärmetherapie bei Schmerzen nach QSL erwogen werden.

Schmerzintensität	Empfehlungsstärke / Bedingung	Konsensstärke
Nozizeptiv	↔	Starker Konsens
Neuropathisch	↔	Starker Konsens

- Hydrotherapie:

- Durch Einbeziehen der Therapie von Querschnittgelähmten im Bewegungsbad wird regelmäßig in der Sekundärliteratur über eine sehr positive Wirkung auf Schmerzen und Psyche berichtet. Die Schwerelosigkeit im Wasser führt demzufolge über das Entlasten von druckgefährdeten Stellen, von schmerzhaften Körperstellen an prominenten Knochen (Schulterblätter, Schultern, Beckenkamm, Trochanteren, Fersen) sowie über die Möglichkeit im Wasser aktive Bewegungen mit den teilparetischen Gliedmaßen durchzuführen zu einer Reduktion der geklagten Schmerzen, gegebenenfalls auch durch die unmittelbare Beeinflussung der Psyche. Die Temperatur des Bewegungsbades mit 32° C hat eine positive Auswirkung auf die Spastik, was ebenfalls zu einer Linderung von Schmerzen, bedingt durch zu hohen Muskeltonus, führen könnte (Gutenbrunner & Glaesener 2007). Insofern kann Hydrotherapie bei nozizeptiven Schmerzen infolge QSL angedacht werden, es kann jedoch auch auf deren Anwendung bei NeuS verzichtet werden.

Schmerzintensität	Empfehlungsstärke / Bedingung	Konsensstärke
Nozizeptiv	↔	Starker Konsens
Neuropathisch	↔	Starker Konsens

- Bewegungsbezogene und visuelle und Imaginationsverfahren:

- Zu visuellen Imaginationsverfahren zur Behandlung von NeuS bei QSL existiert eine RCT, die zwar einen therapeutischen Effekt im Sinne einer generellen Schmerzlinderung beschreibt, der allerdings nicht in den follow-up Untersuchungen anhielt (Soler et al 2010). Darüber hinaus existieren zwei weitere prä- post-Vergleichsstudien, die heterogene Ergebnisse diskutieren (Gustin et al 2008, Moseley 2007). Demzufolge erscheint die Evidenzlage gegenwärtig unklar.

Schmerzintensität	Empfehlungsstärke / Bedingung	Konsensstärke
Nozizeptiv	n.A.	n.A.
Neuropathisch	↔	Starker Konsens

- Transkranielle Magnetstimulation (TMS):

- Für die TMS zur Behandlung zentral NeuS kann keine Empfehlung ausgesprochen werden. Dies wird durch eine entsprechende Cochrane Metaanalyse gestützt (Boldt et al 2014). In lediglich einer diesbezüglich berücksichtigten RCT wurde bei allerdings geringer Fallzahl (n=12), ein positiver Effekt von TMS auf zentral NeuS bei QSL beschrieben (signifikante Schmerzlinderung), wobei jedoch kein Unterschied im Vergleich zur Sham-Stimulation festgestellt werden konnte (Defrin

et al 2007). Von allen drei identifizierten Studien wurde nur eine in die endgültige Bewertung genommen (Kang et al 2009), da laut der Autoren der Metaanalyse die beiden anderen Studien zu große methodische Mängel aufwiesen. Mithin ist die Datenlage unklar und es kann auf die Anwendung der TMS bei NeuS nach QSL verzichtet werden.

Schmerzintensität	Empfehlungsstärke / Bedingung	Konsensstärke
Nozizeptiv	n.A.	n.A.
Neuropathisch	↔	Starker Konsens

7.5. Therapien mit ungünstiger Risiko-Nutzen-Abwägung oder Obsoleszenz

Für *epidurale Rückenmarkstimulation*, *tiefe Hirnstimulation (DBS)*, *Motorkortexstimulation*, *Rhizotomie* inklusive *DREZ (dorsal root entry zone lesioning)* und *Myelotomie* können in Anbetracht der dürftigen Evidenzgrundlage, fehlender RCT und vor diesem Hintergrund negativer Risiko-Nutzen-Abwägung bei QSL keine, bzw. keine generelle Behandlungsempfehlungen abgegeben werden (Cioni et al 1995, Cruccu et al 2007, Guy et al 2016, Livshits et al 2002, Mehta et al 2013b, Winkelmüller 1991)

8. Komplikationsbehandlung

Chronischer Schmerz kann zu Stresserleben führen und psychoreaktive Störungen auslösen (z.B. Anpassungsstörungen und depressive Störungen). Einen weiteren Risikofaktor können psychische Störungen darstellen (Müller et al 2017). Hinsichtlich der Pharmakotherapie sollte grundsätzlich jeder, insbesondere jedoch multimorbide und ältere Patienten, individuell im Sinne einer Risiko-Nutzen-Abwägung über das Verhältnis zwischen zu erwartendem Therapieeffekt und gleichzeitig vorhandenem Risiko für UAW über das entsprechende Präparat/Verfahren aufgeklärt werden. Die Wirkstoff- und Dosisfindung sollte insbesondere bei einer vorhandenen Polypharmazie besonders sorgfältig erfolgen.

9. Klinischer Behandlungspfad (clinical pathway)

Abbildung 2 soll einen Handlungsansatz bieten, das klinische Vorgehen nach Diagnose eines Schmerzsyndroms bei QSL zu strukturieren.

Insofern Therapieverfahren, bzw. Handlungsempfehlungen für den Umgang mit neuropathischen Schmerzen bei QSL, basierend auf dieser Leitlinie, im Einzelfall keine sinnvolle Anwendung finden können, wird komplementär auf die geltenden Leitlinien der DGN verwiesen: „Diagnostik neuropathischer Schmerzen“ und „Chronische neuropathische Schmerzen, Pharmakologische nicht interventionelle Therapie“.

10. Literatur

- Andresen SR, Biering-Sørensen F, Hagen EM, Nielsen JF, Bach FW, Finnerup NB. 2017. Cannabis use in persons with traumatic spinal cord injury in Denmark. *Journal of rehabilitation medicine : official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine* 49: 152-60
- Apkarian AV, Baliki MN, Farmer MA. 2013. Predicting transition to chronic pain. *Current opinion in neurology* 26: 360-7
- Arienti C, Dacco S, Piccolo I, Redaelli T. 2011. Osteopathic manipulative treatment is effective on pain control associated to spinal cord injury. *Spinal cord* 49: 515-9

- Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, et al. 2006. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 13: 1153-69
- Attal N, Gaude V, Brasseur L, Dupuy M, Guirimand F, et al. 2000. Intravenous lidocaine in central pain: a double-blind, placebo-controlled, psychophysical study. *Neurology* 54: 564-74
- Attal N, Guirimand F, Brasseur L, Gaude V, Chauvin M, Bouhassira D. 2002. Effects of IV morphine in central pain: a randomized placebo-controlled study. *Neurology* 58: 554-63
- Baron R, Binder A, Birklein F, Maier C, Quasthoff S, et al. 2012. Pharmakologisch nicht interventionelle Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen In *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, ed. H-C Diener, C Weimar. Stuttgart: Thieme
- Barrera-Chacon JM, Mendez-Suarez JL, Jauregui-Abrisqueta ML, Palazon R, Barbara-Bataller E, Garcia-Obrero I. 2011. Oxycodone improves pain control and quality of life in anticonvulsant-pretreated spinal cord-injured patients with neuropathic pain. *Spinal cord* 49: 36-42
- Baumgartner U, Magerl W, Klein T, Hopf HC, Treede RD. 2002. Neurogenic hyperalgesia versus painful hypoalgesia: two distinct mechanisms of neuropathic pain. *Pain* 96: 141-51
- Bohlmeijer E, Roemer M, Cuijpers P, Smit F. 2007. The effects of reminiscence on psychological well-being in older adults: a meta-analysis. *Aging Ment Health* 11: 291-300
- Boldt I, Eriks-Hoogland I, Brinkhof MW, de Bie R, Joggi D, von Elm E. 2014. Non-pharmacological interventions for chronic pain in people with spinal cord injury. *The Cochrane database of systematic reviews*: CD009177
- Boviatsis EJ, Kouyialis AT, Korfas S, Sakas DE. 2005. Functional outcome of intrathecal baclofen administration for severe spasticity. *Clinical neurology and neurosurgery* 107: 289-95
- Brown A, Weaver LC. 2012. The dark side of neuroplasticity. *Experimental neurology* 235: 133-41
- Bryce TN, Biering-Sorensen F, Finnerup NB, Cardenas DD, Defrin R, et al. 2012a. International Spinal Cord Injury Pain (ISCIP) Classification: Part 2. Initial validation using vignettes. *Spinal cord* 50: 404-12
- Bryce TN, Biering-Sorensen F, Finnerup NB, Cardenas DD, Defrin R, et al. 2012b. International spinal cord injury pain classification: part I. Background and description. March 6-7, 2009. *Spinal cord* 50: 413-7
- Bryce TN, Ivan E, Dijkers M. 2012c. Proposed International Spinal Cord Injury Pain (ISCIP) Classification:: Preliminary Validation Data. *Topics in spinal cord injury rehabilitation* 18: 143-5
- Bryce TN, Richards JS, Bombardier CH, Dijkers MP, Fann JR, et al. 2014. Screening for neuropathic pain after spinal cord injury with the spinal cord injury pain instrument (SCIPI): a preliminary validation study. *Spinal cord* 52: 407-12
- Caldarella MP, Giamberardino MA, Sacco F, Affaitati G, Milano A, et al. 2006. Sensitivity disturbances in patients with irritable bowel syndrome and fibromyalgia. *Am J Gastroenterol* 101: 2782-9
- Capel ID, Dorrell HM, Spencer EP, Davis MW. 2003. The amelioration of the suffering associated with spinal cord injury with subperception transcranial electrical stimulation. *Spinal cord* 41: 109-17
- Cardenas DD, Nieshoff EC, Suda K, Goto S, Sanin L, et al. 2013. A randomized trial of pregabalin in patients with neuropathic pain due to spinal cord injury. *Neurology* 80: 533-9
- Cardenas DD, Warms CA, Turner JA, Marshall H, Brooke MM, Loeser JD. 2002. Efficacy of amitriptyline for relief of pain in spinal cord injury: results of a randomized controlled trial. *Pain* 96: 365-73

- Celik EC, Erhan B, Gunduz B, Lakse E. 2013. The effect of low-frequency TENS in the treatment of neuropathic pain in patients with spinal cord injury. *Spinal cord* 51: 334-7
- Chase T, Jha A, Brooks CA, Allshouse A. 2013. A pilot feasibility study of massage to reduce pain in people with spinal cord injury during acute rehabilitation. *Spinal cord* 51: 847-51
- Chiesa A, Serretti A. 2011. Mindfulness-based interventions for chronic pain: a systematic review of the evidence. *Journal of alternative and complementary medicine* 17: 83-93
- Cioni B, Meglio M, Pentimalli L, Visocchi M. 1995. Spinal cord stimulation in the treatment of paraplegic pain. *Journal of neurosurgery* 82: 35-9
- Coffey JR, Cahill D, Steers W, Park TS, Ordia J, et al. 1993. Intrathecal baclofen for intractable spasticity of spinal origin: results of a long-term multicenter study. *Journal of neurosurgery* 78: 226-32
- Cratsenberg KA, Deitrick CE, Harrington TK, Kopecky NR, Matthews BD, et al. 2015. Effectiveness of Exercise Programs for Management of Shoulder Pain in Manual Wheelchair Users With Spinal Cord Injury. *J Neurol Phys Ther* 39: 197-203
- Cruccu G, Aminoff MJ, Curio G, Guerit JM, Kakigi R, et al. 2008. Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 119: 1705-19
- Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, et al. 2007. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 14: 952-70
- Curtis KA, Tyner TM, Zachary L, Lentell G, Brink D, et al. 1999. Effect of a standard exercise protocol on shoulder pain in long-term wheelchair users. *Spinal cord* 37: 421-9
- Davis R, Lentini R. 1975. Transcutaneous nerve stimulation for treatment of pain in patients with spinal cord injury. *Surgical neurology* 4: 100-1
- Defrin R, Grunhaus L, Zamir D, Zeilig G. 2007. The effect of a series of repetitive transcranial magnetic stimulations of the motor cortex on central pain after spinal cord injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 88: 1574-80
- Dijkers M, Bryce T, Zanca J. 2009. Prevalence of chronic pain after traumatic spinal cord injury: a systematic review. *Journal of rehabilitation research and development* 46: 13-29
- Dimitrijevic MR. 1987. Neurophysiology in spinal cord injury. *Paraplegia* 25: 205-8
- Ditor DS, Latimer AE, Ginis KA, Arbour KP, McCartney N, Hicks AL. 2003. Maintenance of exercise participation in individuals with spinal cord injury: effects on quality of life, stress and pain. *Spinal cord* 41: 446-50
- Drewes AM, Andreassen A, Poulsen LH. 1994. Valproate for treatment of chronic central pain after spinal cord injury. A double-blind cross-over study. *Paraplegia* 32: 565-9
- Duehmke RM, Derry S, Wiffen PJ, Bell RF, Aldington D, Moore RA. 2017. Tramadol for neuropathic pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 6: CD003726
- Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, et al. 2007. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 132: 237-51
- Dyson-Hudson TA, Kadar P, LaFontaine M, Emmons R, Kirshblum SC, et al. 2007. Acupuncture for chronic shoulder pain in persons with spinal cord injury: a small-scale clinical trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 88: 1276-83
- Dyson-Hudson TA, Shiflett SC, Kirshblum SC, Bowen JE, Druin EL. 2001. Acupuncture and Trager psychophysical integration in the treatment of wheelchair user's shoulder pain in individuals with spinal cord injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 82: 1038-46
- Eide PK, Stubhaug A, Stenehjem AE. 1995. Central dysesthesia pain after traumatic spinal cord injury is dependent on N-methyl-D-aspartate receptor activation. *Neurosurgery* 37: 1080-7
- Farrar JT, Young JP, Jr., LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. 2001. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 94: 149-58

- Finnerup NB. 2013. Pain in patients with spinal cord injury. *Pain* 154 Suppl 1: S71-6
- Finnerup NB. 2017. Neuropathic pain and spasticity: intricate consequences of spinal cord injury. *Spinal cord*
- Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, et al. 2015. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 14: 162-73
- Finnerup NB, Biering-Sorensen F, Johannesen IL, Terkelsen AJ, Juhl GI, et al. 2005. Intravenous lidocaine relieves spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. *Anesthesiology* 102: 1023-30
- Finnerup NB, Grydehoj J, Bing J, Johannesen IL, Biering-Sorensen F, et al. 2009. Levetiracetam in spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. *Spinal cord* 47: 861-7
- Finnerup NB, Gyldensted C, Fuglsang-Frederiksen A, Bach FW, Jensen TS. 2004. Sensory perception in complete spinal cord injury. *Acta neurologica Scandinavica* 109: 194-9
- Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DL, et al. 2016. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain*
- Finnerup NB, Johannesen IL, Fuglsang-Frederiksen A, Bach FW, Jensen TS. 2003. Sensory function in spinal cord injury patients with and without central pain. *Brain : a journal of neurology* 126: 57-70
- Finnerup NB, Sindrup SH, Bach FW, Johannesen IL, Jensen TS. 2002. Lamotrigine in spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. *Pain* 96: 375-83
- Flor H, Hermann C. 2007. Kognitiv-behaviorale Therapie In *Schmerzpsychotherapie*, ed. B Kröner-Herwig, J Frettlöh, R Klinger, P Nilges, pp. 603-16. Heidelberg: Springer
- Franz S, Schuld C, Wilder-Smith EP, Heutehaus L, Lang S, et al. 2017. Spinal Cord Injury Pain Instrument and painDETECT questionnaire: Convergent construct validity in individuals with Spinal Cord Injury. *Eur J Pain*
- Fregni F, Boggio PS, Lima MC, Ferreira MJ, Wagner T, et al. 2006. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain* 122: 197-209
- Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. 2006. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 174: 1589-94
- Geneen LJ, Moore RA, Clarke C, Martin D, Colvin LA, Smith BH. 2017. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *The Cochrane database of systematic reviews* 4: CD011279
- Grossman P, Niemann L, Schmidt S, Walach H. 2004. Mindfulness-based stress reduction and health benefits. A meta-analysis. *J Psychosom Res* 57: 35-43
- Gustin SM, Wrigley PJ, Gandevia SC, Middleton JW, Henderson LA, Siddall PJ. 2008. Movement imagery increases pain in people with neuropathic pain following complete thoracic spinal cord injury. *Pain* 137: 237-44
- Gutenbrunner C, Glaesener J-J. 2007. *Rehabilitation, Physikalische Medizin und Naturheilverfahren*. Heidelberg: Springer.
- Guttmann L. 1973. *Spinal cord injuries: comprehensive management and research*. Oxford,: Blackwell Scientific. xiii, 694 p. pp.
- Guy SD, Mehta S, Casalino A, Cote I, Kras-Dupuis A, et al. 2016. The CanPain SCI Clinical Practice Guidelines for Rehabilitation Management of Neuropathic Pain after Spinal Cord: Recommendations for treatment. *Spinal cord* 54 Suppl 1: S14-23
- Haanpaa M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, et al. 2011. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 152: 14-27
- Haefeli J, Kramer JL, Blum J, Curt A. 2014. Assessment of Spinothalamic Tract Function Beyond Pinprick in Spinal Cord Lesions: A Contact Heat Evoked Potential Study. *Neurorehabilitation and neural repair* 28: 494-503
- Haefeli JS, Blum J, Steeves JD, Kramer JL, Curt AE. 2013. Differences in spinothalamic function of cervical and thoracic dermatomes: insights using contact heat evoked potentials. *J Clin Neurophysiol* 30: 291-8

- Hagenbach U, Luz S, Ghafoor N, Berger JM, Grotenhermen F, et al. 2007. The treatment of spasticity with Delta9-tetrahydrocannabinol in persons with spinal cord injury. *Spinal cord* 45: 551-62
- Han ZA, Song DH, Chung ME. 2014. Effect of subcutaneous injection of botulinum toxin A on spinal cord injury-associated neuropathic pain. *Spinal cord* 52 Suppl 1: S5-6
- Han ZA, Song DH, Oh HM, Chung ME. 2016. Botulinum toxin type A for neuropathic pain in patients with spinal cord injury. *Annals of neurology* 79: 569-78
- Hanna M, O'Brien C, Wilson MC. 2008. Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *Eur J Pain* 12: 804-13
- Harvey LA, Glinsky JV, Bowden JL. 2016. The effectiveness of 22 commonly administered physiotherapy interventions for people with spinal cord injury: a systematic review. *Spinal cord* 54: 914-23
- Hauser W, Bock F, Engeser P, Tolle T, Willweber-Strumpfe A, Petzke F. 2014. Long-term opioid use in non-cancer pain. *Dtsch Arztebl Int* 111: 732-40
- Herman RM, D'Luzansky SC, Ippolito R. 1992. Intrathecal baclofen suppresses central pain in patients with spinal lesions. A pilot study. *The Clinical journal of pain* 8: 338-45
- Heutink M, Post MW, Bongers-Janssen HM, Dijkstra CA, Snoek GJ, et al. 2012. The CONECSE trial: results of a randomized controlled trial of a multidisciplinary cognitive behavioral program for coping with chronic neuropathic pain after spinal cord injury. *Pain* 153: 120-8
- Hofstoetter US, McKay WB, Tansey KE, Mayr W, Kern H, Minassian K. 2014. Modification of spasticity by transcutaneous spinal cord stimulation in individuals with incomplete spinal cord injury. *The journal of spinal cord medicine* 37: 202-11
- Holt S, Schmiedl S, Thurmann PA. 2010. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int* 107: 543-51
- Jensen MP, Barber J, Romano JM, Hanley MA, Raichle KA, et al. 2009. Effects of self-hypnosis training and EMG biofeedback relaxation training on chronic pain in persons with spinal-cord injury. *The International journal of clinical and experimental hypnosis* 57: 239-68
- Jensen MP, Karoly P. 2011. Self-reported scales and procedures for assessing pain in adults. In *Handbook of Pain Assessment*, ed. DC Turk, R Melzack, pp. 19-41. New York, NY: Guilford Press
- Jensen TS, Baron R, Haanpaa M, Kalso E, Loeser JD, et al. 2011. A new definition of neuropathic pain. *Pain* 152: 2204-5
- Johnson MI, Mulvey MR, Bagnall AM. 2015a. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for phantom pain and stump pain following amputation in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 8: CD007264
- Johnson MI, Paley CA, Howe TE, Sluka KA. 2015b. Transcutaneous electrical nerve stimulation for acute pain. *The Cochrane database of systematic reviews*: CD006142
- Jutzeler CR, Rosner J, Rinert J, Kramer JL, Curt A. 2016. Normative data for the segmental acquisition of contact heat evoked potentials in cervical dermatomes. *Sci Rep* 6: 34660
- Kang BS, Shin HI, Bang MS. 2009. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the hand motor cortical area on central pain after spinal cord injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 90: 1766-71
- Khadilkar A, Odebiyi DO, Brosseau L, Wells GA. 2008. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) versus placebo for chronic low-back pain. *The Cochrane database of systematic reviews*: CD003008
- Kirshblum S, Waring W, 3rd. 2014. Updates for the International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America* 25: 505-17, vii
- Kramer JL, Haefeli J, Jutzeler CR, Steeves JD, Curt A. 2013. Improving the acquisition of nociceptive evoked potentials without causing more pain. *Pain* 154: 235-41

- Kvarnstrom A, Karlsten R, Quiding H, Gordh T. 2004. The analgesic effect of intravenous ketamine and lidocaine on pain after spinal cord injury. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 48: 498-506
- Landmann G, Berger MF, Stockinger L, Opsommer E. 2017. Usefulness of laser-evoked potentials and quantitative sensory testing in the diagnosis of neuropathic spinal cord injury pain: a multiple case study. *Spinal cord* 55: 575-82
- Levendoglu F, Ogun CO, Ozerbil O, Ogun TC, Ugurlu H. 2004. Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. *Spine* 29: 743-51
- Lewis JE, Nash MS, Hamm LF, Martins SC, Groah SL. 2007. The relationship between perceived exertion and physiologic indicators of stress during graded arm exercise in persons with spinal cord injuries. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 88: 1205-11
- Livshits A, Rappaport ZH, Livshits V, Gepstein R. 2002. Surgical treatment of painful spasticity after spinal cord injury. *Spinal cord* 40: 161-6
- Loeser JD, Treede RD. 2008. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain* 137: 473-7
- Loubser PG, Akman NM. 1996. Effects of intrathecal baclofen on chronic spinal cord injury pain. *Journal of pain and symptom management* 12: 241-7
- Lovas J, Tran Y, Middleton J, Bartrop R, Moore N, Craig A. 2017. Managing pain and fatigue in people with spinal cord injury: a randomized controlled trial feasibility study examining the efficacy of massage therapy. *Spinal cord* 55: 162-66
- Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. 2014. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *The Cochrane database of systematic reviews*: CD007115
- Maier C, Hildebrandt J, Klinger R, Henrich-Eberl C, Lindena G, Group MS. 2002. Morphine responsiveness, efficacy and tolerability in patients with chronic non-tumor associated pain - results of a double-blind placebo-controlled trial (MONTAS). *Pain* 97: 223-33
- Marciniak C, Rader L, Gagnon C. 2008. The use of botulinum toxin for spasticity after spinal cord injury. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists* 87: 312-7; quiz 18-20, 29
- Margot-Ducot A, Tournebise H, Ventura M, Fattal C. 2009. What are the risk factors of occurrence and chronicity of neuropathic pain in spinal cord injury patients? *Annals of physical and rehabilitation medicine* 52: 111-23
- McCracken LM, Vowles KE. 2014. Acceptance and commitment therapy and mindfulness for chronic pain: model, process, and progress. *Am Psychol* 69: 178-87
- Mehta S, Guy S, Lam T, Teasell R, Loh E. 2015. Antidepressants Are Effective in Decreasing Neuropathic Pain After SCI: A Meta-Analysis. *Topics in spinal cord injury rehabilitation* 21: 166-73
- Mehta S, McIntyre A, Dijkers M, Loh E, Teasell RW. 2014. Gabapentinoids are effective in decreasing neuropathic pain and other secondary outcomes after spinal cord injury: a meta-analysis. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 95: 2180-6
- Mehta S, McIntyre A, Janzen S, Loh E, Teasell R, Spinal Cord Injury Rehabilitation Evidence T. 2016. Systematic Review of Pharmacologic Treatments of Pain After Spinal Cord Injury: An Update. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 97: 1381-91 e1
- Mehta S, Orenczuk K, McIntyre A, Willems G, Wolfe DL, et al. 2013a. Neuropathic pain post spinal cord injury part 1: systematic review of physical and behavioral treatment. *Topics in spinal cord injury rehabilitation* 19: 61-77
- Mehta S, Orenczuk K, McIntyre A, Willems G, Wolfe DL, et al. 2013b. Neuropathic pain post spinal cord injury part 2: systematic review of dorsal root entry zone procedure. *Topics in spinal cord injury rehabilitation* 19: 78-86
- Mense S. 2008. Muscle pain: mechanisms and clinical significance. *Dtsch Arztebl Int* 105: 214-9
- Meythaler JM, Steers WD, Tuel SM, Cross LL, Haworth CS. 1992. Continuous intrathecal baclofen in spinal cord spasticity. A prospective study. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists* 71: 321-7
- Moseley GL. 2007. Using visual illusion to reduce at-level neuropathic pain in paraplegia. *Pain* 130: 294-8

- Muller R, Brinkhof MW, Arnet U, Hinrichs T, Landmann G, et al. 2017. Prevalence and associated factors of pain in the Swiss spinal cord injury population. *Spinal cord* 55: 346-54
- Muller R, Gertz KJ, Molton IR, Terrill AL, Bombardier CH, et al. 2016. Effects of a Tailored Positive Psychology Intervention on Well-Being and Pain in Individuals With Chronic Pain and a Physical Disability: A Feasibility Trial. *The Clinical journal of pain* 32: 32-44
- Nagel B, Gerbershagen HU, Lindena G, Pfingsten M. 2002. [Development and evaluation of the multidimensional German pain questionnaire]. *Schmerz* 16: 263-70
- Nawoczenski DA, Ritter-Soronon JM, Wilson CM, Howe BA, Ludewig PM. 2006. Clinical trial of exercise for shoulder pain in chronic spinal injury. *Physical therapy* 86: 1604-18
- Nayak S, Shiflett SC, Schoenberger NE, Agostinelli S, Kirshblum S, et al. 2001. Is acupuncture effective in treating chronic pain after spinal cord injury? *Archives of physical medicine and rehabilitation* 82: 1578-86
- Norrbrink Budh C, Kowalski J, Lundeberg T. 2006. A comprehensive pain management programme comprising educational, cognitive and behavioural interventions for neuropathic pain following spinal cord injury. *Journal of rehabilitation medicine : official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine* 38: 172-80
- Norrbrink Budh C, Lundeberg T. 2004. Non-pharmacological pain-relieving therapies in individuals with spinal cord injury: a patient perspective. *Complementary therapies in medicine* 12: 189-97
- Norrbrink C. 2009. Transcutaneous electrical nerve stimulation for treatment of spinal cord injury neuropathic pain. *Journal of rehabilitation research and development* 46: 85-93
- Norrbrink C, Lundeberg T. 2009. Tramadol in neuropathic pain after spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Clinical journal of pain* 25: 177-84
- Norrbrink C, Lundeberg T. 2011. Acupuncture and massage therapy for neuropathic pain following spinal cord injury: an exploratory study. *Acupuncture in medicine : journal of the British Medical Acupuncture Society* 29: 108-15
- Oo WM. 2014. Efficacy of addition of transcutaneous electrical nerve stimulation to standardized physical therapy in subacute spinal spasticity: a randomized controlled trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 95: 2013-20
- Perry KN, Nicholas MK, Middleton JW. 2010. Comparison of a pain management program with usual care in a pain management center for people with spinal cord injury-related chronic pain. *The Clinical journal of pain* 26: 206-16
- Plassat R, Perrouin Verbe B, Menei P, Menegalli D, Mathe JF, Richard I. 2004. Treatment of spasticity with intrathecal Baclofen administration: long-term follow-up, review of 40 patients. *Spinal cord* 42: 686-93
- Ragnarsson KT. 1997. Management of pain in persons with spinal cord injury. *The journal of spinal cord medicine* 20: 186-99
- Rapson LM, Wells N, Pepper J, Majid N, Boon H. 2003. Acupuncture as a promising treatment for below-level central neuropathic pain: a retrospective study. *The journal of spinal cord medicine* 26: 21-6
- Richards JS, Bombardier CH, Wilson CS, Chiodo AE, Brooks L, et al. 2015. Efficacy of venlafaxine XR for the treatment of pain in patients with spinal cord injury and major depression: a randomized, controlled trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 96: 680-9
- Rintala DH, Fiess RN, Tan G, Holmes SA, Bruel BM. 2010. Effect of dronabinol on central neuropathic pain after spinal cord injury: a pilot study. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists* 89: 840-8
- Rintala DH, Holmes SA, Courtade D, Fiess RN, Tastard LV, Loubser PG. 2007. Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 88: 1547-60

- Ruoff GE, Rosenthal N, Jordan D, Karim R, Kamin M, Protocol C-SG. 2003. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. *Clinical therapeutics* 25: 1123-41
- Saarto T, Wiffen PJ. 2007. Antidepressants for neuropathic pain. *The Cochrane database of systematic reviews*: CD005454
- Salazar AP, Stein C, Marchese RR, Plentz RD, Pagnussat AS. 2017. Electric Stimulation for Pain Relief in Patients with Fibromyalgia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain physician* 20: 15-25
- Salinas FA, Lugo LH, Garcia HI. 2012. Efficacy of early treatment with carbamazepine in prevention of neuropathic pain in patients with spinal cord injury. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists* 91: 1020-7
- Schnitzer TJ. 2006. Update on guidelines for the treatment of chronic musculoskeletal pain. *Clinical rheumatology* 25 Suppl 1: S22-9
- Schnitzer TJ, Gray WL, Paster RZ, Kamin M. 2000. Efficacy of tramadol in treatment of chronic low back pain. *The Journal of rheumatology* 27: 772-8
- Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, Griesing T, Chambers R, Murphy TK. 2006. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. *Neurology* 67: 1792-800
- Siddall PJ, McClelland JM, Rutkowski SB, Cousins MJ. 2003. A longitudinal study of the prevalence and characteristics of pain in the first 5 years following spinal cord injury. *Pain* 103: 249-57
- Siddall PJ, Middleton JW. 2006. A proposed algorithm for the management of pain following spinal cord injury. *Spinal cord* 44: 67-77
- Siddall PJ, Molloy AR, Walker S, Mather LE, Rutkowski SB, Cousins MJ. 2000. The efficacy of intrathecal morphine and clonidine in the treatment of pain after spinal cord injury. *Anesthesia and analgesia* 91: 1493-8
- Siddall PJ, Taylor DA, Cousins MJ. 1997. Classification of pain following spinal cord injury. *Spinal cord* 35: 69-75
- Sjolund BH. 2002. Pain and rehabilitation after spinal cord injury: the case of sensory spasticity? *Brain research. Brain research reviews* 40: 250-6
- Smolenski U-C, Buchmann J, Beyer L, Harke G, Pahnke J, Seidel W. 2016. *Janda Manuelle Muskelfunktionsdiagnostik*. Urban & Fischer Verlag / Elsevier. 312 pp.
- Soler MD, Kumru H, Pelayo R, Vidal J, Tormos JM, et al. 2010. Effectiveness of transcranial direct current stimulation and visual illusion on neuropathic pain in spinal cord injury. *Brain : a journal of neurology* 133: 2565-77
- Stecco C, Hammer WI. 2015. *Functional atlas of the human fascial system*. Edinburgh: Elsevier Ltd. p. pp.
- Tai Q, Kirshblum S, Chen B, Millis S, Johnston M, DeLisa JA. 2002. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain after spinal cord injury: a prospective, randomized, double-blind, crossover trial. *The journal of spinal cord medicine* 25: 100-5
- Tan G, Rintala DH, Thornby JI, Yang J, Wade W, Vasilev C. 2006. Using cranial electrotherapy stimulation to treat pain associated with spinal cord injury. *Journal of rehabilitation research and development* 43: 461-74
- Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, et al. 2008. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 70: 1630-5
- Ulrich A, Haefeli J, Blum J, Min K, Curt A. 2013. Improved diagnosis of spinal cord disorders with contact heat evoked potentials. *Neurology* 80: 1393-9
- van Gorp S, Kessels AG, Joosten EA, van Kleef M, Patijn J. 2015. Pain prevalence and its determinants after spinal cord injury: a systematic review. *Eur J Pain* 19: 5-14
- Vierck CJ, Jr. 2006. Mechanisms underlying development of spatially distributed chronic pain (fibromyalgia). *Pain* 124: 242-63
- Vranken JH, Dijkgraaf MG, Kruis MR, van der Vegt MH, Hollmann MW, Heesen M. 2008. Pregabalin in patients with central neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. *Pain* 136: 150-7

- Vranken JH, Hollmann MW, van der Vegt MH, Kruis MR, Heesen M, et al. 2011. Duloxetine in patients with central neuropathic pain caused by spinal cord injury or stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 152: 267-73
- Watson CP, Babul N. 1998. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 50: 1837-41
- Widerstrom-Noga E, Biering-Sorensen F, Bryce TN, Cardenas DD, Finnerup NB, et al. 2016. The International Spinal Cord Injury Pain Extended Data Set (Version 1.0). *Spinal cord*
- Widerstrom-Noga E, Biering-Sorensen F, Bryce TN, Cardenas DD, Finnerup NB, et al. 2014. The International Spinal Cord Injury Pain Basic Data Set (version 2.0). *Spinal cord* 52: 282-6
- Widerstrom-Noga EG, Felipe-Cuervo E, Yezierski RP. 2001. Relationships among clinical characteristics of chronic pain after spinal cord injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 82: 1191-7
- Widerstrom-Noga EG, Turk DC. 2003. Types and effectiveness of treatments used by people with chronic pain associated with spinal cord injuries: influence of pain and psychosocial characteristics. *Spinal cord* 41: 600-9
- Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. 2011. Lamotrigine for acute and chronic pain. *The Cochrane database of systematic reviews*: CD006044
- Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, et al. 2013. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. *The Cochrane database of systematic reviews*: CD010567
- Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Lunn MP. 2014. Levetiracetam for neuropathic pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*: CD010943
- Winkelmuller W. 1991. [Spinal neurostimulation for the treatment of chronic pain: changes in indications and patient selection after 19 years' experience.]. *Schmerz* 5: 243-6
- Woller SA, Hook MA. 2013. Opioid administration following spinal cord injury: implications for pain and locomotor recovery. *Experimental neurology* 247: 328-41
- Wydenkeller S, Maurizio S, Dietz V, Halder P. 2009. Neuropathic pain in spinal cord injury: significance of clinical and electrophysiological measures. *Eur J Neurosci* 30: 91-9
- Yeh ML, Chung YC, Chen KM, Tsou MY, Chen HH. 2010. Acupoint electrical stimulation reduces acute postoperative pain in surgical patients with patient-controlled analgesia: a randomized controlled study. *Alternative therapies in health and medicine* 16: 10-8
- Zeilig G, Enosh S, Rubin-Asher D, Lehr B, Defrin R. 2012. The nature and course of sensory changes following spinal cord injury: predictive properties and implications on the mechanism of central pain. *Brain : a journal of neurology* 135: 418-30

11. Tabellen

Tabelle 1 Internationale Klassifikation von Schmerzen in Querschnittsyndromen

(Bryce et al 2012a, Bryce et al 2012b)

Schmerzart	Schmerzunterart	Primäre Schmerzquelle und/oder Pathologie
Nozizeptiver Schmerz	Schmerzen des Bewegungsapparats	z.B. Arthritis des Schultergelenks, Epicondylitis, Femurfraktur, Spastik des Musculus quadratus lumborum
	Viszeraler Schmerz	z.B. Myokardinfarkt, abdominaler Schmerz, Gallenblasenentzündung
	Andere nozizeptive Schmerzen	z.B. Migräne, Schmerzen durch chirurgische Hautschnitte
Neuropathischer Schmerz	Neuropathischer Schmerz auf Höhe des Neurologischen Niveaus („at-level“, bzw. Grenzzonenschmerz)	z.B. Kompression des Rückenmarks, Kompression von Nervenwurzeln, Kompression der Cauda equina
	Neuropathischer Schmerz unterhalb des Neurologischen Niveaus („below-level“)	z.B. Ischämie des Rückenmarks, Kompression des Rückenmarks
	Andere neuropathische Schmerzen	z.B. Karpaltunnelsyndrom, Trigeminusneuralgie, diabetische Polyneuropathie
Andere Schmerz/-syndrome		z.B. Fibromyalgie, Komplexes regionales Schmerzsyndrom Typ I (CRPS), interstitielle Zystitis, Reizdarmsyndrom
Schmerz unbekannter Ursache		

Tabelle 2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von wichtigen Präparaten mit besonderer Relevanz für Patienten mit Querschnittslähmung

Substanzgruppe / Wirkstoff	Allgemeinsymptome	Nervensystem und Psyche	Vegetativum	Respiration	Motorische Funktionen	Sensorische Funktionen	Dermatosen
Opiode							
- Tramadol		- Benommenheit ⁺⁺⁺	- Übelkeit/Erbrechen ⁺⁺⁺ - Obstipation ⁺⁺⁺ - Orthostatische Hypotonie ⁺ - Harnverhalt/Dysurie ⁰	- Atemdepression [#]	- Muskelschwäche ⁰		
- Morphin Oxycodon			- Obstipation ⁺⁺⁺ - Orthostatische Hypotonie ⁺	- Atemdepression [#]	- Muskelspasmen ⁻	- Allodynie ⁻	
Antikonvulsiva							
- Pregabalin	- Schwindel ⁺⁺ - Periphere Ödeme ⁺⁺ - Rückenschmerzen ⁺⁺	- Benommenheit [#] - Reflexabschwächung ⁺	- Übelkeit/Erbrechen ⁺⁺ - Obstipation ⁺⁺ - Blähbauch ⁺⁺ - Harninkontinenz/Dysurie ⁺ - Vermehrter Speichelfluss ⁺	- Dyspnoe ⁺	- Zervikale Spasmen ⁺⁺ - Ataxie ⁺⁺ - Dysphagie ⁰	- Hypästhesien ⁺⁺ - Parästhesien ⁺⁺ - Hyperästhesien ⁺⁺ - Brennendes Gefühl ⁺	
- Gabapentin	- Schwindel ⁺⁺⁺ - Ermüdung ⁺⁺⁺ - Fieber ⁺⁺⁺ - Rückenschmerzen ⁺⁺ - Myalgien ⁺⁺	- Benommenheit ⁺⁺⁺ - Verwirrheitszustände Denkstörungen ⁺⁺	- Übelkeit/Erbrechen ⁺⁺⁺ - Obstipation ⁺⁺ - Impotenz ⁺⁺	- Atemwegsinfektion ⁺⁺ - Dyspnoe ⁺⁺			
- Lamotrigin	- Müdigkeit ⁺⁺ - Unspezifische Schmerzen ⁺⁺ - Gelenkschmerzen ⁺⁺ - Verschwommensehen ⁺	- Kopfschmerz ⁺⁺⁺ - Somnolenz ⁺⁺ - Schwindel ⁺⁺ - Insomnie ⁺⁺ - Agitiertheit ⁺⁺ - Aggressivität ⁺⁺ - Reizbarkeit ⁺⁺ - Diplopie ⁺			- Tremor ⁺⁺ - Ataxie ⁺		- Hautausschlag ⁺⁺⁺ - Alopezie ⁺ - Stevens-Johnson-Syndrom ⁰
Antidepressiva							
• Amitriptylin	- Schwindel ⁺⁺⁺ - Tachykardie ⁺⁺⁺ - Herzrhythmusstörung ⁺⁺⁺ - Gewichtszunahme ⁺⁺⁺ (anfangs)	- Benommenheit ⁺⁺⁺	- Obstipation ⁺⁺⁺ - Orthostatische Dysregulation ⁺⁺⁺ - Hypotonie ⁺⁺⁺ - Blasenstörung ⁺⁺ - Schwitzen ⁺⁺⁺ (anfangs) - Impotenz ⁺⁺ - Paralytische Ileus ⁺				
Spasmolytika							
• Baclofen	- Müdigkeit ⁺⁺⁺ - Schwindel ⁺⁺	- Benommenheit ⁺⁺⁺ - Somnolenz ⁺⁺ - Verwirrtheit ⁺⁺ (bei Älteren)	- Übelkeit/Erbrechen ⁺⁺⁺ - Obstipation ⁺⁺ - Blasenstörung ⁺⁺		- Muskelschwäche [#]	- Parästhesien ⁰	

Beschreibung der Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen: +++ = sehr häufig (> 1/10); ++ = häufig (> 1/100 bis < 1/10), + = gelegentlich (>1/1000 bis < 1/100), 0 = selten (>1/10.000 bis < 1/1000); -- = sehr selten (< 1/10.000); # = dosisabhängig oder abhängig von Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen;

Tabelle 2 Empfehlungsstärke für die Therapie von NeuS nach QSL

Wirkstoff/ Intervention	Empfehlung	Besonderheiten/Bemerkungen
Therapien 1. Wahl		
Pharmakologische Therapien		
Pregabalin	↑↑	NNT: 7 für eine 50% und 4 für eine 30% Schmerzreduktion (Siddall et al 2006).
Gabapentin	↑↑	
Therapien 2. Wahl		
Pharmakologische Therapien		
Duloxetin	↑	Insbesondere bei at-level NeuS (Lunn et al 2014, Vranken et al 2011).
Amitriptylin	↑	<u>Nur</u> bei zusätzlicher Depression (Mehta et al 2016). <u>Cave:</u> UAW!
Nicht pharmakologische Therapien		
Körperliche Aktivität und physiotherapeutische Maßnahmen	↑	
Psychotherapeutische Intervention	↔	
Therapien 3. Wahl		
Pharmakologische Therapien		
Tramadol	↔	<u>Cave:</u> UAW; senkt Schmerzintensität, nicht jedoch Leidensdruck (Norrbrink & Lundeborg 2009).
Oxycodon	↔ / ↓	Ggf. in Kombination mit Antikonvulsivum (Barrera-Chacon et al 2011, Hanna et al 2008, Watson & Babul 1998); <u>Cave:</u> UAW Keine Monotherapie bei Neuropathischen Schmerzen
Lamotrigin	↓ / ↔	<u>Nur</u> bei inkompletten Lähmungen; NNT für 33 % Schmerzlinderung 3, für 50 % 12 (Finnerup et al 2002, Wiffen et al 2011); <u>Cave:</u> UAW.
Nicht pharmakologische Therapien		
tDCS	↔	
Therapien 4. Wahl		
Pharmakologische Therapien		
Venlafaxin	↔ / ↓↓	<u>Nur</u> bei at-level NeuS und ab 150 mg/d und zusätzlicher Depression; <u>Soll nicht</u> bei below-level NeuS; <u>Cave:</u> UAW! (Baron et al 2012, Richards et al 2015)
Nicht pharmakologische Therapien		
TENS	↔	
Massage / Wärmetherapie	↔	
Empfehlung gegen eine Therapie		
Levetiracetam	↓↓	
Mexiletine	↓↓	