

SCHMERZ NACHRICHTEN

Zeitschrift der Österreichischen Schmerzgesellschaft



ÖSG-Positionspapier: Invasive Schmerztherapie
Ein Positionspapier der Österreichischen Schmerzgesellschaft
(ÖSG)

ÖSTERREICHISCHE SCHMERZGESELLSCHAFT



Ö G A R I
■ ■ ■ ■ ■

Invasive Schmerztherapie

Ein Positionspapier der Österreichischen Schmerzgesellschaft (ÖSG).

Teilnehmende Expert*innen:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Wilhelm Eisner¹; Prim. Mag. Dr. Gregor Kienbacher, MSc²; Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar, MSc³;
OA Dr. Stefan Neuwersch-Sommeregger, MSc³; Ao. Univ.-Prof. Dr. Sabine Sator⁴, OA Dr. Andreas Wolf⁵

¹ Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck

² Theresienhof Frohnleiten, Klinikum für Orthopädie und orthopädische Rehabilitation, Frohnleiten

³ Abteilung Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee, Klagenfurt

⁴ Klinische Abteilung für Spezielle Anästhesie und Schmerztherapie, Medizinische Universität/AKH, Wien

⁵ Abteilung für Anästhesie und operative Intensivmedizin, Krankenhaus St. Vinzenz, Zams

Redaktion: Dr. Therese Schwender

Mit freundlicher Unterstützung von Abbott, Boston Scientific, Nevro



INHALT

1. EINLEITUNG
2. TIEFE HIRNSTIMULATION (DBS)
 - 2.1. Prinzip
 - 2.2. Entwicklung
 - 2.3. Indikationen
 - 2.4. Durchführung
 - 2.5. Mögliche Nebenwirkung und Komplikationen
 - 2.6. Datenlage
3. INTRATHEKALE APPLIKATION VON MEDIKAMENTEN (INKL. ZICONOTID)
 - 3.1. Prinzip
 - 3.2. Entwicklung
 - 3.3. Indikationen
 - 3.4. Durchführung
 - 3.5. Eingesetzte Medikamente
 - 3.6. Pharmakologische Nebenwirkungen
 - 3.7. Datenlage
4. EPIDURALE RÜCKENMARKSTIMULATION (SPINAL CORD STIMULATION, SCS)
 - 4.1. Prinzip
 - 4.2. Effekte einer SCS
 - 4.3. Entwicklung
 - 4.4. Indikationen
 - 4.5. Durchführung
 - 4.6. Stimulationsmuster
 - 4.7. Mögliche Komplikationen
 - 4.8. Datenlage
 - 4.9. Ausblick
5. PERIPHERE NERVENSTIMULATION (PNS)
 - 5.1. Prinzip
 - 5.2. Effekte einer PNS
 - 5.3. Indikation
 - 5.4. Durchführung
 - 5.5. Mögliche Komplikationen
 - 5.6. Datenlage
6. RÜCKENMARKSNAHE NERVENBLOCKADE
 - 6.1. Prinzip
 - 6.2. Indikation
 - 6.3. Technik
 - 6.4. Medikamente
7. PERIPHERE NERVENBLOCKADE
 - 7.1. Stellenwert
 - 7.2. Auswahl peripherer Nervenblockaden und ihrer Einsatzgebiete
 - 7.3. Kontraindikationen
 - 7.4. Technik
 - 7.5. Mögliche Komplikationen
8. LITERATUR

1. EINLEITUNG

Die Behandlung von Patient*innen mit chronischen Schmerzen stellt oft eine große Herausforderung dar und erfordert ein stufenweises, multimodales und interdisziplinäres Vorgehen. Obwohl bei den medikamentösen Schmerztherapien in den vergangenen Jahren Fortschritte erzielt wurden, sind sie nicht in allen Fällen in der Lage, eine adäquate Schmerzlinderung zu gewährleisten. Zudem gehen medikamentöse Therapien oft mit Nebenwirkungen einher, welche die Patient*innen zusätzlich belasten.

Bei therapierefraktären Schmerzen sollte nach Möglichkeit ein invasives Schmerztherapieverfahren angeboten werden. Zu diesen Verfahren gehören neben der tiefen Hirnstimulation (Deep Brain Stimulation – DBS) auch die intrathekale Applikation von Medikamenten, die epidurale Rückenmarkstimulation (Spinal Cord Stimulation, SCS), die periphere Nervenstimulation (PNS) sowie die rückenmarksnahe und periphere Nervenblockade. Dank technischer Fortschritte konnten sich diese Methoden in den vergangenen Jahren deutlich weiterentwickeln und verbessern. Wird die Indikation zum Einsatz eines solchen Verfahrens exakt gestellt, sind das erforderliche Wissen und die fachlichen Fähigkeiten vorhanden, so kann mithilfe einer invasiven Schmerztherapie in vielen Fällen eine effiziente Schmerzlinderung erreicht werden. Das vorliegende Positionspapier soll einen Überblick zu den aktuell verfügbaren Verfahren der invasiven Schmerztherapie bieten.

2. TIEFE HIRNSTIMULATION (DBS)

2.1. Prinzip

Die tiefe Hirnstimulation (Deep Brain Stimulation = DBS) stellt eine neuromodulatorische Therapie dar, bei der durch im Gehirn implantierte Platinelektroden (rostfrei) ausgesuchte Strukturen elektrisch beeinflusst werden. Die Beeinflussung kann blockierend oder stimulierend sein. In der Schmerztherapie wird eine Stimulation eingesetzt, das bedeutet, es kommt zu einer Aktivierung neuronaler Strukturen. Dies im Gegensatz zum Einsatz der DBS in der Behandlung von Bewegungsstörungen wie beim späten Parkinsonsyndrom, dem Essentiellen Tremor, den verschiedenen Formen der Dystonie, dem Tourette Syndrom und der Chorea Huntington. Viele diese Krankheitsbilder gehen mit starken Schmerzen einher, welche bei der Behandlung der Bewegungsstörung mittels DBS ebenfalls Linderung finden.

Es werden verschiedene Wirkmechanismen einer DBS diskutiert [1]:

- Inhibition: Die Depolarisation der Axone der Zielregion führt zu einer Ausschüttung von inhibitorischen Neurotransmittern.
- Blockade der Depolarisation: Durch Anhebung des Schwellenwertes des Aktionspotentials ist die Ausschüttung inhibitorischer Neurotransmitter ineffektiv.
- Anpassung der neuronalen Aktivität: Es entwickelt sich ein reguläres und konstantes Aktivitätsmuster der Neurone.

Die Wirkung einer DBS ist abhängig von der Stimulationsfrequenz. Eine niederfrequente Stimulation wirkt aktivierend, eine hochfrequente inhibierend und eine mittelfrequente tonisierend.

Zielstrukturen für eine Stimulation sind insbesondere der Thalamus (Umschaltstelle aller einlaufenden elektrischen Impulse aus

der Peripherie zum Kortex, unser Gehirnbereich des Bewusstseins / auch Postkasten des Gehirns genannt), der anteriore cinguläre Cortex, der Motorcortex und Strukturen des Mittelhirns. Alle diese Strukturen sind Bestandteil der Schmerzmatrix. Die Elektroden werden mittels eines Zielapparates stereotaktisch in die Zielstruktur platziert. Stereotaktische Instrumente weisen den Vorteil eines geringen Durchmessers auf (0,5 bis 3 mm), zudem sind sie stumpf und abgerundet. So entsteht bei der Platzierung kein oder nur ein minimaler Schaden am funktionellen Gewebe, das Blutungs- und Infektionsrisiko ist gering. Einer der großen Vorteile einer DBS ist zudem ihre Reversibilität, d.h. entfernt man das Implantat oder schaltet man es aus, wird der Zustand vor dem Eingriff wieder hergestellt.

2.2. Entwicklung

Die ersten therapeutischen Anwendungen der tiefen Hirnstimulation (DBS) beim Menschen wurden in den 1950er Jahren beschrieben [2]. Diese frühen Versuche wurden durch die Experimente von Olds und Milner inspiriert, die zeigten, dass die elektrische Stimulation des septalen Bereichs (limbisches System) bei Ratten eine belohnende Wirkung hat [3]. Das Interesse an der DBS für die Behandlung von Schmerzen beim Menschen erwachte erst ein Jahrzehnt später. Die treibende Kraft dafür war die Entdeckung einer durch Stimulation erzeugten Analgesie bei der Ratte durch Reynolds [4]. Seine Entdeckung, dass die elektrische Stimulation des Mittelhirns eine tiefgreifende Analgesie hervorrufen kann, eröffnete neue Perspektiven für die Behandlung von Schmerzen beim Menschen. So konnten Hosobushi et al. zum Beispiel durch dauerhaft in die periventriculäre und periaquäduktale graue Substanz implantierte Elektroden Schmerzen lindern. Zudem stellten sie dabei fest, dass sich diese Schmerzlinderung bei fünf von sechs Patient*innen durch Naloxon rückgängig machen ließ [5]. Neben einer Aktivierung von deszendierenden inhibitorischen Interneuronen ist eine Stimulation des Beta Endorphin Pathways / Regelkreises für diese Effekte verantwortlich. Dies war der Nachweis des körpereigenen Morphinsystems.

2.3. Indikationen

Schwere, durch pharmakologische Maßnahmen nicht ausreichend therapierbare nozizeptive und hauptsächlich neuropathische Schmerzsyndrome wie:

- Analgesie dolorosa
- Trigeminusneuropathie (anstelle von DBS ist hier auch Stimulation Ganglion Gasseri und Motorkortexstimulation möglich)
- Clusterkopfschmerzen
- Schmerzen nach Wurzelausriss
- Plexusverletzung
- Schmerzen nach Verletzungen peripherer Nerven
- Schmerzen bei Querschnittsyndromen und bei Spastik
- Postnukleotomiesyndrome
- Stumpfschmerzen
- Phantomschmerzen
- Thalamusschmerzsyndrom
- Schmerzen nach Schlaganfall

- Schmerzen nach Hirnstamminfarkt
- Tumorschmerzen sind keine Indikation für eine DBS (oder für eine SCS)!

2.4. Durchführung

- Präoperative interdisziplinäre (Schmerzmedizin, Neurologie, Neurochirurgie) Beurteilung und Entscheidung für eine Teststimulation.
- Stereotaktisches Einbringen von Elektroden und Ausleitung von Verlängerungskabeln durch die Kopfhaut und anschließende Teststimulation zur Ermittlung der Behandlungseffekte. Eine > 60 % Schmerzreduktion begründet eine weitere Behandlung. Bei weniger Effektivität werden in Narkose die Testelektroden wieder entfernt. Bei den Testelektroden handelt es sich um die gleichen Platinelektroden wie sie für die permanente Implantation verwendet werden.
- Danach Implantation der Kabel und des Stimulators (Impulsgeber) unter der Haut (Vollnarkose). Der Impulsgeber kann entweder unterhalb des Schlüsselbeins im Bereich der Brust oder des Bauchs implantiert werden.
- Der Impulsgeber ist durch die Haut programmierbar und wird nach der Operation umgehend wieder eingeschaltet. Die Anpassung der Stimulationsparameter erfolgt langsam und über einen Zeitraum von mehreren Tagen und Wochen.
- Regelmäßige Nachkontrollen

2.5. Mögliche Nebenwirkung und Komplikationen

- Blutungen
- Infektionen
- Dislokation der Elektroden
- Keine Wirksamkeit der Therapie
- Psychische oder vegetative Nebenwirkungen

2.6. Datenlage

Die Wirksamkeit der DBS bei Patient*innen mit Parkinson und Dystonie ist anhand prospektiver, randomisierter Studien (Prüfer verblindet) belegt [6, 7]. Der Erstautor dieser Publikation war an diesen beiden multizentrischen Studien maßgeblich beteiligt.

In der Schmerztherapie ist gemäß EFNS Guidelines die Wirksamkeit der DBS bei nozizeptiven Schmerzen besser als bei neuropathischen (63 % vs. 47 %) [8]. Bei Patient*innen mit neuropathischen Schmerzen war dabei die Erfolgsrate bei peripheren Läsionen (Phantomschmerz, Radikulopathien, Plexopathien) leicht höher.

Um die geringe Wirksamkeit der bisherigen Methoden der DBS bei Schmerzen zu illustrieren, geben wir eine Zusammenfassung einer Arbeit aus Toronto wieder, bei der die sehr guten Ergebnisse in der Behandlung von Bewegungsstörungen bei weitem verfehlt wurden. Hamani et al. untersuchten in einer retrospektiven Analyse die Langzeitergebnisse der DBS bei 21 Patient*innen mit neuropathischen Schmerzen, bei denen die Elektroden in den ventrokaudalen Thalamuskern (Vc) bzw. sowohl in den Vc als auch in die periventriculäre/periaquäduktale graue Substanz (PVG/PAG) implantiert wurden [9]. Neun Patient*innen (43 %) zeigten nach

Einsetzen der Elektroden einen Insertionseffekt, d.h. eine erhebliche Verringerung der Schmerzwerte ohne Stimulation. Diese Patient*innen wiesen auch einen Trend zu einem erfolgreichen Stimulationsversuch auf ($p = 0,08$). Insgesamt hatten 13 der 21 eingeschlossenen Patient*innen (62 %) einen erfolgreichen Stimulationsversuch und erhielten einen Impulsgeber. Ein Patient erlebte einen verlängerten Insertionseffekt und benötigte keine Stimulation. Von den 13 Patient*innen mit Impulsgeber brachen 8 die Stimulation während des ersten Jahres der Behandlung ab. Lediglich 5 profitierten längerfristig. Eine neue Methode zur Schmerztherapie mittels DBS, bei der zwei Elektroden pro Gehirnhälfte verwendet werden, erscheint vielversprechend und erreichte in den vorläufigen Daten die Qualität der DBS bei Bewegungsstörungen [10, 11]. Entsprechende Resultate dazu befinden sich gerade in Publikation.

Ulrich Steude hat 1984 erstmals die perkutane Stimulation des Ganglion gasseri bei Patient*innen mit Trigeminusneuropathie beschrieben [12]. Seine Technik, die sich seit den Anfängen kaum verändert hat, beschrieb er 2007 wie folgt: Nach einer perkutanen Punktion des Foramen ovale mit einer 16er Nadel wird eine monopolare Elektrode (Durchmesser 0,9 mm, Sonderanfertigung) in den postganglionären Trigeminusnerv platziert. Nach einer erfolgreichen Teststimulationsphase wird ein permanentes Elektroden-Impulsgeneratorsystem implantiert [13]. Elektroden mit zwei Ableitungen und einem Durchmesser von nicht mehr als 0,9 mm, die eine bipolare Stimulation ermöglichen, könnten die neuromodulatorische Wirksamkeit und die Möglichkeiten noch verbessern. Unter 300 Patient*innen mit Trigeminusneuralgie erreichte Steude bei 52 % eine gute bis ausgezeichnete schmerzlindernde Wirkung. Die Analgesie hielt bei allen behandelten Personen auch im Langzeit-Follow-up an (Nachbeobachtungszeitraum von mind. 1 Jahr) [13].

Die epidurale Motorkortexstimulation schien ab 1990 eine gute Therapie gegen neuropathische Schmerzen zu sein. Eine systematische prospektive randomisierte Studie (Concept Studie, Firma Medtronic) mit Shamstimulation für 6 Wochen und Cross-Over-Design wurde wegen zu geringer Patientenzahl und nicht standardisierbarer Stimulation abgebrochen. Slotty et al. stellte in ihrer retrospektiven Analyse für die Motorcortexstimulation eine fehlende Langzeitkontrolle neuropathischer Schmerzen fest [14]. Dies beruht auf der Tatsache, dass sich nach ungefähr 2 Jahren Narbengewebe (sowie Verkalkungen) zwischen der Dura mater und der Stimulationselektrode ausbildet und die Stimulation der Zielstruktur damit behindert. Die Motorkortexstimulation hilft einigen Patienten sehr gut, aber die wissenschaftliche Aufarbeitung geht bisher nicht über Einzelfallbeschreibungen hinaus. Kasuistiken belegen eine gewisse Wirksamkeit (Schmerzfreiheit einzelner Patient*innen und/oder guter Schmerzreduktion) bis hin zu einer fehlenden Wirksamkeit. Eine kontroverse Diskussion hält bis heute an.

3. INTRATHEKALE APPLIKATION VON MEDIKAMENTEN (INKL. ZICONOTID)

3.1. Prinzip

Die intrathekale Applikation von Medikamenten stellt eine invasive Alternative zur langfristigen Behandlung ausgewählter Patient*innen mit hartnäckigen Schmerzen verschiedener Ursachen dar [15]. Pumpen verbringen dabei durch einen angeschlossenen Katheter Analgetika an die spinalen Rezeptoren. Im Gegensatz zu nichtinvasiven Schmerztherapien kann die intrathekale Schmerztherapie auf diese Weise die Wirksamkeit und Verträglichkeit verbessern.

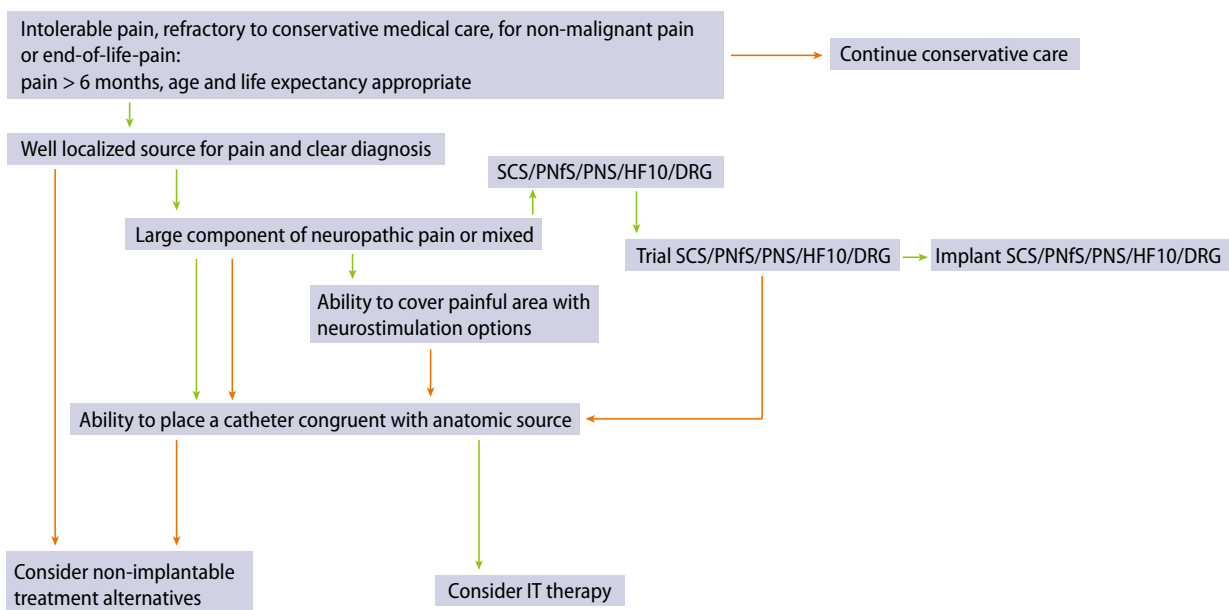
3.2. Entwicklung

- 1979: Nachweis der Opioid-Rezeptoren am Rückenmark durch Wang und Nauss [16]
- 1982: erste klinische Anwendung von Medikamentenpumpen zur intrathekalen Therapie. Indikation: Schmerztherapie
- 1988: Marktzulassung zur Chemotherapie bei Krebspatient*innen
- 1991: Zulassung Schmerztherapie maligner und nicht-maligner Schmerzen
- 1991: intrathekale Therapie mit Baclofen nur für Rückenmark-Verletzungen und Multiple Sklerose
- 1996: Therapie von Spastik zentralnervöser Ursache (Schädelhirntrauma, Apoplex)

Die intrathekale Therapie ist ein wichtiger Bestandteil der Behandlung von refraktären nicht-malignen und malignen Schmerzen [17]. Durch die kontinuierliche Gabe der verwendeten Medikamente werden gleichmäßige und höhere Wirkspiegel erreicht. Die lokale Applikation gewährleistet, dass nahezu die vollständige Dosis den Wirkort erreicht (kein First-Pass-Effekt). Dadurch ist eine deutliche Reduktion der Dosis möglich (Faktor 10 bis 100). Die lokale Gabe trägt zudem zu einer Verringerung systemischer Nebenwirkungen bei. Die Verabreichung von Boli führt zu einer rascheren Wirkung im Vergleich zur oralen Einnahme und Schmerzspitzen können effektiver behandelt werden. Der Bedarf an oralen Medikamenten reduziert sich.

Eine weitere Form der intrathekalen Schmerztherapie stellt die intracerebral-intraventrikuläre Medikamentenapplikation dar, die seit über 30 Jahren eingesetzt wird [18]. Aufgrund der Notwendigkeit der Platzierung eines intracerebralen intraventrikulären Katheters ist diese Anwendungsform den Neurochirurgen vorbehalten. Dies erklärt, weshalb der Erstautor der vorliegenden Publikation der Einzige ist, der in Österreich diese Methode einsetzt. Der Vorteil der intracerebral-intraventrikulären Therapie ist, dass eine sehr viel geringere Medikamentendosis (2 bis 5 mg pro Tag) als bei der intrathekal-intraspinalen Anwendung verwendet werden kann (sowie eine 100- bis 150-mal geringere als bei der oralen Therapie). Dies führt zu einem äußerst günstigen Nebenwirkungsprofil: keine Atemdepression oder Benommenheit (keine Gangunsicherheiten), keine Blasen- oder Mastdarm-Funktionsstörung, keine sexuelle Dysfunktion. Bei der intrathekal-interspinalen Applikation dagegen kann es gelegentlich, bei der Tieflage des Kopfes, zu einer Affektion im Bereich des Hirnstammes mit einer Verschlechterung der Atemsituation kommen.

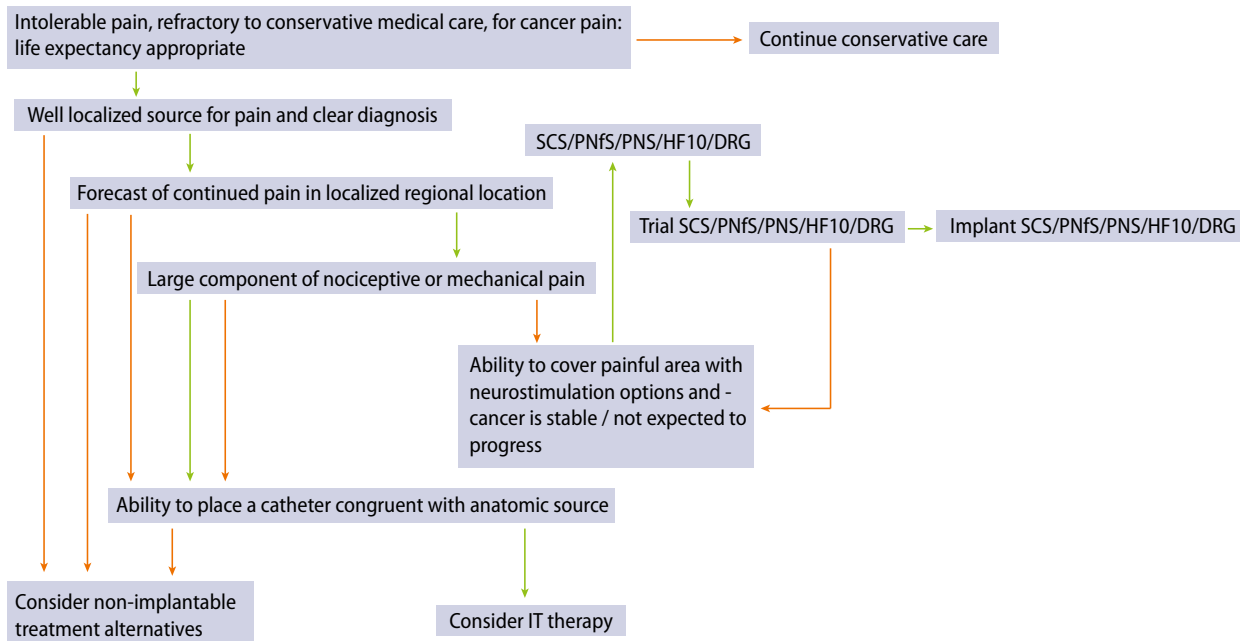
Pain care algorithm for non-cancer pain



Algorithm for placement within the pain care algorithm for noncancer or non-end-of-life pain. DRG, dorsal root ganglion; HF10, high frequency stimulation; PNFS, peripheral nerve field stimulation; PNS, peripheral nerve stimulation; SCS, spinal cord stimulation. Green arrows indicate affirmation or positive response; red arrows signify negative response.

Abb. 1: Algorithmus der Schmerztherapie bei Nicht-Tumorschmerzen [19]

Pain care algorithm for cancer-related pain



Pain care algorithm for cancer-related pain. DRG, dorsal root ganglion; HF10, high frequency stimulation; PNfS, peripheral nerve field stimulation; PNS, peripheral nerve stimulation; SCS, spinal cord stimulation. Green arrows indicate affirmation or positive response; red arrows signify negative response.

Abb. 2: Algorithmus der Schmerztherapie bei Tumorschmerzen [19]

3.3. Indikationen [19]

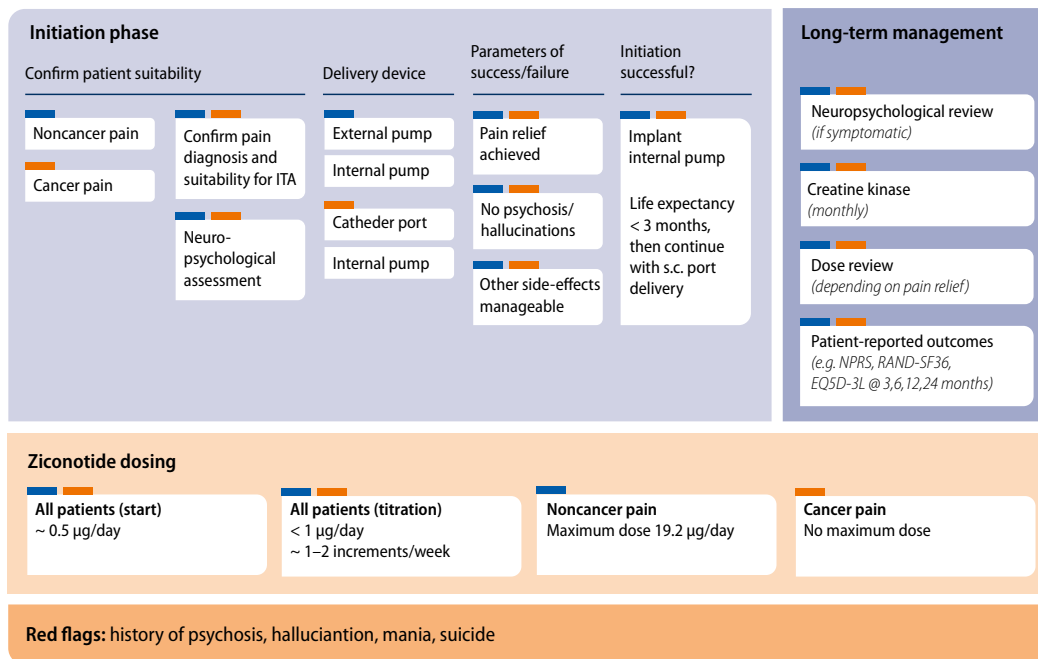
- Axiale Nacken- oder Rückenschmerzen als letzte Behandlungsmaßnahme
 - Zervikalsyndrom nach Durchführung kausaler Therapien
 - Spastik nach Spinalkanalstenose
- Persistent Spinal Pain Syndrome (frühere Bezeichnung: Failed Back Surgery Syndrome)
- Viszerale und somatische abdominale Schmerzen / Beckenschmerzen
- Schmerzen in den Extremitäten (radikuläre Schmerzen nach Ausschluß einer kausalen Ursache, Gelenkschmerzen)
- Komplexes regionales Schmerzsyndrom (CRPS)
- Schmerzen am Rumpf (postherpetisch, nach Thorakotomie)
- Tumorschmerzen

Eine intrathekale Medikamentenapplikation sollte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn andere Maßnahmen wie eine epidurale Rückenmarkstimulation oder eine periphere Nervenstimulation eine ungenügende Wirkung gezeigt oder zu nicht mehr tolerierbaren Nebenwirkungen geführt hat (**Abb. 1 und 2**) [19].

3.4. Durchführung

- Neurologische, neurophysiologische, neurochirurgische und radiologische Abklärung

- Psychiatrische, psychologische und sozioökonomische Evaluation
- Multiinterdisziplinäre Entscheidung für spinale Testphase
- Durchführung einer einfach verblindeten Testphase. Single-shot Testphasen sollen nur in Ausnahmefällen durchgeführt werden, z. B. bei Austestung von Baclofen. Sonst werden kontinuierliche Testphasen mit intrathekalem Katheter und Port, sowohl in der Klinik als auch zu Hause unter gewohnten Bedingungen, durchgeführt. In Ausnahmefällen placebokontrollierte Testphase.
 - Die PACC (Polyanalgesic Consensus Conference) empfiehlt bei Patient*innen mit Nicht-Tumorschmerzen eine Testphase (Evidenz-Level II-3, Empfehlungsgrad B, Consensus-Level moderat, d.h. 50 bis 79 % Consensus). Bei Tumorschmerzen wird dies aufgrund ungenügender, widersprüchlicher Evidenz bzw. Evidenz ungenügender Qualität nicht empfohlen (Evidenz-Level II, Empfehlungsgrad I, Consensus-Level moderat) [20].
 - Auch bei der Verwendung von Ziconotid wird ein Test empfohlen (**Abb. 3**) [21].
- Vor allem bei älteren, aber auch chronisch kranken Patient*innen sollte aufgrund einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Opioiden mit einer niedrigen Dosis begonnen werden.



Infographic summarizing the key requirements for consideration in of any European Consensus Statement for initiation and long-term management phases of ziconotide intrathecal analgesia (continuous infusion) (ITA). s.c., spinal catheter; NPRS, numeric pain ratingscale; RAND-SF36, Research and Development Corporation short-form 36; EQ5D-3L, EuroQol five-dimension three-level

Abb. 3: Intrathekale Therapie mit Ziconotid: Einleitungsphase und Langzeitmanagement [21]

3.5. Eingesetzte Medikamente

Ziconotid [22, 23, 24, 25]

- Effektiv bei opioidresistenten Schmerzen
- Sicher im „Outpatient“ Einsatz
- Bleibende Effektivität
- Minimale Nebenwirkungen durch Medikamenten-Interaktion
- Keine Toleranz
- Keine Entzugssymptomatik
- Keine Atemdepression
- Keine hormonelle Beeinflussung
- Missbrauchspotential extrem gering
- Kein Opioid – Stigma

Hydromorphon [19]

- Hydromorphon ist 5 x potenter als Morphin. Morphin ist ca. 10 x weniger lipidlöslich als Hydromorphon, daher langsamere und verringerte Absorption.
- Hydromorphon ist Erstlinientherapie. Es wirkt vorwiegend auf die μ -Rezeptoren, weniger auf die δ - und κ -Rezeptoren, wobei gilt:
 - δ -Rezeptoren vermitteln Analgesie, Toleranz, Abhängigkeit;
 - κ -Rezeptoren vermitteln Analgesie, Sedierung, Dysphorie;
 - μ -Rezeptoren vermitteln Analgesie, Atemdepression, Miosis, Euphorie, Toleranz, Abhängigkeit, Bradykardie, Obstipation
- Intrathekales Hydromorphon verursacht weniger Nebenwirkungen als Morphin hinsichtlich Übelkeit, Erbrechen, Juckreiz, Sedierung.

- Hydromorphon ist mehr lipidlöslich, hat weniger Metaboliten als Morphin und daher eine schmalere supraspinale Verteilung, welche die Ursache für die geringen Nebenwirkungen ist.
- Hydromorphon erhält die Stabilität bis 95 %, auch nach vier Monaten der intrathekalen Verabreichung.
- Intrathekal werden 20 % der Morphindosis benötigt.
- Die maximale Konzentration von Hydromorphon beträgt 10 mg/ml und maximal 4 mg pro Tag.

Empfehlungen der PACC (Polyanalgesic Consensus Conference)

Bei Nicht-Tumor-bedingten lokalisierten nozizeptiven oder neuropathischen Schmerzen [19]

- Linie 1A: Ziconotid bzw. Morphin
- Linie 1B: Fentanyl bzw. Fentanyl plus Bupivacain
- Ab Linie 2: Verschiedenen weitere Optionen (Einzelsubstanzen oder Kombinationen)

Bei Nicht-Tumor-bedingten diffusen nozizeptiven oder neuropathischen Schmerzen [19]

- Linie 1A: Morphin bzw. Ziconotid*
- Linie 1B: Hydromorphon bzw. Morphin oder Hydromorphon plus Bupivacain
- Ab Linie 2: Verschiedenen weitere Optionen (Einzelsubstanzen oder Kombinationen)

* Ziconotid sollte bei Patient*innen mit >120 Morphinäquivalenten oder schneller systemischer Dosisescalation die erste Wahl sein, sofern keine Psychose in der Vorgeschichte (absolute Kontraindikation).

Bei Tumorpatient*innen oder anderen terminal erkrankten Patient*innen mit lokalisierten nozizeptiven oder neuropathischen Schmerzen [19]

- Linie 1A: Ziconotid bzw. Morphin
- Linie 1B: Fentanyl bzw. Morphin oder Fentanyl plus Bupivacain
- Ab Linie 2: Verschiedenen weitere Optionen (Einzelsubstanzen oder Kombinationen)

Bei Tumorpatient*innen oder anderen terminal erkrankten Patient*innen mit diffusen nozizeptiven oder neuropathischen Schmerzen [19]

- Linie 1A: Ziconotid bzw. Morphin
- Linie 1B: Hydromorphon bzw. Morphin oder Hydromorphon plus Bupivacain
- Ab Linie 2: Verschiedenen weitere Optionen (Einzelsubstanzen oder Kombinationen)

3.6. Pharmakologische Nebenwirkungen [26]

Unter Morphin

- Verstopfung
- Depression
- Libidostörungen, Blasenentleerungsstörungen
- Schwindel
- Trockener Mund
- Ödeme
- Fatigue, Halluzinationen, Schlaflosigkeit
- u.a.

Unter Ziconotid

- Gangstörungen
- Asthenie
- Ataxie
- Verwirrtheit
- Übelkeit / Verstopfung / Durchfall
- Schwindel
- Fieber
- u.a.

Kontraindikation: Psychose!

3.7. Datenlage

- Nicht-Tumor-Schmerzen: Evidenzlevel II-3, Empfehlungsgrad moderat (Evidenz moderater Qualität) [27]
- Tumor-Schmerzen: Evidenzlevel II-2, Empfehlungsgrad moderat (Evidenz hoher Qualität) [27]

4. EPIDURALE RÜCKENMARKSTIMULATION (SPINAL CORD STIMULATION, SCS)

4.1. Prinzip

Bei der SCS werden über ein oder zwei epidural positionierte Elektroden die schmerzhemmenden Neurone im Hinterhorn aktiviert. In der Substantia gelatinosa des Hinterhorns kommt es durch eine Aktivierung von A-Beta-Fasern (auch als Tastfasern bekannt) zu ei-

ner Blockade der Impulsweiterleitung der nozizeptiven Afferenzen (C-Fasern und A-Delta Fasern). Dadurch wird bei der traditionellen SCS eine die Schmerzempfindung überlagernde Kribbel-Parästhesie hervorgerufen. Die Elektroden werden nach einer positiven perkutanen Stimulationstestphase von wenigen Wochen an einen subkutan implantierten Neurostimulator angeschlossen, wobei wiederaufladbare und nicht wiederaufladbare Systeme verfügbar sind. Das Stimulationsmuster kann über externe Geräte durch die Ärztin bzw. den Arzt oder durch die Patient*innen selbst angepasst werden.

4.2. Effekte einer SCS

Es werden verschiedene Effekte einer SCS diskutiert, die laufend durch neue Erkenntnisse ergänzt werden.

- **Supraspinale Effekte**
 - Aktivierung deszendierender inhibitorischer Interneurone auf Hirnstammebene
 - Basalganglien (periaquäduktales Grau): Aktivierung inhibitorischer deszendierender Systeme, welche die nozizeptive Übertragung durch das Rückenmark inhibieren
 - Aktivierung des limbischen Systems, wodurch eine gewisse Gleichgültigkeit gegenüber dem Schmerz entsteht, Veränderung emotionaler Reaktionen auf Schmerz
 - Senkung der Körpertemperatur um 0,5°C (durch Wirkung auf hypothalamisch-hypophysäre Achse)
 - Aktivierung von hypothalamisch-hypophysären Regelkreisen mit Schmerzreduktion (siehe Hypophysektomie in der Schmerztherapie vor 50 Jahren!)
 - fMRT-Studien: Erhöhung der Aktivität des primären und sekundären sensomotorischen Cortex und der posteriorer Inselrinde [28]
 - Veränderungen der „funktionalen Konnektivität“ zwischen sensorischen und limbischen Bereichen [29]. Durch die SCS und Schmerzreduktion kommt es auch zu einer verbesserten Stimmungslage und Linderung von Depressionen.
 - Erhöhung der Durchblutung des Thalamus, bilaterale parietale Assoziationsbereiche, vorderer cingulärer Kortex und präfrontale Bereiche [30]. Die Erhöhung von Desoxyhämoglobin im fMRT dient als indirekter Parameter für den erhöhten Sauerstoffverbrauch. Desoxyhämoglobin ist im fMRT messbar, da es paramagnetische Eigenschaften aufweist.
- **Kortikale Effekte einer SCS können die negativen affektiven Komponenten von Schmerzen herunterregulieren und Schmerzschwellen modulieren.** Durch Aktivierung der Tastfasern durch die elektrische Stimulation werden die zugehörigen kortikalen Areale aktiviert, was zu einem erhöhten Sauerstoffverbrauch führt, was durch Desoxyhämoglobin im fMRT gemessen werden kann.
- **Effekte auf Rückenmarksebene**
 - Substantia gelatinosa im Hinterhorn des Rückenmarkes: Inhibierung von schmerzleitenden A-Delta und C-Fasern durch Aktivierung der A-Beta Fasern
 - Nozizeptiv Reflexe [31]: Antidrome Impulse senken die neuronale Erregbarkeit nozizeptiver Afferenzen im Hinter-

horn, zeitgleiche orthodrome Stimulation verstärkt diesen Effekt durch die Aktivierung deszendierender inhibitorischer Bahnen – Tractus corticospinalis – aus dem anterioren prätektalen Nukleus und periaquäduktalen Grau (PAG; supraspinale Modulation)

- Veränderungen der sympathischen Reflexe: Kopplungen, die zwischen sympathischen und afferenten Neuronen stattfinden können, Veränderungen der neuroeffektorischen Übertragung auf die vegetativen Effektororgane, die Rolle des Mikromilieus der Nozizeptoren und die Veränderungen des zentralen Signals in den sympathischen Neuronen.
- Reduktion des H-Reflexes und eine Reduktion der somatosensorisch evozierten Potentiale [31, 32]. Beim H-Reflex handelt es sich um einen phasischen Eigenreflex, der durch eine transkutane elektrische Erregung ausgelöst wird. Er zählt zu den spinalen Reflexen. Der H-Reflex ist ein wertvolles Werkzeug zur Bewertung der neurologischen Funktion in verschiedenen Populationen. Je näher der Muskel am Rückenmark liegt, desto kürzer die Latenz des H-Reflexes. Zum Beispiel Soleus H-Reflex: Tracing erscheint auf dem EMG mit einer Latenz von ca. 30 Millisekunden nach der Reizabgabe, beim Vastus medialis H-Reflex erscheint es bereits nach etwa 15 Millisekunden.
- Neurochemische Veränderungen
 - Antagonisten von GABA, Serotonin, Noradrenalin und Dopamin reduzieren jeweils einige Effekte der SCS [33].
 - Unterdrückung der taktilen Allodynie-Freisetzung von GABA im dorsalen Horn.
 - Eine reduzierte Dorsalhornexpression von NMDA-Rezeptor-Subtypen ist assoziiert mit peripherer Sensibilisierung.
 - CB1-Rezeptoren sollen für die Umkehrung der bei SCS beobachteten Hyperalgesie verantwortlich sein [34]. Mechanismus unklar.
- Zentrale Sensibilisierung
- Gliazellen [35]
 - Schmerzen führen zu einem reaktiven Zustand von Mikroglia und/oder Astrozyten, charakterisiert durch veränderte morphologische, molekulare und funktionelle Eigenschaften. Das heißt, chronische Schmerzen treten auf, wenn die Neuro-Glia-Interaktionen aus dem Gleichgewicht geraten sind. Die SCS scheint die Interaktion zwischen Neuronen und Gliazellen zu beeinflussen. Beide Zelltypen spielen eine interaktive Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen.
 - Neuer Forschungsbereich bei chronischen Schmerzen: geschlechtsdimorphe Signalgebung von Gliazellen. Es wurde festgestellt, dass mehrere Faktoren, unter anderem das Geschlecht, die Neuronendegeneration und die Neuroinflammation beeinflussen. Auf dieser Grundlage wurden Alters- und Geschlechtsunterschiede bei DA-Neuronendegeneration und Gliose im nigrostriatalen System von erwachsenen (3 Monate alten) und mittleren (12 Monate alten) männlichen und weiblichen Rhes-Wildtyp- (WT) und KO-Mäusen untersucht. Östrogene dürften eine Rolle spielen. Glia sind elektrisch ansprechende Zellen im Rücken-

mark und sind den Neuronen im Verhältnis 12:1 zahlenmäßig überlegen.

4.3. Entwicklung

Die Rückenmarkstimulation wurde erstmals 1967 von C. Norman Shealy eingesetzt [36]. Mit dieser Neuromodulationstechnik konnte man bei therapierefraktären neuropathischen Schmerzen, bei denen mittels konservativer medikamentöser Therapie keine Schmerzreduktion möglich war, eine Schmerzreduktion um 30–50 %, eine Verbesserung der Funktionalität und Schlafqualität, die Erhaltung der Arbeitsfähigkeit sowie Verbesserung der Lebensqualität und Aufrechterhaltung der sozialen Aktivität und Kontakte erreichen [37].

Aufgrund häufiger Liquorfisteln wurde vom subduralen Implantationsweg auf eine epidurale Implantation gewechselt.

Elektrische Eigenschaften von Nerven sind:

- dickere Nervenfasern sprechen auf niedrigere Stimulationsintensitäten an
- elektrische Stimulation verursacht Aktionspotentiale in beide Richtungen
- Stimulationsintensität ist proportional zur elektrischen Ladung/Impulsbreite / Frequenz
- Information liegt in Form von Aktionspotentialen (Bursts) vor

Daten zur Wirksamkeit der SCS

| Referenz | Anzahl Patienten | gute – ausgezeichnete Wirkung |
|---|------------------|-------------------------------|
| North et al. Neurosurgery 1991 [38] | 50 | 53 % |
| Spiegelmann & Friedmann, Neurosurgery 1991 [39] | 30 | 63 % |
| Kumar et al. J. of Neurosurg 1991 [40] | 121 | 54 % |
| Jacobs et al. J. of Vasc Surg 1990 [41] | 20 | 60 % |

4.4. Indikationen

Für Patient*innen mit konservativ nicht kontrollierbaren, chronischen (hauptsächlich neuropathischen), therapierefraktären Schmerzen nach Ausschluss einer kausalen Therapiemöglichkeit.

Keine oder eine geringe Wirksamkeit findet sich bei:

- einem kompletten Wurzelausriss
- einem kompletten Querschnittssyndrom
- einer postzosterischen Neuropathie (die Gürtelrose kann durch die Stimulation unter Umständen erneut aufflackern). Hier gilt es, die Patient*innen für eine DBS Teststimulation zu evaluieren.

Die konkrete Therapieentscheidung ist für jede*n Patient*in differenziert zu treffen, abhängig von Faktoren wie Alter, Komorbiditäten und allfälliger Multimedikation, der Dringlichkeit eines raschen Therapieerfolgs, Lebensumständen, Beschäftigungssituation (Notwendigkeit regelmäßiger Kontrolltermine) und der zu erwartenden Compliance. In jedem Fall sollte eine Neurostimulation vor einer intrathekalen Analgesie zum Einsatz kommen [42].

4.5. Durchführung

Im Rahmen einer Testphase wird ermittelt, ob der/die Patient*in von der elektrischen Neurostimulation profitieren kann. Dazu werden die Elektroden unter Regionalanästhesie platziert. Die exakte Positionierung der Elektrode muss so erfolgen, dass der/die Patient*in während der nachfolgenden Teststimulation die Parästhesien in jenen Bereichen wahrnimmt, in denen sonst die Schmerzen verspürt werden (Mapping). Ist kein solches Mapping notwendig oder möglich, zum Beispiel bei einer parästhesiefreien Stimulation, kann alternativ eine Platzierung der Elektroden unter Vollnarkose in Betracht gezogen werden. Nach einer Testphase von mindestens sieben Tagen mit einem externen Neurostimulator erfolgt bei entsprechendem Therapieerfolg die Fiximplantation in Allgemeinnarkose.

Die Testphase gilt als erfolgreich, wenn eine Schmerzlinderung von mindestens 50 Prozent erreicht wurde und sich Funktionalität und Schlafqualität verbessern (Tab. 1) [43]. Eine Ausnahme stellen die PAVK und die Angina pectoris dar, da hier das Ausmaß der Schmerzlinderung wenig aussagekräftig ist. Aufgrund der Pathophysiologie dieser Erkrankungen kann es sehr viel länger dauern, bis ein klarer Effekt auf die Schmerzen erkennbar wird. Zur kurzfristigen Bewertung des Effekts können andere Parameter wie zum Beispiel eine Verbesserung des Schlafs oder der Gehstrecke herangezogen werden.

| Teststimulation | Erfolg |
|--|---------------|
| Bei richtiger Indikation | mehr als 70 % |
| Bei Angina pectoris | über 90 % |
| Bei peripheren Durchblutungsstörungen | 79 % |
| Failed Back Surgery | 60 % |
| Komplexes regionales Schmerzsyndrom | 72 % |
| 50 % Schmerzlinderung ist der Goldstandard. 30 % ist klinisch relevant. | |

4.6. Stimulationsmuster

Die bei einer SCS eingesetzten Stimulationsmuster können hinsichtlich der Impulsdauer, Frequenz und Amplitude variiert werden. Neben der traditionellen Stimulation (30 bis 50 Hz), bei welcher ein gleichmäßiger Strom an Impulsen mit einer vordefinierten Amplitude, Frequenz und Impulsdauer appliziert wird, ist auch eine Stimulation in Salven (Bursts) möglich. Bei der Burst-Stimulation setzt sich jede der einzelnen Salven aus einer Serie an hochfrequenten Impulsen mit einer konstanten Amplitude und Impulsdauer zusammen. Als weitere Optionen stehen die Hochfrequenzstimulation (1 bis 10 kHz) sowie die High-Density (HD) Stimulation zur Verfügung, bei welcher Impulse in höherer Frequenz und Impulsdauer, jedoch mit reduzierter Amplitude verwendet werden. Sowohl die Burst- als auch die Hochfrequenz- und HD-Stimulation lösen keine oder nur geringe Parästhesien aus. Weitere Möglichkeiten sind das Konzept der FAST™ (Fast-Acting Sub-perception Therapy) und Contourstimulation sowie der DTM (Differential Target Multiplexed) SCS.

4.7. Mögliche Komplikationen

Gemäß Literatur kommt es bei 30 bis 40 % der Patient*innen nach einer SCS zu einer oder mehreren Komplikationen [44]. Generell ist zwischen System-assoziierten („hardware-related“) und biologischen Komplikationen zu unterscheiden. Die Rate an Komplikationen wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst (Tab. 2).

- System-assoziierte Komplikationen
 - technisches Versagen:
 - Wandern
 - Defekt des Verlängerungskabels und/ oder des Neurostimulators
- Biologische Komplikationen
 - oberflächliche und tiefe Infektionen
 - Hämatome oder Serome über dem implantierten Neurostimulator, Schmerzen über dem Neurostimulator
 - Punktion der Dura und damit einhergehendes postpunktionelles Syndrom mit Kopfschmerzen und neurologischen Ausfällen in Folge von Gewebsschäden (Rückenmarkschäden, Lähmungen)

Tab. 2 Faktoren, welche die Komplikationsrate beeinflussen [44]

| |
|--|
| Lokalisation der Elektrode |
| Epidurale vs. extra-spinale Position der Elektrode |
| Neuheit der Technik |
| Erfahrung des Behandlers/der Behandlerin mit dem Verfahren |
| Eignung der Hardware für die gewählte Methode |
| Meldung von Komplikationen |

4.8. Datenlage

In Studien wurde die durch eine traditionelle SCS erreichte Schmerzlinderung unter anderem bei Patient*innen mit Failed Back Surgery Syndrome (FBSS, jetzt Persistent Spinal Pain Syndrome) untersucht [45]. Die SCS erreichte dabei im Vergleich zu einer Re-Operation eine signifikant bessere Schmerzlinderung, wenn keine kausale Schmerzsache vorhanden und keine neurochirurgische bzw. orthopädische Reoperation indiziert war. Zudem wies die Gruppe mit SCS einen signifikant geringeren Anstieg des Opioidverbrauchs auf. Die SUNBURST-Studie verglich eine Burst-Stimulation mit der traditionellen tonischen Stimulation (50 Hz). Sie zeigte, dass die Burst-Stimulation sicher und besser wirksam ist, als die traditionelle Stimulation [46].

van Buyten et al. publizierten eine der ersten Arbeiten, in denen die Hochfrequenzstimulation (bis zu 10 kHz) untersucht wurde [47]. Bei über 70 % (n = 82) der Patient*innen mit schwer behandelbaren chronischen Rückenschmerzen führte die SCS zu einer signifikanten und anhaltenden Reduktion der Schmerzen. In einer weiteren Arbeit konnte zudem gezeigt werden, dass der Effekt der SCS nicht nur kurzfristig war, sondern über 24 Monate anhielt [48]. Eine multizentrische, retrospektive Studie unter Alltagsbedingungen schloss Patient*innen mit chronischen Schmerzen am Rumpf und/oder in den Beinen und einer sehr hohen medianen Schmerzintensität von 8 bis 9 ein [49]. Eine SCS mit 10 kHz erreichte in diesem Patientengut Ansprechraten (mind. 50-prozentige Schmerz-

Invasive Schmerztherapie

reduktion gegenüber Ausgangswert) von rund 70 bis 85 %. Selbst Patient*innen, die bereits mit einer traditionellen SCS vorbehandelt waren, konnten profitieren.

4.9. Ausblick

Die SCS gehört zu den sich ständig weiterentwickelnden Gebieten.

- BYOD (Bring your own device): Steuerungssoftware für den Neurostimulator kann auf dem eigenen Mobiltelefon des/der Patient*in installiert werden (keine zusätzliche Fernbedienung nötig)
- NeuroSphere™: Verbindungsplattform. Patient*innen müssen dank Onlineverbindung für eine Systemkontrolle (Widerstände kontrollieren) oder System-Umprogrammierung (bei Gewöhnungseffekt und Kontaktausfälle) nicht mehr ins Spital.

5. PERIPHERE NERVENSTIMULATION (PNS)

5.1. Prinzip

Die periphere Nervenstimulation (PNS) ist eine direkte epi- oder perineurale Stimulation eines peripheren Nervens oder extrakraniellen Hirnnervens mit dem Ziel, einen durch diesen Nerven getriggerten chronischen neuropathischen Schmerz zu beeinflussen. Die technischen Voraussetzungen verbessern sich laufend, so werden die verwendeten Elektroden dünner und mobiler und die Generatoren kleiner. Zudem können sie z.T. extrakorporal über Induktionsstrom betrieben werden.

5.2. Effekte einer PNS

- Die PNS wird seit langem als Methode zur orthodromen Stimulation von Tastfasern zur Hemmung der nozizeptiven A δ - und C-Fasern verwendet [50]. Die Aktivierung der A β -Nervenfasern führt zu einer Erregung der entsprechenden Interneurone in der Substantia gelatinosa im Hinterhorn des Rückenmarks, die an der Verarbeitung und Weiterleitung von nozizeptiven Informationen über periphere A δ - und C-Nervenfasern beteiligt sind. Somit führt eine nicht schmerzhaftige Stimulation des peripheren Nervenbereichs zu einer Verringerung der Schmerzsignale.
- Durch PNS kommt es zur Reduzierung der neurogenen Entzündung [51].
- Die PNS führt zu [52]:
 - einer verminderten Erregbarkeit,
 - einer Erhöhung der elektrischen Schwelle,
 - einer vorübergehenden Verlangsamung der Leitungsgeschwindigkeit
 - und einer daraus resultierenden Hemmung von Interneuronen.
 - Dies führt zu einer Unterbrechung der Schmerzsignalübertragung aus dem Gebiet, das von dem stimulierten Nerv innerviert wird.

5.3. Indikation [53]

- Refraktäre periphere Neuropathie (N. medianus, N. ulnaris, N. ischiadicus, N. ilioinguinalis, N. genito-femoralis) [54, 55, 56, 57, 58]
 - Zustand nach traumatischer Nervenläsion
 - Postoperative Nervenläsion
- Amputationsschmerz [59, 60]
- Rückenschmerzen (periphere Nervenfeldstimulation, PNFS): Elektroden werden subkutan in den Schmerzbereich platziert, ohne dass es zu einem direkten Kontakt mit dem peripheren Nerv kommt [61, 62].
- Schmerzen im Iliosakralgelenk (ISG): subkutane PNS [63]
- Kopf- und Gesichtsschmerz (Occipitalis-Nervenstimulation, Ganglion sphenopalatinum-Stimulation, Trigeminierv-Stimulation) [64, 65, 66]
- Schulterschmerz [67, 68]
- Extremitäten-Stimulation über Pl. brachialis [69]

5.4. Durchführung

Es ist eine Vielzahl von vollständig implantierbaren Systemen bekannt, deren wesentliche Bestandteile Impulsgenerator und Stimulationselektrode(n) in den entsprechenden Segmenten des Patienten implantiert sind und telemetrisch von außen programmiert und/oder teilweise wiederaufgeladen werden. Die vom Generator erzeugte Impulsabgabe mit definierter Energie wird über die angeschlossenen Elektrodenkabel auf die distal am Nerv liegenden Stimulationselektroden übertragen.

Neuere Systeme unterscheiden sich von den vollständig implantierten Einheiten dadurch, dass der Impulsgenerator bzw. die Stromversorgung nur in Teilen oder gar nicht implantiert werden. Die Impulsabgabe wird adaptionslos (transkutan) in die vollständig implantierte Stimulationselektrode eingekoppelt. Der Impulsgenerator bzw. der wiederaufladbare Akkumulator wird als externer Schrittmacher mittels Patch/Klebelektrode auf die Haut geklebt. Durch galvanische Kopplung wird Energie auf die mehrpolige, MRT-kompatible Elektrode, die neben dem Nerv im Gewebe liegt, übertragen (ähnlich wie beim kabellosen Aufladen eines Mobiltelefons). Der Stromfluss erfolgt über das Subkutangewebe zu der Elektrode mit seiner integrierten Receiver-Antenne und letztendlich zu den Stimulationselektroden-Kontakten. Diese sogenannte Electric Field Conduction (EFC) erlaubt eine zuverlässige Stimulation, unabhängig von der Tiefenlage der distalen Elektrodenkontakte (durch die Leitfähigkeit des Körperwassers). Der externe Schrittmacher wird über das Patienten-Programmiergerät telemetrisch aktiviert. Die Stimulation erfolgt meist über mehrere Stunden pro Tag, maximal 3 Stunden am Stück. In der Zeit zwischen den Stimulationszyklen kann die Klebelektrode mit integriertem Stimulator entfernt und wieder aufgeladen werden.

Systemkomponenten

- Implantierbare Elektrode:

Die hochflexible, nur 3,5F (< 1,2 mm Aussendurchmesser) dicke Elektrode ist 15 cm lang. Am proximalen Ende befindet sich die integrierte Receiver-Antenne, die Stimulationspole lie-

gen im distalen Bereich. Die dahinter liegenden Anker (Bürstchen im Elektrodenschaft) dienen der Befestigung im Gewebe. Über die Elektrodenpole/-kontakte erfolgt die Stimulation des jeweiligen Nervs.

- Externe Klebeelektrode
Die Klebeelektrode wird über zwei Druckknöpfe mit dem externen Pulsgenerator (EPT) physisch und elektrisch verbunden. Über zwei Gelpads, welche auch das Stimulationssignal vom EPT zur implantierten Elektrode übertragen, wird die Klebeelektrode auf der Haut befestigt. Die StimRouter ist eine Einmalektrode und kann von einem Patienten so lange verwendet werden, wie die Gelpads intakt sind und kleben. Die typische Lebensdauer beträgt 3–5 Tage und ist unter anderem abhängig von der täglichen Nutzungsdauer und der Häufigkeit der temporären Abnahme bzw. Wiederanlage.
- Externer Impulsgenerator
Der externe Impulsgenerator (EPT) wird vom Patienten-Programmer gesteuert und überträgt die E-Feld Stimulation an die Elektrode. Er wird nach der Stimulation abgenommen und bei Bedarf wieder aufgeladen.
- Patienten-Programmiergerät
Über das Patienten-Programmiergerät erfolgt die komplette Steuerung des EPT mittels drahtloser Kommunikation. Vom Arzt festgelegte Patienten spezifische Programme mit unterschiedlichen Impulsformen (symmetrisch, asymmetrisch), Phasendauer, Impulsintensitäten (0–30mA), Impulsfrequenzen (1–200HZ), Behandlungsdauer und anderen Parametern können vom Device-Programmer auf das Patientenprogrammiergerät und den EPT übertragen und abgespeichert werden. Der Patient kann über die Patienten-Fernbedienung das Gerät Ein- und Ausschalten, aus bis zu 8 verschiedenen, durch den Techniker vorprogrammierten Stimulationsprogrammen wählen, die Intensität verändern und an seinen Stimulationsbedarf anpassen.

5.5. Mögliche Komplikationen

Häufigste Komplikation: Elektroden-Dislokation [53]

5.6. Datenlage

- Ein Review mit 5 randomisierten, kontrollierten Studien und 4 Beobachtungsstudien mit hoher und mittlerer Qualität unterstützt den Einsatz der PNS [70].
- Eine Evidenzsynthese auf der Grundlage von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) und Beobachtungsstudien ergab [71]:
 - eine Evidenz der Stufen I und II für PNS bei chronischem Migränekopfschmerz.
 - eine Evidenz der Stufe II bei Clusterkopfschmerz, Schmerzen nach Amputation, chronischen Beckenschmerzen, chronischen Schmerzen im unteren Rückenbereich und Schmerzen der unteren Extremitäten.
 - eine Evidenz der Stufe IV bei peripheren neuropathischen Schmerzen und Schmerzen nach Operationen.

- Für die periphere Feldstimulation gibt es eine Evidenz der Stufe II bei chronischen Kreuzschmerzen und eine Evidenz der Stufe IV bei Kopfschmerzen

6. RÜCKENMARKSNAHE NERVENBLOCKADE

6.1. Prinzip

Rückenmarksnahe Nervenblockaden sind nicht nur als therapeutische Option anzusehen, sondern stellen auch ein ausgeklügeltes Diagnostikum dar. Sie dienen daher auch der Beurteilung der Wertigkeit einer Schmerzproblematik durch eine selektive, BV/CT/US-gestützte Applikation eines Lokalanästhetikums an einen Nerv oder an/in ein Gelenk. Das heißt, wird der Schmerz durch die Anästhesie beseitigt, ist der Schmerzort identifiziert. Der therapeutische Effekt kann durch die gleichzeitige Applikation von Glucokortikoiden verlängert werden.

6.2. Indikation

Die Indikation wird durch eine klinisch orthopädische/neurologische Untersuchung mit manual-medizinischen und strukturierten diagnostischen Untersuchungstechniken und unter Einbeziehung der bildgebenden Diagnostik gestellt (Röntgen/MRT/CT/Szintigrafie/ etc.).

Rückenmarksnahe Blockaden dienen der:

- Diagnostik/Therapie von Schmerzen im Bereich der Iliosakral- und Facettengelenke
- Diagnostik/Therapie von Schmerzen ausgehend von diskoligamentären Strukturen
- Diagnostik/Therapie von Schmerzen ausgehend von den Nervenwurzeln

6.3. Technik

Infiltration Facettengelenke, Iliosakralgelenk (ISG)

- Diagnostik
 - Die selektive diagnostische Facettengelenksblockade am Ramus medialis bzw. am Ramus dorsalis L5/S1 (hier geht kein medialer Ast ab) mit geringsten Mengen eines Lokalanästhetikums (0,5–1ml) bzw. eine diagnostische intra-artikuläre ISG-Blockade besitzen eine hohe Validität und gesicherte Evidenz, sofern sie regelkonform und unter Zuhilfenahme einer Bildgebung (Röntgen, CT) durchgeführt werden [72]. Die Nervenversorgung eines Facettengelenks erfolgt in der Regel bisegmental. Das bedeutet, dass die Versorgung eines Wirbelgelenks aus dem gleichen Segment und dem kranial benachbarten Segment erfolgt. Infolgedessen muss eine diagnostische Blockade oder therapeutische Intervention immer in zwei Segmenten durchgeführt werden. Von einer positiven Blockade spricht man, wenn es zu einer mindestens mehr als 50-prozentigen Schmerzreduktion kommt.

- Therapie
 - Eine intra- oder periartikuläre Steroidinfiltration als therapeutische Intervention zeigt nur eine geringe Evidenz. Eine schmerzreduzierende Wirkung besteht hier nur kurzzeitig [73]. Eine Facettengelenksdenervierung hingegen ist die einzig validierte Behandlungsmethode bei Facettengelenksschmerzen und therapeutische Konsequenz, wenn Facettengelenke durch kontrollierte diagnostische Blockaden entsprechend der Guidelines als Schmerzursache identifiziert wurden. Voraussetzung für eine Denervation sind mindestens zwei vergleichende diagnostische Blockaden mit unterschiedlich langwirkenden Lokalanästhetika und einer mehr als 50-prozentigen Schmerzreduktion für die Wirkdauer des Medikamentes. Die Durchführung erfolgt mittels Fluoroskopie oder Computertomografie. Die Ablation erfolgt am Übergang des Processus articularis superior in den Processus transversus. Eine langstreckige Ablation des Nervens ist notwendig, um eine länger anhaltende Wirkung zu erzielen. Bei der Radiofrequenz-Denervierung ist es daher notwendig die Spitze der Nadelelektrode parallel zum Nerven auszurichten. Zusätzlich sind mehrere Läsionen pro Nerv notwendig. Interessant ist, dass nach aktueller Studienlage die Präzision der Nadelposition unter Durchleuchtung dem CT überlegen ist. Gute Studien mit strengen Einschlusskriterien und korrekter Durchführung der Diagnostik und der interventionellen Therapie nach den aktuellen Guidelines zeigten eine Wirkdauer von 15 Monaten, eine erneute Denervierung nach Nachlassen der Wirkung war in 88 % erfolgsversprechend [74, 75].

Nervenwurzelblockade

Aufgrund nachgewiesener inflammatorischer Prozesse an der Nervenwurzel durch Kompression und Ischämie können Infiltrationen mit Steroiden sehr gut zur Schmerzbehandlung eingesetzt werden. Über einen transforaminalen Zugang kann die jeweilige Nervenwurzel sehr gut erreicht werden. Durch transforaminale epidurale Nervenwurzelblockade können nachweislich operative Eingriffe vermieden werden bzw. die Indikation zu einer Bandscheiben-Operation verbessert werden [76].

Bei mehrsegmentalen und klinisch schwer zuordenbaren Schmerzen eignen sich derartige Blockaden unter Einspritzung geringster Mengen eines Lokalanästhetikums hervorragend für diagnostische Aussagen hinsichtlich der richtigen Etage. Nur für korrekt nach den Guidelines durchgeführte Interventionen existiert eine gute Evidenz [77].

Die Indikation ergibt sich aus einer topischen Anamnese und einem manuell diagnostischen Untersuchungsgang. Die Erkenntnisse werden mit der radiologischen Bildgebung (Röntgen, CT, MRT) in Kontext gebracht. Diesbezüglich sind spezifische Kenntnisse notwendig. Der klassische Zugang ist subpedikulär, bei den meisten RCT-Studien wurde diese Technik benutzt. Sollte durch einen Bandscheibenvorfall die Nervenwurzel nach kranial verdrängt werden, ist ein retroneuraler Zugang günstiger, da Nervenverletzungen vermieden werden. Hier kommt es auch zu einer Ausbreitung des Medikamentes in das darüberliegende Segment. Bei einem infraneu-

ralen Zugang breitet sich das Medikament hingegen in das kaudal anschließende Segment aus.

Die Internationalen Guidelines empfehlen die Durchführung der Interventionen unter Bildwandlerkontrolle (C-Bogen). Im Vergleich zur Durchführung mittels Computertomografie besteht hier eine geringere Strahlenbelastung, die Handhabung ist einfacher, ökonomischer und in der Regel schneller verfügbar. In mehreren Studien konnte zudem auch eine präzisere Nadellage gezeigt werden. Es besteht außerdem die Möglichkeit einer dynamischen Untersuchung durch Einspritzen von Kontrastmittel unter Videofunktion. Eine intravasale Nadellage kann dadurch verhindert werden, so sinkt einerseits die Komplikationsrate, andererseits werden in der Diagnostik falsch negative Ergebnisse verhindert. Obwohl Interventionen im CT im deutschsprachigen Raum sehr verbreitet sind, existiert – im Gegensatz zu Injektionen unter Durchleuchtung – zu CT-gesteuerten Interventionen kaum Literatur und somit keine Evidenz.

6.4. Medikamente

In der Regel wird eine Mischung aus einem Lokalanästhetikum und einem Glukokortikoid appliziert. Rein rechtlich gesehen handelt es sich bei dieser Mischung jedoch um eine „zulassungsüberschreitende“ Therapiemaßnahme und somit um einen Off-Label-Use. Die Patient*innen sind daher diesbezüglich vollumfänglich aufzuklären.

Aufgrund vieler, teilweise schwerwiegender Komplikationen besteht die Empfehlung, auf den Einsatz von kristallinen Kortikoiden zu verzichten. Stattdessen sollten bei rückenmarksnahen Blockaden wie Nervenwurzelblockaden, aber auch bei Epiduralblockaden, ausschließlich wässrige Glukokortikoide eingesetzt werden.

7. PERIPHERE NERVENBLOCKADE

7.1. Stellenwert

Periphere Nervenblockaden können diagnostisch und therapeutisch eingesetzt werden und stellen ein wirksames Instrument in einem multimodalen Schmerzversorgungskonzept dar (intraoperativ, postoperativ und bei chronischen therapierefraktären Schmerzen).

7.2. Auswahl peripherer Nervenblockaden und ihrer Einsatzgebiete

Obere Extremitäten

- Interskalenärer Block
 - Der kontinuierliche interskalenäre Block für Operation an der Rotatoren-Manschette reduziert das Schmerzniveau bis zum 7. postoperativen Tag im Vergleich zur Einzelinjektion oder Allgemeinanästhesie (Salviz 2013, Evidenzgrad A) [78]
 - Zusätzlich kann eine frühere Entlassungsfähigkeit und gesteigerte Patientenzufriedenheit damit erreicht werden (Ilfeld 2006, Evidenzgrad A) [79]

- Neuroaxiale oder kontralaterale Ausbreitung des Lokalanästhetikums sind bekannte Komplikationen eines interskalären Blocks
- Die Lähmung des N. phrenicus ist die häufigste Nebenwirkung eines interskalären Blocks
- Suprascapulärer Block
 - Die Anlage eines suprascapulären Blocks für Schulteroperationen geht ohne Risiko einer Lähmung des N. phrenicus einher (Jeske 2011, Evidenzgrad A) [80]
 - Schmerztherapie bei Schulterschmerzen
- Supraklavikulärer Block
 - Für die distalen zwei Drittel der oberen Extremität
- Infraklavikulärer Block
 - Für Chirurgie am Unterarm, Handgelenk, Hand und Finger
- Axillärer Block
 - Kontinuierliche axilläre Katheter-Analgesie ist bei handchirurgischen Eingriffen der Einzelinjektionstechnik nicht überlegen (Salonen 2000 Evidenzgrad A) [81]
- Intercostobrachialer Block
 - In Kombination mit Plexus brachialis Block für komplette Analgesie des medialen Oberarms (für Chirurgie und Touriquet)
- Handgelenksblock
 - N. ulnaris, medianus, radialis auf Höhe des Handgelenks geblockt
 - Bei inkomplettem Plexus brachialis Block
- Block der Nervi digitales
 - Regionale Anästhesie einzelner Finger

Untere Extremitäten

- Plexus lumbalis Block
 - Der kontinuierliche Block des Plexus lumbalis geht mit einem höheren Sturzrisiko einher verglichen mit der Einzelinjektionstechnik oder keiner Blockade (Johnson 2013) [82]
 - Der kontinuierliche hintere lumbale Plexus Block zeigt im Vergleich zum kontinuierlichen FNB keine Unterschiede in der postoperativen Schmerzstärke, jedoch weniger motorische Beeinträchtigung (Ilfeld 2011 Evidenzgrad A) [83]
- N. femoralis Block (FNB)
 - Im Vergleich zur IV PCA alleine zeigt der FNB bei totalem Kniegelenksersatz eine verbesserte Schmerzreduktion in Bewegung, reduzierten Morphinverbrauch und weniger Übelkeit (Paul 2010, Evidenzgrad A) [84]
 - Im Vergleich zur periartikulären Infiltration von Lokalanästhetika zeigt der kontinuierliche FNB bei totalem Kniegelenksersatz reduzierten Opioid-Bedarf und verbesserte Funktionalität (Carli 2010, Evidenzgrad A) [85]
- Fascia iliaca Block (N. cut. fem. lat)
 - Der kontinuierliche Fascia iliaca Block erzeugt in den ersten 48 Stunden nach einem totalen Kniegelenksersatz ähnliche Analgesie-Qualitäten wie der kontinuierliche FNB (Brisbane 2010, Evidenzgrad A) [86]
- N. obturatorius Block
 - Anästhesie des medialen distalen Oberschenkels
 - In Kombination mit Block des N. femoralis, N.cut.fem.lat. und Ischiadicus für distalen Oberschenkel und Unterschenkel
- N. ischiadicus Block
 - Operation Knie, Unterschenkel, Fuß
 - Regionale Sympathikolyse, Schmerztherapie
- Popliteal Block
 - Die kontinuierliche Analgesie über einen popliteal liegenden Katheter am N. ischiadicus zeigt eine bessere Schmerzreduktion als die alleinige Opioid-Gabe nach Operationen an der unteren Extremität (Ilfeld 2002, Evidenzgrad B) [87] und am Fuß (White 2003, Evidenzgrad B) [88]
- Adduktoren-Kanal Block
 - Der N. saphenus und Äste des N. obturatorius verlaufen gemeinsam im Adduktoren-Kanal
 - Der Block an beide Nerven wirkt analgetisch bei Knieoperationen
 - Im Hinblick auf die geringer ausgebildete motorische Schwäche des M. quadriceps kann der Adduktoren-Kanal Block als eine Alternative zum FNB gewertet werden (Jaeger 2013, Evidenzgrad A) [89]
 - Der Adduktoren-Kanal Block zeigt eine mit dem FNB vergleichbare Analgesiequalität in den ersten 8 Stunden nach totalem Kniegelenksersatz (Kim 2014, Evidenzgrad A) [90]

Periphere Blockaden

- Plexus cervicalis Block
 - Oberflächliche Eingriffe im Bereich Nacken, Hals und der supraklavikulären Region, Karotisendarterektomie
 - Oberflächliche und tiefe Blockadetechnik
- Block der Intercostalnnerven
 - Schmerztherapie des ipsilateralen Hemithorax
 - Ein intercostaler Block in mehreren Etagen verbessert die Analgesie-Qualität im Vergleich zur alleinigen systemischen Opioid-Analgesie, vor allem während des 1. postoperativen Tages (Detterbeck 2005, Evidenzgrad A) [91]
 - Durch Platzierung eines Katheters in den interpleuralen Spalt im Zwischenrippenbereich (paravertebral oder lateral davon) kann eine kontinuierliche Lokalanästhetika-Analgesie erzielt werden. Bei einer posteriolateralen Thorakotomie ist dieses Verfahren einer thorakalen Epidural-Analgesie jedoch unterlegen (Debrececi 2003, Evidenzgrad A) [92]
- Thorakaler paravertebraler Block
 - Alle Formen einer PVB (Einzel-Injektion, Mehretagen-Injektion und kontinuierliche Applikation mittels Katheters) sind hinsichtlich der Analgesie-Qualität in den 48 Stunden nach einer Brustoperation einer systemischen Analgesie überlegen. Zusätzlich ist die Inzidenz an PONV reduziert (Schnabel 2010, Evidenzgrad A) [93]
 - Bei einer Thorakotomie ist die kontinuierliche thorakale PVB verglichen mit einer thorakalen Epiduralanalgesie gleich effizient in der Schmerzreduktion, hat aber ein besseres Nebenwirkungsprofil hinsichtlich Harnretention, Hypotension, Übelkeit und Erbrechen (Davies 2006, Evidenzgrad A) [94]
- Block auf Ebene des Transversus abdominis (TAP)
 - Postoperative Schmerztherapie bei bauchchirurgischen und geburtshilflichen Eingriffen

Invasive Schmerztherapie

- Bei laparoskopischen Bauchoperationen reduzieren TAP-Blöcke den Ruheschmerz in den ersten 4 Stunden im Vergleich zu Kontrollgruppen (De Oliveira 2014, Evidenzgrad A) [95]
- Der TAP Block bringt keinen Vorteil bei
- Gynäkologischer Krebschirurgie im Vergleich mit systemischer Analgesie (Griffiths 2010, Evidenzgrad A) [96]
- Inguinaler Hernien-Verschluss im Vergleich mit Lokalanästhetika-Infiltration (Petersen 2013, Evidenzgrad A) [97]
- Rektusscheiden-Block
 - Bauchwand von Proc. xyphoideus bis Symphyse
 - Auch bilateral möglich
 - Postoperative Schmerztherapie nach Nabelhernienoperation, mediane Laparotomie
- N. ilioinguinalis und N. iliohypogastricus Block
 - Inguinalhernien-OP, Orchidopexie
- Block auf Ebene der Fascia transversalis
 - Hintere Version des Ilioinguinal- und Iliohypogastricus Block, z.B. für Knochenmarkspunktion am Beckenkamm
- Quadratus lumborum Block
 - Laparotomie in Kombination mit Allgemeinnarkose, Eingriffe an Bauchwand, Sectio, Hüftchirurgie
- Pudendus Block
 - Pudendusneuralgie, Schmerzen Perineum, Geburt

Sympathikusblocks

- Blockade des Ganglion sphenopalatinum
 - Hauptindikationen der GSP-Blockade sind Kopf- und Gesichtsschmerzen (z. B. Herpes-zoster- Neuralgien, Cluster-, Spannungskopfschmerzen und Migräne)
 - Auch bei myofaszialen Schmerzen im Bereich des Nackens und der Schultern
- Blockade des Ganglion cervicale superius
 - Kopf- und Gesichtsschmerzen (z. B. Zoster- und Trigeminusneuralgien)
- Stellatumblockade
 - Bei Schmerzen im Bereich des Kopfes, der Schultern, des Nackens, CRPS, Angina pectoris und Tinnitus
- Thorakale Grenzstrangblockade
 - Indikationen der thorakalen Grenzstrangblockade sind insbesondere neuropathische und sympathisch vermittelte Schmerzen im Bereich der thorakalen Segmente
- Lumbale Grenzstrangblockade
 - CRPS, sympathisch vermittelte Schmerzen, Durchblutungsstörungen der unteren Extremitäten, Zosterneuralgien
- Zöliakusblockade
 - Schmerzen im Rahmen eines Pankreaskarzinoms bzw. durch Karzinome des oberen Gastrointestinaltrakts

7.3. Kontraindikationen

- Allergie gegen das verwendete Lokalanästhetikum
- Infektionen im Bereich der Einstichstelle
- Systemische Infektion/Sepsis (Ausnahme: „Single-Shot“-Blockaden)

- Manifeste Gerinnungsstörung bei Blockaden im Kopf-, Hals- und Rumpfbereich
- Ablehnung durch den/die Patient*in
- Relativ: Vorbestehende neurologische Defizite (Dokumentation)

7.4. Technik

- Einzelinjektion
- Kontinuierliche Periphere Nervenblockade (CPNB)
 - Mittels eines Katheters, der dem Nerven bzw. Plexus anliegt
 - Vor allem in den ersten 48 Stunden nach einer Operation hat die CPNB im Vergleich zur Einzelinjektion Vorteile: [98]
 - Bessere Schmerzkontrolle
 - Reduzierter Opioid-Bedarf
 - Reduzierte Übelkeit
 - Gesteigerte Patientenzufriedenheit

7.5. Mögliche Komplikationen

- Inkomplette Blockaden
- Systemische Lokalanästhetika-Intoxikation
- Nervenschaden
- Gefäßpunktion
- Intravasale Lokalanästhetika-Injektion
- Hämatome
- Infektionen (< 1 % schwerwiegend)
- Dislokation
- Katheterabriss, Schlingenbildung
- usw.

Regionalanästhesiologische Verfahren werden häufig angewandt und sind bei Beachtung von entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen als sicher einzuschätzen [99]. Mögliche Komplikationen während derartiger Verfahren können jedoch schwerwiegend sein und erfordern sofortige Maßnahmen (Evidenzgrad D) [100]. Signifikanter Blutverlust und das Auftreten von Hämatomen scheinen diesbezüglich die Hauptrisiken zu sein, seltener neurologische Defizite [101]. Die Inzidenz an blockbedingten Nervenschäden variiert zwischen 0,3–0,4 Fällen pro 1000 Interventionen (Evidenzgrad D) [102]. Die Verwendung des Ultraschalls in der Regionalanästhesie scheint dazu beizutragen, dass die Inzidenz von systemischen Lokalanästhetika-Intoxikationen nach peripheren Nervenblockaden abnimmt (Evidenzgrad D) [99].

8. Literatur

1. Tarsy D, Vitek JL, Lozano AM, eds. *Surgical treatment of Parkinson's Disease and other movement disorders*. Totowa, NJ: Humana Press; 2003.
2. Heath RG, Mickle WA. Evaluation of seven years' experience with depth electrodes in human patients. In: O'Doherty, editors. *Electrical stimulation studies on the unanesthetized brain*. New York: Hoerber; 1960. p. 214–47.
3. Olds J, Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of the septal area and other regions of the rat brain. *J Comp Physiol Psychol* 1954;47:419–27.
4. Reynolds DV. Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science* 1969;164:444–5.
5. Hosobuchi Y et al. Pain Relief by Electrical Stimulation of the Central Gray Matter in Humans and Its Reversal by Naloxone. *Science* 1977;197:183-186.
6. Deuschl G et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006;355:896-908
7. Kupsch A et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med* 2006;355:1978-90
8. Cruccu G et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neuro* 2007;14:952-70.
9. Hamani C et al. Deep brain stimulation for chronic neuropathic pain: Long-term outcome and the incidence of insertional effect. *Pain* 2006;125:188-196.
10. Eisner W, Bajaj S. Neurosurgical Treatment of Neuropathic Facial Pain Syndromes. *Journal of Neurology, Psychiatry and Brain Research* 2021; Issue 1
11. Eisner W, Quirbach S. Complications and Facial Pain in Cranio-Maxillofacial and Oral Surgery. In: Gassner R. *Complications in Cranio-Maxillofacial and Oral Surgery*. Springer International Publishing, July 2020. DOI 10.1007/978-3-030-40150-4
12. Steude U. Radiofrequency Electrical Stimulation of the Gasserian Ganglion in Patients with Atypical Trigeminal Pain. *Methods of Percutaneous Temporary Teststimulation and Permanent Implantation of Stimulation Devices*, 1984. In: Gybels, J., Hitchcock, E.R., Ostertag, C., Rossi, G.F., Siegfried, J., Szikla, G. (eds) *Advances in Stereotactic and Functional Neurosurgery 6*. Acta Neurochirurgica vol 33. Springer, Vienna. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-8726-5_74.
13. Steude U, Mehrkens JH. Chronic electrostimulation of the trigeminal ganglion in trigeminal neuropathy: current state and future prospects. *Acta Neurochir Suppl* 2007;97(Pt 2):91-7.
14. Slotty PJ et al. Long-term follow-up of motor cortex stimulation for neuropathic pain in 23 patients. *Stereotact Funct Neurosurg* 2015;93:199-205
15. Deer TR et al. Consensus Guidelines for the Selection and Implantation of Patients With Noncancer Pain for Intrathecal Drug Delivery. *Pain Physician* 2010;13:E175-E213.
16. Wang JK et al. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 1979; 50:149-151.
17. Onofrio BM et al. Continuous low-dose intrathecal morphine administration in the treatment of chronic pain of malignant origin. *Mayo Clin Proc* 1981;56:516–520.
18. Cohen-Pfeffer J et al. Intracerebroventricular Delivery as a Safe, Long-Term Route of Drug Administration. *Pediatr Neurol* 2017;67:23-35.
19. Deer TR et al. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations on Intrathecal Drug Infusion Systems Best Practices and Guidelines. *Neuromodulation* 2017;20:96-132.
20. Deer TR et al. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations for Trialing of Intrathecal Drug Delivery Infusion Therapy. *Neuromodulation* 2017;20:133-154
21. Matis G et al. Intrathecal pain management with ziconotide: Time for consensus. *Brain and Behavior* 2021;11
22. Rauck RL et al: A randomized, double-blind, placebocontrolled study of intrathecal ziconotide in adults with severe chronic pain. *J Pain Symptom Manage* 2006; 31: 393-406
23. Erdine S, De Andrés J. *Drug Delivery Systems; Pain Practice* 2006; 6:51-57.
24. Thompson JC: Treatment challenges and complications with ziconotide monotherapy in established pump patients. *Pain Physician*; 2006; 9(2):147-52
25. Prommer EE. Ziconotide: can we use it in palliative care? *Am J Hosp Palliat Care* 2005;22:369-374.
26. Rauck RL et al. Intrathecal Ziconotide for Neuropathic Pain: A Review. *Pain Practice* 2009;9:327-337
27. Hayek SM et al. Intrathecal Therapy for Cancer and Non-Cancer Pain. *Pain Physician* 2011;14:219-248.
28. Stancák A et al. Functional magnetic resonance imaging of cerebral activation during spinal cord stimulation in failed back surgery syndrome patients. *Eur J Pain* 2008;12:137-48.
29. Deogaonkar M et al. Spinal Cord Stimulation (SCS) and Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI): Modulation of Cortical Connectivity With Therapeutic SCS. *Neuromodulation* 2016;19:142-53.
30. Kishima H et al. Modulation of neuronal activity after spinal cord stimulation for neuropathic pain; H(2)150 PET study. *Neuroimage* 2010;49:2564-9.
31. de Andrade DC et al. Neurophysiological assessment of spinal cord stimulation in failed back surgery syndrome. *Pain* 2010;150:485-491.
32. Wolter T et al. Spinal cord stimulation inhibits cortical somatosensory evoked potentials significantly stronger than transcutaneous electrical nerve stimulation. *Pain Physician* 2013;16:405-14.
33. Barchini J et al. Spinal segmental and supraspinal mechanisms underlying the pain-relieving effects of spinal cord stimulation: an experimental study in a rat model of neuropathy. *Neuroscience* 2012;215:196-208,
34. Sun L et al. Endocannabinoid activation of CB 1 receptors contributes to long-lasting reversal of neuropathic pain by repetitive spinal cord stimulation. *Eur J Pain* 2017;21:804-814
35. Donnelly RC et al. Central Nervous System Targets: Glial Cell Mechanisms in Chronic Pain. *Neurotherapeutics* 2020;17:846–860
36. Shealy CN et al. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesth Analg* 1967;46:489–91.
37. Schlurert T. et al. Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen, S2k-Leitlinie, 2019, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien
38. North RB et al. Failed back surgery syndrome: 5-year follow-up after spinal cord stimulator implantation. *Neurosurgery* 1991;28:692-9.
39. Spiegelmann R, Friedman WA. Spinal cord stimulation: a contemporary series. *Neurosurgery*. 1991;28:65-70.
40. Kumar K et al. Treatment of chronic pain by epidural spinal cord stimulation: a 10-year experience. *J Neurosurg*. 1991;75:402-7.
41. Jacobs MJ et al. Foot salvage and improvement of microvascular blood flow as a result of epidural spinal cord electrical stimulation. *J Vasc Surg* 1990;12:354-60.
42. Thomson S et al. Appropriate referral and selection of patients with chronic pain for spinal cord stimulation: European consensus recommendations and e-health tool. *Eur J Pain* 2020;24:1169-1181.
43. Kumar K et al. Epidural spinal cord stimulation for treatment of chronic pain-some predictors of success. A 15-year experience. *Surg Neurol* 1998;50:110–20.
44. Eldabe SS et al. Complications of Spinal Cord Stimulation and Peripheral Nerve Stimulation Techniques: A Review of the Literature. *Pain Medicine* 2016;17:325–336.
45. North RB et al. Spinal Cord Stimulation Versus Repeated Lumbosacral Spine Surgery for Chronic Pain: A Randomized, Controlled Trial. *Neurosurgery* 2005;56:98-106.
46. Deer T et al. Success Using Neuromodulation With BURST (SUNBURST) Study: Results From a Prospective, Randomized Controlled Trial Using a Novel Burst Waveform. *Neuromodulation* 2018;21:56-66.
47. van Buyten JP et al. High-frequency Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Chronic Back Pain Patients: Results of a Prospective Multicenter European Clinical Study. *Neuromodulation* 2013;16:59-65.
48. Al-Kaisy A et al. Sustained Effectiveness of 10 kHz High-Frequency Spinal Cord Stimulation for Patients with Chronic, Low Back Pain: 24-Month Results of a Prospective Multicenter Study. *Pain Med* 2014;15:347-54.
49. Strauss T et al. A multicenter real-world review of 10 kHz SCS outcomes for treatment of chronic trunk and/or limb pain. *Ann Clin Transl Neurol* 2019;6:496–507.
50. Papuc E. The role of neurostimulation in the treatment of neuropathic pain. *Ann Agric Environ Med* 2013;1:14–7.
51. Slavin KV. Peripheral nerve stimulation for neuropathic pain. *Neurotherapeutics* 2008;5:100–6.
52. Goroszeniuk T, Pang D. Peripheral neuromodulation: a review. *Curr Pain Headache Rep*. 2014;18:412.
53. Chakravarthy K et al. Review of Recent Advances in Peripheral Nerve Stimulation (PNS). *Curr Pain Headache Rep*. 2016;20:60.

54. Shetty A et al. Median nerve stimulation in forearm for treatment of neuropathic pain post reimplantation of fingers: a case report. *Pain Pract* 2012;12(1 Supp):92.
55. Kothari S, Goroszeniuk T. Percutaneous permanent electrode implantation to ulnar nerves for upper extremity chronic pain: 6 year follow up. *Reg Anesth Pain Med* 2006;31(5 Supp):16.
56. Siddalingaiah V et al. Permanent percutaneous sciatic nerve stimulation for treatment of severe neuropathic pain. [Abstract PH 367] Presented at the Proceedings of the 13th World Congress on Pain, Montreal, Canada, 29 August–2 September 2010.
57. Stinson LW et al. Peripheral subcutaneous neurostimulation for control of intractable postoperative inguinal pain: a case report series. *Neuromodulation* 2001;4:99-104
58. Bouche B et al. Facilitation of diagnostic and percutaneous trial lead placement with ultrasound guidance for peripheral nerve stimulation ilioinguinal neuralgia. Abstracts from the 10th World Congress of the International Neuromodulation Society. *Neuromodulation*. 2011;14:563
59. Gilmore CA et al. Percutaneous 60-day peripheral nerve stimulation implant provides sustained relief of chronic pain following amputation: 12-month follow-up of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Reg Anesth Pain Med* 2020;45:44–51.
60. Rauck RL et al. Treatment of post-amputation pain with peripheral nerve stimulation. *Neuromodulation* 2014;17:188-97
61. Kloimstein H et al. Peripheral nerve field stimulation (PNFS) in chronic low back pain: a prospective multicenter study. *Neuromodulation* 2014;17:180–7.
62. Verrills P, Russo M. Peripheral Nerve Stimulation for Back Pain. *Prog Neurol Surg* 2015;29:127–138.
63. Guentchev M et al. Technical note: Treatment of sacroiliac joint pain with peripheral nerve stimulation. *Neuromodulation* 2015;18:392–6.
64. Dodick DW et al. Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: long-term results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. *Cephalalgia*. 2015;35:344–58.
65. Shaparin N et al. Peripheral neuromodulation for the treatment of refractory trigeminal neuralgia. *Pain Res Manag* 2015;20: 63–6.
66. Lee PB et al. Peripheral nerve stimulation for the treatment of chronic intractable headaches: long-term efficacy and safety study. *Pain Physician* 2015 18:505–16
67. Wilson RD et al. Percutaneous peripheral nerve stimulation for chronic pain in sub-acromial impingement syndrome: a case series. *Neuromodulation* 2014;17:771–6.
68. Wilson RD et al. Peripheral nerve stimulation compared with usual care for pain relief of hemiplegic shoulder pain: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2014;93:17–28.
69. Stevanato G et al. Chronic post-traumatic neuropathic pain of brachial plexus and upper limb: a new technique of peripheral nerve stimulation. *Neurosurg Rev*. 2014;37:473–9.
70. Helm S et al. Peripheral Nerve Stimulation for Chronic Pain: A Systematic Review of Effectiveness and Safety. *Pain Ther*. 2021;10:985-1002.
71. Xu J et al. Peripheral Nerve Stimulation in Pain Management: A Systematic Review. *Pain Physician*. 2021;24:E131-E152.
72. Engel A et al. A philosophical foundation for diagnostic blocks, with criteria for their validation. *PainMed* 2014;15:998–1006
73. Bodgduk N, Stojanovic M. Progress in Evidence-Based Interventional Pain Medicine: Highlights from the Spine Section of Pain Medicine. *Pain Med* 2019;20:1272–1274
74. MacVicar J et al. Lumbar medial branch radiofrequency neurotomy in New Zealand. *Pain Med*. 2013;14(5):639-45.
75. Smuck M et al. Success of initial and repeated medial branch neurotomy for zygapophysial joint pain: a systematic review. *PM&R*. 2012;4(9):686-92.
76. Riew KD et al: Nerve root blocks in the treatment of lumbar radicular pain. A minimum five-year follow-up. *J Bone Joint Surg* 2006;88:1722–5
77. Bogduk N (ed.): Practice Guidelines for Spinal Diagnostic and Treatment Procedures, 2nd ed. 2013. International Spine Intervention Society, San Francisco
78. Salviz EA et al. Continuous Interscalene Block in Patients Having Outpatient Rotator Cuff Repair Surgery. A Prospective Randomized Trial. *Anesthesia & Analgesia* 2013;117:1485-1492.
79. Ilfeld BM et al. Ambulatory Continuous Interscalene Nerve Blocks Decrease the Time to Discharge Readiness after Total Shoulder Arthroplasty: A Randomized, Triple-masked, Placebo-controlled Study. *Anesthesiology* 2006;105: 999–1007.
80. Jenke HC et al. A Randomized Study of the Effectiveness of Suprascapular Nerve Block in Patient Satisfaction and Outcome After Arthroscopic Subacromial Decompression. *Arthroscopy* 2011;27:1323-28.
81. Salonen MHA et al. Evaluation of Efficacy and Plasma Concentrations of Ropivacaine in Continuous Axillary Brachial Plexus Block: High Dose for Surgical Anesthesia and Low Dose for Postoperative Analgesia. *Reg Anesth Pain Med* 2002;25:47-51.
82. Johnson RL et al. Falls and major orthopaedic surgery with peripheral nerve blockade: a systematic review and meta-analysis. *BJA* 2013;110: 518–528,
83. Ilfeld BM et al. Continuous Femoral Versus Posterior Lumbar Plexus Nerve Blocks for Analgesia After Hip Arthroplasty. A Randomized, Controlled Study. *Anesthesia & Analgesia* 2011;113:897-903
84. Paul JE et al. Femoral Nerve Block Improves Analgesia Outcomes after Total Knee Arthroplasty: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesthesiology* 2010; 113:1144–1162
85. Carli F et al. Analgesia and functional outcome after total knee arthroplasty: peritarticular infiltration vs continuous femoral nerve block. *BJA* 2010;105:185–195,
86. Brisbane Orthopaedic & Sports Medicine Centre Writing Committee. Femoral Nerve Block vs Fascia Iliaca Block for Total Knee Arthroplasty Postoperative Pain Control: A Prospective, Randomized Controlled Trial. *J Arthroplasty* 2010;25: 1246-49.
87. Ilfeld BM et al. Continuous Popliteal Sciatic Nerve Block for Postoperative Pain Control at Home: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study. *Anesthesiology* 2002;97:959–965
88. White PF et al. The Use of a Continuous Popliteal Sciatic Nerve Block After Surgery Involving the Foot and Ankle: Does It Improve the Quality of Recovery? *Anesthesia & Analgesia* 2003;97:1303-1309.
89. Jaeger P et al. Adductor Canal Block versus Femoral Nerve Block and Quadriceps Strength: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Crossover Study in Healthy Volunteers. *Anesthesiology* 2013;118:409–415.
90. Kim DH et al. Adductor Canal Block versus Femoral Nerve Block for Total Knee Arthroplasty: A Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Anesthesiology* 2014; 120:540–550
91. Deterbeck FC et al. Efficacy of Methods of Intercostal Nerve Blockade for Pain Relief After Thoracotomy. *Ann Thoracic Surg* 2005;80:1550-1559
92. Debreceni G et al. Continuous epidural or intercostal analgesia following thoracotomy: a prospective randomized double-blind clinical trial. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2003;47:1091-1095.
93. Schnabel A et al. Efficacy and safety of paravertebral blocks in breast surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BJA* 2010;105:842–852,
94. Davies RG et al. A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy—a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BJA* 2006;96:418–426
95. De Oliveira GS Jr. Transversus Abdominis Plane Block to Ameliorate Postoperative Pain Outcomes After Laparoscopic Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesthesia & Analgesia* 2014;118:454-463
96. Griffiths J et al. Abdominis Plane Block Does Not Provide Additional Benefit to Multimodal Analgesia in Gynecological Cancer Surgery. *Anesthesia & Analgesia* 2010;111:797-801
97. Petersen PL et al. The effect of transversus abdominis plane block or local anaesthetic infiltration in inguinal hernia repair: A randomised clinical trial. *Eur J Anaesthesiology* 2013;30:415-421.
98. Bingham AE et al. Continuous peripheral nerve block compared with single-injection peripheral nerve block: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reg Anesth Pain Med* 2012;37:583–94.
99. Barrington MJ, Kluger R. Ultrasound guidance reduces the risk of local anesthetic systemic toxicity following peripheral nerve blockade. *Reg Anesth Pain Med* 2013;38:289-99.
100. Lee LA et al. Complications associated with peripheral nerve blocks: lessons from the ASA Closed Claims Project. *Int Anesthesiol Clin*. Summer 2011;49(3):56-67
101. Horlocker TT. Neuraxial blockade in patients with spinal stenosis: between a rock and a hard place. *Anesth Analg*. 2010;110:13-5.
102. Orebaugh S. Some thoughts on the importance of volume in peripheral nerve blockade. *Reg Anesth Pain Med* 2021;46:550-551

