

Stellenwert der Rückenmarkstimulation bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie

Autoren

Dan Ziegler^{*1}, Thorsten Luecke^{*2}, Rezvan Ahmadi³, Jaroslaw Maciaczyk⁴,
Erhard Siegel⁵, Claudia Sommer⁶, Dirk Rasche⁷

* in gemeinsamer Erstautorenschaft

Institute:

1. Institut für Klinische Diabetologie, Deutsches Diabetes-Zentrum, Leibniz-Zentrum für Diabetesforschung an der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Deutschland.
2. Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, Verbundkrankenhaus Linz-Remhagen, Linz am Rhein, Deutschland
3. Klinik für Neurochirurgie, Medizinische Fakultät Heidelberg, Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland
4. Sektion Stereotaktische und Funktionelle Neurochirurgie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland.
5. Abteilung für Gastroenterologie, Diabetologie, Endokrinologie & Ernährungsmedizin, St. Josefskrankenhaus Heidelberg, Heidelberg, Deutschland.
6. Abteilung für Neurologie, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland.
7. Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck, Deutschland.

Korrespondierender Autor: Dan Ziegler

Inhaltsverzeichnis

Abstract	3
Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
1 Einleitung	9
2 Klinik und Diagnostik	9
2.1 Definition und Epidemiologie.....	9
2.2 Pathophysiologie.....	10
2.3 Klinische Bilder	11
2.4 Screening.....	12
2.5 Diagnostik	14
2.6 Differentialdiagnose	15
3 Therapie	16
3.1 Allgemeine Therapieprinzipen.....	16
3.2 Kausale Therapie.....	17
3.3 Pathogenetisch begründete Therapie	18
3.4 Symptomatische Schmerztherapie.....	19
3.4.1 Systematische Reviews	20
3.4.2 Leitlinienempfehlungen	21
3.4.3 Analgetische Kombinationstherapie	24
3.4.4 Nicht-pharmakologische Therapie.....	26
4 Definition therapierefraktärer Schmerz bei schmerzhafter DSPN	27
4.1 Entwicklung von chronischem Schmerzen.....	27
4.2 Wann ist ein chronischer neuropathischer Schmerz therapierefraktär?	27
4.3 Kognitiv-affektive und soziale Einflüsse	29
4.4 Neurobiologischer Faktoren der Therapierefraktärität / maladaptive Netzwerke	29
4.5 Therapierefraktärität bei schmerzhafter DSPN	30
5 Therapie der schmerzhaften DSPN mittels epiduraler Rückenmarkstimulation	32
5.1 Einleitung, Historie und Literaturübersicht.....	32
5.2 Indikationsstellung und präoperative Vorbereitung	33
5.3 SCS-Operationsablauf und Testung der Therapie	35
5.4 SCS-Testphase, Impulsgeberimplantation und Follow-up	36
5.5 Evidenz	39
5.6 Fazit	42
5.7 Empfehlung.....	42
6 Interessenskonflikte	43
7 Danksagung	43
8 Literaturverzeichnis	44

Abstract

Hintergrund: Die Prävalenz der diabetischen sensomotorischen Polyneuropathie (DSPN) liegt bei ca. 30% der Patienten mit Diabetes, während bis zur Hälfte von denen mit DSPN neuropathische Schmerzen entwickeln. Die schmerzhafteste DSPN geht mit erhöhtem Mortalitätsrisiko und eingeschränkter Lebensqualität einher. Die analgetische Pharmakotherapie einschließlich Kombinationen kann in ihrer Wirksamkeit begrenzt sein und mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen einhergehen.

Methode: Eine multidisziplinäre Gruppe von sieben Experten entwickelte in mehreren Diskussionsrunden Consensus-Empfehlungen zum Stellenwert der Rückenmarkstimulation bei therapierefraktärer schmerzhafter DSPN basierend auf systematischen Reviews, aktuellen Leitlinien sowie randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) und Kohortenstudien.

Ergebnisse: Chronisch neuropathischer Schmerz wird als therapierefraktär angesehen, wenn trotz leitliniengerechter analgetischer Kombinationstherapie keine ausreichende Schmerzlinderung erreicht wird. Mehrere RCTs mit einer Behandlungsdauer bis zu 2 Jahren sowie Meta-Analysen konnten übereinstimmend zeigen, dass die zusätzliche epidurale Rückenmarkstimulation (spinal cord stimulation: SCS) im Vergleich zur konventionellen analgetischen Pharmakotherapie bei Teilnehmern mit therapierefraktärer schmerzhafter DSPN zu einem klinisch relevanten, langfristig anhaltendem Schmerzurückgang führt. Dieser geht einher mit einer Verbesserung der Schlaf- und Lebensqualität sowie Funktionalität bei günstigem Sicherheitsprofil und geringen Abbruchraten der SCS. Nach spätestens 9 Monaten einer refraktären multimodalen analgetischen Therapie bei schmerzhafter DSPN soll daher eine Vorstellung der Patienten in einem spezialisierten Zentrum zwecks Indikationsprüfung bzw. -stellung zum Einsatz der SCS erfolgen.

Schlussfolgerung: Die SCS wird bei hohem Evidenzgrad und Expertenkonsens als integraler Bestandteil der Behandlung der therapierefraktären schmerzhaften DSPN empfohlen.

Schlüsselwörter: Diabetes, schmerzhaftes Neuropathie, therapierefraktär, Rückenmarkstimulation

Background: The prevalence of diabetic sensorimotor polyneuropathy (DSPN) is around 30% of patients with diabetes, while up to half of those with DSPN develop neuropathic pain. Painful DSPN is associated with an increased risk of mortality and reduced quality of life. Analgesic pharmacotherapy, including combinations, may be limited in efficacy and associated with adverse drug reactions.

Methods: A multidisciplinary group of seven experts developed consensus recommendations on the value of spinal cord stimulation for refractory painful DSPN based on systematic reviews, current guidelines, randomized controlled trials (RCTs), and cohort studies.

Results: Chronic neuropathic pain is considered refractory or resistant to treatment if adequate pain relief is not achieved despite analgesic combination therapy in line with guidelines. Several RCTs with a treatment duration of up to 2 years and meta-analyses have consistently shown that additional epidural spinal cord stimulation (SCS) leads to a clinically relevant, long-term pain reduction compared to conventional analgesic pharmacotherapy in participants with refractory painful DSPN. This benefit is accompanied by an improvement in sleep and quality of life as well as functionality with a favorable safety profile and low discontinuation rates of SCS. Therefore, after a maximum of 9 months of refractory multimodal analgesic therapy for painful DSPN, patients should be referred to a specialized center to assess the indication for the use of SCS.

Conclusion: With a high level of evidence and expert consensus, SCS is recommended as an integral part of the treatment of painful DSPN refractory to pharmacotherapy.

Keywords: Diabetes, painful neuropathy, treatment resistant, spinal cord stimulation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Consensus-Empfehlung: Algorithmus für Screening und Diagnostik bei diabetischer Polyneuropathie in der Praxis (modifiziert nach: 15, 16).....	13
Abbildung 2 Consensus-Empfehlung: Algorithmus zur Therapieauswahl bei diabetischer Polyneuropathie in der Praxis (modifiziert nach: 15, 19).....	17
Abbildung 3 Systematische Reviews zur Pharmakotherapie der schmerzhaften diabetischen Neuropathie; Referenzen: (24–29) (modifiziert nach: 15, 19)	20
Abbildung 4 Leitlinien zur Pharmakotherapie der schmerzhaften diabetischen Neuropathie (modifiziert nach: 15, 19)	22
Abbildung 5 Consensus-Empfehlung: Algorithmus zur Therapieauswahl bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie in der Praxis; (modifiziert nach: 15, 19).....	25
Abbildung 6 Schlüsselfaktoren, die auf das Vorhandensein einer refraktären schmerzhaften DSPN hinweisen (modifiziert nach: 65)	31
Abbildung 7 Darstellung eines implantierten Neurostimulationssystems zur epiduralen Rückenmarkstimulation (SCS)	37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Randomisierte kontrollierte Studien zur Rückenmarkstimulation bei therapierefraktärer schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie (Evidenz-Level Ib).....	40
Tabelle 2 Meta-Analysen randomisierter kontrollierter Studien über 6 Monate zur Niederfrequenz- (n=2) und Hochfrequenz- Rückenmarkstimulation (n=1) bei therapierefraktärer schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie (Evidenz-Level Ia).....	41

Abkürzungsverzeichnis

AGEs.....	<i>Advanced-Glycation-End-products</i>
AHRQ.....	<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>
BDI.....	<i>Beck Depression Inventory</i>
CBD.....	<i>Cannabidiol</i>
CMM.....	<i>conventional medical management</i>
CRPS.....	<i>Complex Regional Pain Syndrome</i>
CVD.....	<i>kardiovaskuläre Erkrankungen</i>
DSPN.....	<i>diabetische sensomotorische Polyneuropathie</i>
eGFR.....	<i>geschätzte glomeruläre Filtrationsrate</i>
EMA.....	<i>Ecological momentary assessment</i>
EQ-5D.....	<i>European Quality of Life 5 Dimensions Fragebogen</i>
FBSS.....	<i>Failed Back Surgery Syndrome</i>
FREMS.....	<i>Frequenz-modulierte elektromagnetische Nervenstimulation</i>
hfSCS.....	<i>hochfrequente Rückenmarkstimulation</i>
IENFD.....	<i>intraepidermalen Nervenfaserdichte</i>
LF-SCS.....	<i>low-frequency spinal cord stimulation</i>
mBPI-DPN.....	<i>modified Brief Pain Inventory - Diabetic Peripheral Neuropathy</i>
MNSI.....	<i>Michigan Neuropathie-Screening-Instrument</i>
MNSI-E.....	<i>Michigan Neuropathy Screening Instrument Examination part</i>
MOS SF-36.....	<i>Medical Outcomes Study Short Form 36 Scale</i>
MOS-SS.....	<i>Medical Outcomes Study Sleep Scale</i>
MPQ.....	<i>McGill Pain Questionnaire</i>

MQS *Medication Quantification Scale III*
 mTCNS *Modified Toronto Clinical Neuropathy Score*
 n.v. *nicht verfügbar*
 NDS *Neuropathy Disability Score*
 NPS..... *Neuropathic Pain Scale*
 NRS *numerische Rating-Skala*
 NSS..... *Neuropathie-Symptom-Score*
 NTSS-6 *Neuropathy Total Symptom Score-6*
 NVL *Nationale VersorgungsLeitlinie*
 PARP *Poly(ADP-ribose)-Polymerase*
 PAVK *periphere arterielle Verschlusskrankheit*
 PGIC *patient global impression of change*
 PSPS *Persistent Spinal Pain Syndrome*
 QoL *quality of life*
 RCT..... *randomized controlled trial*
 RLS *Restless-Legs-Syndrom*
 SCS..... *Spinal Cord Stimulation*
 SFN..... *Small-Fiber-Neuropathie*
 SNRI *Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren*
 TCA *Trizyklische Antidepressiva*
 TENS *transkutane elektrische Nervenstimulation*
 THC..... *Tetrahydrocannabinol*
 TIND..... *Therapie-induzierte Neuropathie bei Diabetes*
 TRPV1 *Transient Receptor Potential Vanilloid 1*

tSCS..... *tonische Rückenmarkstimulation*
TSH..... *Thyreidea-stimulierendes Hormon*
TSS *Total Symptom Score*
TZA *trizyklischen Antidepressiva*
UAW..... *unerwünschte Arzneimittelwirkungen*
VAS..... *visuelle Analogskala für Schmerz*

1 Einleitung

Im Jahr 2021 waren weltweit schätzungsweise 537 Millionen Menschen von einem Diabetes mellitus betroffen und für das Jahr 2045 lauten die Schätzungen auf 783 Millionen, wobei allerdings eine hohe Dunkelziffer besteht. So wussten 45% der Menschen mit Diabetes im Alter von 20-79 Jahren nicht, dass sie daran erkrankt waren (1). Unter dem Begriff „diabetische Neuropathie“ wird eine Vielzahl von klinischen Manifestationen am somatischen und/oder dem autonomen Nervensystem infolge des Diabetes mellitus unter Ausschluss anderer Ursachen einer peripheren Neuropathie zusammengefasst. Die häufigste und klinisch bedeutsamste Form ist die distal-symmetrische sensomotorische Polyneuropathie, von der etwa jeder dritte Mensch mit Diabetes betroffen ist (2, 3). Aktuelle Daten weisen darauf hin, dass die diabetische sensomotorische Polyneuropathie (DSPN) in der Praxis häufig unerkannt bleibt und nicht hinreichend therapiert wird (2, 4). Dies gilt ungeachtet der Tatsache, dass neuropathische Defizite eindeutige Prädiktoren für die Entstehung von neuropathischen Fußulzera darstellen, die ihrerseits für die bei Menschen mit Diabetes massiv erhöhte Häufigkeit von Krankenhausaufenthalten, Pflegebedürftigkeit, Arbeitsunfähigkeit und deren Kosten sowie für Amputationen an den unteren Extremitäten verantwortlich sind (2, 3). Darüber hinaus sind sowohl die DSPN als auch diabetesbedingte neuropathische Schmerzen als Prädiktoren für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko anzusehen (5–7).

2 Klinik und Diagnostik

2.1 Definition und Epidemiologie

Eine einfache klinische Definition der DSPN für die Praxis ist das Vorliegen von Symptomen und/oder Zeichen (in der Regel Defiziten) der peripheren Nervendysfunktion bei Menschen mit Diabetes nach Ausschluss anderer Ursachen (2). In Analogie zur allgemeinen Definition von chronischen peripheren neuropathischen Schmerzen (8) kann die schmerzhafteste DSPN definiert werden als chronische Schmerzen, die als direkte Konsequenz einer Läsion oder von Erkrankungen am peripheren somatosensiblen System bei Menschen mit Diabetes entstehen. Während die DSPN bei bis zur Hälfte der Betroffenen asymptomatisch sein kann, beträgt die Prävalenz der schmerzhaften DSPN bei Diabetes je nach Definition 13-26% (2, 3). Eine schmerzlose DSPN ist entweder asymptomatisch oder durch nicht-schmerzhafteste Symptome wie Parästhesien oder Taubheitsgefühl charakterisiert.

Das Risiko für DSPN steigt mit höherem Alter, zunehmender Diabetesdauer, unzureichender Diabeteseinstellung, übermäßigem Alkoholkonsum, Rauchen und mangelnder körperlicher Aktivität. Häufige Komorbiditäten sind diabetische Retino- und Nephropathie, Adipositas, Hypertonie, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Mediasklerose vom Typ Mönckeberg und Depression (9). Die DSPN ist keine Spät-, sondern Frühkomplikation des Diabetes, die bereits bei Prädiabetes gehäuft auftritt, insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen einer gestörten Glucosetoleranz (IGT) und Nüchtern glukose (IFG) (10).

2.2 Pathophysiologie

Die Pathogenese der diabetischen Neuropathie wird heute als ein komplexes Zusammenspiel von aberranten Stoffwechselwegen auf zellulärer Ebene aufgefasst, die nicht nur durch Hyperglykämie, sondern auch durch Dyslipidämie, Adipositas, Insulinresistenz und Inflammation begünstigt werden. Neben genetischen Merkmalen können diese Faktoren indirekt zu Veränderungen der Neuronen und Mikrostrombahn mit konsekutiver Dysfunktion bzw. Degeneration von Nervenfasern führen. Pathophysiologisch relevant sind hierbei insbesondere die Aktivierung von Signalwegen der Proteinkinase C, Advanced-Glycation-End-products (AGEs), Poly(ADP-ribose)-Polymerase (PARP), Hexosamine sowie des Polyolstoffwechsels (Aldose-Reduktase) sowie eine Störung der Insulinsignalkaskade. Zusammengefasst führen diese Vorgänge zu einer Schädigung der Mitochondrien, einer veränderten Genexpression sowie zur Inflammation und oxidativem Stress bis hin zur Apoptose (11).

Neuropathische Schmerzen werden als Folge der neuronalen Schädigung mit konsekutiver Sensibilisierung von sensorischen Neuronen aufgefasst. Diese wird auf eine veränderte Funktion und Expression von Ionenkanälen auf peripheren Nozizeptoren, zentrale Sensibilisierung von Neuronen im Rückenmark und Funktionsänderung inhibitorischer deszendierender Bahnen sowie Interneuronen zurückgeführt (12).

2.3 Klinische Bilder

Typische neuropathische Symptome bei DSPN sind Schmerzen sowie nicht schmerzhaftige Symptome wie Parästhesien, Dysästhesien und Taubheitsgefühl vor allem in Füßen und Unterschenkeln, motorisch stehen Muskelkrämpfe und eine Stolperneigung wegen Fußheberschwäche im Vordergrund. Die DSPN beginnt schleichend und verläuft ohne Intervention chronisch progredient. Sie manifestiert sich bevorzugt in den distalen Abschnitten der unteren Extremitäten, offensichtlich weil längere Axone vulnerabler sind (längenbezogene Verteilung), seltener auch der oberen Extremitäten (strumpf- bzw. handschuhförmige Verteilung) mit den typischen o.g. Symptomen, die sich in der Regel von distal (Zehen, Füße, Unterschenkel) nach proximal ausbreiten („dying-back-neuropathy“). Häufig werden die Schmerzen als brennend („burning feet“), bohrend, einschließend, krampfartig oder stechend (lanzinierend) typisiert. Charakteristisch ist die nächtliche Exazerbation der Beschwerden sowie ihre Besserung beim Gehen. Schmerzen können auch durch nicht-noxische Reize (z.B. Berührung) evoziert (Allodynie) oder durch noxische Reize (z.B. Nadelstich) verstärkt werden (Hyperalgesie). Klinisch fallen abgeschwächte oder fehlende Muskeleigenreflexe, Atrophien der kleinen Fußmuskeln, Sensibilitätsstörungen, sensible Ataxie mit Gang- und Standunsicherheit, Pallhypästhesie und herabgesetzte Thermästhesie und Algesie auf. Häufig liegt sowohl eine Beteiligung der langsam leitenden, kleinkalibrigen markarmen oder marklosen A δ - und C-Fasern als auch der schnell leitenden großkalibrigen A α - und A β -Fasern vor (2, 3, 9).

Eine Besonderheit stellt das akute Auftreten einer iatrogenen schmerzhaften und autonomen Neuropathie nach zu rascher Korrektur einer ausgeprägten Hyperglykämie, wobei die Schmerzen in schweren Fällen das distale strumpfförmige Muster verlassen und ubiquitär lokalisiert sein können (Therapieinduzierte Neuropathie bei Diabetes (TIND; sog. Insulinneuritis nach Caravati) (13). Die gute Nachricht für die Betroffenen ist, dass die Schmerzen innerhalb des Verlaufs von mehreren Monaten, ggf. unter analgetischer Therapie, in der Regel deutlich rückläufig sind bzw. sistieren. Im Rahmen einer Optimierung der Diabeteseinstellung ist daher eine Senkung des HbA1c um maximal 2-3% innerhalb von 3 Monaten anzustreben, um das Risiko für die Entwicklung einer TIND zu minimieren.

Die relativ seltenen fokalen und multifokalen Neuropathien mit asymmetrischen Ausfällen einzelner oder mehrerer Nerven bedürfen in der Regel einer weiterführenden neurologischen Diagnostik.

2.4 Screening

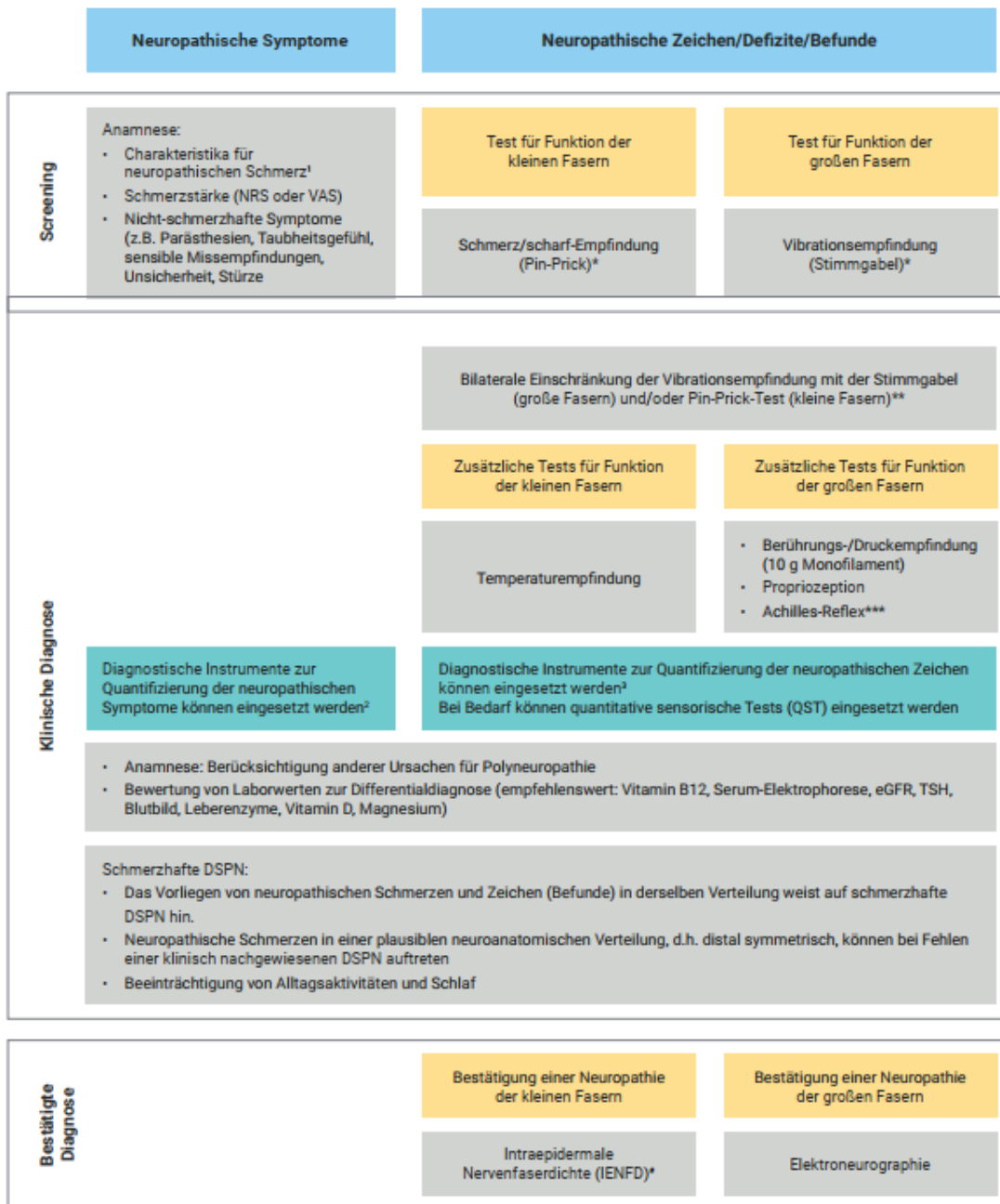
Die Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL, Version 3.0) (14) empfiehlt das folgende Vorgehen beim Screening auf eine DSPN und Fußläsionen:

- Anamnese (persönliche Grunddaten, diabetesspezifische Daten, Risikofaktoren, Komorbiditäten, bisheriger Verlauf, vorausgegangene Läsionen)
 - Erfassung neuropathischer Plus- und Minussymptome (ggf. mithilfe validierter Fragebögen)
 - Inspektion und klinische Untersuchung der Beine und Füße (unter Einbeziehung der Schuhe und Strümpfe)
 - Untersuchung auf eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) (Pulsstatus, ggf. Knöchel-Arm-Index (ABI))
 - Neurologische Untersuchungen (ggf. mithilfe validierter Scores):
 1. Vibrationsempfindung mit C64 Hz-Stimmgabel (nach Rydel-Seiffer) oder Druck- bzw. Berührungsempfindung mit dem 10 g-Monofilament
und
 2. Schmerzempfindung z. B. 512 mN Pinprick-Stimulatoren, oder ähnlichem oder Temperaturempfindung z. B. mit stiftförmigem Instrument mit flachem Kunststoff- und Metallende, oder ähnlichem
- Ggf. zusätzlich Achillessehnenreflexe (14).

Im Anhang 3 der NVL finden sich detaillierte Anweisungen zur Durchführung und Auswertung der neurologischen Tests (14). Eine differenzierte Beschreibung des Untersuchungsablaufs lässt sich dem Diagnosemanual der Nationalen Aufklärungsinitiative entnehmen (<https://www.nai-diabetische-neuropathie.de/fachbereich-downloads.html>). Wenn eine Neuropathie bislang nicht nachgewiesen ist, werden Screeningintervalle von 1-2 Jahren nach individueller Risikoeinschätzung empfohlen.

Im Rahmen eines Consensus mit strukturiertem Delphi-Prozess wurden kürzlich Empfehlungen bezüglich Screening, Diagnose und Management der DSPN im Sinne eines holistischen Ansatzes in der klinischen Praxis publiziert. Abbildung 1 zeigt den empfohlenen Algorithmus für Screening und Diagnostik bei DSPN (15). In Übereinstimmung mit der NVL werden als Minimalkriterium für Screening zwei Tests vorgeschlagen (Schmerz- und Vibrationsempfindung).

Zur Quantifizierung der Ausprägung von neuropathischen Schmerzen stehen etablierte Screening-Tools wie der DN-4 Fragebogen zur Verfügung, wie auch Schmerzskalen. Im Allgemeinen gilt ein Schmerzniveau von ≥ 4 Punkten auf der numerischen Rating-Skala (NRS) als klinisch relevanter Indikator zur Schmerztherapie (12, 15).



*Für Screening-Zwecke kann der Einsatz eines Einzeltests angemessen sein. Ein einzelner bilateral abnormer Screening-Test weist auf das Vorliegen einer DSPN hin und kann eine erweiterte diagnostische Abklärung erfordern; ** Minimale Kriterien zur Diagnose der DSPN in der Praxis; *** CAVE: gesunde ältere Personen können fehlende Reflexe zeigen; + Gesicherte Diagnose der DSPN auf der Grundlage der Toronto Consensus Kriterien, Erwäge bei Bedarf Überweisung zum Neurologen; # Gewöhnlich beschränkt auf seltene schwierige Fälle, bei denen die Diagnose unsicher ist. ¹ "Douleur Neuropathique en 4 Questions" (DN4-Interview) kann zum Screening auf Charakteristika für neuropathischen Schmerz eingesetzt werden. ² z.B. Neuropathy Symptom Score (NSS), Total Symptom Score (TSS) oder Neuropathy Total Symptom Score-6 (NTSS-6). ³ z.B. Neuropathy Disability Score (NDS), Michigan Neuropathy Screening Instrument Examination part (MNSI-E), Modified Toronto Clinical Neuropathy Score (mTCNS) oder Utah Early Neuropathy Scale (UENS). DSPN: diabetische sensorimotorische Polyneuropathie; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; NRS: numerische Schmerz-Rating-Skala; VAS: visuelle Analogskala; TSH: Thyroidea-stimulierendes Hormon

Abbildung 1 Consensus-Empfehlung: Algorithmus für Screening und Diagnostik bei diabetischer Polyneuropathie in der Praxis (modifiziert nach: 15, 16).

2.5 Diagnostik

Die klinisch-neurologische Basisuntersuchung umfasst die allgemeine medizinische und neurologische Anamnese, die Fußinspektion und –palpation zur Untersuchung der Trophik und Durchblutung sowie die neurologische Untersuchung der Sensibilität mit Hilfe einfacher semiquantitativer Bedside-Instrumente wie z.B. 10g-Semmes-Weinstein-Monofilament (Druck/Berührung), Tiptherm (Temperatur semiquantitativ), C64 Hz Stimmgabel nach Rydel-Seiffer (Vibration), Nadel (Schmerz) sowie des Lagesinns, der Muskelkraft und der Muskeleigenreflexe. Bei der Untersuchung finden sich oft eine sensible Ataxie mit Gang- und Standunsicherheit, Pallhypästhesie sowie eine herabgesetzte Thermästhesie und Algesie, motorisch abgeschwächte oder fehlende Muskeleigenreflexe und Atrophien der kleinen Fußmuskeln. Falls die Vibrationsempfindung am Großzehenendgelenk nicht messbar ist, kann sie am Innenknöchel gemessen werden (2, 3, 9).

Die neurologische Untersuchung sollte nicht zuletzt aus Gründen der Standardisierung sowie Festlegung des Schweregrads unter Verwendung von einfachen Scores für neuropathische Symptome und Defizite bei jedem Diabetes-Patienten mindestens einmal im Jahr vorgenommen werden (9). Subjektive Symptome können klinisch mit dem Neuropathie-Symptom-Score (NSS) und der Schweregrad neuropathischer Defizite mit dem Neuropathie-Disability (besser: Defizit)-Score (NDS) oder Michigan Neuropathie-Screening-Instrument (MNSI) erfasst werden.

Zu berücksichtigen ist, dass ein hoher NSS (im Gegensatz zu hohem NDS) nicht zwangsläufig schwere, sondern sehr typische Symptome anzeigen kann. Ein $NDS \geq 3$ oder $MNSI \geq 2,5$ Punkte liefern Hinweise auf eine DSPN. Bestehen neuropathische Symptome ($NSS \geq 3$) oder Defizite ($NDS \geq 3$ oder $MNSI \geq 2,5$) alleine, ist das Vorliegen einer DSPN möglich, liegen neuropathische Symptome und Defizite vor, ist eine DSPN wahrscheinlich (9).

Die klinische Untersuchung kann nur relativ fortgeschrittene bzw. symptomatische Stadien der Neuropathie erfassen. Frühstadien und die Small-Fiber-Neuropathie (SFN) können durch Testung der Temperatur- und Schmerzempfindung entdeckt und unter Einsatz apparativer Methoden bestätigt werden. So gilt die Elektroneurographie nicht nur als Goldstandard zur Bestätigung der DSPN-Diagnose, sondern auch als sensitive Methode zur Früherkennung der Dysfunktion der großkalibrigen $A\alpha$ - und $A\beta$ -Nervenfasern. Hingegen kann die reine SFN nicht mittels Elektroneurographie, sondern durch quantitative Funktionsprüfung der kleinkalibrigen $A\alpha$ - und C-Fasern mit Messung der Warm- und Kaltschwellen bzw. als Goldstandard durch Hautbiopsie mit Bestimmung der intraepidermalen Nervenfaserdichte (IENFD) nachgewiesen werden (15) (Abbildung 1).

2.6 Differentialdiagnose

Differentialdiagnostisch sind vor allem Neuropathien bei Alkoholabusus, Urämie, Hypothyreose, B12-Mangel-Anämie, Paraproteinämien, pAVK und Einnahme von Medikamenten (v.a. Chemotherapie, Statine, Immunsuppressiva, Metronidazol, Amiodaron) abzugrenzen. Bei folgenden Befunden bzw. Konstellationen muss differenzialdiagnostisch an eine andere Ätiologie gedacht und eine weitergehende neurologische Abklärung veranlasst werden (9):

- Ausgeprägte Asymmetrie der neurologischen Ausfälle
- Vorwiegend motorische Ausfälle, Mononeuropathie, Hirnnervenstörung ohne gleichzeitige DSPN
- Rasche Entwicklung bzw. Progression der neuropathischen Störungen
- Progression der Neuropathie trotz optimierter Diabeteseinstellung
- Beginn der Symptomatik an den oberen Extremitäten
- Familienanamnese einer Neuropathie
- Diagnose durch klinische Untersuchung nicht gesichert
- Keine anderen mikro- oder makroangiopathischen Komplikationen

Nicht mit der symptomatischen DSPN verwechselt werden sollte das Restless-Legs-Syndrom (RLS), das bei Patienten mit Diabetes und mit neuropathischen Symptomen gemeinsam vorkommen kann (2). Dessen diagnostische Merkmale sind schwere Schlafstörungen, bedingt durch in Ruhe meist tief in den Waden lokalisierte Missempfindungen mit dem unwiderstehlichen Bedürfnis, die Beine bewegen, meist aufstehen und umhergehen zu müssen.

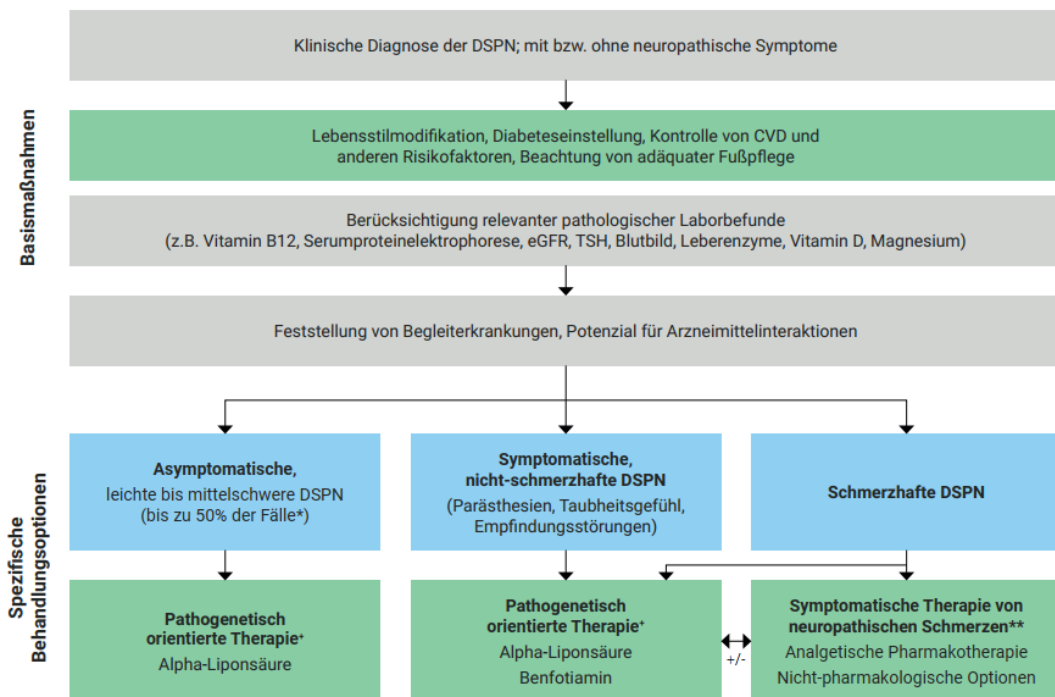
3 Therapie

3.1 Allgemeine Therapieprinzipien

Die Behandlung der DSPN umfasst drei Eckpfeiler im Sinne eines holistischen multimodalen Konzeptes unter Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils mit dem Ziel einer dauerhaften Verbesserung der Lebensqualität:

1. Kausale Therapie: optimale Diabeteseinstellung einschließlich Lebensstiländerung als Basismaßnahme sowie multifaktorielle kardiovaskuläre Risikointervention,
2. pathogenetisch begründete Pharmakotherapie und
3. symptomatische pharmakologische und nicht-pharmakologische Therapie neuropathischer Schmerzen.

Im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes erfordert die analgetische Pharmakotherapie der schmerzhaften DSPN ein abgestuftes individualisiertes Vorgehen, wenn nötig als Kombinationstherapie, unter Berücksichtigung von Wirkung, Nebenwirkungen und Komorbiditäten. Die multimodale Schmerztherapie sollte nicht allein auf eine Schmerzlinderung abzielen, sondern auch eine nachhaltige Verbesserung der Mobilität, Schlafqualität sowie der allgemeinen Lebensqualität ermöglichen (15, 17, 18). Abbildung 2 zeigt eine Consensus-Empfehlung für einen Algorithmus zur Therapieauswahl bei DSPN in der Praxis (15).



+ Falls verfügbar. Verbessert Defizite/Beeinträchtigungen/Zeichen; *nach Pop-Busui et al.; ** für mehr Details vgl. Abb. 5 (Algorithmus für analgetische Maßnahmen); CVD: kardiovaskuläre Erkrankungen; DSPN: diabetische sensomotorische Polyneuropathie; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; TSH: Thyroidea-stimulierendes Hormon.

Abbildung 2 Consensus-Empfehlung: Algorithmus zur Therapieauswahl bei diabetischer Polyneuropathie in der Praxis (modifiziert nach: 15, 19)

3.2 Kausale Therapie

In der Look AHEAD-Studie wurden übergewichtige bzw. adipöse Teilnehmer mit Typ 2 Diabetes einer intensiven Lebensstilintervention mit Kalorienrestriktion und Steigerung der körperlichen Aktivität zugeführt. Im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Standard-Diabetesschulung zeigte die Interventionsgruppe nach 12 Jahren eine geringere Zunahme der neuropathischen Symptome, jedoch nicht der Defizite (20). Die Lebensstilmodifikation gilt allgemein als Basismaßnahme bei der Behandlung sowohl des Diabetes als auch der DSPN.

Bei Typ 1 Diabetes konnte insbesondere die DCCT/EDIC Studie zeigen, dass eine langfristige Nahe-Normoglykämie das Risiko der Ausbildung der DSPN senkt. Nach simultaner Pankreas-Nieren-Transplantation lässt sich bei Typ 1 Diabetes selbst eine schwere DSPN über 3 Jahre nicht nur stabilisieren, sondern in Teilaspekten sogar noch verbessern. Hingegen liegt für den Typ 2 Diabetes keine hinreichende Evidenz dafür vor, dass das Risiko der Ausbildung und Progression durch eine intensive Diabetestherapie bzw. multifaktorielle Risikointervention insgesamt langfristig verbessert wird (15).

Es besteht jedoch ein Konsens, dass bei allen Diabetestypen Risikofaktoren für die Neuropathie (Rauchen, übermäßiger Alkoholkonsum) und assoziierte mikrovaskuläre Komplikationen (Nephropathie, Retinopathie) sowie kardiovaskuläre Begleiterkrankungen und Risikofaktoren (Hypertonie, Adipositas, Dyslipidämie) erfasst und konsequent behandelt werden müssen (15, 17, 18, 3, 21) (siehe Abbildung 2).

3.3 Pathogenetisch begründete Therapie

Die pathogenetisch begründete Therapie soll gezielt in die Pathomechanismen der diabetischen Neuropathie eingreifen und dadurch versuchen, neuropathische Defizite und Symptome langfristig zu beheben. Hingegen zielt die symptomatische Schmerztherapie lediglich auf eine Schmerzlinderung ab, ohne in den neuropathischen Prozess einzugreifen oder die Nervenfunktion zu verbessern (s.u.). Aus den tierexperimentellen Konzepten zur Pathogenese der diabetischen Neuropathie heraus wurden Substanzen entwickelt, von denen einige in verschiedenen Ländern zugelassen sind (15, 18, 21). Die größte Verbreitung davon hat die antioxidative Therapie mit α -Liponsäure. Mehrere Meta-Analysen zeigten, dass die Infusionstherapie bzw. orale Therapie mit α -Liponsäure über 3 bzw. 5 Wochen mit 600 mg/Tag zu einem klinisch relevanten Rückgang der neuropathischen Symptome wie Schmerzen, Parästhesien und Taubheitsgefühl führt (15, 21) (Abbildung 2). Als weitere Substanz kann Benfotiamin, ein fettlösliches Vitamin B1-Derivat mit deutlich höherer Resorption im Vergleich zu Thiamin, bei symptomatischer DSPN eingesetzt werden (15, 18).

Im Gegensatz zu Analgetika (s.u.) kommt der Einsatz von α -Liponsäure und Benfotiamin auch bei schmerzloser DSPN zur Linderung von nicht-schmerzhaften Symptomen wie Parästhesien und Taubheitsgefühl in Betracht (Abbildung 2). Ein wesentlicher Vorteil beider Substanzen liegt in ihrer Nebenwirkungsarmut und damit sehr gutem Sicherheitsprofil auch unter langfristiger Therapie (22, 23). Sie sind in Deutschland zugelassen, allerdings im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung als rezeptfreie Substanzen nicht erstattungsfähig.

3.4 Symptomatische Schmerztherapie

Die Pharmakotherapie der schmerzhaften DSPN umfasst im Wesentlichen Analgetika aus der Gruppe der trizyklischen Antidepressiva (TZA; Amitriptylin), Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SNRI; Duloxetin), Gabapentinoide (Pregabalin, Gabapentin), Opioide (Tramadol, Oxycodon, Tapentadol) (Einzelsubstanzen mit stärkstem Evidenzgrad) sowie das Capsaicin 8% Pflaster zur lokalen Anwendung, während die Evidenz zu Natriumkanalblockern und Cannabinoiden insgesamt schwach ist.

Generell ist lediglich etwa bei der Hälfte der Patienten eine mindestens 50%ige durch eine Einzelsubstanz bedingte Schmerzreduktion zu erwarten. Neben der begrenzten Wirksamkeit erweisen sich nicht selten unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) (v.a. Schwindel, Benommenheit, Müdigkeit, Somnolenz, Gewichtszunahme, gastrointestinale oder anticholinerge UAW) als therapielimitierend. Darüber hinaus betrug die Therapiedauer in kontrollierten Studien zur Wirksamkeit von Analgetika bei schmerzhafter DSPN nicht länger als 3 Monate, so dass kaum Daten zur Langzeitanwendung verfügbar sind. Diese insgesamt unbefriedigende Situation wird zusätzlich durch die heterogene Evidenzlage zur Wirksamkeit und deren zum Teil widersprüchliche Beurteilung durch systematische Reviews und Meta-Analysen erschwert (24–29) (Abbildung 3).

Bei der Wahl der Wirkstoffe sind in der Praxis die Komorbiditäten und potenzielle Nebenwirkungen zu berücksichtigen. So ist eine Depression eine relativ häufige Komorbidität sowohl bei Diabetes als auch bei Schmerzen, so dass bei dieser Konstellation v.a. Antidepressiva in Betracht kommen. Zu beachten ist, dass Gabapentinoide und TZA eine Gewichtszunahme fördern, so dass bei adipösen Patienten eher gewichtsneutrale Substanzklassen in Betracht kommen. Bei Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit oder einer autonomen Neuropathie sollten aufgrund ihrer Nebenwirkungen keine TZA gegeben werden. Bei gastrointestinaler autonomer Neuropathie sind Opioide wegen der Verlangsamung der Magen-Darm-Passage ungünstig (15).

Eine systemische Pharmakotherapie sollte in regelmäßigen Abständen, z.B. alle drei bis sechs Monate, kritisch reflektiert werden.

3.4.1 Systematische Reviews

Der SNRI Duloxetin wird sehr homogen mit guter/mittlerer Evidenzstärke beurteilt, während Pregabalin, trizyklische Antidepressiva und Tramadol in zwei systematischen Reviews mit niedriger Evidenzstärke bewertet werden. Uneinigkeit besteht über die Evidenzstärke von Natriumkanalblockern, Gabapentin und Opioiden (gut/mittel bis ineffektiv).

Der SNRI Venlafaxin wird zwar mit einer Ausnahme positiv beurteilt, ist aber für diese Indikation nicht zugelassen. Capsaicin (selektiver Agonist für den TRPV1-[Transient Receptor Potential Vanilloid 1] Rezeptor) als 8% Pflaster und α -Liponsäure werden jeweils nur in einem Review mit niedriger Evidenzstärke bewertet (26, 28).

Eine Verordnung von Cannabinoiden (z.B. Dronabinol, Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol (THC/CBD)-Spray, Nabilon) zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen ist bei Patienten mit schwerwiegenden Erkrankungen und bei fehlenden Therapiealternativen möglich. Ein Cochrane-Review kam zu dem Schluss, dass es für Cannabis-abgeleitete Produkte bei jeglichen chronischen neuropathischen Schmerzen an guter Evidenz mangelt (30).

	Griebeler 2014	Waldfogel 2017	Dy (AHRQ) 2017	Vilar 2018	Liampas 2020	Asrar 2021*
Trizyklische Antidepressiva Amitriptylin	●	●	●	○	● Amitriptylin	●
Duloxetin	●	●	●	●	●	●
Venlafaxin	●	●	●	○	●	●
Gabapentin	○	●	●	○	●	●
Pregabalin	●	●	●	●	●	●
Natriumkanalblocker Carbamazepin	● Carbamazepin	● Oxcarbazepin	● Oxcarbazepin	○	● Oxcarbazepin	●
Tramadol	○	●	●	○	●	○
Opioide	●	● Oxycodon	● Tapentadol	● Tapentadol	● Oxycodon	● Tapentadol
Capsaicin 8%	○	○	○	○	●	○
α -Liponsäure	○	○	●	○	○	○

Evidenzstärke: ● Gut/mittel ● Niedrig ● Nicht effektiv ○ Nicht berücksichtigt

* $\geq 50\%$ Schmerzreduktion vs Placebo;
AHRQ: Agency for Healthcare Research and Quality

Abbildung 3 Systematische Reviews zur Pharmakotherapie der schmerzhaften diabetischen Neuropathie; Referenzen: (24–29) (modifiziert nach: 15, 19)

3.4.2 Leitlinienempfehlungen

Die Empfehlungen der aktuellen internationalen Leitlinien zur Pharmakotherapie der schmerzhaften DSPN zeigt Abbildung 4 (18, 3, 31–33). In gewissem Gegensatz zu den systematischen Reviews (Abbildung 3) werden trizyklische Antidepressiva, SNRI und Gabapentinoide stets als Mittel der ersten Wahl eingestuft, mit Ausnahme der kanadischen Leitlinie (32), in welcher dies nur für Pregabalin gilt, während die anderen genannten Substanzen als Mittel der 2. Wahl bewertet werden. Tramadol wird uneinheitlich eingestuft, während starke Opioide als Mittel der 2. oder 3. Wahl bewertet werden. Natriumkanalblocker werden von zwei Leitlinien als Mittel der 1. bzw. 2. Wahl eingestuft (32, 33). Valproat wird von der American Academy of Neurology Leitlinie ausdrücklich nicht empfohlen (33), während die kanadische Leitlinie in zweiter Linie Valproat empfiehlt (32) (Abbildung 4).

Die Leitlinie zur Langzeitanwendung von Opioiden bei nichttumorbedingten Schmerzen (LONTS) (34, 35) formulierte die Leitsätze zur Anwendung von Opioiden u.a. bei schmerzhafter DSPN. Opioidhaltige Analgetika werden als Option in der kurzfristigen Therapie (4–12 Wochen) angesehen, während von einer Langzeittherapie (≥ 26 Wochen) nur ca. 25% der Patienten profitieren. Um die möglichen Risiken einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika zu minimieren (missbräuchliche Verwendung, sexuelle Störungen, erhöhte Mortalität), müssen die Wirksamkeit und Nebenwirkungen regelmäßig überprüft werden.



Jahr	2017	2017	2018	2022	2023
Trizyklische Antidepressiva	1	1	2	1	1
Duloxetin	1	1	2	1	1
Venlafaxin	1	○	2	1	○
Gabapentin	1	1	2	1	1
Pregabalin	1	1	1	1	1
Natriumkanalblocker	○	○	2*	1§	○
Tramadol	3	2	3	●	1
Opioide	3*	2	3	●	2
Capsaicin 8%	○	○	○	2	1
α-Liponsäure	○	i.v.*	○	○	1

Empfehlungsgrad: 1 1. Wahl 2 2. Wahl 3 3. Wahl ● Nicht empfohlen ○ Nicht berücksichtigt

* intravenös ohne Empfehlungsgrad

§ Valproat nicht empfohlen

+ nur Valproat empfohlen

Oxycodon NR (normal-release)

Abbildung 4 Leitlinien zur Pharmakotherapie der schmerzhaften diabetischen Neuropathie (modifiziert nach: 15, 19)

Die NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter formulierte folgende Leitsätze und realistische Ziele der Pharmakotherapie bei schmerzhafter DSPN (17):

1. Die Therapie der schmerzhaften DSPN ist symptomatisch, nicht ursächlich.
2. Die medikamentöse Therapie chronischer neuropathischer Schmerzen bei Diabetes mellitus sollte möglichst früh beginnen.
3. Die Schmerztherapie sollte nicht allein eine Schmerzlinderung, sondern auch eine Verbesserung der Schlafqualität, der Mobilität und der allgemeinen Lebensqualität ermöglichen.
4. Die Wahl des Medikaments richtet sich nach der Wirksamkeit und den Risiken der Substanzen.
5. Bei gleicher analgetischer Wirksamkeit sollten Medikamente bevorzugt werden, deren Organtoxizität und insbesondere deren Risiko für kardiovaskuläre und renale Nebenwirkungen am niedrigsten sind.
6. Die Wirksamkeit ist individuell zu erproben.
7. Die erforderliche Dosis ist bei Beachtung der zugelassenen Höchstdosen individuell zu titrieren. Es ist die minimale, aber wirksame Dosis anzustreben.
8. Die Wirksamkeit einer Pharmakotherapie sollte bei adäquater Dosis frühestens nach zwei Wochen beurteilt werden. Analgetisch unwirksame Medikamente sollten nicht weiter verschrieben werden.
9. Analgetika-Kombinationen sind nur empfehlenswert, wenn sie individuell die Wirksamkeit verbessern und/oder das Risiko durch eine Dosisreduktion der Einzelkomponenten verringert wird.
10. Psychopharmaka ohne analgetische Potenz sind für die Schmerztherapie nicht indiziert. Kombinationspräparate mit Koffein, Benzodiazepinen oder Muskelrelaxantien sind nicht indiziert und bergen die Gefahr von Missbrauch und Abhängigkeit.
11. Substanzen mit renalen und kardiovaskulären Langzeitrissen (z. B. NSAID, Coxibe) sind bei der Therapie neuropathischer Schmerzen zu vermeiden.

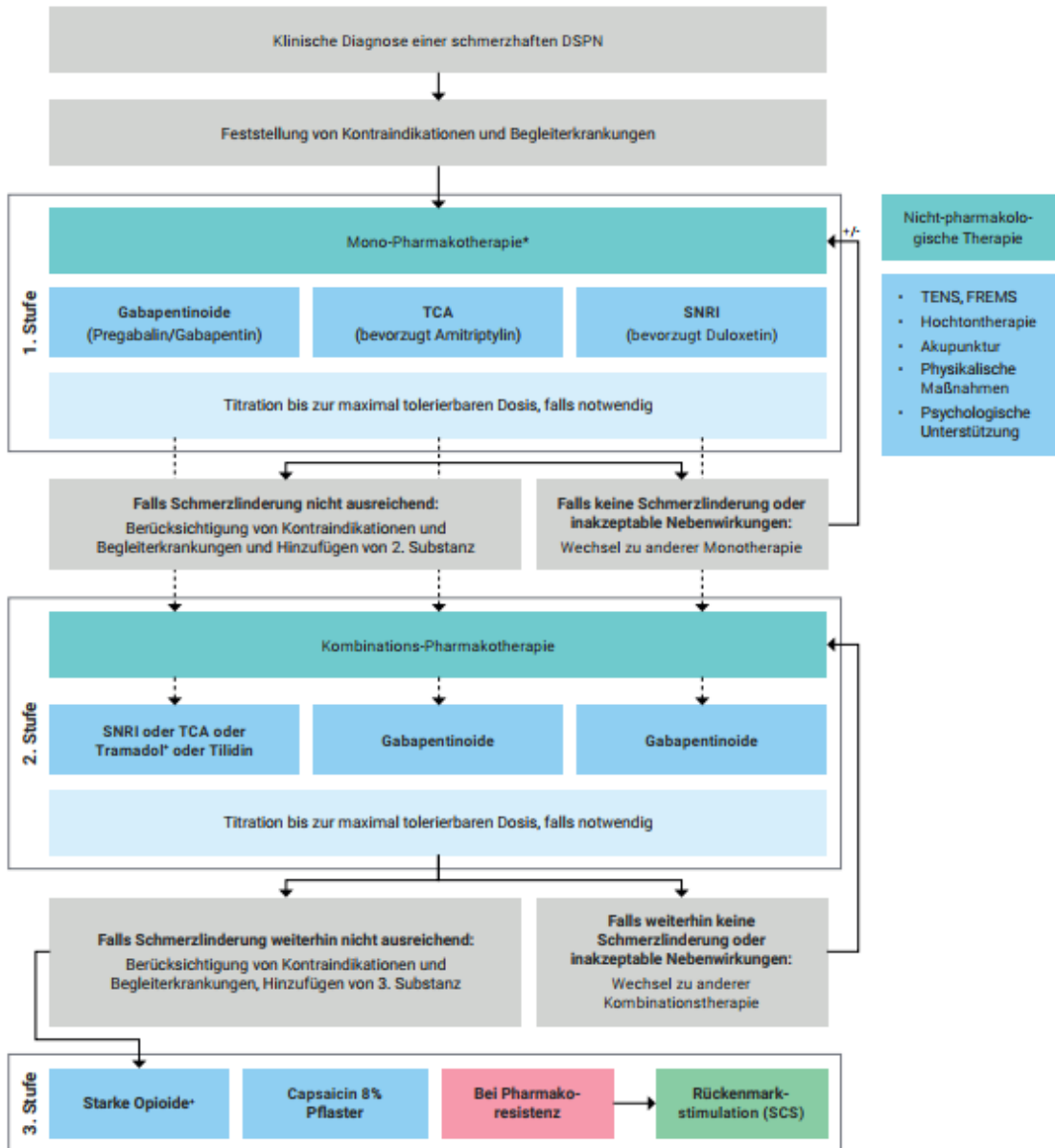
Als realistische Ziele einer medikamentösen Therapie bei neuropathischen Schmerzen sind in der Regel anzustreben (17):

1. Eine Schmerzreduktion um 30–50% auf der 11-Punkte visuellen Analogskala (VAS) oder der Numerischen Ratingskala (NRS)
2. Eine Verbesserung des Schlafes
3. Eine Verbesserung der Lebensqualität
4. Die Erhaltung sozialer Aktivitäten und der sozialen Teilhabe
5. Die Erhaltung der Arbeitsfähigkeit

3.4.3 Analgetische Kombinationstherapie

Obwohl nur wenige Daten zur Kombinationstherapie vorliegen (36), werden in der Praxis häufig Kombinationen verschiedener Substanzklassen bei therapierefraktären Schmerzen verwendet, insbesondere wenn die Monotherapie (bei maximal tolerierter Dosis) nur zu einem partiellen Schmerzurückgang (<30%) geführt hat. In der pragmatischen doppel-blind kontrollierten OPTION-DM-Studie (37) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Pregabalin, Duloxetin und Amitriptylin als Mono- bzw. Kombinationstherapie über 6 bzw. 10 Wochen verglichen. Die Substanzen wurden jeweils über 2 Wochen bis zur maximal tolerierten Dosis titriert und nach 6 Wochen entweder als Monotherapie (Responder mit NRS \leq 3) oder als Kombinationstherapie (Non-Responder mit NRS>3) fortgeführt. Die Schmerzreduktion nach 6 Wochen war für alle drei Substanzen ähnlich ausgeprägt. Die Kombination von Amitriptylin gefolgt von Pregabalin, Duloxetin gefolgt von Pregabalin und Pregabalin gefolgt von Amitriptylin ergab jeweils eine weitere Schmerzreduktion um 1 Punkt auf der NRS ohne Unterschiede zwischen den drei Sequenzen. Diese Daten weisen darauf hin, dass diese drei Substanzen sowohl in der Mono- als auch Kombinationstherapie ähnlich wirksam sind. Auch bezüglich der Nebenwirkungen ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede.

Die Consensus-Empfehlung für einen Algorithmus zur Therapieauswahl bei schmerzhafter DSPN in der Praxis unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zeigt Abbildung 5 (15).



* Pathogenetisch orientierte Behandlungsansätze können ebenfalls in Betracht gezogen werden;
 + Möglichst nur zur Kurzzeitanwendung;
 TCA: Trizyklische Antidepressiva; SNRI: Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer;
 TENS: transkutane elektrische Nervenstimulation; FREMS: Frequenz-modulierte elektromagnetische Nervenstimulation

Abbildung 5 Consensus-Empfehlung: Algorithmus zur Therapieauswahl bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie in der Praxis; (modifiziert nach: 15, 19)

3.4.4 Nicht-pharmakologische Therapie

Nicht-pharmakologische Therapieoptionen wie die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) bzw. Muskelstimulation (sog. Hochtontherapie) oder Physiotherapie sollten stets im Sinne einer multimodalen Schmerztherapie mitberücksichtigt werden, da sie praktisch frei von Nebenwirkungen sind. Allerdings ist der Evidenzgrad im Vergleich zur Pharmakotherapie als deutlich niedriger zu bewerten (38–43). Aufgrund der vielfältigen Wechselbeziehungen zwischen Diabetes und Depression sowie Schmerzen und Depression ist die Notwendigkeit einer psychologischen Unterstützung der Patienten stets zu überprüfen.

Bei Patienten mit Pharmakotherapie-refraktärer schmerzhafter DSPN kommt der epiduralen Rückenmarkstimulation (engl. Spinal Cord Stimulation (SCS)) eine besondere Bedeutung zu (siehe Kapitel 4 und 5). Die SCS kann dazu dienen, die Versorgungslücke für diese stark belasteten Patienten zu schließen.

4 Definition therapierefraktärer Schmerz bei schmerzhafter DSPN

4.1 Entwicklung von chronischem Schmerzen

Schätzungen zur Prävalenz chronischer Schmerzen sprechen von ca. 19% der erwachsenen Bevölkerung in Europa und den USA, und 40% davon berichten über eine unzureichende Schmerzlinderung (44). Die Prävalenz von Depressionen ist bei Menschen mit chronischen Schmerzen mehr als doppelt so hoch wie in der Normalbevölkerung (45). Es ist noch unbekannt, warum manche Menschen, die derselben Krankheit, demselben Trauma oder derselben Operation ausgesetzt waren, chronische Schmerzen entwickeln, während andere sich erholen. Unter Verwendung einer multivariaten Analyse eines großen Datensatzes der britischen Biobank, an dem über 493.000 beim britischen National Health Service registrierte Personen beteiligt waren, waren schlechter Schlaf, Niedergeschlagenheit, Müdigkeit, Stress und ein höherer Body-Mass-Index die wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung von lokalisierten zu ausgedehnten Schmerzen und von akuten zu chronischen Schmerzen (46). Diese gemeinsamen biopsychosozialen Faktoren waren völlig unabhängig von der den Schmerzen zugrunde liegenden Erkrankung. Neuropathische Schmerzen, wie bei schmerzhafter DSPN, sind oft primär chronisch, da die zugrundeliegende Läsion des Nervensystems nicht heilen kann. Dennoch können o.g. Faktoren hilfreich sein, um Therapierefraktärität bei schmerzhafter DSPN zu verstehen.

4.2 Wann ist ein chronischer neuropathischer Schmerz therapierefraktär?

Chronisch neuropathischer Schmerz wird als therapierefraktär betrachtet, wenn trotz angemessener Therapie keine ausreichende Schmerzlinderung erreicht wird. Dies kann eine Kombination aus pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Ansätzen umfassen. Die Prävalenz von therapierefraktären chronischen neuropathischen Schmerzen ist nicht hinreichend bekannt. Entsprechend einer Definition einer Gruppe von internationalen Experten wurde geschätzt, dass bei 5% der Patienten mit möglichen neuropathischen Schmerzen diese therapierefraktär waren (47). Allerdings wird angenommen, dass auf Bevölkerungsebene mit einer ungleich höheren Anzahl von Patienten mit persistierenden neuropathischen Schmerzen, die nicht bzw. untertherapiert sind, zu rechnen ist. Bevor solche Patienten keiner adäquaten Therapie zugeführt werden, wird sich der tatsächliche Anteil von therapierefraktären neuropathischen Schmerzen nicht bestimmen lassen (47).

Weder für neuropathische Schmerzen im Allgemeinen noch für die schmerzhafte DSPN im Besonderen existieren generell anerkannte Definitionen für therapierefraktären Schmerz.

Die meisten Definitionen von therapierefraktärem Schmerz wurden für Studien mit neuen Pharmaka (z.B. Cannabinoide, Ketamin) (48, 49) oder

interventionellen Therapieverfahren entwickelt (50), so dass bei der Definition die jeweilige Intention zu beachten ist. Meist wird von therapierefraktärem Schmerz gesprochen, wenn pharmakologische Mittel der ersten und zweiten Wahl entsprechend aktuellen Leitlinien oder Metaanalysen verwendet wurden, ohne dass eine relevante Verbesserung erzielt wurde. Die Pharmakotherapieversuche müssen eine angemessene Dosis und Dauer (z. B. ≥ 3 Monate) gehabt haben und die Kriterien für unzureichende Schmerzlinderung (z. B. $< 30\%$ Verbesserung der Schmerzwerte) müssen definiert werden. Darüber hinaus können Schmerzen aufgrund unerträglicher Nebenwirkungen, die zu einer unzureichenden Dosierung führen oder einen Abbruch der Behandlung erforderlich machen, als refraktär definiert werden (50). Eine für epidemiologische Zwecke entwickelte Definition pharmakoresistenter neuropathischer Schmerzen beinhaltet einen Behandlungsversuch mit mindestens vier Medikamenten, deren Wirksamkeit bei neuropathischen Schmerzen belegt ist. Jedes dieser Medikamente sollte mindestens drei Monate lang ausprobiert worden sein oder bis Nebenwirkungen eine angemessene Dosierung verhindern. Wenn sich trotz der oben genannten Behandlung die Schmerzintensität um weniger als 30% verringert oder auf einem Niveau von mindestens 5 auf einer Skala von 0–10 bleibt oder der Schmerz weiterhin zu einer schlechten Lebensqualität beitragen, wird von Pharmakoresistenz gesprochen (44). Entsprechend dem Scottish Medicines Consortium wurden Patienten mit refraktären neuropathischen Schmerzen allgemein als diejenigen definiert, die unter konventionellen Mitteln der ersten und zweiten Wahl keine adäquate Schmerzlinderung erreicht oder diese nicht toleriert haben (51). Komplexere Definitionen von refraktären neuropathischen Schmerzen, die für klinische Studien entwickelt worden waren, erfordern eine Schmerzdauer von 6 Monaten, Schmerzstärke von ≥ 40 mm (von 100) auf der VAS, intolerable UAW und/oder mindestens 2 Wochen Therapie mit der empfohlenen Minimaldosis für jede Substanz (52).

Eine italienische Arbeitsgruppe definierte pharmakoresistenten neuropathischen Schmerz noch etwas präziser: „keine 50%ige Schmerzreduktion oder Verbesserung um mindestens 2 Punkte auf der Schmerzskala von 0-10 nach Anwendung aller Medikamentenklassen der ersten, zweiten oder dritten Linie gemäß internationaler Leitlinienlinien, unter Anwendung für mindestens einen Monat nach der Titration auf die höchste tolerierbare Dosis.“ (53). Viele Autoren fordern zusätzlich zur Pharmakoresistenz noch einen Therapieversuch mit multimodalen, auf dem bio-psycho-sozialen Schmerzmodell basierenden Verfahren, bevor von Therapierefraktärität gesprochen werden darf (54). Bei all diesen Definitionen ist zu beachten, dass eine Beobachtung der Therapierefraktärität über eine längere Zeit als 3 Monate ggf. selbst über Chronifizierungsvorgänge die Prognose verschlechtern kann. Die Patienten sollten so früh wie möglich, spätestens nach 9 Monaten mit frustraner Therapie in einem spezialisierten Zentrum vorgestellt werden.

4.3 Kognitiv-affektive und soziale Einflüsse

Psychologische Faktoren wie Depression, Angst und kognitive Veränderungen können die Wahrnehmung von Schmerz verstärken und die Therapierefraktärität beeinflussen. Soziale Einflüsse, wie soziale Isolation und familiäre Unterstützung, spielen ebenfalls eine Rolle. Das Fear-Avoidance Modell (Angst – Vermeidung) erklärt wie Schmerzen durch Vermeidung und Hypervigilanz chronisch werden können. Neuere Konzepte ergänzen das Fear-Avoidance Modell durch assoziatives Lernen, Motivation und Emotionsregulation (55). Ein Modell postuliert, dass inadäquate Emotionsregulation über nozioplastische Prozesse chronischen Schmerz konsolidiert (56). Obwohl generell angenommen wird, dass negativer Affekt mit verstärkter Schmerzwahrnehmung assoziiert ist, konnten neuere Studien mittel „Ecological momentary assessment, EMA“ zeigen, dass es auch hier große individuelle Unterschiede gibt (57). Von den emotionalen Faktoren ist am besten die Rolle des „Katastrophisierens“, d.h. einer übertrieben negativen Schmerzwahrnehmung, gezeigt. Dieses spiegelt sich in der Aktivität von Gehirnregionen wider, die mit an der Schmerzverarbeitung, der Aufmerksamkeit für Schmerzen, Emotionen und Motorik beteiligt sind und bewirkt einen verminderte zentrale Schmerzhemmung (58).

Soziale Unterstützung ist mit weniger Depressionen, Angstzuständen und schmerzbedingtem Stress verbunden. Es gibt jedoch nur begrenzte Forschungsergebnisse, die den Längsschnitzzusammenhang zwischen sozialer Unterstützung und emotionalem Stress bei Personen mit chronischen Schmerzen untersucht haben. Auch müssen Geschlecht, Demographie und Art der sozialen Interaktion beachtet werden (59).

4.4 Neurobiologischer Faktoren der Therapierefraktärität / maladaptive Netzwerke

Die Neurobiologie von therapierefraktärem Schmerz ist komplex und umfasst Veränderungen in den Schmerzverarbeitungszentren des Gehirns, einschließlich des limbischen Systems und des präfrontalen Kortex. Ein Merkmal ist die veränderte Kommunikation zwischen Gehirnbereichen, die an der Verarbeitung von Schmerzsignalen und der Modulation der damit verbundenen Schmerzwahrnehmung beteiligt sind, was sich in einer dysfunktionalen Konnektivität der rechten anterioren Insula zeigt (60). Maladaptive neuronale Netzwerke entstehen durch wiederholte Schmerzreize und können zu einer anhaltenden Überempfindlichkeit des Nervensystems führen. Die Plastizität des Gehirns, die dazu dient, sich an Schmerz anzupassen, kann in diesen Fällen kontraproduktiv werden und zu einer verstärkten Schmerzwahrnehmung und verminderten Schmerzhemmung führen, was die Effektivität von Standardtherapien beeinträchtigen kann (61).

Solche maladaptiven Netzwerke können eine langfristige Schmerzchronifizierung fördern und sind oft schwer aufzubrechen (62). Zusätzlich spielen Neurotransmitter eine wichtige Rolle. Eine gesteigerte Freisetzung von Substanzen wie Glutamat und Substanz P kann zu einer verstärkten Schmerzübertragung beitragen. Dieser neurochemische Ungleichgewichtszustand erschwert die Kontrolle des Schmerzes u.a. über pathologische Netzwerke im anterioren zingulären Kortex (62). Solche maladaptiven Phänomene wurden auch bei schmerzhafter DSPN gezeigt (siehe (63) für Review).

4.5 Therapierefraktärität bei schmerzhafter DSPN

Etwa die Hälfte aller Patienten mit schmerzhafter DSPN in den USA, denen Gabapentin, Pregabalin oder Duloxetin verordnet worden war, setzen diese innerhalb von drei Monaten wegen fehlender Wirkung oder unerwünschter Wirkungen ab (64). Aktuelle Forschung konzentriert sich auf die Entwicklung personalisierter Therapien. Dies beinhaltet möglicherweise die Identifizierung von Biomarkern, um Patienten zu identifizieren, die wahrscheinlich eine Therapierefraktärität entwickeln, sowie die Anpassung von Therapieplänen basierend auf individuellen neurobiologischen Profilen. Psychologische Interventionen, wie kognitive Verhaltenstherapie, können auch einen positiven Einfluss haben, indem sie maladaptive Denkmuster und Emotionen, die den Schmerz verstärken, adressieren. Zusätzlich werden innovative Technologien, wie neuromodulatorische Ansätze und Neurostimulation, als vielversprechende Optionen erforscht. Diese Ansätze zielen darauf ab, die neurobiologischen Prozesse direkt zu modulieren.

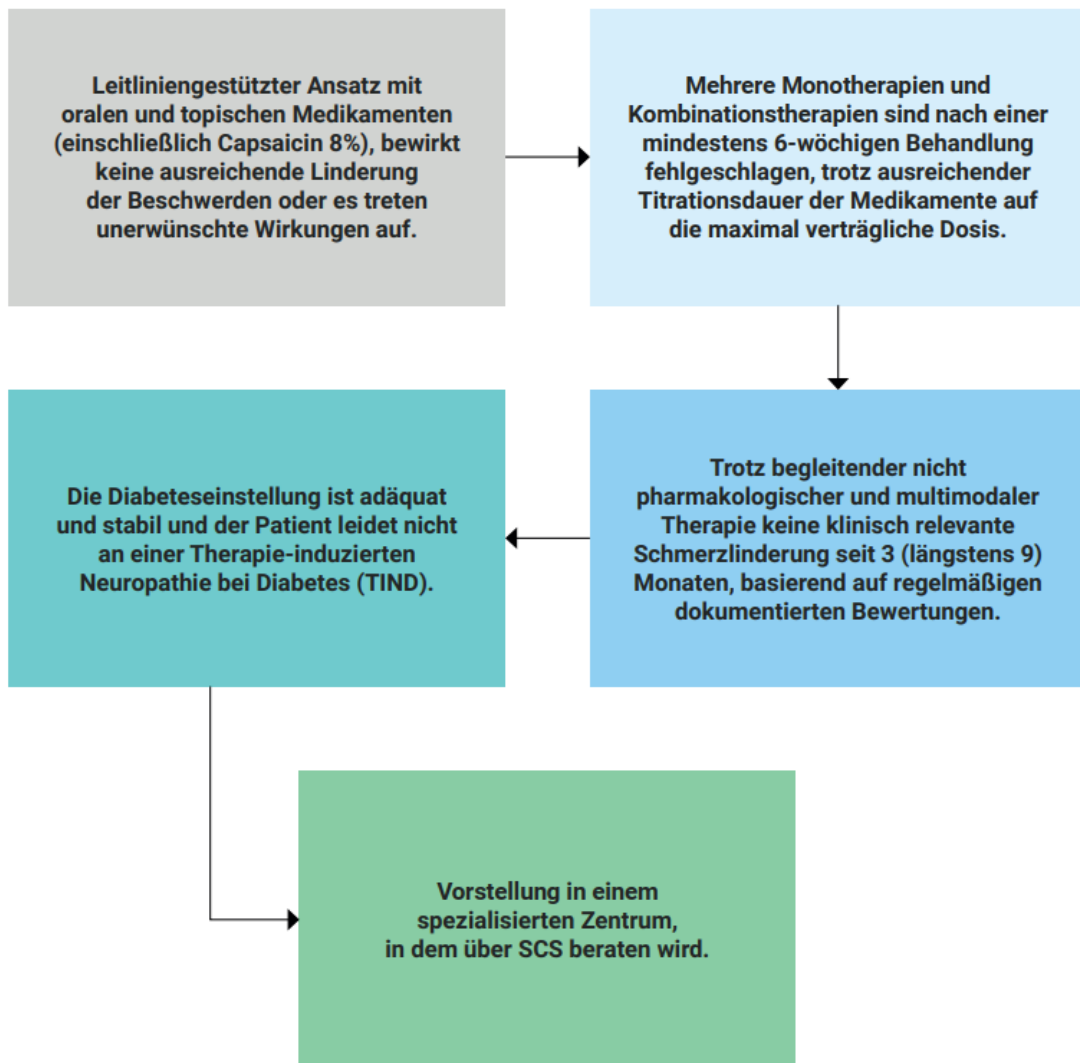


Abbildung 6 Schlüsselfaktoren, die auf das Vorhandensein einer refraktären schmerzhaften DSPN hinweisen (modifiziert nach: 65)

5 Therapie der schmerzhaften DSPN mittels epiduraler Rückenmarkstimulation

5.1 Einleitung, Historie und Literaturübersicht

Die epidurale Rückenmarkstimulation wird weltweit seit Jahrzehnten erfolgreich zur Behandlung von chronischen Schmerzen unterschiedlicher Ursache eingesetzt (66). Im deutschen Gesundheitswesen ist die Methode seit mehr als 20 Jahren im Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) repräsentiert und kann sowohl als stationäre als auch als ambulante Prozedur durchgeführt werden.

In den letzten Jahren sind bedeutende Fortschritte in der Technologie der SCS-Implantate zu verzeichnen, die diese Therapie vereinfacht und verbessert haben. Hierbei spielen u.a. die Entwicklung der Hardware (z. B. Größe der implantierbaren Neurostimulatoren), die Art der Energiequelle (z.B. wiederaufladbare Stimulatoren) oder die MRT-Tauglichkeit eine Rolle. Mit der technischen Weiterentwicklung steht bei einigen Stimulatoren auch die Option zur Verfügung, eine Vielzahl von verschiedenen Stimulationsarten nutzen zu können, so dass hier auch niederfrequente und hochfrequente Stimulationsformen kombiniert werden können (67).

Die Wirkungsweise der SCS bezog sich viele Jahre auf die sogenannte „Gate-Control-Theorie“. Diese besagt, dass im hinteren (dorsalen) Abschnitt des Rückenmarks die eingehenden Reize aus der Peripherie moduliert werden, bevor sie an das Gehirn weitergeleitet werden. Ein gestörtes Zusammenspiel von verstärkenden und dämpfenden Nervenfunktionen ist demnach bei der Entstehung von Schmerz involviert und die Schmerzwahrnehmung kann von außen durch Reize (z.B. taktile Stimuli) beeinflusst werden (68). Inzwischen geht man davon aus, dass es durch die SCS neben der vermehrten Ausschüttung von verschiedenen Neurotransmittern auf Ebene des Rückenmarks auch zu einer Modulation von kortikalen und subkortikalen Schmerzzentren kommt (69).

Im Rahmen dieser Consensus-Empfehlung wird aufgrund unzureichender Datenlage nicht auf die dorsale Spinalganglienstimulation bei schmerzhafter DSPN eingegangen.

Die Behandlung der schmerzhaften DSPN mittels SCS wird seit vielen Jahren bei entsprechender engmaschiger Indikationsstellung durchgeführt. Dabei lassen sich derzeit im Wesentlichen zwei Stimulationsarten unterscheiden:

- a) die niederfrequente Rückenmarkstimulation (tonische Rückenmarkstimulation – tSCS) mit 50-100 Hertz,
- b) die hochfrequente Rückenmarkstimulation (hfSCS) mit 10.000 Hertz (10kHz).

5.2 Indikationsstellung und präoperative Vorbereitung

Die SCS wird zur Behandlung von Patienten mit chronischen, refraktären, Schmerzsyndromen empfohlen, wenn konservative, interdisziplinäre Therapieformen nicht zu einer effektiven Schmerzlinderung geführt haben und/oder die medikamentöse Behandlung mit schweren, intolerablen Nebenwirkungen einhergeht. Die detaillierte und nachvollziehbare Dokumentation der Vorbehandlungen, Medikamentendosierungen, stationäre Aufenthalte etc. sind zwingend notwendig. Darüber hinaus sollten für die Therapieplanung, Verlaufsbeurteilung, Objektivierung und Dokumentation im Rahmen der Qualitätssicherung digitale Schmerz-Tagesprotokolle, standardisierte Fragebögen (z. B. Deutscher Schmerzfragebogen der DGS) und ein Verlaufsfragebogen eingesetzt werden (z. B.: www.schmerzgesellschaft.de/schmerzfragebogen).

Eine multimodale Schmerztherapie inklusive eines psychologischen Screenings zur Beurteilung von psychopathologischen Komorbiditäten sollte durchgeführt worden sein. Die „*International Association for the Study of Pain (IASP)*“ definiert multimodale Behandlung als „die gleichzeitige Anwendung separater therapeutischer Interventionen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen, die auf unterschiedliche Schmerzentstehungsmechanismen abzielen“. Dementsprechend sollen Patienten mit chronischen Schmerzsyndromen vor einer invasiven Behandlung eine leitliniengerechte analgetische Pharmakotherapie erhalten. Eine spezifische schmerzpsychotherapeutische Begleitbehandlung wird empfohlen. Insgesamt sollte die SCS in das individuelle Gesamt-Behandlungskonzept des Patienten eingebunden sein und eine umfangreiche interdisziplinäre Kommunikation aller Therapeuten ist essentiell.

Indikationen:

- Chronischer postoperativer Wirbelsäulenschmerz (Persistant Spinal Pain Syndrome (PSPS) Typ II, ehemals Failed Back Surgery Syndrome (FBSS))
- Komplexes regionales Schmerzsyndrom (Complex Regional Pain Syndrome (CRPS I/II))
- Phantom-/Stumpfschmerzen
- Schmerzhaft diabetische Polyneuropathie
- Refraktäre Angina pectoris
- Ischämieschmerzen bei pAVK, Raynaud-Syndrom, Thrombangiitis obliterans etc.
- Chronische neuropathische Schmerzen nach Nervenläsionen (z. B. postop. Leistenschmerz, Post-Thorakotomie-Syndrom, etc.)

Vor der invasiven Prozedur einer Rückenmarkstimulation müssen generelle Kontraindikationen für eine operative Behandlung und Fremdkörper-Implantation geprüft und ausgeschlossen werden. Eine individuelle Abwägung des Risikos und des zu erwartenden Nutzens für den Patienten sollte vorgenommen werden.

Kontraindikationen:

- Koagulopathie, Immunsuppression oder andere internistische Erkrankungen, die mit einem inakzeptablen chirurgischen Risiko verbunden sind
- Therapie mit Antikoagulanzen- oder Thrombozytenaggregationshemmern
- Lokale oder systemische Infektion
- Fortgeschrittene, aktive maligne Erkrankung mit stark verkürzter Lebenserwartung
- Kardiale Erkrankung mit inakzeptabel erhöhtem Narkoserisiko
- Schwangerschaft
- Aktive und unbehandelte Substanzmissbrauchsstörung
- Unbehandelte schwerwiegende psychiatrische Komorbidität
- Eingeschränkte Compliance z.B. im Rahmen eines laufenden Rentenverfahrens

Im Vorfeld der Operation sollten die Patienten-spezifischen Risikofaktoren und Ein- bzw. Ausschlusskriterien zur Therapie anhand einer detaillierten Checkliste überprüft werden (z. B. auch „Surgical Safety Checklist“ der WHO). Eine präoperative Bildgebung mittels MRT oder CT des betroffenen Wirbelsäulenabschnitts sollte vorliegen (nicht älter als 6 Monate). Die präoperative Planung der Elektrodenimplantation beinhaltet auch die Beurteilung der individuellen Anatomie des Patienten, als Beispiel seien hier eine massive Adipositas oder vorangegangene Wirbelsäulen-Operationen erwähnt.

Unter Berücksichtigung der Komorbiditäten und Kontextfaktoren sollte der weitere Ablauf als ambulante Prozedur oder als ein stationärer Krankenhausaufenthalt geplant werden. Das SCS-Verfahren erfordert eine schriftliche Einwilligung des Patienten, die im Rahmen einer ausführlichen Beratung und nach Bedenkzeit des Patienten eingeholt und dokumentiert wird.

Zumeist wird ein zweizeitiges Vorgehen favorisiert. Dies bedeutet das zunächst als erster Schritt eine oder zwei Elektroden zur SCS implantiert werden und sich dann eine Testphase mit einem externen Test-Stimulator anschließt. Nach erfolgreicher Testphase kann dann die Implantation eines Neurostimulators zur dauerhaften Therapie erfolgen (siehe unten).

5.3 SCS-Operationsablauf und Testung der Therapie

Die operative Anlage von Elektroden zur epiduralen Rückenmarkstimulation sollte in einem Operationssaal der Reinraumklasse 1a durchgeführt werden. Die perioperative intravenöse Gabe eines Antibiotikums wird empfohlen, eine eindeutige Evidenz hierfür gibt es nicht.

Die Implantation von temporären oder permanenten Stabelektroden erfolgt in Bauch- oder Seitenlagerung. Bei hfSCS kann die Elektrodenanlage nach radiologisch-anatomischen Kriterien in Vollnarkose erfolgen und es werden zwei perkutane Stabelektroden leicht Lage-versetzt in Höhe des 8. bis 10. Brustwirbelkörpers rechts und links parasagittal epidural dorsal implantiert (79). Bei tSCS erfolgt die Anlage in Lokalanästhesie oder intravenöser Analgosedierung. In diesen Fällen kann eine intraoperative Testung zur Optimierung der Elektrodenlage mit Hilfe der Patientenangaben zu evozierten Parästhesien für die Parästhesieabdeckung des Schmerzareals erfolgen. Die offene chirurgische Implantation von Plattenelektroden erfolgt in der Regel in Intubationsnarkose und Bauchlagerung über eine erweiterte interlaminäre Fensterung oder Hemilaminektomie.

In jedem Fall sollte eine intraoperative Fluoroskopie, nach Möglichkeit auch in 2 Durchleuchtungs-Ebenen (Strahlengang anterior-posterior und lateral), zur Elektrodenpositionierung verwendet werden. Bei einer schmerzhaften DSPN werden zwei perkutane Stabelektroden bilateral empfohlen.

Ist die korrekte Lage gesichert erfolgt eine Wundinzision um die liegenden Kanülen der perkutanen Punktion und die Darstellung der Fascia thoracolumbalis mit Bildung einer lokalen subkutanen Tasche. Unter fluoroskopischer Sicht können nun die Kanülen entfernt werden, auf die Beibehaltung der korrekten anatomisch-radiologischen Position der Elektroden sollte geachtet werden. Eine digitale Dokumentation der intraoperativen Röntgenaufnahmen ist empfehlenswert.

Im Anschluss erfolgt dann die Fixierung der Elektroden an der Fascia thoracolumbalis. Hierfür stehen verschiedene, Hersteller-spezifische, Fixationshilfen zur Verfügung. Bei Implantation von permanenten Elektroden kann eine Verbindung an temporäre Extensionen erfolgen, welche dann perkutan nach lateral ausgeleitet und mit einem Teststimulator verbunden werden.

Empfohlen wird eine Impedanzmessung der liegenden Elektroden und Extensionen vor Wundverschluss. Zur Prävention einer Elektrodendislokation sollte der Patient angehalten werden, im Rahmen der Testphase keine ruckartigen Bewegungen der Wirbelsäule durchzuführen und das Tragen schwerer Lasten (> 5 kg) zu vermeiden.

5.4 SCS-Testphase, Impulsgeberimplantation und Follow-up

Im Anschluss an die operative Implantation der Elektroden zur SCS kann eine Testphase mit einem externen Teststimulator durchgeführt werden. Dies ist sowohl unter stationären Bedingungen als auch im ambulanten Setting möglich. Eine Vorgabe in Bezug auf die genaue Dauer der Testphase existiert nicht. Empfohlen wird ein Zeitraum von 5-10 Tagen, in denen unterschiedliche Stimulationsparameter ausgetestet werden sollten. Dies kann die Anwendung von tSCS, als auch die Testung von hfSCS beinhalten. Bei der Anwendung von hfSCS sollten diese mindestens 24-48 Stunden aktiv sein, es sei denn, der Patient berichtet von einer bedeutsamen Schmerzaggravation. Eine Einweisung des Patienten in die Handhabung des Bediengerätes ist obligat. Die konkrete individuelle Nutzung und Einstellung der Stimulationsintensität sollte abgesprochen und dokumentiert werden. Im Ablauf der Testphase kann mit dem Patienten auch ein Auslassversuch der SCS zur Beurteilung des Stimulations-Effektes zwischen aktiver und wissentlich inaktiver Therapie abgesprochen werden. In dem gesamten Test-Zeitraum sollte der Patient eigenständig ein analoges oder digitales Schmerztagebuch führen und sowohl die Schmerzintensität (als Zahlenwert der visuellen Analogskala oder der Numerischen Rating-Skala) als auch die Analgetika-Einnahme dokumentieren. Darüber hinaus sollten alle weiteren Auffälligkeiten, wie zum Beispiel tägliche Aktivitäten, Nachtschlaf, Gehstrecke, körperliches Wohlbefinden etc., dokumentiert werden. Im stationären Rahmen empfiehlt sich hier auch die Begleitung des Patienten durch erfahrene Pflegekräfte oder spezialisierte Pain-Nurses.

Eine konventionelle Röntgenaufnahme der Elektrodenposition kann radiologisch erfolgen, z. B. thorakolumbaler Übergang in 2 Ebenen, um die anatomische Lage der Elektrode zu dokumentieren, falls im weiteren klinischen Verlauf der Verdacht auf eine Elektroden-Dislokation auftritt.

Die prophylaktische Gabe eines oralen Antibiotikums während der Testphase ist empfohlen, eine Evidenz in Bezug auf die Wirksamkeit zur Vermeidung von Infektionen liegt nicht vor (70).

Der Verlauf der Testphase sollte fortlaufend mit dem Patienten kommuniziert werden. Lassen sich keine signifikanten Verbesserungen des subjektiven Schmerzempfindens des Patienten feststellen und dokumentieren, so sollten die Implantate ersatzlos entfernt werden. Dies kann bei den Stabelektroden in Lokalanästhesie erfolgen, bei Plattenelektroden ist in der Regel eine kurze Vollnarkose notwendig. Die Anbindung des Patienten an eine ambulante Spezialsprechstunde ist im (nach-stationären) Verlauf empfohlen, um ggf. weitere Behandlungsmöglichkeiten mit dem Patienten zu besprechen.

Die Indikation zur Implantation eines Neurostimulators zur dauerhaften Nutzung der SCS wird im Rahmen der Testphase bei einer für den Patienten bedeutsamen Schmerzlinderung oder einer anderen bedeutsamen Verbesserung, von z. B. dem Nachtschlaf, gestellt.

Die Implantation des Neurostimulators erfolgt zumeist in Vollnarkose und der Impulsgeber kann gluteal oder abdominell im subkutanen Fettgewebe implantiert werden. Hierbei sollte auf eine nicht zu tiefe, aber auch eine nicht zu oberflächige Lage des Implantates geachtet werden, damit nicht Probleme im Rahmen der perkutanen Telemetrie auftreten.



Abbildung 7 Darstellung eines implantierten Neurostimulationssystems zur epiduralen Rückenmarkstimulation (SCS)

Prinzipiell kann zwischen wiederaufladbaren und nicht-wiederaufladbaren Neurostimulatoren unterschieden werden. Lassen sich im Rahmen der Testphase eine hohe Stimulationsamplitude, eine signifikante Körperpositionsabhängigkeit oder die Wirksamkeit der hfSCS evaluieren (und dokumentieren), sollte ein wiederaufladbarer Impulsgeber implantiert werden.

Eine Einweisung des Patienten in die korrekte Anwendung und Durchführung des perkutanen Ladevorganges des Neurostimulators ist obligat. Empfohlen wird eine erste Aufladung des Impulsgebers nach Abschluss der Wundheilung und Entfernung des Nahtmaterials.

Besonders hingewiesen werden soll an dieser Stelle auf die gesetzlich vorgeschriebene Implantatdokumentation und die obligate Ausstellung eines nationalen (und internationalen) Implantatausweises für den Patienten. Ebenso sollten alle Hersteller-spezifischen Informations- und Produktbroschüren an den Patienten ausgehändigt werden.

Im postoperativen Verlauf sollten regelmäßige ambulante Verlaufskontrollen und Re-Evaluierungen in einem erfahrenen Behandlungszentrum erfolgen. Eine Kontrolle und Anpassung der Stimulationseinstellungen sind im Verlauf erfahrungsgemäß ebenso notwendig wie die Überprüfung und Anpassung einer dauerhaften Analgetika-Einnahme.

Insofern soll der Patient weiterhin in einem interdisziplinären Behandlungskonzept eingebunden sein. Verlaufsbeurteilungen nach 3, 6 und 12 Monaten oder nach individueller Absprache bei Bedarf werden empfohlen. Auf die unbedingte Dokumentation mittels Schmerz-Tagebüchern (z. B. als App) und Verlaufsfragebögen sei erneut hingewiesen.

5.5 Evidenz

Ein Überblick zu der aktuell verfügbaren Literatur und Evidenz ist in Tabelle 1 und Tabelle 2 dargestellt.

Kurz zusammengefasst wurden die ersten RCTs zur tSCS bei schmerzhafter DSPN in 2014 publiziert (71, 72). Ein RCT mit hfSCS wurde 2021 veröffentlicht (75). Bei der tSCS lagen zwar die maximalen Ansprechraten auf die Behandlung nach 6 Monaten bei $\leq 59\%$, in einer separaten, prospektiven 5-Jahres-Analyse der tSCS wurde jedoch bei 55% der untersuchten Personen ein anhaltendes Ansprechen auf die Behandlung festgestellt (74). Der RCT zur hfSCS konnte bei etwa 80% der Patienten ein frühes und anhaltendes Ansprechen (definiert als 50% Schmerzlinderung anhand der VAS) über einen Zeitraum von bis zu 24 Monaten zeigen (77).

Autor, Jahr (Quelle)	Studiendesign	Randomisierung (n)	Studiendauer (Monate)	Outcomes	
				Primär	Sekundär
de Vos et al. 2014 (71)	Multizentrisch (B, D, DK, NL), Parallelgruppen	2:1 Randomisierung : Intervention (CMM + LF-SCS): n=40 ; Kontrollgruppe (CMM): n=20	6	SCS+CMM vs CMM nach 6 Monaten : Anteil mit VAS-Reduktion um ≥50%: 60% vs 5% (P<0,001)	Nach 6 Monaten : VAS ↑, MPQ ↑, MPQ QoL ↑, MQS ↑, EQ-5D ↑, PGIC ↑, Opioid-Medikation ↔
Slangen et al. 2014 (72) van Beek et al. 2015, 2018 (73, 74)	Bizentrisch (NL), Parallelgruppen	3:2 Randomisierung: Intervention (CMM + LF-SCS): n=22; Kontrollgruppe (CMM): n=14	6 Follow-up: 24, 60	SCS+CMM vs CMM nach 6 Monaten : Anteil mit VAS-Reduktion um ≥50% oder PGIC für Schmerz und Schlaf um ≥6 (much/very much improved): 59% vs 7% (P<0,009)	Nach 6 Monaten : VAS ↑, mBPI-DPN ↑, NPS ↑, EQ-5D ↔, MOS SF-36 ↔, MOS-SS ↔, BDI ↔ Nach 24 Monaten: VAS≥50%/PGIC ↑: 71%; VAS≥50% : 43% Nach 60 Monaten: VAS≥50%/PGIC ↑: 55%; VAS≥50% : 36% ; SCS-behandelt: 80%
Petersen et al. 2021, 2022, 2023 (75–77)	Multizentrisch (USA), Parallelgruppen mit Crossover-Option nach 6 Monaten	1:1 Randomisierung: Intervention (HF-SCS+CMM): n=113; Kontrollgruppe (CMM): n=103	6 Follow-up: 12, 24	SCS+CMM vs CMM nach 3 Monaten : Anteil mit VAS-Reduktion um ≥50%: 79% vs 5% (P<0,0001)	Nach 6 Monaten : VAS≥50% ↑: 85% vs 5%, VAS ↑, EQ-5D ↑, MPQ QoL ↑, neuropathische Defizite ↑ Nach 24 Monaten: VAS≥50% ↑: 90%, neuropathische Defizite ↑ (klinisch relevant) bei 66% ; SCS-behandelt : 74%

↑ = signifikante Verbesserung bei SCS+CMM gegenüber CMM, ↔ = kein signifikanter Unterschied zwischen SCS+CMM und CMM.

Abkürzungen: BDI: Beck Depression Inventory; CMM: conventional medical management; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions Fragebogen; HF-SCS: high-frequency spinal cord stimulation; LF-SCS: low-frequency spinal cord stimulation; mBPI-DPN: modified Brief Pain Inventory - Diabetic Peripheral Neuropathy; MPQ: McGill Pain Questionnaire; MOS SF-36: Medical Outcomes Study Short Form 36 Scale; MOS-SS: Medical Outcomes Study Sleep Scale; MQS: Medication Quantification Scale III; NPS: Neuropathic Pain Scale; PGIC: patient global impression of change; QoL: quality of life; VAS: Wert auf der visuellen Analogskala für Schmerz;

Tabelle 1 Randomisierte kontrollierte Studien zur Rückenmarkstimulation bei therapierefraktärer schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie (Evidenz-Level Ib).

Mehrere systematische Reviews (Stand März 2024) werteten die Daten für die verfügbaren RCTs sowohl für die tSCS als auch für die hfSCS aus und bestätigten, dass Patienten von der Behandlung mittels SCS profitieren (78–81). Eine prospektive, randomisierte Vergleichsstudie von tSCS und hfSCS bei schmerzhafter DSPN liegt bislang nicht vor.

In diesem Zusammenhang sei auf einen aktuellen internationalen interdisziplinären Expertenkonsensus zum Stellenwert der SCS bei schmerzhafter DSPN (65) sowie auf das Kompendium der American Diabetes Association (21) hingewiesen.

Autor, (Quelle)	Jahr	Behandlungsarme LF-CSC/HF-CSC/CMM (n)	Schmerz Outcomes LF-SCS		Schmerz Outcomes HF-SCS		Indirekter Vergleich HF-SCS vs LF-SCS	
			VAS	VAS≥50%	VAS	VAS≥50%	VAS	VAS≥50%
Raghu et al. (2021) (78)		59/n.v./34	-3,78 (-4,69, -2,88)	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
Duarte et al. 2022 (79)		62/113/137	-3,13 (-4,19, -2,08) ^a	12,69 (2,61, 61,73) ^a	-5,20 (-5,77, -4,63) ^b	15,82 (6,72, 37,31) ^b	-2,07 (-3,26, -0,87) ^{a*}	1,25 (0,21, 7,52) ^b
Hoelzer et al. 2022 (80)		62/113/137	-3,42 (-3,95, -2,89) ^a	54,8% ^c	-5,60 (-6,09, -5,11) ^a	72,1% ^c	-2,18*	1,32 (1,02, 1,70) ^{b*}
Burkey et al. 2023 (81)		62/113/137	44 und 55% ^d	n.v.	76% ^d	n.v.	n.v.	n.v.

*P<0,05 für HF-SCS vs LF-SCS als Referenz

^aMittlere Differenz (95% Konfidenzintervall), ^bRelatives Risiko (95% Konfidenzintervall), ^cAnteil der Responder, ^dProzentuale Schmerzreduktion

Abkürzungen: CMM: conventional medical management; HF-SCS: high-frequency spinal cord stimulation; LF-SCS: low-frequency spinal cord stimulation; n.v.: nicht verfügbar; VAS: visuelle Analogskala für Schmerz;

Tabelle 2 Meta-Analysen randomisierter kontrollierter Studien über 6 Monate zur Niederfrequenz- (n=2) und Hochfrequenz- Rückenmarkstimulation (n=1) bei therapierefraktärer schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie (Evidenz-Level Ia).

5.6 Fazit

- Die Behandlung von Patienten mit schmerzhafter DSPN sollte Leitlinien-gerecht erfolgen.
- Im Falle von therapierefraktärer schmerzhafter DSPN sollte den Patienten spätestens nach 9 Monaten eine SCS angeboten werden und eine Vorstellung in einem erfahrenen Zentrum für Neuromodulation oder invasive Schmerztherapie erfolgen.
- Die Evidenz für die Wirksamkeit der SCS, insbesondere der hfSCS, bei therapierefraktärer schmerzhafter DSPN ist sehr gut (Level Ia) und der Experten-Konsens hoch.

5.7 Empfehlung

Die SCS wird bei hohem Evidenzgrad und Expertenkonsens als integraler Bestandteil der Behandlung der therapierefraktären schmerzhaften DSPN empfohlen.

6 Interessenskonflikte

Zur Erstellung der Consensus-Empfehlung wurden die Mitglieder der AG Neuromodulation des Bundesverbands Medizintechnologie (BVMed) um Unterstützung gebeten. Basierend auf der Anfrage hat die Firma Nevro GmbH die Erstellung finanziell unterstützt. Der Hersteller hatte keinen Einfluss auf den Inhalt dieser Consensus-Empfehlung.

7 Danksagung

Die Autorinnen und Autoren danken Frau Franziska Buchner für die Unterstützung bei der Erstellung des Manuskriptes.

8 Literaturverzeichnis

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn Brussels, Belgium. Brussels; 2021.
2. Ziegler D., Reiners K., Luft D. Diabetische Neuropathie. In: Häring H-U, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Badenhop K, Meier JJ, Usadel K-H et al., editors. Diabetologie in Klinik und Praxis. 7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2021.
3. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40(1):136–54.
4. Ziegler D, Landgraf R, Lobmann R, Reiners K, Rett K, Schnell O et al. Painful and painless neuropathies are distinct and largely undiagnosed entities in subjects participating in an educational initiative (PROTECT study). *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 139:147–54.
5. Hicks CW, Wang D, Matsushita K, Windham BG, Selvin E. Peripheral Neuropathy and All-Cause and Cardiovascular Mortality in U.S. Adults. *Ann Intern Med* 2021; 174(2):167–74.
6. Liao Y-J, Lin S-F, Lee I-T. Scores of peripheral neuropathic pain predicting long-term mortality in patients with type 2 diabetes: A retrospective cohort study. *Frontiers in endocrinology* 2022; 13:969149. Available from: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36051389/>.
7. Vági OE, Svébis MM, Domján BA, Körei AE, Tesfaye S, Horváth VJ et al. The association between distal symmetric polyneuropathy in diabetes with all-cause mortality - a meta-analysis. *Frontiers in endocrinology* 2023; 14:1079009.
8. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain* 2019; 160(1):53–9.
9. Ziegler D., Keller J., Maier C., Pannek J. DDG-Praxisempfehlung. Diabetische Neuropathie. *Diabetologie* 2022; (17, Suppl 2):S339-S353.
10. Ziegler D, Herder C, Papanas N. Neuropathy in prediabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2023; 39(8):e3693.
11. Bönhof GJ, Herder C, Strom A, Papanas N, Roden M, Ziegler D. Emerging Biomarkers, Tools, and Treatments for Diabetic Polyneuropathy. *Endocr Rev* 2019; 40(1):153–92.

12. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3:17002.
13. Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain* 2015; 138(Pt 1):43–52.
14. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe e. V., Deutsche Dermatologische Gesellschaft e. V., Deutsche Diabetes Gesellschaft e. V., Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen e. V. et al. NVL Typ-2-Diabetes - Langfassung. Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2023.
15. Ziegler D, Tesfaye S, Spallone V, Gurieva I, Al Kaabi J, Mankovsky B et al. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 186:109063.
16. Ziegler D. Periphere Neuropathie bei Diabetes (Teil 1). *Diabetologie* 2024:1–8. Available from: URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11428-023-01137-x>.
17. Khan C, Abholz HH, Ellger B, Gries FA, Haller N, Haslbeck M, Hübner P, Keller J, Landgraf R, Layer P, Maier C, Marx N, Meyerrose B, Neundörfer B, Ollenschläger G, Pannek J, Prange H, Richter B, Rietzsch H, Spranger J, Weikert B, Weinbrenner S, Wilm S, Ziegler D. Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter: Kurzfassung, Version 1.0 [AWMF-Register: Nr.: nvl-001e]. *Diabetologie* 2012; (7):243–85.
18. Ziegler D., Keller J., Maier C., Pannek J. DDG-Praxisempfehlung. Diabetische Neuropathie. *Diabetologie* 2023; *Diabetologie und Stoffwechsel* 2023 2023; (18(S 02)):S355-S369.
19. Ziegler D. Periphere Neuropathie bei Diabetes (Teil 2). *Diabetologie* 2024:1–9. Available from: URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11428-023-01138-w>.
20. Look AHEAD Research Group. Effects of a long-term lifestyle modification programme on peripheral neuropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: the Look AHEAD study. *Diabetologia* 2017; 60(6):980–8.
21. Pop-Busui R, Ang L, Boulton AJM, Feldman EL, Marcus RL, Mizokami-Stout K et al. Diagnosis and Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. Arlington (VA): American Diabetes Association; 2022. Available from: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580224/>.

22. Ziegler D, Porta M, Papanas N, Mota M, Jermendy G, Beltramo E et al. The Role of Biofactors in Diabetic Microvascular Complications. *Curr Diabetes Rev* 2022; 18(4):e250821195830.
23. Fogacci F, Rizzo M, Krogager C, Kennedy C, Georges CMG, Knežević T et al. Safety Evaluation of α -Lipoic Acid Supplementation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Clinical Studies. *Antioxidants (Basel)* 2020; 9(10).
24. Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP, Tsapas A, Wang Z, Carranza Leon BG et al. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: An umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 161(9):639–49.
25. Waldfogel JM, Nesbit SA, Dy SM, Sharma R, Zhang A, Wilson LM et al. Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: A systematic review. *Neurology* 2017; 88(20):1958–67.
26. Dy SM, Bennett WL, Sharma R, Zhang A, Waldfogel JM, Nesbit SA et al. Preventing Complications and Treating Symptoms of Diabetic Peripheral Neuropathy. Rockville (MD); 2017.
27. Vilar S, Castillo JM, Munuera Martínez PV, Reina M, Pabón M. Therapeutic alternatives in painful diabetic neuropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Korean J Pain* 2018; 31(4):253–60.
28. Liampas A, Rekatsina M, Vadalouca A, Paladini A, Varrassi G, Zis P. Pharmacological Management of Painful Peripheral Neuropathies: A Systematic Review. *Pain Ther* 2021; 10(1):55–68.
29. Asrar MM, Kumari S, Sekhar BC, Bhansali A, Bansal D. Relative Efficacy and Safety of Pharmacotherapeutic Interventions for Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis. *Pain Physician* 2021; 24(1):E1-E14.
30. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 3(3):CD012182.
31. Available from: URL: <https://idf.org/about-diabetes/resources/idf-clinical-practice-recommendations-on-the-diabetic-foot-2017>.
32. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Bril V, Breiner A, Perkins BA, Zochodne D. Neuropathy. *Can J Diabetes* 2018; 42 Suppl 1:S217-S221.

33. Price R, Smith D, Franklin G, Gronseth G, Pignone M, David WS et al. Oral and Topical Treatment of Painful Diabetic Polyneuropathy: Practice Guideline Update Summary: Report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology* 2022; 98(1):31–43.
34. Häuser W, Bock F, Engeser P, Tölle T, Willweber-Strumpfe A, Petzke F. Long-term opioid use in non-cancer pain. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111(43):732–40.
35. Häuser W, Bock F, Hüppe M, Nothacker M, Norda H, Radbruch L et al. Empfehlungen der zweiten Aktualisierung der Leitlinie LONTS : Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen. *Schmerz* 2020; 34(3):204–44.
36. Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2012(7):CD008943.
37. Tesfaye S, Sloan G, Petrie J, White D, Bradburn M, Julious S et al. Comparison of amitriptyline supplemented with pregabalin, pregabalin supplemented with amitriptyline, and duloxetine supplemented with pregabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain (OPTION-DM): a multicentre, double-blind, randomised crossover trial. *Lancet* 2022; 400(10353):680–90. Available from: URL: <https://eprints.whiterose.ac.uk/190400/>.
38. Schlereth T. et al. Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen, S2k-Leitlinie: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 2019 [cited 2023 Dec 5]. Available from: URL: www.dgn.org/leitlinien.
39. Gupta M, Knezevic NN, Abd-Elseyed A, Ray M, Patel K, Chowdhury B. Treatment of Painful Diabetic Neuropathy-A Narrative Review of Pharmacological and Interventional Approaches. *Biomedicines* 2021; 9(5).
40. Gibson W, Wand BM, Meads C, Catley MJ, O'Connell NE. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain - an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 4(4):CD011890.
41. Amato Nesbit S, Sharma R, Waldfogel JM, Zhang A, Bennett WL, Yeh H-C et al. Non-pharmacologic treatments for symptoms of diabetic peripheral neuropathy: a systematic review. *Current medical research and opinion* 2019; 35(1):15–25. Available from: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30114983/>.
42. Liampas A, Rekatsina M, Vadalouca A, Paladini A, Varrassi G, Zis P. Non-Pharmacological Management of Painful Peripheral Neuropathies: A Systematic

Review. *Advances in therapy* 2020; 37(10):4096–106. Available from: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32809209/>.

43. Zhang Y-H, Hu H-Y, Xiong Y-C, Peng C, Hu L, Kong Y-Z et al. Exercise for Neuropathic Pain: A Systematic Review and Expert Consensus. *Frontiers in medicine* 2021; 8:756940. Available from: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34901069/>.

44. Smith BH, Torrance N, Ferguson JA, Bennett MI, Serpell MG, Dunn KM. Towards a definition of refractory neuropathic pain for epidemiological research. An international Delphi survey of experts. *BMC Neurol* 2012; 12:29.

45. Mullins PM, Yong RJ, Bhattacharyya N. Associations between chronic pain, anxiety, and depression among adults in the United States. *Pain Pract* 2023; 23(6):589–94.

46. Tanguay-Sabourin C, Fillingim M, Guglietti GV, Zare A, Parisien M, Norman J et al. A prognostic risk score for development and spread of chronic pain. *Nat Med* 2023; 29(7):1821–31.

47. Torrance N, Ferguson JA, Afolabi E, Bennett MI, Serpell MG, Dunn KM et al. Neuropathic pain in the community: more under-treated than refractory? *Pain* 2013; 154(5):690–9.

48. Corrigan A, Voute M, Lambert C, Pereira B, Pickering G. Ketamine for refractory chronic pain: a 1-year follow-up study. *Pain* 2022; 163(4):690–701.

49. Horsted T, Hesthaven KL, Leutscher PDC. Safety and effectiveness of cannabinoids to Danish patients with treatment refractory chronic pain-A retrospective observational real-world study. *Eur J Pain* 2023; 27(2):234–47.

50. Deer TR, Caraway DL, Wallace MS. A definition of refractory pain to help determine suitability for device implantation. *Neuromodulation* 2014; 17(8):711–5.

51. Scottish Medicines Consortium. Scottish Medicines Consortium advice to NHS Scotland. Briefing note. Pregabalin (Lyrica).; 2009. Available from: URL: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/briefing-notes/2009/Briefing_note_smc_May09.pdf.

52. Stacey BR, Dworkin RH, Murphy K, Sharma U, Emir B, Griesing T. Pregabalin in the treatment of refractory neuropathic pain: results of a 15-month open-label trial. *Pain Med* 2008; 9(8):1202–8.

53. Ciaramitaro P, Cruccu G, Tommaso M de, Devigili G, Fornasari D, Geppetti P et al. A Delphi consensus statement of the Neuropathic Pain Special Interest

Group of the Italian Neurological Society on pharmaco-resistant neuropathic pain. *Neurol Sci* 2019; 40(7):1425–31.

54. Gerdle B, Åkerblom S, Brodda Jansen G, Enthoven P, Ernberg M, Dong H-J et al. Who benefits from multimodal rehabilitation - an exploration of pain, psychological distress, and life impacts in over 35,000 chronic pain patients identified in the Swedish Quality Registry for Pain Rehabilitation. *J Pain Res* 2019; 12:891–908.

55. Hasenbring MI, Chehadi O, Titze C, Kreddig N. Fear and anxiety in the transition from acute to chronic pain: there is evidence for endurance besides avoidance. *Pain Manag* 2014; 4(5):363–74.

56. Yarns BC, Cassidy JT, Jimenez AM. At the intersection of anger, chronic pain, and the brain: A mini-review. *Neurosci Biobehav Rev* 2022; 135:104558.

57. Frumkin MR, Rodebaugh TL. The role of affect in chronic pain: A systematic review of within-person symptom dynamics. *J Psychosom Res* 2021; 147:110527.

58. Malfliet A, Coppieters I, van Wilgen P, Kregel J, Pauw R de, Dolphens M et al. Brain changes associated with cognitive and emotional factors in chronic pain: A systematic review. *Eur J Pain* 2017; 21(5):769–86.

59. Franqueiro AR, Yoon J, Crago MA, Curiel M, Wilson JM. The Interconnection Between Social Support and Emotional Distress Among Individuals with Chronic Pain: A Narrative Review. *Psychol Res Behav Manag* 2023; 16:4389–99.

60. Cottam WJ, Iwabuchi SJ, Drabek MM, Reckziegel D, Auer DP. Altered connectivity of the right anterior insula drives the pain connectome changes in chronic knee osteoarthritis. *Pain* 2018; 159(5):929–38.

61. Patel R. The circuit basis for chronic pain and its comorbidities. *Curr Opin Support Palliat Care* 2023; 17(3):156–60.

62. Lançon K, Séguéla P. Dysregulated neuromodulation in the anterior cingulate cortex in chronic pain. *Front Pharmacol* 2023; 14:1289218.

63. Borsook D, Youssef AM, Simons L, Elman I, Eccleston C. When pain gets stuck: the evolution of pain chronification and treatment resistance. *Pain* 2018; 159(12):2421–36.

64. Yang M, Qian C, Liu Y. Suboptimal Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathic Pain in the United States. *Pain Med* 2015; 16(11):2075–83.

65. Boulton AJM, Jensen TS, Luecke T, Petersen EA, Pop-Busui R, Taylor RS et al. Where does spinal cord stimulation fit into the international guidelines for

refractory painful diabetic neuropathy? a consensus statement. *Diabetes Res Clin Pract* 2023; 206 Suppl 1:110763.

66. Nielson KD, Adams JE, Hosobuchi Y. Experience with dorsal column stimulation for relief of chronic intractable pain: 1968-1973. *Surg Neurol* 1975; 4(1):148–52.

67. Sheldon B, Staudt MD, Williams L, Harland TA, Pilitsis JG. Spinal cord stimulation programming: a crash course. *Neurosurg Rev* 2021; 44(2):709–20.

68. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150(3699):971–9.

69. Linderoth B, Foreman RD. Conventional and Novel Spinal Stimulation Algorithms: Hypothetical Mechanisms of Action and Comments on Outcomes. *Neuromodulation* 2017; 20(6):525–33.

70. Deer TR, Russo MA, Grider JS, Pope J, Rigoard P, Hagedorn JM et al. The Neurostimulation Appropriateness Consensus Committee (NACC): Recommendations for Surgical Technique for Spinal Cord Stimulation. *Neuromodulation* 2022; 25(1):1–34. Available from: URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S109471592106390X>.

71. Vos CC de, Meier K, Zaalberg PB, Nijhuis HJA, Duyvendak W, Vesper J et al. Spinal cord stimulation in patients with painful diabetic neuropathy: a multicentre randomized clinical trial. *Pain* 2014; 155(11):2426–31.

72. Slangen R, Schaper NC, Faber CG, Joosten EA, Dirksen CD, van Dongen RT et al. Spinal cord stimulation and pain relief in painful diabetic peripheral neuropathy: a prospective two-center randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2014; 37(11):3016–24.

73. van Beek M, Slangen R, Schaper NC, Faber CG, Joosten EA, Dirksen CD et al. Sustained Treatment Effect of Spinal Cord Stimulation in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: 24-Month Follow-up of a Prospective Two-Center Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* 2015; 38(9):e132-4.

74. van Beek M, Geurts JW, Slangen R, Schaper NC, Faber CG, Joosten EA et al. Severity of Neuropathy Is Associated With Long-term Spinal Cord Stimulation Outcome in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: Five-Year Follow-up of a Prospective Two-Center Clinical Trial. *Diabetes Care* 2018; 41(1):32–8.

75. Petersen EA, Stauss TG, Scowcroft JA, Brooks ES, White JL, Sills SM et al. Effect of High-frequency (10-kHz) Spinal Cord Stimulation in Patients With Painful Diabetic Neuropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2021; 78(6):687–98.

76. Petersen EA, Stauss TG, Scowcroft JA, Brooks ES, White JL, Sills SM et al. Durability of High-Frequency 10-kHz Spinal Cord Stimulation for Patients With Painful Diabetic Neuropathy Refractory to Conventional Treatments: 12-Month Results From a Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* 2022; 45(1):e3-e6.
77. Petersen EA, Stauss TG, Scowcroft JA, Jaasma MJ, Brooks ES, Edgar DR et al. Long-term efficacy of high-frequency (10 kHz) spinal cord stimulation for the treatment of painful diabetic neuropathy: 24-Month results of a randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2023; 203:110865.
78. Raghu ALB, Parker T, Aziz TZ, Green AL, Hadjipavlou G, Rea R et al. Invasive Electrical Neuromodulation for the Treatment of Painful Diabetic Neuropathy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuromodulation* 2021; 24(1):13–21.
79. Duarte RV, Nevitt S, Copley S, Maden M, Vos CC de, Taylor RS et al. Systematic Review and Network Meta-analysis of Neurostimulation for Painful Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care* 2022; 45(10):2466–75.
80. Hoelzer BC, Edgar D, Lu S-P, Taylor RS. Indirect Comparison of 10 kHz Spinal Cord Stimulation (SCS) versus Traditional Low-Frequency SCS for the Treatment of Painful Diabetic Neuropathy: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Biomedicines* 2022; 10(10).
81. Burkey AR, Chen J, Argoff CE, Edgar DR, Petersen EA. Painful Peripheral Neuropathies of the Lower Limbs and/or Lower Extremities Treated with Spinal Cord Stimulation: A Systematic Review with Narrative Synthesis. *J Pain Res* 2023; 16:1607–36.