



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Phantomschmerz und neuronale Plastizität nach Amputation der unteren Extremität: Prävention und Therapie mit Memantine und Baclofen

Autor: Surjo R. Soekadar
Institut / Klinik: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (ZI)
Doktormutter: Prof. Dr. H. Flor

Bis zu 80% der jährlich 44.500 Patienten nach Major-Amputation der unteren Extremität leiden unter Phantomschmerzen (Sherman, 1989). Im klinischen Alltag hat sich die erfolgreiche Behandlung von Phantomschmerzen als ausgesprochen schwierig erwiesen. Als Grundlage von Phantomschmerzen wird ein multimechanistisches Konzept diskutiert, in welchem der Sensibilisierung und Maladaptation nozizeptiver Strukturen im peripheren und zentralen Nervensystem eine wichtige Rolle zugeschrieben wird (Flor, 2002). An dieser Maladaptation ist insbesondere die Aktivierung von Glutamat-Rezeptoren vom NMDA-Typ beteiligt. Hemmende Einflüsse auf Sensibilisierungsprozesse im spinalen, sowie im zentralen Bereich und die Modulation kortikaler und thalamischer rezeptiver Felder werden insbesondere über GABA-B-Rezeptoren vermittelt.

Die vorliegende Arbeit stellt zwei placebokontrollierte, doppelblinde und randomisierte klinisch-experimentelle Studien vor, in denen der analgetische Effekt einer pharmakologischen Kombination aus dem NMDA-Rezeptor-Antagonisten Memantine (20mg/d) und dem GABA-B-Agonisten Baclofen (75mg/d) auf bereits bestehende chronische Phantomschmerzen (Teilstudie I), sowie deren mögliche präventive Wirksamkeit gegen Phantomschmerzen getestet wird (Teilstudie II).

Während des gesamten Studienverlaufs wurden von den Patienten stündlich Phantomschmerzen, Stumpfschmerzen, sowie Phantomempfindungen und nicht-schmerzhaft Stumpfeempfindungen mittels Visueller-Analog-Skala (VAS) quantifiziert und in einem Tagebuch notiert. In vierwöchigen Intervallen wurden mittels Quantitativer Sensorischer Testung (QST) Veränderungen der sensorischen Reizverarbeitung im Verlauf der Studie objektiviert. Darüber hinaus wurden im Verlauf der Studie kortikale Reorganisationsprozesse im somato-sensorischen Rindenareal mittels Multi-Kanal-EEG ermittelt.

Bei Patienten mit chronischen Phantomschmerzen (n=5) zeigte sich im Vergleich zur Baseline, bzw. zur Placebogruppe keine signifikante Reduktion der Phantomschmerzen. Demgegenüber nahm die Intensität und Anzahl unerwünschter Ereignisse, vor allem Schwindel und Übelkeit signifikant zu. Patienten, die im Rahmen der Teilstudie II drei Tage vor und jeweils einen Monat nach Amputation der unteren Extremität den NMDA-Antagonisten Memantine und den GABA-B-Agonisten Baclofen erhielten (n=2), gaben während dieser Zeit deutlich schwächere Phantomschmerzen an, als die Patienten die zur gleichen Zeit Placebo-Präparate erhielten (n=2). Dieser Effekt kann drei Monate nach Amputation jedoch nicht mehr beobachtet werden. Zum Katamnesezeitpunkt ein Jahr nach Amputation war die durchschnittliche Intensität von Phantomschmerzen in der Placebo-Gruppe 2,5fach höher als nach der präventiven Gabe von Memantine und Baclofen. Auch in Teilstudie II war die Anzahl und Intensität von unerwünschten Ereignissen unter Verum deutlich höher als unter Placebo.

Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass die kombinierte Gabe von Memantine und Baclofen in der hier verwendeten Dosierung zur Behandlung chronischer Phantomschmerzen vor dem Hintergrund des Anstiegs unerwünschter Ereignisse nicht praktikabel ist. Sehr ermutigend hingegen sind die Ergebnisse zum Einsatz der beiden Substanzen in der Prävention und Frühbehandlung von Phantomschmerzen. Größere klinische Studien, die sich mit dieser Fragestellung beschäftigen, sind jedoch erforderlich.