

Stumpfschmerz Phantomschmerz

Univ. Prof. Dr. Rudolf Likar, MSc

**Vorstand der Abteilung für Anästhesiologie,
allgemeine Intensivmedizin, Notfallmedizin,
interdisziplinäre Schmerztherapie und Palliativmedizin
Klinikum Klagenfurt am Wörthersee
LKH Wolfsberg**

**Lehrabteilung der Medizinischen Universität
Graz, Innsbruck, Wien**

Lehrstuhl für Palliativmedizin SFU

SFU Fakultät für
Medizin

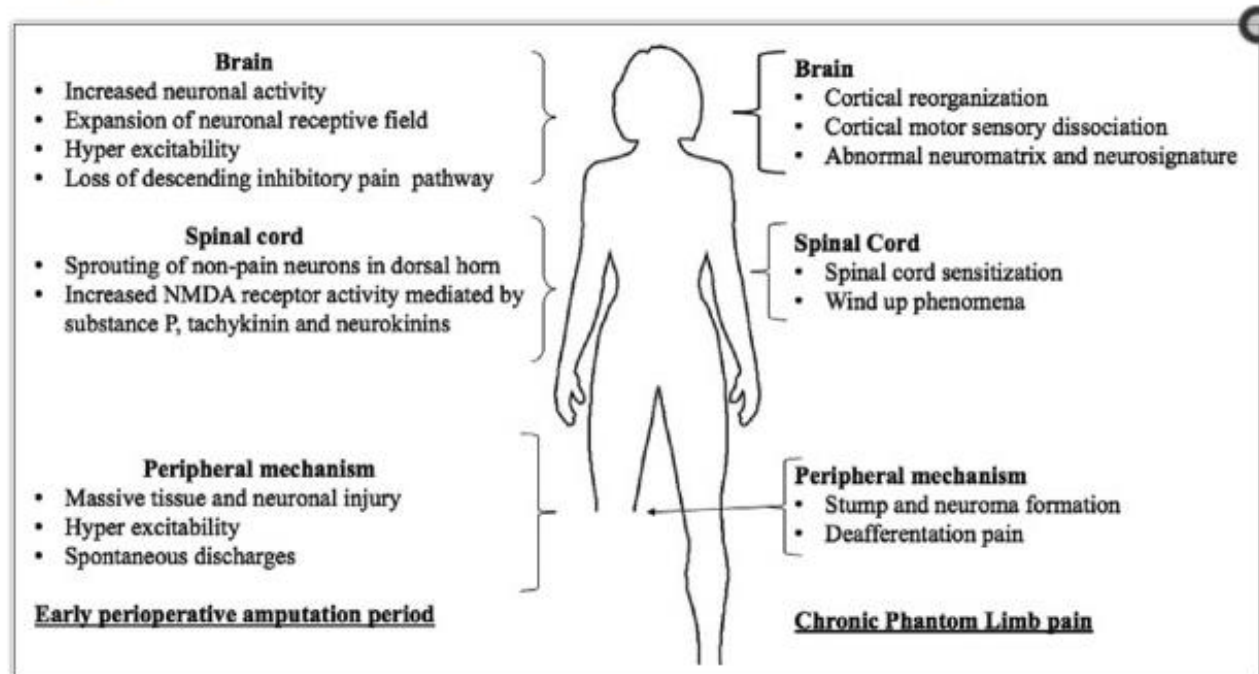
KABEG

KLINIKUM KLAGENFURT
AM WÖRTHERRSEE

Neuropathische Schmerzen

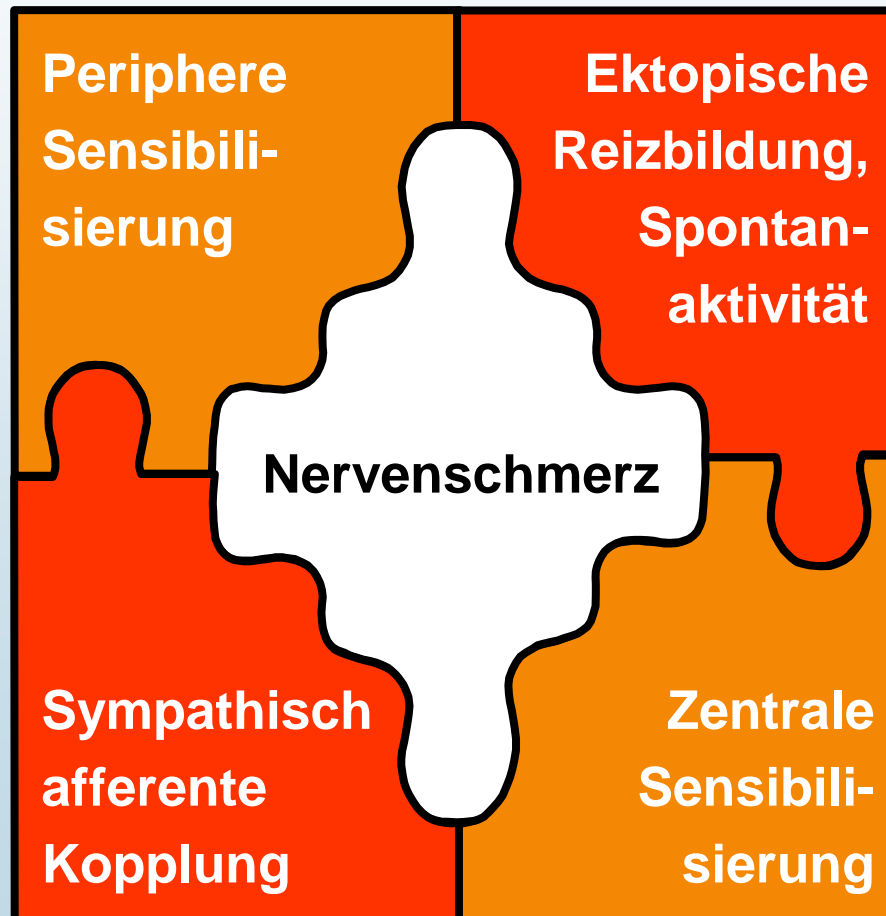
- **Periphere Neuropathien: endokrin, toxisch, ischämisch bedingte Mono- und Polyneuropathie**
- **Postinfektiöse (postzoster, idiopathisch, posttraumatisch) Neuralgie mit / ohne Nervenläsion**
- **Inoperable oder voroperierte Engpasssyndrome**
- **Idiopathischer Gesichtsschmerz**
- **Stumpf- / Phantomschmerz**
- **Neuropathische Schmerzen durch Tumore/Metastasen**

Figure 1

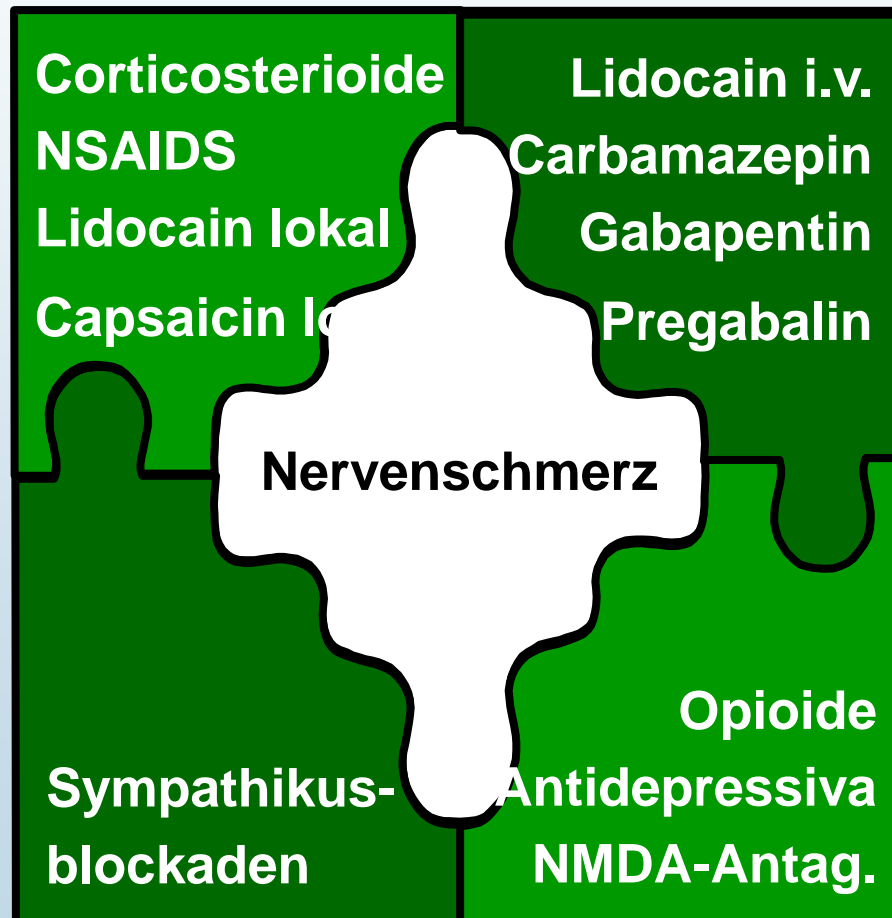


Pathophysiology and mechanism of initial and established phantom limb pain

Pathophysiologische Mechanismen



Mechanismenorientierte Therapie



- **Schmerzpathophysiologie(allgemein)**
- **Schmerzpathophysiologie(speziell)**
Diagnostik
- **Therapie**

Stumpfschmerz

- **Definition Stumpfschmerz:**

**Schmerzempfindungen im Bereich der Amputationsstelle.
Tritt in bis zu 60% der Fälle nach Amputationen auf.**

- **Schmerzsymptomatik:**

- **Auftreten zeitlich variabel: Unmittelbar nach Amputation oder mit Latenz**
- **Überwiegend Dauerschmerz verschiedener Qualität: dumpf bohrend, brennend.**
- **Bei Neurombildung auch Hyperpathie, Allodynie und stechend-elektrischer Schmerzcharakter mit attackenartiger Verstärkung und Triggerung durch Berührung des Stumpfes**

Stumpfschmerz

- **Diagnostik:**

- **Erhebung des Lokalbefundes: Trophische Störungen, Infektionen, Narbenkeloid, gestörte Wundheilung, Druckstellen durch Prothese, Hyperpathie (Neurom?), Durchblutungsstörungen (Hauttemperatur?)**
- **Bei Verdacht auf Infektion Labor, Röntgen – Nativaufnahme oder Skelettszintigraphie (Osteomyelitis?)**
- **Diagnostische Infiltration mit Lokalanästhetika v.a. bei Neuromverdacht**

Phantomschmerz

- **Definition Phantomschmerz:**

Schmerzprojektion in ein amputiertes oder sensibel denerviertes Körperteil. Bleibende Phantomschmerzen treten in ca. 5 – 15% aller Amputationen auf, gehäuft nach Amputationen von Regionen mit ausgedehnter kortikaler Repräsentation (Hand) und bei vorbestehenden chronischen Schmerzen (Sensibilisierung). Nicht schmerzhafte Phantomsensationen, -bewegungen finden sich in bis zu 50% aller Patienten.

Phantomschmerz

- **Schmerzsymptomatik:**

Häufig schwer lokalisierbare brennende, stechende, krampfartige oder einschießende Schmerzen (in 75% Attacken, in 25% Dauerschmerz).

Möglich ist auch eine Reaktivierung eines zuvor in der Extremität empfundenen lokalen Schmerzes.

Inzidenz von Phantomschmerzen, abhängig vom entfernten Körperteil

Fehlendes Körperteil	Inzidenz
Extremitäten, erworben	54 – 85%
Mamma	20 – 45%
Auge	26%
Gallenblase	3,4 – 31%
Rektum, Anus	12 – 18%
Zahn	3 – 13%
Extremität, angeboren	3,7%

Nikolajsen L, Jensen TS. Phantom limb. In: McMahon SB, Koltenburg M, editors. Wall and Melzack´s Textbook of Pain. 5th ed. Philadelphia: Elsevier limited; 2005; 961-972
Macrae WA. Chronic pain after surgery. Br J Anaesth 2001; 87(1):88-98
Soros P, Vo O, Husstedt IW, Evers S, Gerding H. Phantom eye syndrome: Ist prevalence, phenomenology, and putative mechanisms. Neurology 2003; 60(9):1542-3

Background: Some patients with long-standing, therapy-resistant type-I complex regional pain syndrome consider an amputation. There is a lack of evidence regarding the risk of recurrence of the pain syndrome and patient outcomes after amputation. The goal of the present study was to evaluate the impact of an amputation on pain, participation in daily life activities, and quality of life as well as the use of a prosthesis and the risk of recurrence of the pain syndrome in patients with long-standing, therapy-resistant type-I complex regional pain syndrome.

Methods: From May 2000 to October 2008, twenty-two patients underwent an amputation of a nonfunctional limb at our institution because of long-standing, therapy-resistant type-I complex regional pain syndrome. **Twenty-one of these patients were included in our study.** The median age was forty-six years (interquartile range [IQR], thirty-seven to fifty-one years), the median duration of the complex regional pain syndrome was six years (IQR, two to ten years), and the median interval between the amputation and the study was five years (IQR, three to seven years). A semistructured interview was conducted, physical examination of the residual limb was performed, and the patients completed two questionnaires.

Results: Twenty patients (95%) reported an improvement in their lives. Nineteen patients (90%) reported a reduction in pain, seventeen patients (81%) reported an improvement in mobility, and fourteen (67%) reported an improvement in sleep. Eighteen of the twenty-one patients stated that they would choose to undergo an amputation again under the same circumstances. Ten of the fifteen patients with a lower-limb amputation and one of the six with an upper-limb amputation regularly used a prosthesis. The type-I complex regional pain syndrome recurred in the residual limb of three patients (14%) and symptoms recurred in another limb in two patients (10%).

Conclusions: Amputation may positively contribute to the lives of patients with long-standing, therapy-resistant type-I complex regional pain syndrome. Patients were likely to use a prosthesis after a lower-limb amputation. The risk of recurrence of the type-I complex regional pain syndrome was 24%.

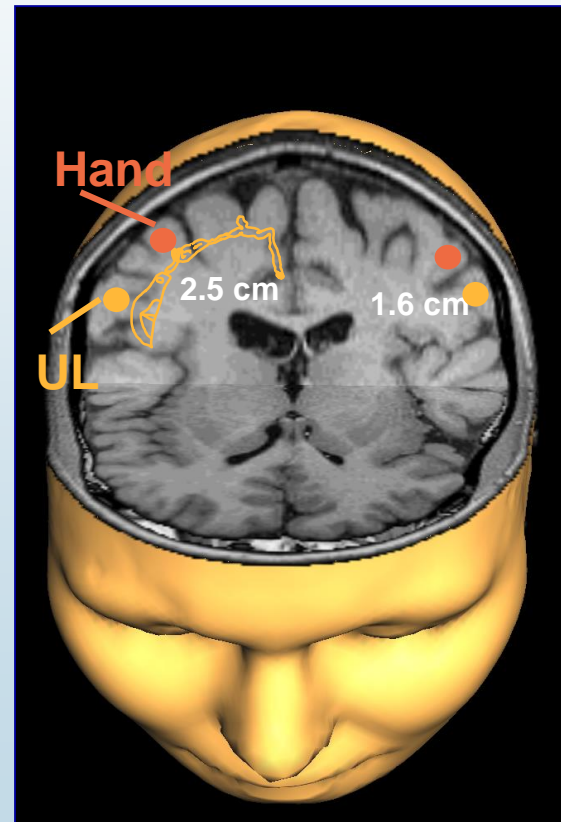
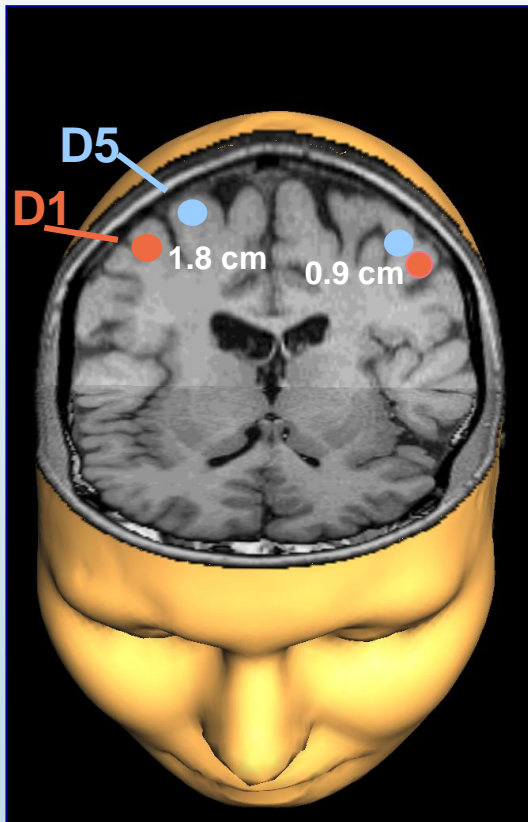
Level of Evidence: Therapeutic Level IV. See Instructions for Authors for a complete description of levels of evidence.

Krans-Schreuder H. K. et al., Amputation for Long-Standing, Therapy-Resistant Type-I Complex Regional Pain Syndrome, The Journal of Bone and Joint Surgery Am., 2016



CRPS

Kortikale Reorganisation



Kortikale Reorganisation

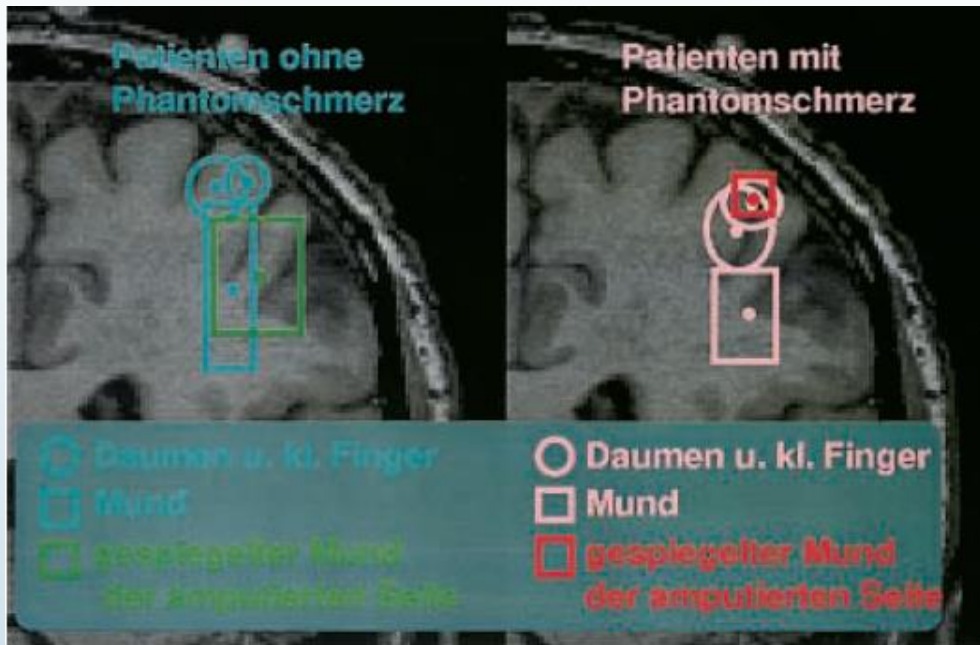


Abb.1 ▲ Die Repräsentation des Daumens, Zeigefingers und Mundwinkels im primären somatosensorischen Kortex wurde mit Hilfe neuroelektrischer Quellenlokalisation bestimmt. Dargestellt werden die gesunden Hemisphären von Patienten mit Amputation einer oberen Extremität ohne (links) und mit (rechts) Phantomschmerzen. Die Lippenrepräsentation auf der amputierten Seite wurde in die gesunde Hemisphäre gespiegelt. Die Punkte geben den Mittelwert, die Rechtecke oder Kreise die Standardabweichungen wieder. Während die Mund- und Handregion bei Patienten ohne Phantomschmerz klar getrennt repräsentiert ist, überlappen sich diese bei den Patienten mit Phantomschmerzen

Huse E, Larbig W, Birbaumer N, Flor H. Kortikale Reorganisation und Schmerz. Empirische Befunde und therapeutische Implikationen am Beispiel des Phantomschmerzes. Schmerz 2001; 15:131-137

Fragestellung: Lokalisation muskulärer Triggerpunkte am Amputationsstumpf und ihre Auswirkung auf die Phantom - Wahrnehmungen

Ergebnisse:

Fast keiner der Triggerpunkte war vorher bekannt. Dorsaler Phantomschmerz nach ventraler Palpation trat ebenso auf wie Zehenphantomschmerz nach Palpation hüftnaher Triggerpunkte.

20 von 30 Patienten berichteten über Phantomsensationen, 8 Patienten über Phantomschmerzen, 60 von 150 Triggerpunkten erzeugten Phantomsensationen, 17 Phantomschmerzen. Die Phantomempfindungen entfielen in 62,8% auf die Zehen (Großzehe 19,8%, Zehen 2 – 5 in 9 – 11%). 17,9% der Empfindungen betrafen den Mittelfuß, ca. 10% den Unterschenkel.

Ca. 70% der Triggerpunkte lagen 3 – 7 cm proximal der Stumpfseite.

*Kern KU, Martin C, Scheicher S, Müller H. Auslösung von Phantomschmerzen und –sensationen durch muskuläre Stumpftriggerpunkte nach Beinamputationen. Schmerz 2006; 20:300-306
Brodie EE, Whyte A, Niven CA. Analgesia through the looking-glass? A randomized, controlled trial investigating the effect of viewing a „virtual“ limb upon phantom limb pain, sensation and movement. European Journal of Pain 2007; 11:428-436*

Fragestellung: Lokalisation muskulärer Triggerpunkte am Amputationsstumpf und ihre Auswirkung auf die Phantom - Wahrnehmungen

Schlussfolgerung:

Stumpf – Triggerpunkte sind häufig, die Palpation führt oft zu einer Phantomwahrnehmung. Triggerpunkte können zur zentralen Sensibilisierung oder Erweiterung spinaler rezeptiver Felder beitragen.

Es scheint denkbar, dass das Triggerpunkten zugeordnete Phänomen des „referred pain“ pathophysiologisch ähnlich entsteht wie Phantomschmerz.

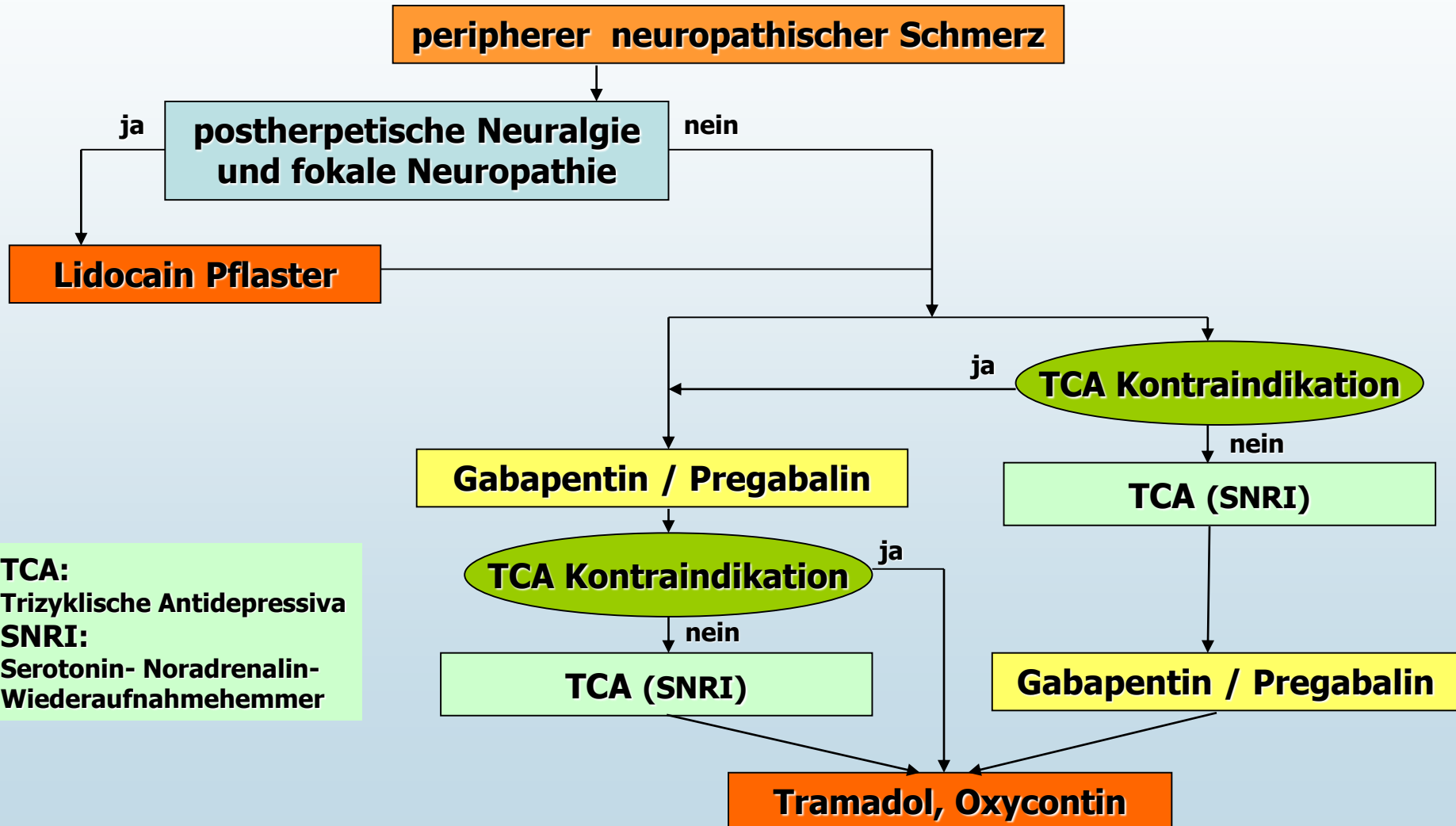
Kern KU, Martin C, Scheicher S, Müller H. Auslösung von Phantomschmerzen und –sensationen durch muskuläre Stumpftriggerpunkte nach Beinamputationen. Schmerz 2006; 20:300-306
Brodie EE, Whyte A, Niven CA. Analgesia through the looking-glass? A randomized, controlled trial investigating the effect of viewing a „virtual“ limb upon phantom limb pain, sensation and movement. European Journal of Pain 2007; 11:428-436

- (a) a quarter of participants experiencing psychological, emotional or autonomic triggers;
- (b) attempting to use the phantom;
- (c) one-fifth experiencing weather-induced triggers; and
- (d) **one-third experiencing sensations referred from parts of the body. Upper limb amputees; and were more likely to experience weather-induced phantom phenomena than lower limb amputees; and upper and lower limb amputees were equally likely to experience referred sensations from the genitals, contradicting the homuncular remapping hypothesis.**

Traumatic amputees were more likely to report emotional triggers. Further, while those with emotional triggers exhibited poorer acceptance of the limitations of amputation, they were more likely to employ adaptive coping mechanisms. Finally, habitual “forgetting” behaviors were most common soon after amputation, whereas other more adaptive schemata (e.g., self-defense) were equally likely to be performed at any time following amputation.

- **Schmerzpathophysiologie(allgemein)**
- **Schmerzpathophysiologie(speziell)**
Diagnostik
- **Therapie**

Behandlungsalgorithmus



TCA:
Trizyklische Antidepressiva
SNRI:
Serotonin- Noradrenalin-
Wiederaufnahmehemmer

Der Phantomschmerz

Therapie des Stumpfschmerzes	Therapie
Akut (direkt postoperativ)	<ul style="list-style-type: none">• Nicht-Opioide (saure und nicht-saure Analgetika)• Opioide• ev. Epiduralanalgesie
Chronisch	<ul style="list-style-type: none">• Chirurgisch: nur bei vorhandener Stumpfpathologie• Medikamentös: Lidocain (z. B. als Patch) oder Capsaicin lokal

Ergebnisse:

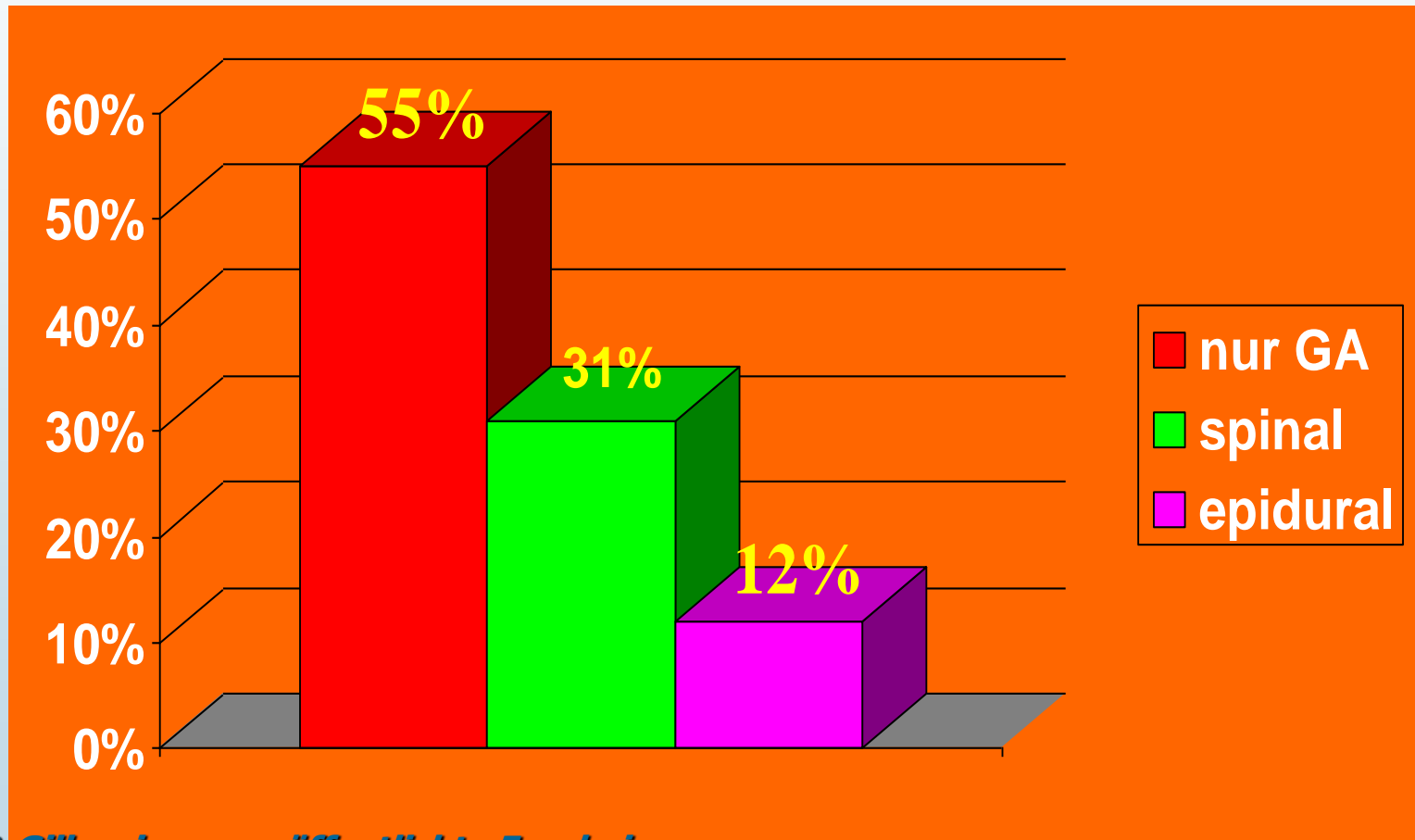
Prä-, intra- und postoperative Epiduralanalgesie reduzierte (NNT = 5,8) Phantomschmerzen auch 12 Monate nach OP im Vergleich zur systemischen Analgesie.

Schlussfolgerung:

Die Meta-Analyse bestätigt die Wirksamkeit der perioperativen Epiduralanalgesie zur Prophylaxe von Phantomschmerzen 12 Monate nach Amputation. Scheinbar widersprüchliche Ergebnisse in Studien ließen sich im Wesentlichen auf unterschiedliche Definitionen von Phantomschmerz und Kontrollgruppen zurückführen.

Ergebnisse im Klinikalltag

**Auftreten starker Phantomschmerzen
(VAS>6) nach 12 Monaten**



Unfallchirurgie

Eingriff	Basis- medikation	PCA	PDK	Sonstige Regionalverfahren
Handchirurgie	x	x		Plexuskatheter periphere Katheter
Metallentfernung	x	x		
Arthroskopie	x	x		
Größere Gelenkeingriffe (Synovektomie, Schulter-OP).	x	x	x	Plexuskatheter 3-in-1-Blockade Ischiadicusblockade
Osteosynthese	x	x		
TEP (Knie, Hüfte)	x	x	x	3-in-1-Blockade Ischiadicusblockade
Thoraxtrauma	x	x		Interkostal-Nervenblockade Pleurakatheter

**Adjuvante Verfahren nicht vergessen:
TENS, physikalische Maßnahmen, Lagerung!**

Femoralis Blockade

Stichrichtung
30°-Winkel, parallel
zur A. femoralis





Fig 1. Scout scan of the left femoral nerve (short axis) at the level of inguinal crease (lateral to femoral artery, deep to fascia latta, superficial to iliopsoas muscle)

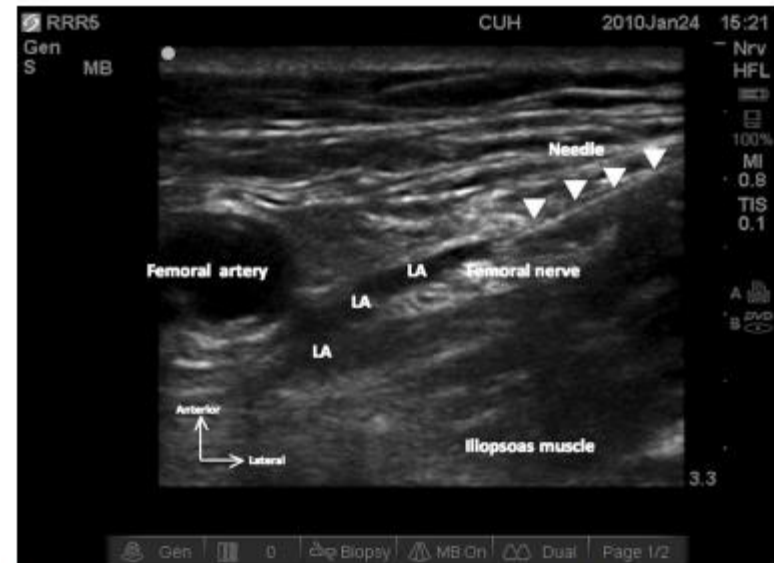
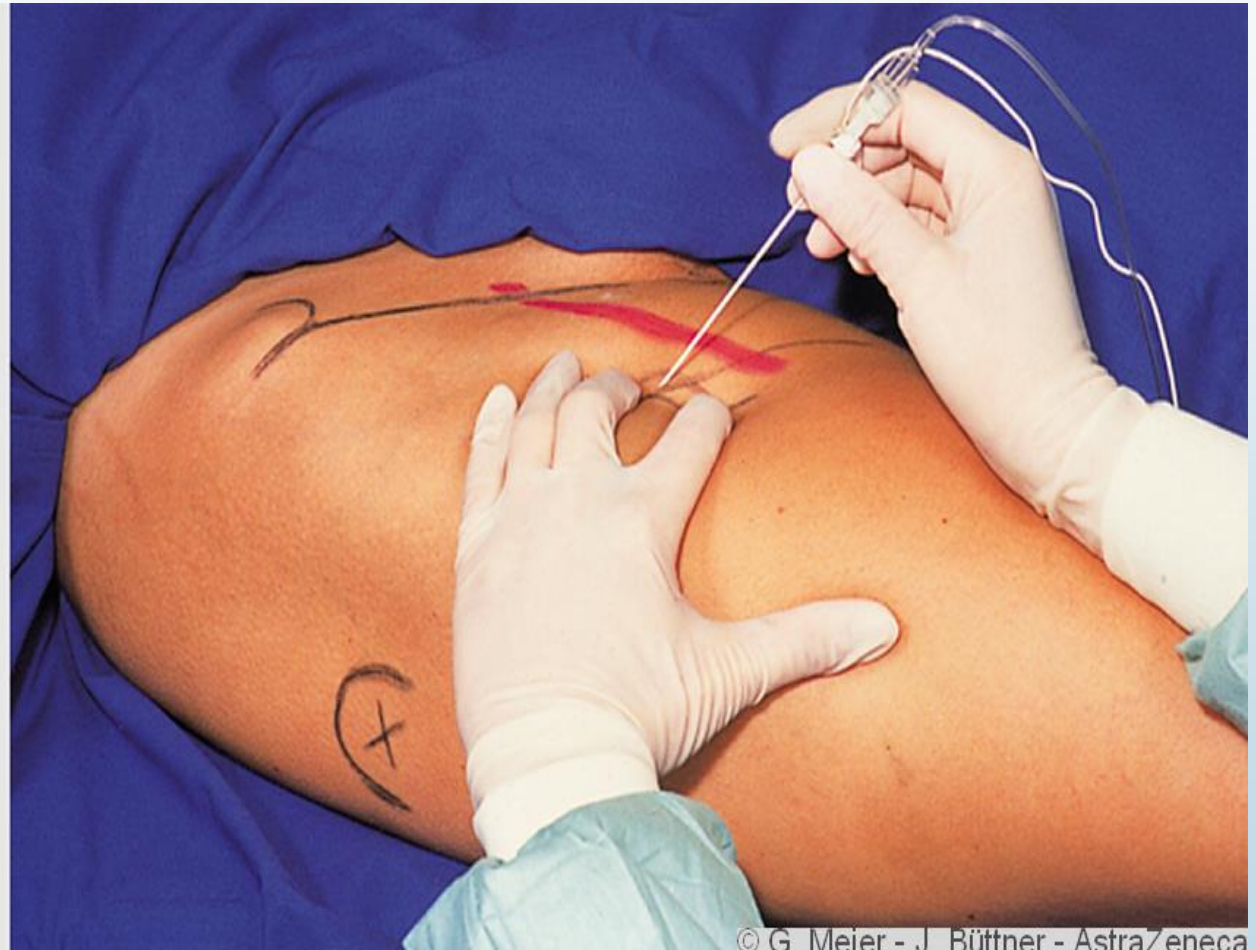


Fig 5. Left femoral nerve (short axis) more visible following injection of some local anaesthetic solution around it. The needle is approaching in plane. LA local anaesthetic solution

anteriore Ischiadicusblockade

Stichrichtung
beachte
„Zweifingergriff“ in
Muskelloge, Nerv
in 8 – 15 cm Tiefe



Wirkungen der Regionalanästhesie auf Phantomschmerz

Vergleich	Intervention	Endpunkt/ Follow-up- Phase	Anzahl einge- schlossener Patienten	Wirkungen
Prä- und postoperativ Bupivacain/Fentanyl epidural und Epiduralanästhesie vs. präoperative i.v.-PCIA mit Fentanyl, Epiduralanästhesie und postoperativ Bupivacain/Fentanyl epidural vs. Prä- und postoperative i.v.-PCIA mit Fentanyl und Epiduralanästhesie vs. prä- und postoperativ i.v.-PCIA mit Fentanyl und Allgemeinanästhesie vs. prä- und postoperative Analgesie mit Pethidin, Codein/Paracetamol und Allgemeinanästhesie bei AKA und BKA (Randomisiert, Karanikolas et al. [75])	a: Präoperativ Bupivacain 2 mg/ml, Fentanyl 2 µg/ml 4–8 ml/h für 48 h epidural, Epiduralanästhesie, postoperativ 48 h Epiduralanalgesie wie präoperativ für 48 h	Messzeitpunkt 24 h, 4 Tage, 10 Tage und 6 Monate nach Operation	65	„Nach 6 Monaten zeigten sich der Median (Minimum–Maximum) des PLP und P-Werte (Interventionsgruppe vs. Kontrollgruppe) auf der visuellen Analogskala wie folgt: 0 (0–20) bei Epi/Epi/Epi ($P=0,001$), 0 (0–42) bei PCIA/Epi/Epi ($P=0,014$), 20 (0–40) bei PCIA/Epi/PCIA ($P=0,532$), 0 (0–30) bei PCIA/GA/PCIA ($P=0,008$) und 20 (0–58) bei Kontrollen. Werte des McGill Pain Questionnaire: 0 (0–7) bei Epi/Epi/Epi ($P<0,001$), 0 (0–9) bei PCIA/Epi/Epi ($P=0,003$), 6 (0–11) bei PCIA/Epi/PCIA ($P=0,208$), 0 (0–9) bei PCIA/GA/PCIA ($P=0,003$) und 7 (0–15) bei Kontrollen. Nach 6 Monaten bestand ein PLP bei 1 von 13 Epi/Epi/Epi-, 4 von 13 PCIA/Epi/Epi- und 3 von 13 PCIA/GA/PCIA-Patienten vs. 9 von 12 Kontrollpatienten ($P=0,001$, $P=0,027$ bzw. $P=0,009$). Der Stumpfschmerz war nach 6 Monaten klinisch unerheblich. Eine optimierte Epiduralanalgesie oder i.v.-PCIA, begonnen 48 h präoperativ und fortgesetzt bis 48 h postoperativ, senkt den PLP nach 6 Monaten.“
	b: Präoperative Fentanyl-PCIA für 48 h, Epiduralanästhesie, postoperative epidurale Infusion wie in a für 48 h			
	c: Präoperativ Fentanyl-PCIA für 48 h, Epiduralanästhesie, postoperativ Fentanyl-PCIA für 48 h			
	d: Präoperativ Fentanyl-PCIA für 48 h, Allgemeinanästhesie, postoperativ Fentanyl-PCIA für 48 h			
	e: Präoperativ und postoperativ Analgesie mit Pethidin 50 mg i.m. 4- bis 6-mal pro Tag, Codein 30 mg/Paracetamol 500 mg 3- bis 5-mal pro Tag p.o., Allgemeinanästhesie			
Epidurales Bupivacain und Diamorphin prä- und postoperativ vs. kontinuierliche Blockade des N. ischiadicus, tibialis oder peroneus communis mit Bupivacain bei AKA und BKA (Randomisiert, Lambert et al. [84])	a. Epidurales Bupivacain 0,166 % 2–8 ml/h, Diamorphin 0,2–0,8 mg/h 24 h präoperativ und 72 h postoperativ b. Kontinuierliche Blockade des N. ischiadicus (AKA), tibialis oder peroneus communis (BKA) mit Bupivacain 0,25 % 10 ml/h 72 h postoperativ	Messzeitpunkt 6 und 24 h, 2 und 3 Tage sowie 12 Monate postoperativ	30	„Die Stumpfschmerzscores der ersten 3 Tage waren in der Gruppe mit pNK signifikant höher als in der Gruppe mit PDK ($P<0,01$). Nach 3 Tagen hatten 4 (29%) Patienten in der Gruppe mit PDK und 7 (44%) in der Gruppe mit pNK Phantomschmerzen ($P=0,32$). Anzahl der Patienten mit Phantomschmerz in der PDK- vs. pNK-Gruppe: 5 (63%) vs. 7 (88%) ($P=0,25$) nach 6 Monaten; 3 (38%) vs. 4 (50%) ($P=0,61$) nach 12 Monaten. Stumpfschmerz und Phantompfindung waren in den beiden Gruppen nach 6 und 12 Monaten vergleichbar.“
Prä- und postoperativ Bupivacain + Morphin epidural vs. epidurale Kochsalzlösung + Morphin i.m./p.o. präoperativ und Epiduralanalgesie mit Bupivacain + Morphin postoperativ bei AKA, BKA und Amputation am Kniegelenk (Randomisiert, Nikolajsen et al. [109])	a. Epidurales Bupivacain 0,25 % 4–7 ml/h, Morphin 0,16–0,28 mg/h für durchschnittlich 18 h präoperativ und 166 h postoperativ b. Kochsalzlösung 4–7 ml/h epidural, Morphin i.m./p.o. für durchschnittlich 18,5 h präoperativ und Epiduralanalgesie mit Bupivacain 0,25 % 4–7 ml/h, Morphin 0,16–0,28 mg/h für durchschnittlich 166 h postoperativ	Messzeitpunkt 1 Woche sowie 3, 6, 9 und 12 Monate nach Operation	60	„Nach 1 Woche hatten 14 (52%) Patienten in der Blockadegruppe und 15 (56%) in der Kontrollgruppe Phantomschmerzen (95 %-KI –30,6 bis 22,7, $P=0,9$). Im Follow-up zeigte sich der PLP im Vergleich von Blockade- und Kontrollgruppe nach 3 Monaten wie folgt: 14 (82%) vs. 10 (50%; 4,0–60,8, $P=0,09$); nach 6 Monaten 13 (81%) vs. 11 (55%; –2,7 bis 55,3, $P=0,2$); nach 12 Monaten 9 (75%) vs. 11 (69%; –27,0 bis 39,6, $P=1,0$). Die Intensität des Stumpf- und Phantomschmerzes und der Opioidverbrauch waren in den beiden Gruppen bei allen 4 postoperativen Befragungen vergleichbar.“

Vergleich	Intervention	Endpunkt/ Follow-up- Phase	Anzahl einge- schlossener Patienten	Wirkungen
Epidurales Ketamin + Bupivacain vs. epidurale Kochsalzlösung + Bupivacain bei AKA und BKA (Randomisiert, Wilson et al. [147])	a. Epiduraler Bolus Ketamin 0,5 mg/kg und Bupivacain 0,5 % 1 mg/kg präoperativ, kontinuierlich Ketamin 3,3 mg/kg/h und Bupivacain 0,125 % 10–20 ml/h mit Ziel-VAS < 30 48–72 h postoperativ	Messzeitpunkt nach 8 Tagen, 6 Wochen, 3, 6 und 12 Monaten postoperativ	53	„Der persistierende Schmerz nach einem Jahr war in beiden Gruppen viel geringer als in vergleichbaren Studien, ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Ketamingruppe = 21 % [3/14] und 50 % [7/14]; Kochsalzgruppe = 33 % [5/15] und 40 % [6/15] für Stumpf- bzw. Phantomschmerz). Die postoperative Analgesie war in der Ketamingruppe signifikant besser bei reduzierter Stumpfsensibilität. Die intrathekale/epidurale Anwendung hat möglicherweise zu einer Reduktion von Sensibilisierungsprozessen geführt, wodurch die Wahrscheinlichkeit für persistierende Schmerzen gesenkt wurde. Die verbesserte kurzfristige Analgesie und reduzierte mechanische Sensibilität in der Ketamingruppe könnte akute Wirkungen von Ketamin auf die zentrale Sensibilisierung widerspiegeln. Längerfristige Wirkungen auf die Stimmung wurden in der Ketamingruppe beobachtet, diesbezüglich sind weitere Studien erforderlich.“
	b. Epiduraler Bolus Kochsalzlösung + Bupivacain 0,5 % 1 ml/kg vor Operationsbeginn, kontinuierliche Infusion Kochsalzlösung + Bupivacain 0,125 % 15 ml/h für 48–72 h postoperativ			
Epidurales Bupivacain + Fentanyl + Kalzitonin vs. epidurales Bupivacain + Fentanyl + Kochsalzlösung bei AKA, BKA, Minoramputationen unterhalb des Knöchels (Randomisiert, Yousef und Aborahma [150])	A: Epiduraler Bolus Bupivacain 0,5 % 10 ml, Fentanyl 0,1 mg und Kalzitonin 100 IU präoperativ und 1-mal täglich für 2 Tage postoperativ	Messzeitpunkt nach 1 Woche, 6 Wochen, 3, 6 und 12 Monaten postoperativ	60	„Es bestand eine statistisch signifikante Reduktion des Phantomschmerzes in der BKF-Gruppe 6 und 12 Monate nach Operation ($P = 0,033$ bzw. $0,001$). In der BF-Gruppe entwickelte sich bei einer signifikant höheren Zahl an Patienten eine Allodynie nach 6 ($P = 0,039$) und 12 Monaten ($P = 0,013$) und eine Hyperalgesie nach 12 Monaten ($P = 0,025$). Die präventive Anwendung von epiduralem Kalzitonin reduzierte im 1-jährigen Follow-up den Phantomschmerz und die Inzidenz von Allodynie und Hyperalgesie bei Patienten, die einer Amputation der unteren Extremität unter kombinierter spinal-epiduraler Anästhesie unterzogen wurden.“
	B: Epiduraler Bolus Bupivacain 0,5 % 10 ml, Fentanyl 0,1 mg und Kochsalzlösung 1 ml präoperativ und 1-mal täglich für 2 Tage postoperativ			
Epidurales Bupivacain und Morphin vs. Paracetamol + nichtsteroidale Antirheumatika + Opioiden bei BKA (Prospektive, kontrollierte Studie, Bach et al. [9])	a: Epidurales Bupivacain 0,25 % und Morphin 72 h präoperativ bis zur Amputation b: Verschiedene Analgetika: Paracetamol, nichtsteroidale Antirheumatika, Opioiden, Beginn 72 h vor Amputation	Follow-up vor Amputation, 7 Tage, 6 Monate und 1 Jahr nach Extremitätenamputation	25	„Sieben Tage nach der Operation hatten 3 Patienten in der LEB-Gruppe und 9 Patienten in der Kontrollgruppe Phantomschmerzen ($P < 0,1$). Nach 6 Monaten waren alle Patienten in der LEB-Gruppe schmerzfrei, während 5 Patienten in der Kontrollgruppe Schmerzen hatten ($P < 0,05$). Nach 1 Jahr waren alle Patienten in der LEB-Gruppe weiterhin schmerzfrei, 3 Patienten in der Kontrollgruppe hatten Phantomschmerzen ($P < 0,20$). Die präoperative LEB mit Bupivacain und Morphin senkt die Inzidenz von Phantomschmerz im ersten Jahr nach Operation.“

Vergleich	Intervention	Endpunkt/ Follow-up- Phase	Anzahl einge- schlossener Patienten	Wirkungen
Epidurales Bupivacain + Clonidin + Diamorphin vs. Opioidanalgesie nach Bedarf bei AKA und BKA (Prospektive, kontrollierte Studie, Jahangiri et al. [71])	a: Epidurales Bupivacain 75 mg, Clonidin 150 µg und Diamorphin 5 mg in 60 ml Kochsalzlösung, 1–4 ml/h 24–48 h präoperativ bis 72 h postoperativ b: Opioidanalgesie nach Bedarf	Messzeitpunkt 7 Tage, 6 Monate und 1 Jahr nach Amputation	24	„Nach 1-jährigem Follow-up hatten ein Patient in der Studiengruppe und 8 Patienten in der Kontrollgruppe Phantomschmerzen ($P < 0,002$), 2 Patienten in der Studiengruppe vs. 8 Patienten in der Kontrollgruppe hatten Phantomempfindungen ($P < 0,05$). Es gab keine signifikante Verbesserung des Stumpfschmerzes. Daraus lässt sich schließen, dass die perioperative epidurale Infusion von Diamorphin, Clonidin und Bupivacain sicher und wirksam in der Reduktion der Inzidenz von Phantomschmerz nach Amputation ist.“
Kontinuierliche Blockade des N. ischiadicus oder tibialis mit Bupivacain + Opioid-PCIA vs. kontinuierliche Nervenblockade mit Placebo (Kochsalzlösung) + Opioid-PCIA bei AKA und BKA (Randomisiert, Pinzur et al. [118])	a: Kontinuierliche Blockade des N. ischiadicus oder tibialis mit Bupivacain 0,5 % 1 ml/h, 10 ml Bolus, für 72 h postoperativ und Opioid-PCIA b: Kontinuierliche Nervenblockade mit Placebo (Kochsalzlösung) 1 ml/h, 10 ml Placebobolus, für 72 h postoperativ und Opioid-PCIA	Ergebnismessung 1, 2 und 3 Tage sowie 3 und 6 Monate nach Amputation	21	„Daraus lässt sich schließen, dass die kontinuierliche perineurale Infusion eines Anästhetikums ein sicheres und wirksames Verfahren zur Linderung des postoperativen Schmerzes zu sein scheint, aber nicht den Stumpf- oder Phantomschmerz bei Patienten verhindert, die wegen ischämischer Veränderungen bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit einer Amputation der unteren Extremität unterzogen wurden.“
Verschiedene Nervenblockaden mit verlängerter postoperativer Infusion bei AKA und BKA (Beobachtungsstudie, keine Vergleichsgruppe, Borghi et al. [14])	a: Verschiedene Nervenblockaden (Ischiadikus, femoral, posterior lumbal) mit Ropivacain 0,5 % 5 ml/h (N. ischiadicus, N. femoralis, Plexus lumbalis), anhaltende postoperative Infusionen für im Durchschnitt 30 (4–83) Tage b: Keine Vergleichsgruppe	Ergebnismessung am Ende der 12-monatigen Untersuchungsphase	62	„Die mediane Dauer der Lokalanästhetikainfusion betrug 30 Tage (95 %-Konfidenzintervall 25–30 Tage). Am postoperativen Tag 1 gaben 73 % der Patienten starke bis unerträgliche Schmerzen an (visuelle Analogskala > 2). Die Inzidenz von starkem bis unerträglichem Phantomschmerz betrug jedoch am Ende der 12-monatigen Untersuchungsphase lediglich 3 %. Am Ende der 12-monatigen Phase betrug der prozentuale Anteil der Patienten bezogen auf die VRS-Schmerzscores: 0 = 84 %, 1 = 10 %, 2 = 3 %, 3 = 3 % und 4 = keine. Allerdings bestanden bei 39 % der Patienten am Ende der 12-monatigen Untersuchungsphase Empfindungen in der Phantomextremität. Alle Patienten waren in der Lage, das Elastomer-Katheter-Infusionssystem zu Hause zu bedienen.“

Vergleich	Intervention	Endpunkt/ Follow-up- Phase	Anzahl einge- schlossener Patienten	Wirkungen
Kontinuierliche Nervenblockade + Bolus + Analgetika vs. verschiedene Analgetika inkl. Opioide bei AKA und BKA (Beobachtungsstudie, historische Kontrollgruppe, Elizaga et al. [43])	a: Blockade des N. ischiadicus oder tibialis mit Bupivacain 0,5% 2–6 ml/h + Bolus 10–20 ml, 3–7 Tage oder Boli + Analgetika	Messzeitpunkt an Tag 3 nach Amputation und Follow-up für bis zu 20,2 ± 8,1 Monate in Bupivacaingruppe (n = 9) und 13,8 ± 7,8 Monate in Kontrollgruppe (n = 12)	59	„Bupivacain 0,5 % 2–6 ml/h wurde durch einen 20-Gauge-Polyamidkatheter infundiert, der zum Zeitpunkt der Operation unter Sicht in die Nervenscheide des N. ischiadicus oder N. tibialis posterior gelegt wurde. Alle Patienten (Therapie- und Kontrollgruppe) erhielten über die 72-stündige Studienphase systemisch Opioidanalgetika. Der postoperative Opioidanalgetikabedarf der therapierten Patienten wurde mit dem der Kontrollgruppe verglichen, die nur Opioidanalgetika erhielt
	b: Verschiedene Analgetika, Opioide			72 h-Opioidverbrauch (Mittelwert ± SD): a: 132,7 ± 92,8 mg b: 151,3 ± 124,3 mg Die Unterschiede zwischen den Studiengruppen in den unterschiedlichen Testdimensionen und die Bewertungen der Schmerzintensität aus der Kurzfassung des MPQ waren nicht statistisch signifikant, ebenso wenig unterschieden sich die Bewertungen der Schmerzintensität. Beginn des Phantomschmerzes, zeitliche Eigenschaften, Veränderung seit Amputation, Beeinträchtigung von Alltagsaktivität und Schlaf, Prothesennutzung und Spektrum verwendeter Schmerztherapien waren ebenfalls zwischen den Gruppen vergleichbar.“
Kontinuierliche Nervenblockade + Bolus + Pethidin i.m. vs. parenterale Opioide bei AKA und BKA (Beobachtungsstudie, historische Kontrollgruppe, Fisher et al. [45])	a: Block mit Bupivacain 0,25% 10 ml/h Für 72 h + Bolus 20 ml + Pethidin i.m.	Messzeitpunkt monatlich für 6 Monate, dann alle 3 Monate für bis zu 1 Jahr	31	„Es wurde eine wirksame Analgesie am Amputationsstumpf erreicht, die in diesem Zeitraum den Bedarf an Opioidanalgetika signifikant auf ein mittleres Dosisäquivalent von 1,4 mg Morphin im Vergleich zu einem mittleren Dosisäquivalent von 18,4 mg Morphin in der retrospektiven Kontrollgruppe senkte (P < 0,0001). Verfahrensbezogene Komplikationen wurden nicht beobachtet. Ein Follow-up der Gruppe mit kontinuierlicher postoperativer Regionalanalgesie für bis zu 12 Monate ergab trotz des Vorliegens von präoperativem Extremitätenschmerz keinerlei Phantomschmerz.“
	b: Parenterale Opioide			

Vergleich	Intervention	Endpunkt/ Follow-up- Phase	Anzahl eingeschlossener Patienten	Wirkungen
Kontinuierliche Nervenblockade + verschiedene Analgetika vs. verschiedene Analgetika bei AKA und BKA (Retrospektiver Vergleich, Grant und Wood [60])	a: Blockade des N. ischiadicus oder tibialis postoperativ für 1–8 Tage (3,4) mit Bupivacain 0,5% 3–4 ml/h und verschiedene Analgetika	Zeitpunkt nicht angegeben	64	„64 Patienten wurden einer Majoramputation der unteren Extremität unterzogen (31 Patienten mit Standardtherapie, 33 Patienten mit Anlage eines Katheters zur intraneuralen Anästhesie (INA)). In der INA-Gruppe betrug der mediane postoperative Opioidanalgetikabedarf 10 mg vs. 74 mg in der Kontrollgruppe ($P=0,0002$, Mann-Whitney-U-Test). Zudem wurde postoperativ weniger häufig Amitriptylin zur Behandlung von Phantomschmerz verschrieben (4 Patienten vs. 11 Patienten; $P=0,0281$, Mann-Whitney-U-Test).“
	b: Verschiedene Analgetika (Paracetamol, Dihydrocodein und Morphin)			
Kontinuierliche Nervenblockade + Bolus vs. parenterale Opioidanalgesie und/oder epidurales Opioid bei AKA, BKA, Teilresektion und Hemipelvektomie (Beobachtungsstudie, historische Vergleichsgruppe, Malawer et al. [95])	a: Blockade des N. ischiadicus, femoralis oder lumbalis mit Bupivacain 0,25% 2–4 ml/h und 0,25–0,5%, Bolus 10–20 ml für 72 h postoperativ	Messzeitpunkt 72 h nach Amputation	34	„Elf von 23 Patienten mit PICRA brauchten keine ergänzenden Narkotika. Die mittlere Narkotikadosis, die von den verbleibenden 13 PICRA-Patienten benötigt wurde, lag bei etwa einem Drittel des Bedarfs der gematchten Gruppe von 11 Patienten mit epiduralem Morphin. Insgesamt zeigte sich bei den Patienten mit PICRA eine 80%ige Reduktion des Narkotikabedarfs bei Vergleich mit der historischen Kontrollgruppe.“
	b: Parenterale Opioidanalgesie und/oder epidurales Opioid			
Kontinuierliche Wundinfiltration + verschiedene Analgetika vs. verschiedene Analgetika bei AKA (Prospektive Beobachtungsstudie, Uhl et al. [140])	a: N.-ischiadicus-Blockade mit 0,375% Ropivacain 5 ml/h für 72 h + verschiedene Analgetika	Messzeitpunkt an den Tagen 1–5 nach Amputation	42	„Die Studie zeigte einen signifikant reduzierten postoperativen VAS-Wert für Stumpfschmerz in Gruppe 1 über die ersten 5 Tage. Des Weiteren war der Opioidverbrauch in Gruppe 1 signifikant vermindert. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, weder in der Phantomschmerzintensität bei Entlassung noch in postoperativen Komplikationen und Todesfällen.“
	b: Verschiedene Analgetika			
Präoperative vs. postoperative kontinuierliche Nervenblockade + Bolus (Beobachtungsstudie, van Geffen et al. [56])	a: Präoperative Blockade des N. ischiadicus, femoralis oder brachialis mit Ropivacain 0,75% 0,3 ml/kg + 0,1 ml/kg Bolus, Bupivacain 0,25% (oder 0,125% bei 2 Kathetern) 0,1 ml/kg pro h, max. 6 ml/h, ultraschallgestützt für 5 Tage	Ergebnismessung an den Tagen 1–5 nach Amputation	11	„Daraus lässt sich schließen, dass der Ultraschall die Durchführung erfolgreicher peripherer Nervenblockaden bei Patienten mit Amputation erleichterte, bei denen andere schmerzlindernde Verfahren scheiterten oder kontraindiziert waren.“
	b: Postoperative Nervenblockade für 5 Tage wie in a			
Der retrospektive Vergleich von Ayling 2014 [8] wurde nicht in diese Übersicht aufgenommen, da in den Ergebnissen nur die allgemeine postoperative Schmerzintensität angegeben ist. In fett gedruckten Studien wurde der Phantomschmerz lediglich in der unmittelbaren postoperativen Phase untersucht (AKA „above-knee amputation“ (Oberschenkelamputation), BKF Bupivacain/Kalzitonin/Fentanyl, BF Bupivacain/Fentanyl, BKA „below-knee amputation“ (Unterschenkelamputation), Epi Epiduralanästhesie, GA „general anesthesia“ (Allgemeinanästhesie), INA intraneurales Anästhetikum, LEB lumbale epidurale Blockade, MPQ McGill Pain Questionnaire, PCIA patientenkontrollierte Analgesie, PICRA „postoperative infusional regional analgesia“ (postoperativ infundierte kontinuierliche Regionalanalgesie), RCT randomisierte, kontrollierte Studie, RLP „residual limb pain“ (Stumpfschmerz), VAS visuelle Analogskala, Pat. Patienten, VRS visuelle Rating-Skala)				

Evidenz aus randomisierten, kontrollierten Studien zur medikamentösen Intervention

Vergleich	Intervention	Endpunkt/ Follow-up-Phase	Eingeschlossene Patienten	Klinische Wirkungen
Morphin vs. Placebo (Randomisiert, Cross-over, Huse et al. [67])	Morphinsulfat (MST) oral titriert bis 300 mg/Tag oder maximale tolerierte Dosis für 4 Wochen	Ergebnismessung am Ende der 4-wöchigen Einnahmephase	12 Patienten mit PLP, mindestens 3/10 VAS, obere und untere Extremität	„Eine signifikante Schmerzreduktion fand sich unter MST, aber nicht unter Placebo. Ein klinisch relevantes Ansprechen auf MST (Schmerzreduktion über 50 %) zeigte sich bei 42 %, ein partielles Ansprechen (Schmerzreduktion von 25 bis 50 %) bei 8 % der Patienten.“
Morphin vs. Lidocain vs. Placebo (Diphenhydramin) (Randomisiert, DB, Wu et al. [148])	40-minütige i.v.-Infusion von Morphin 0,2 mg/kg, 40-minütige i.v.-Infusion von Lidocain 4 mg/kg	Ergebnismessung 30 min nach Beendigung der i.v.-Infusion	31 Patienten mit persistierendem Postamputationsschmerz seit mindestens 6 Monaten, obere und untere Extremität	„Im Vergleich zu Placebo reduzierte Morphin sowohl Stumpf- als auch Phantomschmerzen signifikant ($P < 0,01$). Lidocain dagegen senkte den Stumpf- ($P < 0,01$), nicht aber den Phantomschmerz. Die Änderungen in den Sedierungswerten unter Morphin und Lidocain unterschieden sich nicht signifikant von Placebo. Im Vergleich zu Placebo war die selbsteingeschätzte Reduktion des Stumpfschmerzes unter Lidocain ($P < 0,05$) und Morphin ($P < 0,01$) signifikant höher, während die Reduktion des Phantomschmerzes nur unter Morphin höher war ($P < 0,01$). Die Zufriedenheitswerte waren unter Lidocain (Mittelwert \pm SD: $39,3 \pm 37,8$, $P < 0,01$) und Morphin ($45,9 \pm 35,5$, $P < 0,01$) signifikant höher als unter Placebo ($9,6 \pm 21,0$).“
Gabapentin vs. Placebo (Randomisiert, DB, Bone et al. [13])	Gabapentin oral titriert bis 2400 mg/Tag oder bis zur maximalen tolerierten Dosis für 6 Wochen	Ergebnismessung wöchentlich und am Ende der 6-wöchigen Einnahmephase	19 Patienten, Schmerz seit mindestens 6 Monaten, Intensität mindestens 40/100 VAS, obere Extremität und in weniger Fällen untere Extremität	„Sowohl die Placebo- als auch die Gabapentintherapie führte zu reduzierten VAS-Werten im Vergleich zur Ausgangsmessung. Der Unterschied in der Schmerzintensität bei Therapieende war unter Gabapentin signifikant höher als unter Placebo ($3,2 \pm 2,1$ vs. $1,6 \pm 0,7$, $P = 0,03$). Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Placebo und Gabapentin in Bezug auf die Tablettenzahl der benötigten Rescue-Medikation, Schlafstörungen, Angst, Depression und Alltagsfunktion.“
Gabapentin vs. Placebo (Randomisiert, DB, Cross-over, Smith et al. [138])	Gabapentin oral titriert bis 3600 mg/Tag für 6 Wochen	Ergebnismessung am Ende der 6-wöchigen Einnahmephase	24 Patienten mit PLP und Stumpfschmerz, obere und untere Extremität, Amputation vor mindestens 6 Monaten; Trauma, Tumorerkrankung, Infektion als Ursache	„Sowohl die Placebo- als auch die Gabapentintherapie führte zu reduzierten VAS-Werten im Vergleich zur Ausgangsmessung. Der Unterschied in der Schmerzintensität bei Therapieende war unter Gabapentin signifikant höher als unter Placebo ($3,2 \pm 2,1$ vs. $1,6 \pm 0,7$, $P = 0,03$). Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Placebo und Gabapentin in Bezug auf die Tablettenzahl der benötigten Rescue-Medikation, Schlafstörungen, HADS oder Barthel-Index. Die Medikation wurde gut vertragen, es wurden wenige unerwünschte Wirkungen dokumentiert.“
Amitriptylin vs. Benzotropinmesylat (Randomisiert, DB, Robinson et al. [127])	Amitriptylin 10 mg/Tag oral titriert bis maximal 125 mg/Tag, Benzotropinmesylat 0,5 mg/Tag oral, jeweils für 6 Wochen	Ergebnismessung am Ende der 6-wöchigen Einnahmephase	39 Patienten mit PLP und Stumpfschmerz, Amputation der oberen und unteren Extremität, Amputation vor mindestens 6 Monaten, Schmerz seit mindestens 3 Monaten, Schmerzintensität mindestens 2/10 NRS	Primärer Endpunkt: durchschnittliche Schmerzintensität; sekundäre Endpunkte: Behinderung, Lebenszufriedenheit, Einschränkungen bei sozialen Aktivitäten; „Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiegruppen in den Ergebnisparametern bei Berücksichtigung anfänglicher Schmerzwerte.“

Vergleich	Intervention	Endpunkt/ Follow-up-Phase	Eingeschlossene Patienten	Klinische Wirkungen
Memantin vs. Placebo (Randomisiert, DB, Maier et al. [92])	Memantin 30 mg/Tag oral für 3 Wochen	Ergebnismessung am Ende der 3-wöchigen Einnahmephase	36 Patienten mit PLP seit mindestens 12 Monaten, Schmerzintensität mindestens 4/10 NRS, obere und untere Extremität	„In beiden Gruppen nahm der PLP im Vergleich zur Ausgangsmessung signifikant ab (Verum: von 5,1 [±2,1] auf 3,8 [±2,3], Placebo: von 5,1 [±2,0] auf 3,2 [±1,46] NRS) ohne Wiederanstieg des PLP in der Auswaschphase. Die mittlere Schmerzlinderung betrug in der Memantingruppe 47% (10 Patienten gaben eine Reduktion von über 50% an), in der Placebogruppe 40% (bei 6 Patienten > 50%): Die NNT lag bei 4,5 (KI: 2,1–10,6). Die Kovarianzanalyse ergab lediglich einen signifikanten Einfluss auf die vorherige PLP-Intensität, aber keinen Therapieeffekt. Bei 2 Patienten war eine langfristige Schmerzlinderung unter Memantin bis zum Endpunkt zu verzeichnen (16 Monate). Die Gesamtzahl leichter unerwünschter Ereignisse war in den beiden Gruppen ähnlich, die Gesamtzahl schwerer Ereignisse dagegen war in der Memantingruppe höher ($P < 0,05$).“
Memantin oral vs. Placebo (Randomisiert, DB, Cross-over, Wiech et al. [146])	Memantin oral bis 30 mg/Tag für 4 Wochen	Ergebnismessung am Ende der 4-wöchigen Einnahmephase	8 Patienten mit chronischem PLP, obere Extremität, traumatische Ursache	„Im Vergleich zur Ausgangsmessung und zu Placebo hatte der NMDA-Rezeptor-Antagonist keine Wirkung auf die Intensität des chronischen PLP. In keiner der Studienphasen waren signifikante Änderungen in der funktionellen Organisation des primären somatosensorischen Kortex zu beobachten.“
Memantin oral vs. Placebo (Randomisiert, DB, Schwenkreis et al. [136])	Memantin oral titriert bis 30 mg/Tag für 3 Wochen	Ergebnismessung am Ende der 3-wöchigen Einnahmephase	16 Patienten mit PLP seit mindestens 12 Monaten, obere Extremität, traumatische Ursache	„Der mittlere Phantomschmerz wurde im Studienverlauf sowohl in der Placebo- (Median –0,9, Spannweite –3,2 bis +1,2) als auch in der Memantingruppe (Median –2,5, Spannweite –6,3 bis +0,3) reduziert. Ein Vergleich der beiden Gruppen ergab jedoch keinen signifikanten Unterschied.“
Dextromethorphan vs. Placebo (Kontrollierte klinische Studie; DB mit angeschlossener offener Phase, 3 Phasen, Cross-over, Ben Abraham et al. [11])	Dextromethorphan oral, 2 Arme: 120 mg/Tag und 180 mg/Tag für 10 Tage	Ergebnismessung am Ende der 10-tägigen Einnahmephase	10 Patienten mit schwerem PLP, Schmerz seit mindestens 1 Monat, obere und untere Extremität; Ursache: Tumorerkrankung > traumatisch, vaskulär	„Alle Patienten gaben eine > 50%ige Reduktion der Schmerzintensität, eine bessere Stimmung und geringere Sedierung in jeder Therapiephase an. Vier Personen gaben dieses Niveau der Schmerzlinderung bei 60 mg und 1 Person bei 90 mg BID in der doppelblinden Phase an, während 2 Patienten mit Amputation von 60 mg und 3 von 90 mg 3-mal täglich in der offenen Phase profitierten. Einer gab eine Schmerzexazerbation unter 90 mg BID an und 3 berichteten über ein Schmerzrezidiv in der 1-monatigen Follow-up-Phase nach Therapie. Drei Patienten beendeten während der Studie die Anwendung jeglicher vorher eingenommener Analgetika.“
Ketamin vs. Placebo (Kontrollierte klinische Studie; DB mit angeschlossener offener Phase, 3 Phasen, Cross-over, Nikolajsen et al. [108])	45-minütige i.v.-Infusion von Ketamin 0,5 mg/kg	Ergebnismessung am Ende der Applikation	11 Patienten mit stumpfschmerz und PLP, obere und untere Extremität, Ursache: Tumorerkrankung > traumatisch, Infektion, Reflexdystrophie, vaskulär	„Alle 11 Patienten sprachen mit einer Reduktion der stumpfschmerz- und PLP-Werte an, erfasst mittels visueller Analogskala (VAS) und McGill Pain Questionnaire (MPQ). Ketamin erhöhte die Druckschmerzschwellen signifikant. Wind-up-ähnlicher Schmerz (Schmerz ausgelöst durch wiederholtes Beklopfen des dysästhetischen Hautareals) wurde durch Ketamin signifikant reduziert. Dagegen war keine Wirkung auf durch wiederholte thermische Reize ausgelösten Schmerz zu beobachten. Nebenwirkungen wurden bei 9 Patienten beobachtet.“

Vergleich	Intervention	Endpunkt/ Follow-up-Phase	Eingeschlossene Patienten	Klinische Wirkungen
Ketamin vs. Kalzitonin vs. Kombination Ketamin/ Kalzitonin vs. Placebo (Randomisiert, DB, Cross-over, Eichenberger et al. [41])	1-stündige i.v.-Infusion von Ketamin 0,4 mg/kg, 1-stündige i.v.-Infusion von Kalzitonin 200 IU, 1-stündige i.v.-Infusion Kombination von Ketamin 0,4 mg/kg und Kalzitonin 200 IU, i.v.	Ergebnismessung nach 30 min und 60 min der Infusion sowie 48 h nach Applikationsende	20 Patienten (nur 10 erhielten Ketamin) mit PLP seit mindestens 6 Monaten, mittlere Schmerzintensität mindestens 3/10 VAS, obere und untere Extremität, Ursache: vaskulär, traumatisch, Tumorerkrankung, chronischer Schmerz	„Ketamin, aber nicht Kalzitonin reduzierte PLP. Die Kombination war der alleinigen Applikation von Ketamin nicht überlegen. Es bestand kein Unterschied in den basalen Schmerzschwellen zwischen der amputierten und kontralateralen Seite mit Ausnahme von Druckschmerz. Die Schmerzschwellen wurden durch Kalzitonin nicht beeinflusst. Die analgetische Wirkung der Kombination von Kalzitonin und Ketamin war mit einem signifikanten Anstieg der elektrischen Schwellen assoziiert, aber nicht mit Änderungen der Druck- und Wärmeschwellen.“
Kalzitonin vs. Placebo (Kochsalzlösung) (Kontrollierte klinische Studie, Cross-over, Jaeger und Maier [70])	20-minütige i.v.-Infusion von 200 IU Kalzitonin	Ergebnismessung 24 h nach Applikation, Follow-up für 7–152 Tage mit wöchentlichen Untersuchungen	21 Patienten mit PLP in den ersten 7 Tagen nach Amputation, obere und untere Extremität (nur 1-mal obere Extremität), Ursache: vaskulär, traumatisch, Tumorerkrankung und Infektion	„In der Kalzitonin-Gruppe, aber nicht in der Placebogruppe blieben 4 Patienten schmerzfrei ohne eine zweite Infusion. Jede weitere Therapie erfolgte mit Salmkalzitonin. Eine Woche nach der ersten PLP-Therapie hatten 19 Patienten (90 %) eine Schmerzlinderung von über 50 %, 16 (76 %) waren vollständig schmerzfrei und 15 (71 %) hatten nie wieder PLP. Ein Jahr später hatten 8 der 13 überlebenden Patienten (62 %) weiterhin eine PLP-Reduktion von über 75 %. Nach 2 Jahren lag der PLP bei 5 Patienten über 3 auf der NAS (42 %). Die verbliebenen 12 Patienten wiesen den gleichen PLP wie nach 1 Jahr auf.“
Kalzitonin vs. Ketamin (Siehe oben, Eichenberger et al. [41])	–	–	–	–
Bupivacain vs. Placebo (Kochsalzlösung) (Randomisiert, DB, Cross-over, Casale et al. [20])	Eine kontralaterale myofasziale Injektion von 1 ml Bupivacain 2,5 mg/ml	Ergebnismessung 1 h nach Injektion	8 Patienten mit PLP seit mindestens 6 Monaten, untere Extremität, Ursache: vaskulär, traumatisch	„60 min nach Injektion wurde bei Anwendung des Lokalanästhetikums im Vergleich zu Kochsalzlösung eine statistisch signifikant stärkere PLP-Reduktion beobachtet ($P=0,003$). Bupivacain reduzierte/beseitigte die Phantomempfindung beständig bei 6 von 8 Patienten. Nach Injektionen von Kochsalzlösung wurden die Effekte auf die Phantomempfindung nicht beobachtet.“
Botulinumtoxin vs. Lidocain und Methylprednisolon (Randomisiert, DB, Wu et al. [149])	Botulinumtoxin-A-Injektion an jeder schmerzhaften Stelle, 1 ml = 50 Einheiten 1-mal, oder Injektion einer Kombination von 0,75 ml Lidocain 1 % und 0,25 ml Methylprednisolon (=10 mg) an jeder schmerzhaften Stelle	Ergebnismessung monatlich bis 6 Monate	14 Patienten mit PLP und/oder RLP, Schmerzintensität mindestens 5/10 und fehlendes Ansprechen auf herkömmliche Therapie	„Botox- und Lidocain/Depomedrol-Injektionen führten zu sofortigen Verbesserungen des RLP (Botox: $P=0,002$; Lidocain/Depomedrol: $P=0,06$) und der Schmerztoleranz (Botox: $P=0,01$; Lidocain/Depomedrol: $P=0,07$). Die Therapiewirkung hielt in beiden Gruppen 6 Monate an. Die Patienten mit Botox-Injektion hatten zu Beginn einen stärkeren Schmerz als die Patienten mit Lidocain/Depomedrol-Injektion ($P=0,07$). Es fanden sich jedoch keine statistischen Unterschiede in RLP und Schmerztoleranz zwischen diesen beiden Gruppen. Zudem wurde nach Botox- oder Lidocain/Methylprednisolon-Injektion keine PLP-Verbesserung beobachtet.“

BID bis in die (2-mal täglich), *DB* doppelblind, *HADS* Hospital Anxiety and Depression Scale, *MPQ* McGill Pain Questionnaire, *NAS* numerische Analogskala, *NNT* „number needed to treat“, *NMDA* N-Methyl-D-Aspartat, *PLP* „phantom limb pain“ (Phantomschmerz), *RCT* randomisierte, kontrollierte Studie, *RLP* „residual limb pain“ (Stumpfschmerz), *VAS* visuelle Analogskala

Fazit für die Praxis

- Phantomschmerz und andere Schmerzentitäten haben bei Patienten nach Amputation eine hohe Prävalenz (bis zu 80 %).
- Die gegenwärtige evidenzbasierte medikamentöse und interventionelle Prävention und Therapie ist nicht zufriedenstellend. Es fehlen randomisierte, kontrollierte Studien mit angemessenen Teilnehmerzahlen. Die Durchführung solcher Studien mit ausreichend großen Kollektiven bleibt aber eine große Herausforderung.
- Aus klinischer Sicht sollte sich die Prävention auf eine wirksame Reduktion der perioperativen Schmerzintensität und eine frühe Wiederherstellung des Körperschemas konzentrieren.
- **Spiegeltherapie, propriozeptives Training, virtuelle Realität und moderne prothetische sowie operative Strategien sind die aussichtsreichsten Ansätze zur Therapie eines bestehenden Phantomschmerzes.**
- Die Behandlung sollte multimodale Ansätze aufweisen und in einem interdisziplinären Team koordiniert werden.

KRITERIEN	LOKALISierter SCHMERZ				DIFFUSER SCHMERZ		
THERAPIE	Topische Therapie erwägen*				Systemische Therapie erwägen*		
	Capsaicin 179 mg (8%) Pflaster Einmalige Anwendung alle 3 Monate		Lidocain 700 mg (5%) Pflaster Anwendung bis zu 1 x täglich, 12 Stunden		Antikonvulsiva (z. B. Pregabalin, Gabapentin) Antidepressiva (z. B. Duloxetin, Amitriptylin) Retardierte Opiode (z. B. Tramadol, Buprenorphin) MOR/NRI (Tapentadol)		
ÜBERPRÜ- FUNG DER RESULTATE	Keine Therapieeinstellung nötig Therapiekontrolle** zeitnah				Therapieeinstellung† Therapiekontrolle** zeitnah		
	Zufriedenstellende Schmerzlinderung und gute Verträglichkeit	Nicht zufrieden- stellende Schmerz- linderung und gute Verträglichkeit	Keine Schmerz- linderung und/oder schlechte Verträglichkeit	Zufriedenstellende Schmerzlinderung und gute Verträglichkeit	Nicht zufrieden- stellende Schmerz- linderung und gute Verträglichkeit	Keine Schmerz- linderung und/oder schlechte Verträglichkeit	
	Jeweilige Therapie fortsetzen††			Therapiefortsetzung††	Dosissteigerung und/ oder Kombinations- therapie††	Therapiewechsel und/ oder Kombinations- therapie††	
ANGEPASSTE THERAPIE	Capsaicin wieder- holen ***	Lidocain fortsetzen (bis zu 1 x tägl., 12 Stunden)	Capsaicin 2. Versuch gerech- fertigt*** ggf. Add-on systemische Therapie	Lidocain Therapie- wechsel: Capsaicin oder systemische Therapie††	Therapiefortsetzung††	Dosissteigerung und/ oder Kombinations- therapie††	Therapiewechsel und/ oder Kombinations- therapie††

Abbildung 3: Therapie-Algorithmus für neuropathische Schmerzen. *) Aktuelle Zulassungsindikationen sind zu berücksichtigen; **) Schmerzreduktion, Verträglichkeit, Verbesserung von Schlaf, Funktionalität, Lebensqualität und/oder Compliance; ***) Frühestens nach drei Monaten; †) Intensives Therapiemonitoring über die Einstellungsphase von bis zu vier Wochen; ††) Die Therapie sollte in regelmäßigen Abständen bewertet werden. Außerdem bei systemischer Therapie: kritische Reflexion der Therapie nach drei bis sechs Monaten. Die Abbildung bildet nicht exakt die einzelnen Leitlinienstufen ab. Diese sind dem Text zu entnehmen.

Qutenza® Applikation



Therapieempfehlungen für den chronischen Phantomschmerz

Chronisch:

- **Opioide:** Tramadol, Morphin, Oxycodon
- **Lidocain- oder Ketamin Test i.v.**
- **Infiltrationen mit Lokalanästhetika (Botulinum Toxin)**
- **Nichtmedikamentöse Maßnahmen:** Akupunktur, Stumpftraining (Massage, Elektrostimulation oder passive Bewegung zur Reduktion des Muskelschwundes)
- **Invasive Methoden:** Botulinum Injektionen, SCS Sonde, intrathekale Medikamentenapplikation

Therapieempfehlungen für den chronischen Phantomschmerz

Chronisch:

- **Nichtmedikamentöse Maßnahmen:**

- Akupunktur
- TENS Therapie
- Ultraschall
- Spiegeltherapie
- Einsatz psychologischer Verfahren
- Hypnose
- visuelles Feedback der Stumpfkontraktion
- sensorisches Diskriminationstraining durch Stimulationen am Stumpf

Anwendungsbereiche der Spiegeltherapie



- **Phantomschmerz**
 - **akut**
 - **chronisch**
- **Deafferenzierungsschmerz bei peripheren Nervenläsionen**
- **Schmerz und Bewegungseinschränkung bei CRPS**
- **Schmerz und Bewegungseinschränkung bei Hemiplegien(?)**





Brodie EE, Whyte A, Niven CA. Analgesia through the looking-glass? A randomized, controlled trial investigating the effect of viewing a „virtual“ limb upon phantom limb pain, sensation and movement. European Journal of Pain 2007; 11:428-436

kortikale Reorganisation

Schlussfolgerung:

Virtuelle Extremitätentherapie dürfte die chronische kortikale Reorganisation umdrehen, welche für Phantomschmerzen verantwortlich ist.

Die virtuelle Therapie könnte die kortikale Reorganisation verhindern.

Brodie EE, Whyte A, Niven CA. Analgesia through the looking-glass? A randomized, controlled trial investigating the effect of viewing a „virtual“ limb upon phantom limb pain, sensation and movement. European Journal of Pain 2007; 11:428-436

What's already known about this topic?

- It is known that mirror therapy provides relief for some patients with chronic phantom limb pain.
- We also know that the intensity of this pain is correlated with the extent of cortical reorganization in primary somatosensory cortex.

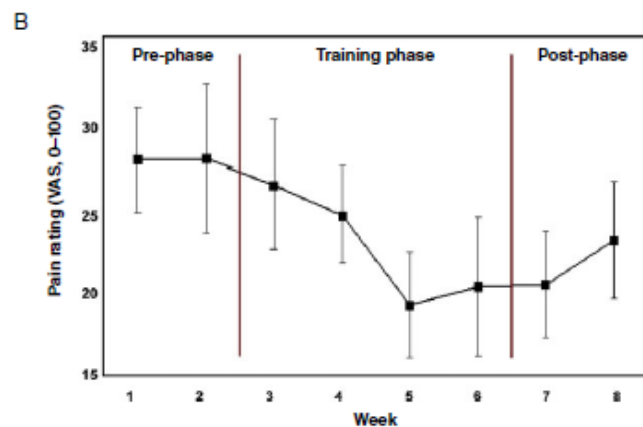
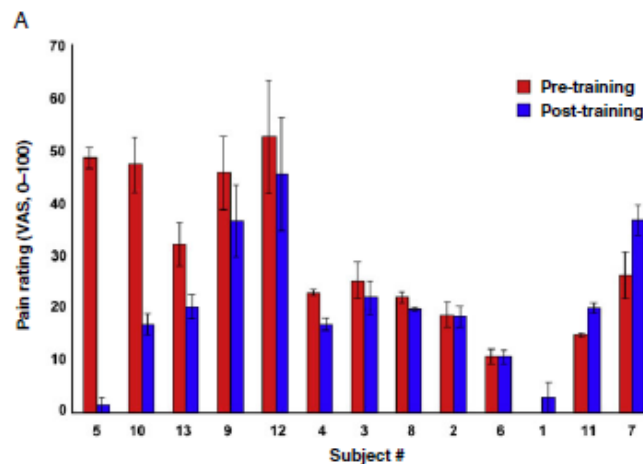
What does this study add?

- This study shows that the pain relief induced by mirror therapy is accompanied by a reversion of cortical reorganization, and that the treatment effect is dependent on properties of the phantom limb.

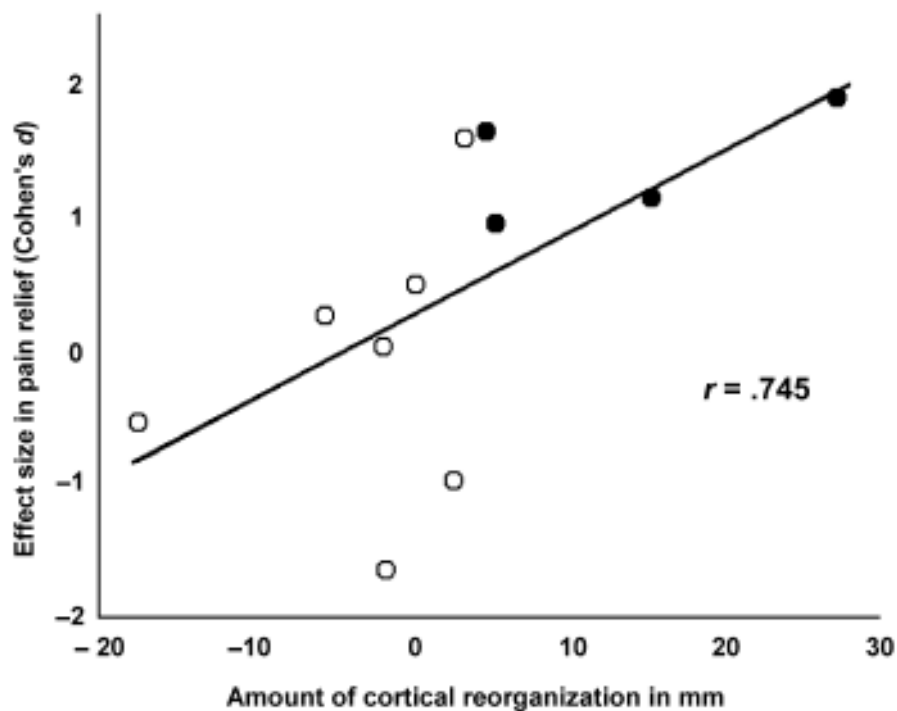
Results: The treatment caused a significant reduction of PLP (Phantom limb pain) (average decrease of 27%). **Treatment effects were predicted by a telescopic distortion of the phantom, with those patients who experienced a telescope profiting less from treatment. fMRI data analyses revealed a relationship between change in pain after MT and a reversal of dysfunctional cortical reorganization in primary somatosensory cortex.**
Pain reduction after mirror training was also related to a decrease of activity in the inferior parietal cortex (IPC).

Conclusions: Experienced body appearance seems to be an important predictor of mirror treatment effectiveness.

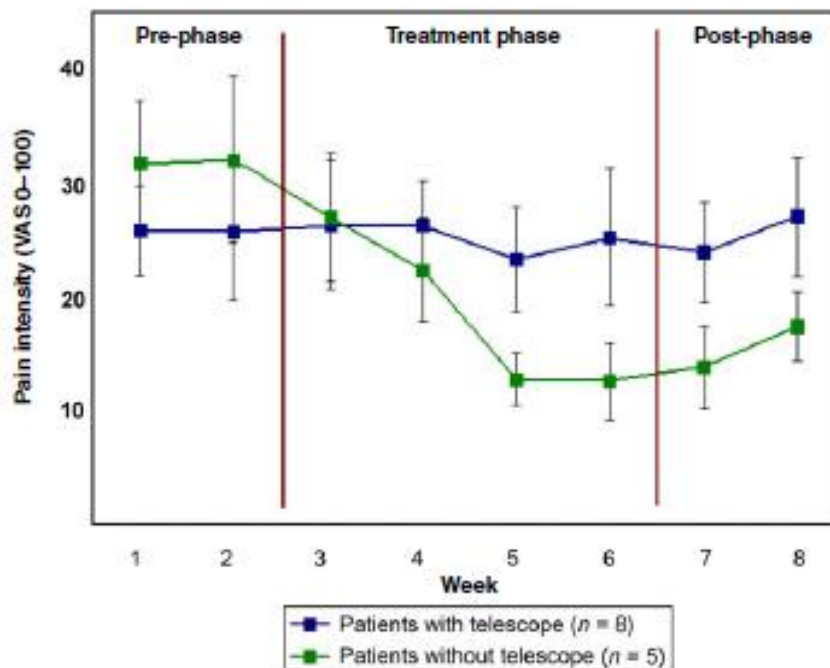
Maladaptive changes in cortical organization are reversed during mirror treatment, which also alters activity in the IPC, a region involved in painful perceptions and in the perceived relatedness to an observed limb.



(A) Individual pre- and post-training pain ratings, ordered from most to least benefit. Triangles denote individual patients without a telescopic distortion of the phantom. (B) Daily pain ratings averaged over weeks and over all participants. Error bars depict standard error.



Correlation between cortical reorganization in S1 (positive values indicate shift in expected direction, i.e., towards healthy location) and effect size of treatment. Empty circles indicate patients with telescoping, and filled circles patients without telescoping.



Difference in pain development of patients with and without telescopic distortion of the phantom limb. Error bars indicate standard error.



“Mobile” mirror therapy using the tablet-integrated camera.

Results: Mirror therapy practiced for 4 weeks provided a significant decrease in severity of PLP. There was no significant relationship between the effect of mirror therapy and demographic, amputation or PLP-related characteristics. Patients who were not using prosthesis had greater benefit from mirror therapy.

Conclusion: Mirror therapy can be used as an adjunct to medical and surgical treatment of PLP. It is a method that patients can practice independently, enhancing self-control over phantom pain. As mirror therapy is a safe, economical, and easy-to-use treatment method, it should be considered in the nursing care plan for patients with PLP.

Table 1. Steps of practical education for mirror therapy

Duration	Steps of the education
~ 5 min	<p>1. Preparation of the environment for mirror therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> - Minimize external stimulants (television, noise etc.) as much as possible. - If the patient agrees, ask for the collaboration of a relative who can support the patient physically and emotionally. - Ask the patient to take off all accessories on the intact limb (ring, bracelet, watch, sock etc.) - Ensure that the patient is in a comfortable position.
~ 5 min	<p>2. Explanation of the objective and expected benefits of mirror therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> - Give simple but enough information about the objective and working mechanism of mirror therapy. - Explain the expected benefits of mirror therapy. - Encourage the patient to ask questions and answer all questions carefully.
~ 20–25 min	<p>3. Practical teaching of mirror therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluate the severity of current phantom limb pain with 0 to 10 Numeric Pain Intensity Scale. - Explain the basic rules that the patient needs to follow during mirror therapy: <ul style="list-style-type: none"> • Eyes should always be focused on the reflection in the mirror. • Both limbs (intact and phantom limb) should do symmetrical movements: moving the extremity forward and back, rotating the wrist/ankle joint, moving the fingers, and opening and closing the hand, for upper extremity amputees. The patient is free to decide which movement he/she will repeat in front of the mirror, and how long he/she will continue with 1 movement. If the patient feels comfortable repeating only 1 movement, this is also acceptable. • Mirror therapy should be practiced every day, at least once a day. It should be underlined that continuation of the therapy is very important to achieve expected benefits. There is no maximum number of repetitions per day. • Preferably, 1 session of mirror therapy should last minimum of 20 minutes. - Watch the patients for 5–10 minutes and evaluate application of these rules carefully.
~ 5 min	<p>4. Ending mirror therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluate the severity of current phantom limb pain with 0 to 10 Numeric Pain Intensity Scale. - Answer any questions of the patient and relative. - End the training process when patient is capable of practicing mirror therapy alone.

RESULTS:

The severity of PLP at the beginning of treatment predicted when pain relief occurred. Those with low baseline PLP experienced a reduction ($p < 0.05$) in PLP by session 7 of treatment, those with medium baseline PLP experienced pain relief by session 14 of treatment, and those with high baseline PLP experienced pain relief by session 21 of treatment. Mirror therapy reduced throbbing, shooting, stabbing, sharp, cramping, aching, tender, splitting, tiring/exhausting, and punishing-cruel pain symptoms.

CONCLUSION:

The degree of PLP at baseline predicts when mirror therapy relieves pain.

IMPLICATIONS:

This article indicates that the degree of baseline PLP affects when mirror therapy relieves pain: relief occurs by session 7 in patients with low PLP but by session 21 in patients with high PLP. Clinicians should anticipate slower pain relief in patients who begin treatment with high levels of pain.

Behandlung von Phantomschmerzen mit textiler, elektromagnetisch wirksamer Stumpfabschirmung

30 beinamputierte Patienten in einer randomisierten, doppelblinden crossover Studie wurden nach einer Basisdokumentation von 2 Wochen einer von 2 Gruppen zugeteilt:

Gruppe 1: Verumgruppe, Silikon Liner am Amputationsstumpf

Gruppe 2: Placebogruppe, Placebo Liner

Nach 2 Wochen wurde die Versorgung gewechselt. Der Median der Schmerzstärke vor Therapie lag auf der NRS bei 4, der Median der maximalen Schmerzstärke bei NRS 6.

Behandlung von Phantomschmerzen mit textiler, elektromagnetisch wirksamer Stumpfabschirmung

Ergebnisse:

In der Verumgruppe verringerte sich der Dauerschmerz signifikant gegenüber der Placebogruppe. Der Verum Silikon Liner führte auch zu einer signifikanten Besserung des allgemeinen Wohlbefindens und verbesserte die Schlafqualität deutlich, jedoch nicht signifikant gegenüber der Placebogruppe.

Schlussfolgerung:

Phantomschmerzen mit Silikon Liner lassen sich mit elektromagnetisch abschirmenden Eigenschaften hoch signifikant beeinflussen. Der genaue Mechanismus bleibt ungeklärt.

Indikationen-Botox

- **Schmerztherapie**
 - Myofasziale Verspannungen
 - Triggerpunktbehandlung
 - Kopfschmerz (Spannungskopfschmerz, Migräne)
 - cervikogener Kopfschmerz
 - Epikondylitis
 - Piriformissyndrom
 - Hüftadduktion
 - Tibialis posterior Syndrom
 - Scalenus-anterior
 - **Stumpfschmerz/Phantomschmerz**
 - Fibromyalgie

Botulinum-Toxin-A in der Behandlung von Phantomschmerzen – Pilotstudie

Vier Patienten mit Phantomschmerzen der der unteren Extremität seit mehr als drei Jahren mit der Injektion von je 25 IE Botulinum-Toxin-A in vier Triggerpunkte der Stumpfmuskulatur.

Drei der vier Patienten litten unter Schmerzattacken, berichteten eine Reduktion der Attackenanzahl um über 90%, in zwei Fällen sank die Schmerzdauer der Attacken von 1 – 2 Stunden auf wenige Minuten.

Die Phantomschmerzstärke reduzierte sich bei allen Patienten um 60 – 80%.

Schmerzbedingte Durchschlafstörungen verschwanden bei den beiden betroffenen Patienten, drei Patienten berichteten eine motorische Schwäche der (mental) Phantomgliedbeweglichkeit.

BTX-A and phantom limb pain.

Study	Design	Patients	BTX-type and doses	Follow-up	Pain measures	Other measures	Adverse event	Drop-out	Outcome	Stat/S
Kern <i>et al.</i> [98] 2003	Case series	4	100 U of BTX-A (Botox) at 20 U for sites in the stump	3 months in 2 pts	VAS	-	nr	-	In all subjects PLP relief was observed	n/a
Jin <i>et al.</i> [105] 2009	Case series	3	300 U (4 points), 500 U (12 points) and 200 U respectively of BTX-A (Dysport) by EMG guidance	11 weeks	VAS	GCI was based on a scale graded 0 = no effect to 3 = pronounced improvement	no side effect	-	Significant reduction of pain and improvement in prosthesis tolerance and gait. Repeated BTX-A injection every 3 months successfully up 7 years (case 1)	n/a
Wu H <i>et al.</i> [106] 2012	Randomized, DB	14	7 pts in BTXA group: 250–300 U of Botox; 7 pts in control group: 1% lidocaine and 40 mg/mL of DepoMedrol; both by EMG guidance	6 months	VAS; PLP; RLP	changes of the pressure pain tolerance as measured by a pressure algometer	No adverse event	2 pts at 4 months	No improvement of PLP was observed in both groups. However, immediate improvement of RLP and pain tolerance after injections for Botox ($p = 0.002$ and $p = 0.01$, respectively) and Lidocaine/Depomedrol ($p = 0.06$ and $p = 0.07$, respectively) occurred	yes

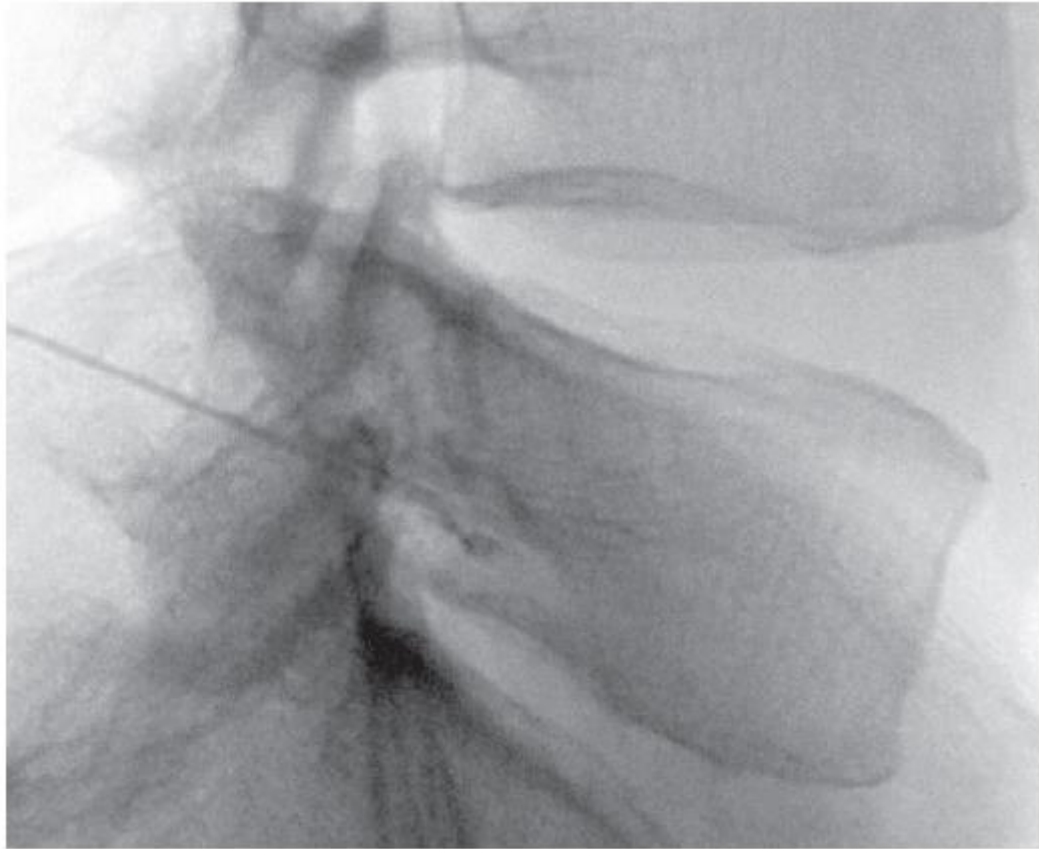
Legend: DB = double blind; Stat/S = statistical significance; n/a = not applicable; VAS = visual analogue scale; PLP = phantom limb pain; GCI = global clinical improvement; RLP = residual limb pain (pain that develops very quickly after an amputation due to surgery, and the later stage due to scar and neuroma formation).

Chronic pain following lower-limb amputation is now a well-known neuropathic, chronic-pain syndrome that usually presents as a combination of phantom and stump pain. Controlling these types of neuropathic pain is always complicated and challenging. If pharmacotherapy does not control the patient's pain, interventional procedures have to be taken.

The aim of this study was to evaluate the efficacy of using pulsed radiofrequency (PRF) on the dorsal root ganglia at the L4 and L5 nerve roots to improve phantom pain.

Two patients with phantom pain were selected for the study. After a positive response to segmental nerve blockade at the L4 and L5 nerve roots, PRF was performed on the L4 and L5 dorsal root ganglia.

Global clinical improvement was good in one patient, with a 40% decrease in pain on the visual analogue scale (VAS) in 6 months, and moderate in the second patient, with a 30% decrease in pain scores in 4 months. PRF of the dorsal root ganglia at the L4 and L5 nerve roots may be an effective therapeutic option for patients with refractory phantom pain.



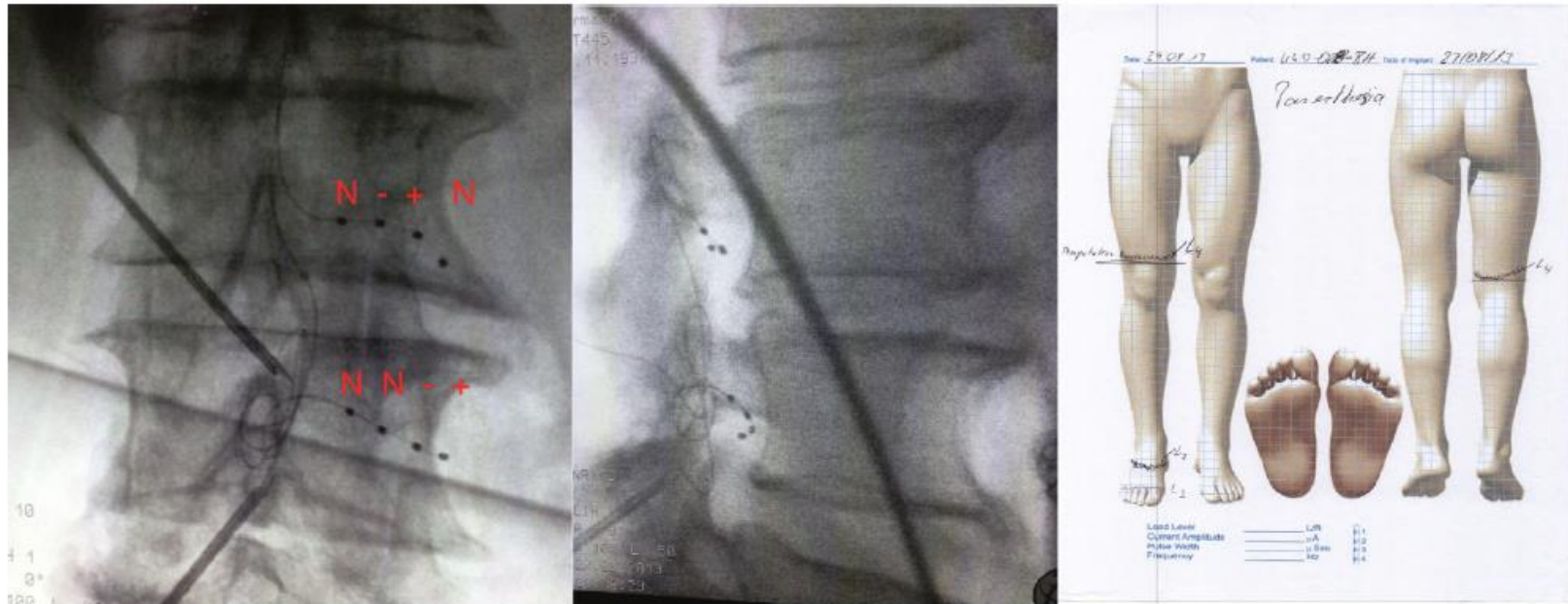
Radiofrequency Needle in Target Point

Table 1. Summary of Demography, Etiology, Lead Location, and Pain Relief Experienced by Patients.

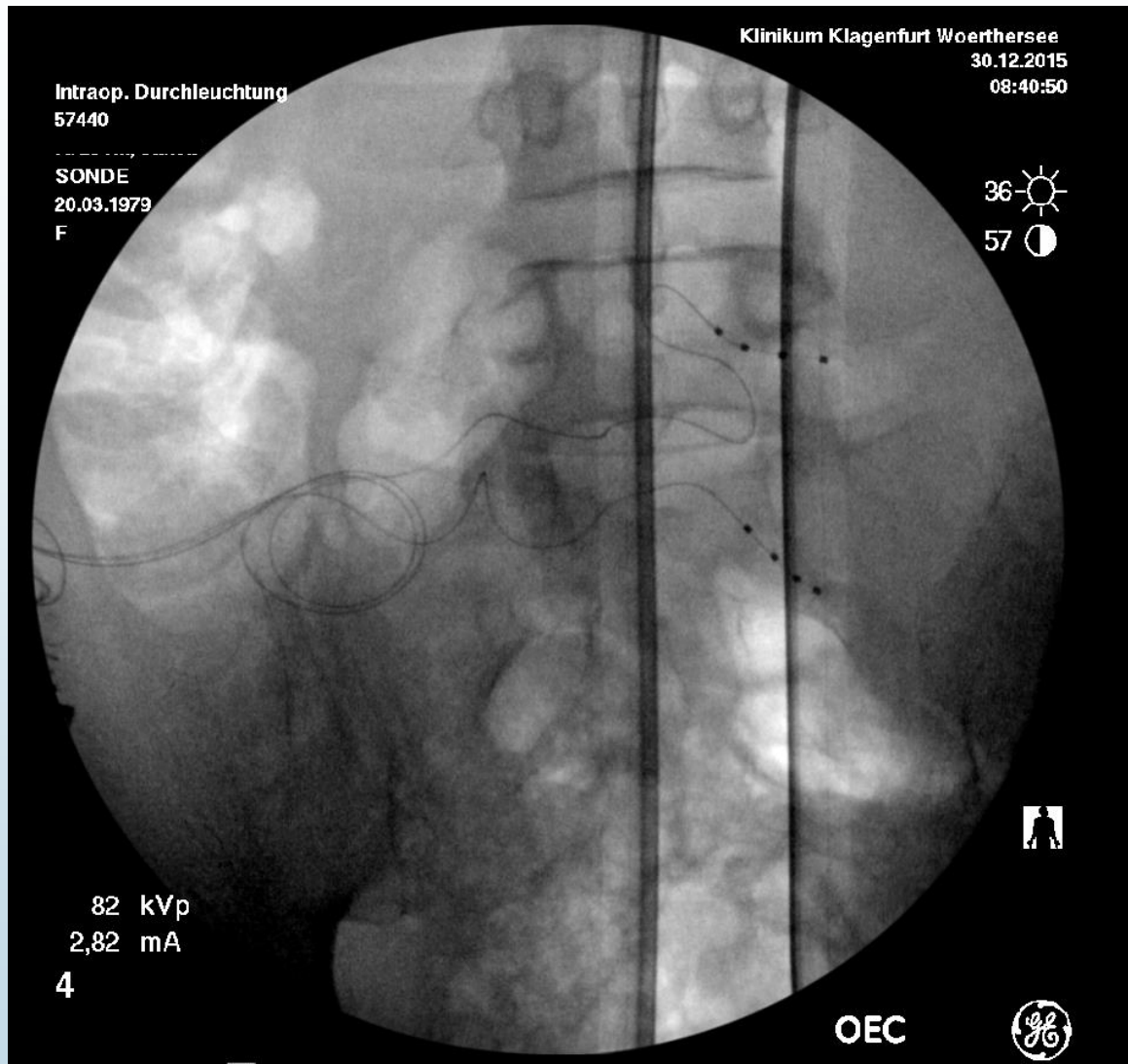
Patient	Age/sex	Reason for amputation	Location of amputation	Major area of pain	Years postamputation	Lead location	Amplitude (μ A), PW (μ s), f (Hz)	Pain relief at last follow-up (%)	Follow-up duration (months)
1	38/F	CRPS	Left foot	Left foot*	1	L L5; R L5	500/400/20; 750/420/20	28.6	13
2		—	Left leg	—	—	L L4; L L5	725/270/20; Not used	50.0	20
3	28/F	Rocket attack	Above knee	Feet and ankles*	11	L L4; L L5	600/200/20; 250/280/20	—	24
4	-/M	Motor cycle accident	Left foot	Entire left foot*	6	L L5; LS1	850/200/40; 1800/250/20	<20	24
5	76/M	Accident	Above knee	Leg and foot*	18	R L3; R L4	150/200/20; 350/200/20	100.0	5
6	60/F	Arterial embolism	Right arm	Hand [†]	1.5	—	—	0.0	12
7	62/F	Traumatic injury of aorta	Right leg	Foot [†]	3	—	—	33.3	12
8	35/F	Genocide	Left arm	Entire upper arm [‡]	15	L C7	—	67.8	5

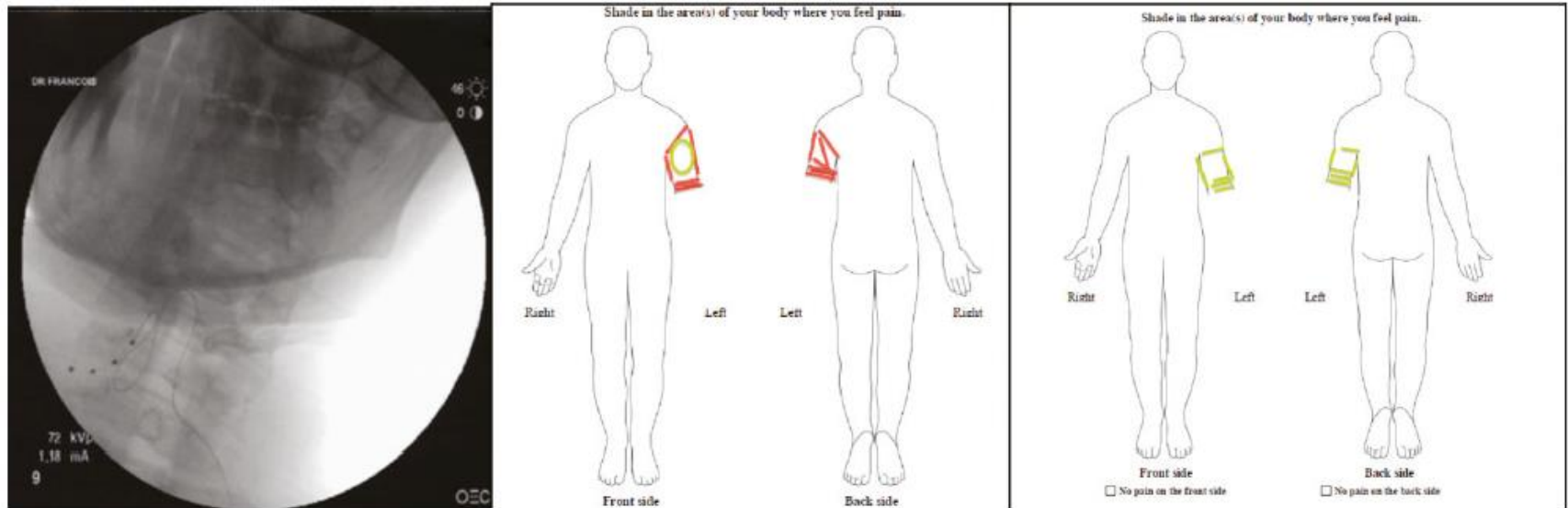
*PLP.

[†]PLP (worst) and stump pain.[‡]Stump pain (worst) and PLP.



Fluoroscopic image of lead placement at L3 and L4 DRGs (left, middle) along with the polarities and the paresthesia map (right) for one patient. Stimulation of the L3 DRG created paresthesia at the top of the phantom foot while that of the L4 DRG elicited paresthesia in the stump. At follow-up, the patient reported complete cessation of stump pain and overall residual VAS rating of pain as only 10 mm.





Fluoroscopic image of lead placement at the C7 DRG (left) and the pain paresthesia map (specific to her stump pain; right) for Case 8. This patient had an above-the-elbow amputation of her left arm in an assault. Fifteen years after the amputation, she described her pain as a burning sensation that was localized to the amputated limb, in addition to hyperesthesia and allodynia at the stump. She had failed several previous therapies and was unable to tolerate her prosthesis. DRG neuromodulation produced a near-perfect overlap of paresthesia (right) with the painful region (middle), and the patient described disappearance of the phantom limb (both painful and nonpainful perceptions) and the pain associated with the stump. At five months postimplant, patient had stopped all pain medications and she does not feel her phantom limb anymore while the paresthesia covers her painful stump. Overall, her VAS rating for pain at follow-up was less than 30 mm.

Results:

Two of 12 patients had unsuccessful stimulation, one despite repeated electrode revisions. Two were subsequently lost to follow-up, one had delayed spontaneous resolution of phantom limb pain, one had a technical fault, and one had gradually waning benefit over 19 years. In the remaining five patients having ongoing follow-up, self-reported initial and final magnitudes of pain relief were unchanged, with a mean (SD) of 66% (18.2%). Benefits calculated from local and general visual analogue pain scores were similarly unchanged (initial local 48.8% [18.7%]; final local 50.0% [17.6%]; initial general 60.8% [10.9%]; final general 57.9% [12.3%]). Continued successful stimulation often required frequent changes of stimulating electrode contacts. Revision procedures for technical problems or pain at the battery site were universally successful.

Conclusions:

Successful SCS in some patients with amputation-related pain otherwise resistant to treatment indicates that the procedure merits continued use with further efforts to refine technique.

Indikation SCS/Pumpen

SCS



Pumpen



Rückenschmerz
Arachnoiditis
Plexusläsion

Radikulopathien
Neuralgien
Periphere Ischämie
Angina pectoris
CRPS
Postzosterneuralgien
Phantomschmerz
Neuropathien

diffuser Tumorschmerz
Osteoporose
viszerale Schmerzen
Kopfschmerz
Neuropathische Schmerz
Phantomschmerz

Das Stufenschema der Schmerztherapie



Table 16. Noncancer-Related Pain With Localized Nociceptive or Neuropathic Pain.

Line 1A	Ziconotide		Morphine	
Line 1B	Fentanyl		Fentanyl + bupivacaine	
Line 2	Fentanyl + clonidine	Hydromorphone or morphine + bupivacaine	Fentanyl + bupivacaine + clonidine	Bupivacaine
Line 3	Fentanyl + ziconotide + bupivacaine	Morphine or hydromorphone + clonidine	Ziconotide + clonidine or bupivacaine or both	Bupivacaine + clonidine
Line 4	Sufentanil + bupivacaine or clonidine	Baclofen	Bupivacaine + clonidine + ziconotide	
Line 5	Sufentanil + bupivacaine + clonidine		Sufentanil + ziconotide	

Table 18. Noncancer-Related Pain With Diffuse Nociceptive or Neuropathic Pain.

Line 1A	Morphine		Ziconotide*	
Line 1B	Hydromorphone		Morphine or hydromorphone + bupivacaine	
Line 3	Hydromorphone or morphine + clonidine		Fentanyl + bupivacaine	Ziconotide + morphine or hydromorphone
Line 4	Hydromorphone or morphine + bupivacaine + clonidine	Fentanyl + ziconotide	Sufentanil + bupivacaine or clonidine	Ziconotide + clonidine or bupivacaine or both
Line 5	Fentanyl or sufentanil + bupivacaine + clonidine		Sufentanil + ziconotide	Baclofen
Line 6	Opioid + ziconotide + bupivacaine or clonidine			

*Ziconotide should be first choice in patients with >120 morphine equivalents or fast systemic dose escalation, in the absence of history of psychosis.

Konzentration und Dosierung intrathekaler Medikamente

Drug	Maximum Konzentration	Maximum Dosierung/Tag
Morphin	20 mg/ml	15 mg
Hydromorphon	10 mg/ml - (15mg/ml)	4 mg – (10mg)
Fentanyl	2 mg/ml – (10mg/ml)	Kein oberes Limit
Sufentanil	50 µg/ml (not available for compounding) – (5mg/ml)	Kein oberes Limit
Bupivacain	40 mg/ml – (30mg/ml)	30 mg – (10mg)
Clonidin	2 mg/ml	1.0 mg – (600µg/ml)
Ziconotid	100 µg/ml	19.2 µg (Elan Empfehlung)

Deer T, Krames ES, Hassenbusch SJ et al. Polyanalgesic Consensus Conference 2007: Recommendations for the management of Pain by Intrathecal (Intraspinal) Drug Delivery: Report of an Interdisciplinary Expert Panel. Neuromodulation 2007; 10(4):300-328

Intrathekale Analgesie

- **Ziconotid**
 - **N – type VSCC (voltage sensitive calcium –channel) antagonist**
 - **dosisabhängige antihyperalgetische Wirkung**
 - **lineare spinale Pharmakokinetik**
 - **Wirkung reversibel und Fehlen der Organtoxizität**
 - **Tolerabilität wird verbessert mit langsamer Titration**
 - **Keine kumulative Toxizität bei langer Anwendung**
 - **KEINE Toleranz, KEINE Abhängigkeit**
 - **Synergetische Wirkung mit Morphin (KEINE Cross Toleranz)**
 - **Clonidin hat additive Analgesie (Baclofen ?)**

Indikation	Chronisch unbehandelbarer Schmerz
Analgesie	N-Typ Calcium Kanal Antagonist
Dosis	<2,4µg/Tag (<0,1µg/h), Titration bis zu einem Maximum von 21,6µg/Tag (0,9µg/h)
Art der Verabreichung	Kontinuierliche intrathekale Infusion
Pharmakokinetisches Profil in Liquor (Mittelwerte von 23 Patienten, welche 1 Std. intrathekale Infusion mit 1, 5, 7,5 oder 10µg)	Zeit bis zur Spitzenkonzentration: ca. 2 Std. Verteilungsvolumen: 0,155L Clearance: 0,0228 L/h (0,38 ml/min) Eliminationshalbwertszeit: 4,6 Std.
Behandlungsbezogene Nebenwirkungen	Die häufigsten sind Schwindel, Übelkeit, Verwirrtheit

Intrathekale Ziconotid – Titrationsstudie bei stärksten chronischen Schmerzen

Die Patienten wurden randomisiert, Ziconotid-Gruppe oder Placebo-Gruppe

Die intrathekale Infusion wurde gestartet mit 0,1 µg/h, die Dosis wurde in Schritten von 0,05 bis 0,1 µg/h über drei Wochen gesteigert.

Ziconotid mittlere Dosis am Ende 0,29 µg/h (6,96 µg/Tag)

Die mittlere Schmerzintensität war VAS 80.7 mm, die mittlere Schmerzdauer 14 – 15 Jahre, hauptsächlich litten die Patienten unter neuropathischen Schmerzen und failed back surgery.

90% wurden bereits mit intrathekalem Morphin behandelt, 99% hatten orale Opioide, 40% SCS, 67% Wirbelsäulenoperationen.

Die meisten Patienten hatten psychologische Interventionen.

Recommendations for dosing of IT Ziconotide

Table 3. Recommendations for Dosing of Intrathecal Ziconotide Continuous Infusion.

Ziconotide prescribing information (10)	Starting dose: ≤ 2.4 mcg/day Upward titration: ≤ 2.4 mcg/day, no more than 2–3 times per week Maximum dose: 19.2 mcg/day
Expert consensus (51,52)	Starting dose: ≤ 0.5 mcg/day Upward titration: ≤ 0.5 mcg/day, no more than once per week
PACC guidelines (7)	Starting dose: 0.5–2.4 mcg/day Maximum dose: 19.2 mcg/day

PACC, Polyanalgesic Consensus Conference.

McDowell GC, Pope JE. Intrathecal Ziconotide: Dosing and Administration Strategies in Patients With Refractory Chronic Pain. Neuromodulation 2016

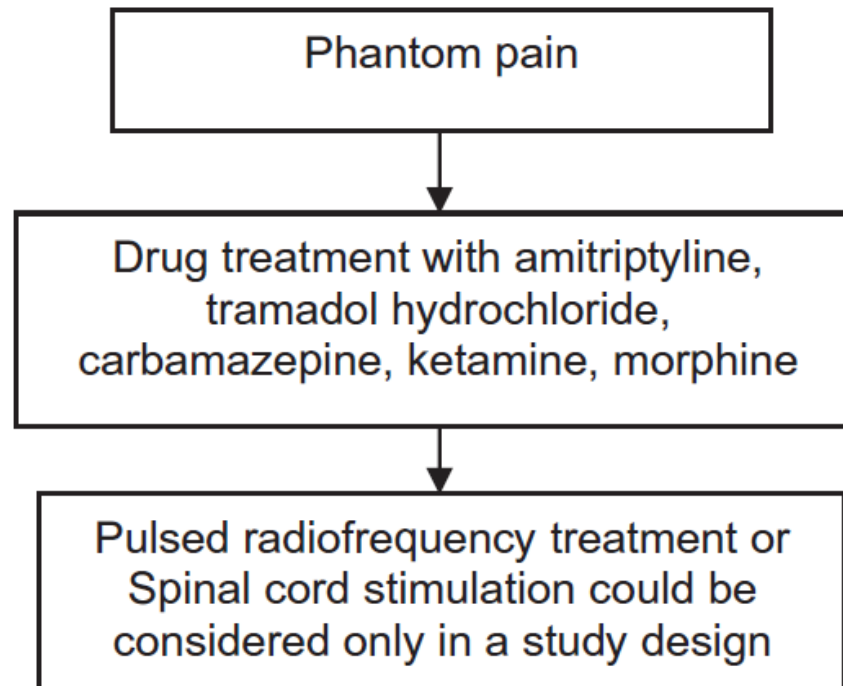
Jazz Pharmaceuticals. Prialt (ziconotide) solution, intrathecal infusion [package insert]. Palo Alto, CA: Jazz Pharmaceuticals, Inc, 2013.

Deer TR, Prager J, Levy R et al. Polyanalgesic Consensus Conference 2012: recommendations for the management of pain by intrathecal (intraspinial) drug delivery: report of an interdisciplinary expert panel. Neuromodulation 2012;15:436–464.

Zeit des Auftretens der ersten Nebenwirkungen (nur Ziconotid – behandelte Patienten)

Nebenwirkung	Inzidenz (%)	Tagesmittelwert	Durchschnittsdosis/h
Abnormer Gang (inkl. Ataxie)	34 (30,4)	4,5 (0-24)	0,20 (0,1-4,0)
Abnormes Sehen (inkl. Sehschwäche)	11 (9,8)	8,0 (0-30)	0,20 (0,1-0,6)
Aphasie bzw. Sprachstörung	19 (17,0)	16,0 (4-24)	0,30 (0,1-0,6)
Körperliche Schwäche (inkl. Myasthenie)	27 (24,1)	3,0 (0-30)	0,15 (0,1-0,6)
Verwirrtheit	20 (17,9)	9,5 (0-24)	0,28 (0,1-0,6)
Schwindel	53 (47,3)	3,0 (0-24)	0,15 (0,1-0,6)
Kognitive Beeinträchtigung oder Amnesie	16 (14,3)	7,5 (2-29)	0,16 (0,1-0,6)
Übelkeit (inkl. Erbrechen)	53 (47,3)	4,0 (0,32)	0,13 (0,1-0,4)
Nystagmus	9 (8,0)	8,0 (4-16)	0,16 (0,1-0,7)
Somnolenz	25 (22,3)	4,0 (0-24)	0,11 (0,1-0,5)
Abnormes Denken (inkl. Denkschwierigkeiten)	8 (7,1)	4,0 (0-18)	0,12 (0,1-0,5)
Harnretention	10 (8,9)	7,5 (1-24)	0,15 (0,0-0,6)

Rauck RL et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of intrathecal ziconotide in adults with severe chronic pain; J Pain Symptom Manage, 2006; 31(5): 393-406



Treatment algorithm for the management of phantom pain.

Results: Thirty-eight therapies were identified. Overall, the quality of evidence was low. There was one high-quality study which used repetitive transcutaneous magnetic stimulation and found a statistical reduction in pain at day 15 but no difference at day 30. **Significant results from single studies of moderate level quality were available for gabapentin, ketamine and morphine; however, there was a risk of bias in these papers. Mirror therapy and associated techniques were assessed through two systematic reviews, which conclude that there is insufficient evidence to support their use.**

Conclusion: No decisions can be made for the first-line management of PLP, as the level of evidence is too low. Robust studies on homogeneous populations, an understanding of what amputees consider a meaningful reduction in PLP and agreement of whether pain intensity is the legitimate therapeutic target are urgently required.

Phantom limb pain pharmacotherapy summary—level 2 and 3 evidence

Medication	Level of Evidence	Study Details
Peripherally acting agents		
Sodium channel blockers	Amitriptyline — Oral	Level 3: No effect on long-term relief of PLP RCT, N = 42. Amitriptyline vs placebo. Complete resolution of symptoms after 1 month in both groups [50]. RCT, N = 39: Amitriptyline vs placebo. No significant difference compared with placebo [51].
	Ropivacaine — Perineural catheter	Level 3: Effective for acute, but mixed for long-term treatment Uncontrolled prospective cohort, N = 71. Perineural ropivacaine. Infusion continued after surgery until pain was absent. Median duration of infusion was 30 days (range of 4–83 days). Eighty-four percent of patients had no pain at 12 months after treatment [44].
	Bupivacaine + clonidine — Perineural catheter	RCT, N = 80: perineural bupivacaine and clonidine injection vs saline intra-operatively. Improvement in pain in the acute postoperative period, but no difference between groups at 1 year [61].
Sodium channel blocker with Opioid	Bupivacaine + morphine + clonidine — Epidural	Level 2: Mixed evidence for reduction in development of PLP vs no effect. RCT, N = 24. Epidural Bupivacaine, morphine, and clonidine vs morphine alone. Epidural began 24 hours prior to surgery. Significant decrease in incidence of PLP at 1 year, with 75% vs 25% in experimental and control groups, respectively [54].
	Bupivacaine + morphine — Epidural	RCT, N = 60. Morphine and bupivacaine vs saline vs IM morphine. Epidural began 18 hours prior to surgery. No difference in pain or opioid consumption between groups at 1 week to 1 year [55].
	Bupivacaine + Diamorphine vs Perineural catheter Bupivacaine	RCT, N = 30. Epidural bupivacaine and diamorphine vs perineural catheter administration of bupivacaine. Post-amputation incidence of PLP similar to published rates. No statistical difference between epidural vs perineural catheter arms at 6 and 12 months [56].
Neuromuscular transmission inhibition	Botulinum toxin — IM	Level 2: No reduction in the severity of chronic PLP RCT, N = 14. IM botulinum toxin injection vs lidocaine and depomedrol. Reduction in RLP but not PLP [74].

	Medication	Level of Evidence	Study Details
Hormonal	Calcitonin — Intravenous	Level 2: mixed evidence for efficacy acutely.	RCT, N = 21. Perioperative infusion of 200 IU calcitonin vs placebo. Improvement in PLP severity with calcitonin observed at 1 week to 1 year [139]. RCT, N = 20. IV ketamine and calcitonin vs IV ketamine vs IV calcitonin. Relief for 2–48 hours after infusion of IV ketamine and calcitonin and ketamine alone but not calcitonin alone [108].
NMDA receptor Antagonists	Ketamine — Intravenous — Epidural	Level 2: Effective acute but not long-term relief of PLP	RCT, N = 20. See above [108]. RCT, N = 11. IV ketamine vs saline. Complete resolution of pain for up to 30–120 minutes with ketamine compared with saline. No long-term effects were measured [109]. RCT, N = 45. IV ketamine vs saline placebo perioperative. No difference at 3 days, 3 months, or 6 months. Strong trend toward a significant rate of pain reduction ($P = 0.28$) at 6 months, where 47% of the group receiving ketamine continued to have PLP compared with 71% of the control group [110]. RCT, N = 31. High vs low dose IV ketamine vs IV magnesium. Significantly reduced PLP with ketamine and dose-dependent effect observed. The higher dose arm had a complete absence of PLP and the low dose arm had a 50% absolute reduction in the incidence of PLP at 3 months [128]. RCT, N = 53. Epidural ketamine and bupivacaine vs epidural saline and bupivacaine immediately postoperatively. Significant reduction in PLP immediately. However, no significant differences were observed at 8 days to 1 year [107].
	Memantine — Oral	Level 2: Short-term to Subacute persistence of relief of PLP Level 2: No efficacy for the treatment of Chronic PLP	RCT, N = 19. Memantine vs placebo perioperatively. Decrease in PLP intensity at 6 days to 6 months but not at 1 year compared with placebo [111]. RCT, N = 36. 47% Memantine vs placebo. Significant relief of PLP at 4 weeks compared with placebo, but not at 16 months [112]. RCT, N = 8. Memantine vs placebo. No alleviation of chronic PLP after 1 month of treatment. No difference found in cortical representation of the lower limbs between groups [136].
	Dextromethorphan — Oral	Level 3: Long-term treatment of PLP	Uncontrolled prospective study, N = 10. Greater than 50% additional relief despite other pharmacologic agents in patients with amputations due to cancer [113].

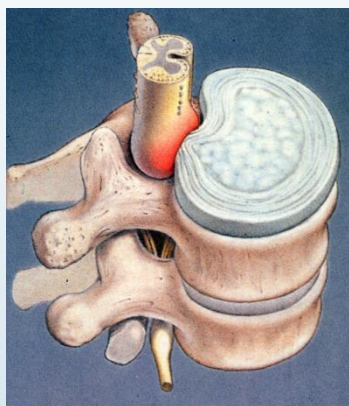
Definitions: Acute = post-amputation phantom limb pain; Long term: = greater than 6 months; PLP = phantom limb pain; RCT = randomized controlled trial; Subacute = up to 6 months.

Centrally acting agents			
Antiepileptics	Gabapentin	Level 2: mixed for reduction in PLP	<p>RCT, N = 19. Gabapentin vs Placebo. Gabapentin reduced PLP significantly more than placebo at six weeks, though no reduction in anxiety, depression, or improvement in ADLs [95].</p> <p>RCT, N = 24. Gabapentin vs Placebo. No difference in pain reduction compared with placebo, though more than half of subjected who received gabapentin reported a "meaningful change in pain" at the end of treatment, in contrast to 20% with placebo [96].</p> <p>RCT, N = 41. Gabapentin vs Placebo. No difference in pain reduction compared with placebo, though intergroup difference may have been difficult to detect as both groups' pain intensity scores decreased from a median of 8 to a median below 2 after six months [97].</p>
	Topiramate	Level 3: Significant reduction in PLP severity compared with placebo	RCT, N = 4. Topiramate vs placebo. Three of 4 patients with chronic PLP showed an average 68% reduction in PLP after 14 weeks of escalating doses of topiramate. Required relatively high dosing (400 mg BID) to achieve maximal effect in all cases [144].
Opioids	Morphine	Level 2: Effective for acute treatment of PLP in the short term	RCT, N = 32. IV morphine vs IV liocaine vs IV diphenhydramine. Significant short-term reduction in PLP with morphine [99].
	— Intravenous		
	— Oral	Level 2: Effective Long-term treatment of PLP compared with placebo	RCT, N = 60. Slow release morphine sulfate vs placebo. Significant reduction in pain with morphine at 2 months (53% vs 19% in placebo group) [100].
	Tramadol	Level 2: No effect	RCT, N = 12. Slow release morphine sulfate vs placebo. Greater than 50% pain relief in 5 of 12 subjects up to 1 year after a 6 week treatment period. Reduced cortical reorganization in these 5 subjects compared with the other seven [101].
	— Oral		RCT, N = 50. Complete resolution of symptoms after 1 month of treatment with tramadol, however placebo group also demonstrated complete relief [50].

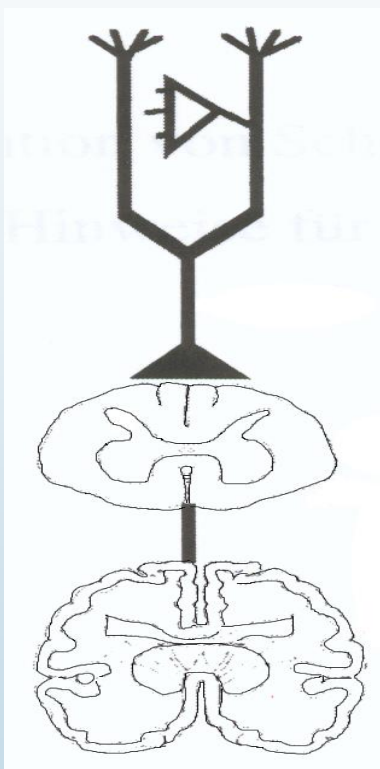
AUTHORS' CONCLUSIONS:

The short- and long-term effectiveness of opioids, NMDA receptor antagonists, anticonvulsants, antidepressants, calcitonins, and anaesthetics for clinically relevant outcomes that include pain, function, mood, sleep, quality of life, satisfaction and adverse effects remains unclear. Morphine, gabapentin and ketamine demonstrate trends towards short-term analgesic efficacy. Memantine and amitriptyline were ineffective for PLP. Results, however, are to be interpreted with caution as these were based mostly on a small number of studies with limited sample sizes that varied considerably and also lacked long-term efficacy and safety outcomes. The direction of efficacy of calcitonin, anaesthetics and dextromethorphan need further clarification. Larger and more rigorous randomised controlled trials are needed to make stronger recommendations about which medications would be useful for clinical practice.

Bio-psycho-soziales Schmerzmodell



Psyche



**soziales
Umfeld**

**Gesellschaftliche
Randbedingungen**

Fazit für die Praxis

- Phantomschmerz und andere Schmerzentitäten haben bei Patienten nach Amputation eine hohe Prävalenz (bis zu 80 %).
- Die gegenwärtige evidenzbasierte medikamentöse und interventionelle Prävention und Therapie ist nicht zufriedenstellend. Es fehlen randomisierte, kontrollierte Studien mit angemessenen Teilnehmerzahlen. Die Durchführung solcher Studien mit ausreichend großen Kollektiven bleibt aber eine große Herausforderung.
- **Aus klinischer Sicht sollte sich die Prävention auf eine wirksame Reduktion der perioperativen Schmerzintensität und eine frühe Wiederherstellung des Körperschemas konzentrieren.**
- **Spiegeltherapie, propriozeptives Training, virtuelle Realität und moderne prothetische sowie operative Strategien sind die aussichtsreichsten Ansätze zur Therapie eines bestehenden Phantomschmerzes.**
- Die Behandlung sollte multimodale Ansätze aufweisen und in einem interdisziplinären Team koordiniert werden.

**VIELEN DANK FÜR IHRE
AUFMERKSAMKEIT!**

Abstract

Postamputation limb pain or phantom limb pain (PLP) develops due to the complex interplay of peripheral and central sensitization. The pain mechanisms are different during the initial phase following amputation as compared with the chronic PLP. The literature describes extensively about the management of established PLP, which may not be applicable as a preventive strategy for PLP. The novelty of the current narrative review is that it focuses on the preventive strategies of PLP. The institution of preoperative epidural catheter prior to amputation and its continuation in the immediate postoperative period reduced perioperative opioid consumption (Level II). Optimized preoperative epidural or intravenous patient-controlled analgesia starting 48 hours and continuing for 48 hours postoperatively decreased PLP at 6 months (Level II). Preventive role of epidural LA with ketamine (Level II) reduced persistent pain at 1 year and LA with calcitonin decreased PLP at 12 months (Level II). Peripheral nerve catheters have opioid sparing effect in the immediate postoperative period in postamputation patients (Level I), but evidence is low for the prevention of PLP (Level III). Gabapentin did not reduce the incidence or intensity of postamputation pain (Level II). The review in related context mentions evidence regarding therapeutic role of gabapentanoids, peripheral nerve catheters, and psychological therapy in established PLP. In future, randomized controlled trials with long-term follow-up of patients receiving epidural analgesia, perioperative peripheral nerve catheters, oral gabapentanoids, IV ketamine, or mechanism-based modality for prevention of PLP as primary outcome are required.

Table 1

Understanding of phenomena and pathogenesis following lower limb amputations

Terminology	Presentation
Phantom sensation	An abnormal new sensation occurring in a part of the body, which has been removed. The sensation cannot be equated as pain. Majority of the patients experience these sensations that may last from days to weeks[15]
Stump pain	The postoperative pain following surgery resolves after tissue healing. Sometimes, postoperative pain duration may be increased if a patient develops wound infection or delayed healing, which may be longer than the expected period. This pain needs to be managed as per diagnosis and if not managed properly may lead to stump pain and, in some patients, PLP[15]
Phantom limb pain	The pain persists after complete tissue healing and is characterized with the symptoms of dysesthesia and pain. The patient describes pain as burning, cramping, throbbing, crushing, stabbing, twisting, continuous or intermittent type, and a feel that the limb is placed in an abnormal position

Treatment options

Phantom limb pain in some patients may gradually disappear over the course of a few months to one year if not treated, but some patients suffer from phantom limb pain for decades. Treatments include pharmacotherapy, adjuvant therapy, and surgical intervention. There are a variety of medications to choose from, which includes tricyclic antidepressants, opioids, and NSAIDs, etc. Among these medications, Tricyclic antidepressant is one of the most common treatments. Studies have shown that Amitriptyline (a tricyclic antidepressant) has a good effect on relieving neuropathic pain.

Adjuvant therapy includes transcutaneous nerve stimulation (TENS), mirror therapy, biofeedback, electroconvulsive therapy, acupuncture, and massage, etc. Transcutaneous nerve stimulation has been proved to be helpful for reducing the phantom limb pain. In addition, a significant reduction of phantom limb pain during transcutaneous nerve stimulation was found compared with the controlled group.

Kalso E, Tasmuth T, Neuvonen PJ. Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Pain*. 1996;64:293e302.

Black LM, Persons RK, Jamieson B. Clinical inquiries. What is the best way to manage phantom limb pain? *J Fam Pract*. 2009;58:155e158.

Katz J, Melzack R. Auricular transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) reduces phantom limb pain. *J Pain Symptom Manag*. 1991;6(2):73e83.

Mirror therapy refers to the use of flat mirror imaging principle to copy the picture of the healthy side to the affected side and let the patient imagine movement of the affected side. Through the use of optical illusions, visual feedback, and virtual reality, mirror therapy has been found to be an effective treatment for phantom limb pain. With this therapy, patient's limbs are placed within a frontless and topless box with a central-vertical placed mirror. Then the patient places the unaffected limb on a side with the mirror image acting as the missing limb. This mirage tricks the brain to believing the amputated limb has returned. Some of the studies found that mirror therapy is based on mirror neurons. The neurons activated by their own behavior also activate when they observe other people's activities. The behavior of projecting the observed external behavior into their own behavior makes the neurons in the F5 area be named as mirror neurons. One of the studies showed all 22 patients went through mirror therapy reported a decrease in pain after 4 weeks of treatment. In contrast, only 17% and 33% of the patients in the two controlled groups reported decrease in pain. The most common surgical interventions for treating phantom limb pain includes neurectomy, nerve block, and stump revision, etc.

Guenther K. It's all done with mirrors: V.S. Ramachandran and the material culture of phantom limb research. *Med Hist.* 2016;60(3):342e358.

Chan BL, Witt R, Charrow AP, et al. Mirror therapy for phantom limb pain. *N Engl J Med.* 2007;357(21):2206e2207.

One of the latest adjunct therapy being presented is virtual reality (VR). Ortiz-Catalan et al. used a myoelectric sensor to detect the muscle potential on the stump, and then predicted what kind of movement the patient wanted to perform on the amputated limb.

Immediately afterwards, the virtual limb on the screen will do these movements. Hence, when the patient looks at the screen, he/she patient still has amputated limbs and can do whatever he/she likes. The system makes the patients feel more realistic compare with conventional mirror therapy. Overall, VR therapy is particularly effective for patients with chronic phantom limb pain. In the 14 patients who participated in this research, their pain level decreased by an average of 50% after the VR treatment.

Surgical treatments are not often used unless all other treatments have failed. Besides the surgical interventions mentioned above, some CNS stimulation such as deep brain stimulation and spinal cord stimulation are both found helpful in relieving phantom limb pain in varying degrees.

Ortiz-Catalan M, Sander N, Kristoffersen MB, et al. Treatment of phantom limb pain (PLP) based on augmented reality and gaming controlled by myoelectric pattern recognition: a case study of a chronic PLP patient. *Front Neurosci.* 2014;8:24.

Subedi B, Grossberg GT. Phantom limb pain: mechanisms and treatment approaches. *Pain Res Treat.* 2011;2011:864605.

Conclusion

Phantom limb pain is very common in amputees. As a world-wide issue, it has been studied by a lot of researchers. Although phantom limb sensation has already been described and proposed by French military surgeon Ambroise Pare 500 years ago, there is still no detailed explanation of its mechanisms. Therefore, more research will be needed on the different types of mechanisms of phantom limb pain. Once researchers and physicians are able to identify the mechanism of phantom limb pain, mechanism-based treatment will be rapidly developed. As a result, more patients will benefit from it in the long run.