

Schmerz 2015 · 29:632–640
 DOI 10.1007/s00482-015-0065-6
 Online publiziert: 23. November 2015
 © Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. Published
 by Springer-Verlag Berlin Heidelberg - all rights
 reserved 2015



K.-U. Kern^{1,2} · T. Weiser²

¹ Institut für Schmerzmedizin / Schmerzpraxis Wiesbaden, Wiesbaden, Deutschland

² Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim am Rhein, Deutschland

Topisches Ambroxol zur Behandlung neuropathischer Schmerzen

Eine erste klinische Beobachtung

Neuropathische Schmerzen sind häufig und schwer zu behandeln. Als topische Therapien sind eine funktionelle Desensibilisierung des Transient-receptor-potential-vanilloid-1 (TRPV1)-Rezeptors sowie eine passagere C-Faser-Defunktionalisierung durch Capsaicin 8 % und die Blockade der neuronalen Signaltransmission durch Lidocain 5 % möglich, jedoch oft nicht ausreichend. Weitere potente und nebenwirkungsarme Inhibitoren kutaner Nozizeptoren sind als topische Therapieoptionen wünschenswert.

Ambroxol ist seit 1979 für respiratorische Erkrankungen zugelassen und mittlerweile frei verkäuflich. Schon früh wurden lokalanästhetische Eigenschaften erkannt [23], weshalb ambroxolhaltige Lutschpastillen auch zur Behandlung von Halsschmerzen zugelassen sind [10]. Ein anderer Einsatz als Analgetikum erfolgte allerdings bisher nie, obwohl im Tiermodell schmerzbedingte Verhaltensweisen auch bei chronischem Schmerz unterdrückt werden [14, 16, 27, 32].

Ambroxol ist im Vergleich zu anderen Lokalanästhetika interessanterweise ein ausgesprochen potenter Blocker spannungsabhängiger Natriumkanäle (Na_v). Es hemmt Natriumkanäle mit etwa 40-fach höherer Potenz als Lidocain [47]. Zudem ist die Blockade des Natriumkanalsubtyps $\text{Na}_v 1.8$, der bevorzugt in nozizeptiven C-Faser-Neuronen exprimiert wird [2, 6, 35, 52], potenter als

die anderer Kanalsubtypen. Da die Toxizität der Substanz vergleichsweise sehr gering ist [51, 53], erschien die Verwendung einer ambroxolhaltigen halbfesten, topischen Darreichungsform ein interessanter Ansatz zur Therapie ansonsten unzureichend zu behandelnder Schmerzzustände.

Wir berichten hier über eine klinisch relevante Analgesie durch topisches Ambroxol bei neuropathischem Schmerz.

Material und Methoden

Dargelegt werden exemplarisch kasuistische Krankheitsverläufe von 7 Patienten mit bislang therapieresistenten neuropathischen Schmerzen, die von topischem Ambroxol profitierten. Sie wurden im Rahmen der ambulanten schmerztherapeutischen Arbeit in einem umschriebenen peripheren Körperareal behandelt, nachdem viele andere Behandlungsversuche mit zugelassenen Substanzen erfolglos oder nicht möglich gewesen waren. Verwendung fand eine 20%ige Ambroxolcreme, die individuell für den Patienten pharmazeutisch hergestellt wurde (für 50,0 g: Ambroxol 10,0 g, Dimethylsulfoxid 5,0 g, Linola®-Creme ad 50,0 g). Diese Rezeptur stellte die probatorisch ermittelte Zubereitung mit der höchsten noch löslichen Ambroxolkonzentration dar.

Testbehandlungen waren während der Sprechstunde erfolgt, die hier geschilderten Beobachtungen wurden aber in der Mehrzahl von den Patienten nach selbstständiger Applikation im schmerzhaften Areal über längere Zeit zu Hause gesam-

melt. Klinische Beobachtungen und Berichte wurden in der Krankenakte dokumentiert und dienten retrospektiv als Grundlage der Fallbeispiele.

Von allen Patienten lag eine schriftliche Einwilligung nach Aufklärung vor, sowohl zum individuellen Behandlungsversuch mit ambroxolhaltigen Cremes (die individuell hergestellt wurden und nicht als Fertigarzneimittel zur Verfügung stehen) als auch zur Verwendung der anonymisierten Berichte, Befunde und möglichen Bilder oder Videos. Die hier exemplarisch geschilderten Beobachtungen erfolgten in einem Erfahrungszeitraum von insgesamt 4 Jahren, die Dokumentation und Mitteilung erfolgt auf Grundlage der Berufsordnung für Ärzte (insbesondere § 15) und der Aufforderung gemäß der Deklaration von Helsinki (Abs. 37). Die Verordnungen erfolgten außerhalb der Kassenerstattung.

Ergebnisse

Geschildert werden klinische Beobachtungen bei 7 Patienten (2 Frauen und 5 Männer). Die Ursachen ihrer neuropathischen Schmerzen waren: 2-mal Postzosterneuralgie, 1-mal Mononeuropathia multiplex, 1-mal postoperative Neuralgie, 1-mal Deafferenzierungsschmerz, 1-mal Phantomschmerz und 1-mal unklare Fußneuropathie.

Die durchschnittlichen Schmerzen der Patienten lagen auf einer numerischen Rating-Skala (NRS) zwischen 4/10 und 6/10, die maximalen Schmerzen zwischen 6/10 und 10/10 (■ Tab. 1). Die Schmerz-

Die komplette englische Übersetzung des Beitrags finden Sie auf SpringerLink unter dem DOI: 10.1007/s00482-015-0060-y

Tab. 1 Diagnosen und Schmerzcharakteristika der behandelten Patienten

Fall Nr.	Neuropathischer Schmerz Diagnose	Seit (Monate)	NRS		Allodynie		Ambroxol		Schmerzreduktion Von (maximal) bis (minimal)	Wirksamkeit zuvor	
			Mittelwert	Maximum	Dynamisch	Pinprick	Wirkbeginn (min)	Dauer (h)		Lidocain	Capsaicin
1	Vorfußneuropathie	60	5	8	Ja	Ja	5	>8	8/10→0/10	Nein	Ja
2	Kältephantomschmerz	73	6	8	Ja	Nein	15	4–6	9/10→5/10	Nein	n. v.
3	Allodynie nach Knie totalendoprothese	54	6	10	Ja	Ja	30	4–6	8/10→4/10	Nein	Ja
4	Deafferenzierungsschmerz	179	4	8	Ja	Ja	15	4–6	8/10→4/10	Nein	n. v.
5	Postzosterneuralgie	83	4	6	Ja	Nein	30	4–6	6/10→4/10	Ja	Nein
6	Mononeuropathia multiplex	113	4	8	Nein	Nein	15	6–8	6/10→2/10	Nein	n. v.
7	Postzosterneuralgie V2	11	5	8	Ja	Ja	15	4–6	6/10→3/10	Ja	n. v.

NRS Numerische Rating-Skala, n. v. nicht versucht.

Tab. 2 Schmerzänderungen durch topisches Ambroxol. Anwendungsdauer, Nebenwirkungen und Funktionsverbesserungen

Fall	Diagnose	Dauer der topischen Ambroxolgabe (Monate)	Erleichterung bei:	Nebenwirkungen
1	Unklare Vorfußneuropathie	43	Gehen, Gartenarbeit	Nein
2	Kältephantomschmerz	10	Schlafen	Nein
3	Allodynie nach Knie totalendoprothese	7	Bewegung	Nein
4	Deafferenzierungsschmerz	4	Weiterarbeiten	Nein
5	Postzosterneuralgie thorakal	32	Schlafen	Nein
6	Mononeuropathia multiplex	12	Fernsehen, Schlafen	Nein
7	Postzosterneuralgie V2	5	Schlafen	Nein

reduktionen betragen zwischen 2 und 8 Punkten (NRS). Die Patienten beobachteten eine Schmerzreduktion innerhalb von 5–30 min, die 3 bis >8 h anhielt (■ Tab. 1). Bei 5 Patienten lagen zusätzlich Schmerzattacken vor, die sich in allen Fällen reduzierten. Klare funktionelle Verbesserungen (körperliche Aktivität, gesteigerte Beweglichkeit, Schlafverbesserungen, Arbeitsfähigkeit u. Ä.) bemerkten 4 der 7 Patienten. Keiner der Patienten berichtete Nebenwirkungen, insbesondere keine Hautveränderungen.

Für keinen Patienten bestand die Medikation ausschließlich in dieser Behandlung, alle hatten fortbestehende Primärmedikationen mit z. T. wechselnder Dosierung über die teils lange Behandlungszeit. Der Patient mit der längsten Behandlungsdauer verwendet topisches Ambroxol seit 48 Monaten (Patient 1), die kürzeste Kasuistik (Patient 4) überblickt 9 Monate (■ Tab. 2).

Allodynie

Eine dynamische Allodynie lag bei 6 der 7 Patienten vor, eine Hyperalgesie auf Pinprick-Reize bei 4 Patienten. In 4 Fällen lagen beide Formen gemeinsam vor, ein Patient hatte weder das eine noch das andere. Eine dynamische Allodynie allein fand sich 2-mal, ausschließlich auf Pinprick-Reize empfindlich war kein Patient (■ Tab. 1). Unabhängig von diesen Konstellationen waren alle Patienten ambroxolsensibel.

Vorbehandlung mit Lidocain 5%

Sechs der 7 Patienten hatten zuvor Lidocainpflaster eingesetzt. Diese waren 4-mal unwirksam, bei 2 Patienten hilfreich, davon aber 1-mal unverträglich. Die beiden Patienten mit Schmerzreduktion berichteten diese auch unter Ambroxol. Umgekehrt profitierten aber zusätzlich alle 4 Pa-

tienten ohne vorherige Lidocainwirkung dennoch von einer Ambroxolwirkung.

Vorbehandlung mit Capsaicin 8%

Drei der 7 Patienten hatten auch Capsaicin 8% zur topischen Behandlung erhalten. Bei 2 Patienten war dies hilfreich, bei einem Patienten wird es weiterhin eingesetzt. Beide Patienten mit Linderung unter Capsaicin 8% erfuhren diese auch unter Ambroxol. Umgekehrt profitierte aber auch der Patient ohne Capsaicinwirkung von Ambroxol.

Kasuistiken

Kasuistik 1 (neuropathische Vorfußschmerzen)

Der 1942 geborene Patient stellte sich im Oktober 2010 mit (klinisch) neuropathischen Schmerzen beider Füße vor. Er hatte das Gefühl, über Kohlen zu laufen, der rechte Fuß schien wie in einem Schraubstock. Laufen oder Gartenarbeit waren fast unmöglich. Orthopädisch konnten die Fußschmerzen weder röntgenologisch noch als Folge einer Spondylodese des vierten und fünften Lendenwirbelkörpers im Jahr 2007 erklärt werden, neurographisch konnte keine Polyneuropathie nachgewiesen werden, die Problematik wurde als „eher vertebragen“ interpretiert. Klinisch bestand eine ausgeprägte dynamische Allodynie und Pinprick-Hyperalgesie des rechten Fußrückens, geringfügig auch links. Die bisherige Gabe von Gabapentin wurde bis 3-mal 600 mg

K.-U. Kern · T. Weiser

Topisches Ambroxol zur Behandlung neuropathischer Schmerzen. Eine erste klinische Beobachtung**Zusammenfassung**

Hintergrund. Neuropathische Schmerzen sind schwer behandelbar, die vorhandenen Therapien oft nicht ausreichend. Das Sekretolytikum Ambroxol hat auch stark lokalanästhetische Eigenschaften und hemmt Natriumkanäle etwa 40-mal potenter als Lidocain. Es blockiert bevorzugt den Kanalsubtyp $\text{Na}_v 1.8$, der besonders in nozizeptiven C-Fasern exprimiert wird. Bei geringer Toxizität erschien ein Behandlungsversuch mit topischen Ambroxol bei unzureichend behandelbaren, neuropathischen Schmerzen berechtigt.

Material und Methoden. Retrospektiv werden exemplarisch 7 Krankheitsverläufe von Patienten mit schweren neuropathischen Schmerzen dargestellt, bei denen viele Behandlungsversuche mit zugelassenen Substanzen erfolglos oder nicht möglich wa-

ren. Die Patienten waren dann in einem umschriebenen Areal topisch mit einer 20%igen Ambroxolcreme behandelt worden.

Ergebnisse. Schmerzursachen waren Postzosterneuralgie (2×), Mononeuropathia multiplex, Deafferenzierungsschmerz, Phantomschmerz, postoperative Neuralgie und unklare Fußneuropathie. Die durchschnittlichen Schmerzstärken lagen bei 4–6/10 auf einer numerischen Rating-Skala (NRS), maximal bei 6–10/10. Die Schmerzreduktion unter Ambroxol betrug 2–8 Punkte (NRS) binnen 15–30 min und hielt 3–8 h an. Schmerzattacken reduzierten sich bei allen 5 Betroffenen. Vier Patienten ohne vorherige Besserung unter Lidocain 5% und ein Patient ohne Linderung unter Capsaicin 8% profitierten dennoch von topischem Ambroxol. Kein Patient berichtete Nebenwirkungen oder Hautveränderun-

gen, die längste Behandlung dauert mittlerweile 4 Jahre.

Schlussfolgerung. Ambroxol wirkt als starkes Lokalanästhetikum und blockiert bevorzugt den nozizeptiv relevanten Kanalsubtyp $\text{Na}_v 1.8$. Wir berichten hier erstmals über eine relevante Schmerzlinderung durch topisches Ambroxol 20% bei Patienten mit neuropathischem Schmerz. Angesichts des günstigen Nebenwirkungsprofils sollte der klinische Nutzen für Schmerzpatienten dringend weiter untersucht werden.

Schlüsselwörter

Schmerztherapie · Topische Applikation · Spannungsgesteuerter Natriumkanal $\text{Na}_v 1.8$ · Lokalanästhetika · C-Fasern

Topical ambroxol for the treatment of neuropathic pain. A first clinical observation**Abstract**

Background. Neuropathic pain is difficult to treat and available options are frequently not sufficient. The expectorant ambroxol also works as a strong local anesthetic and blocks sodium channels about 40 times more potently than lidocaine. Ambroxol preferentially inhibits the channel subtype $\text{Na}_v 1.8$, which is expressed particularly in nociceptive C fibers. Due to the low toxicity, topical ambroxol seemed to represent a reasonable therapeutic attempt for treatment of neuropathic pain resistant to other standard options.

Materials and methods. Medical records of 7 patients with severe neuropathic pain, in whom many attempts at treatment with approved substances were not sufficient or possible, are reported retrospectively. Pa-

tients were then treated with topical ambroxol 20% cream applied in the area of neuropathic pain.

Results. Causes of neuropathic pain were postherpetic neuralgia (2×), mononeuropathy multiplex, phantom pain, deafferentation pain, postoperative neuralgia and an unclear allodynia of the foot. Mean pain intensity was reported as 4–6/10 on a numeric rating scale (NRS) and maximum pain intensity as 6–10/10. Pain reduction following ambroxol cream was 2–8 points (NRS) within 15–30 min and lasted 3–8 h. Pain attacks were reduced in all 5 patients presenting this problem. Topical ambroxol achieved pain reduction in 4 patients with no improvement after lidocaine 5% and 1 patient with no response

to capsaicin 8%. No adverse events or skin changes have been observed, and the longest treatment duration is currently 4 years.

Conclusion. Ambroxol acts as a strong local anesthetic and preferentially inhibits the nociceptive-relevant sodium channel subtype $\text{Na}_v 1.8$. For the first time, we report relevant pain reduction following topical Ambroxol 20% cream in patients with neuropathic pain. Regarding the advantageous profile with rare side effects, the clinical benefit for pain patients should be further investigated.

Keywords

Pain management · Administration, topical · $\text{Na}_v 1.8$ voltage-gated sodium channel · Anesthetics, local · C fibers

aufdosiert, ergänzt durch Buprenorphin 20 µg/h, Steigerungen waren jeweils nicht möglich. Topische Lidocain-5%-Pflaster waren nicht hilfreich.

Im Juni 2011 erfolgte der erste Behandlungsversuch mit topischem Ambroxol. Der Verlauf war ausgesprochen erfolgreich: Der stechende Schmerz der initialen Stärke von 8/10 auf einer NRS beim Abrollen rechts und die Berührungsempfindlichkeit des Vorfußes verschwanden binnen 5 min vollständig für mehr als 8 h. Die intermittierende Behandlung mit to-

pischem Ambroxol wird bis heute weiter erfolgreich fortgeführt (■ **Abb. 1**). Die Schmerzen wurden mittlerweile auch 11-mal erfolgreich mit Capsaicin-8%-Pflastern behandelt, der Patient nutzt Ambroxolcreme nun weiter in Phasen erneuter Schmerzen bei nachlassender Capsaicinwirkung bis zur nächsten Anwendung. Gabapentin wird nur noch in einer Dosierung von 1-mal 300 mg abends eingenommen, die Opioidtherapie wurde beendet. Laufen und Gartenarbeit sind wieder möglich. Während der jetzt 4-jähri-

gen, unverändert wirksamen Behandlung traten weder Hauterscheinungen noch andere Nebenwirkungen auf. Die Kasuistik ist mehrfach videodokumentiert.

Kasuistik 2 (Kältephantomschmerz)

Der Patient stellte sich mit ungewöhnlichen Schmerzen vor: Er beklagte extrem schmerzhaftes Kältegefühl im Phantom beider amputierter Füße. Im Jahr 2008 war eine Unterschenkelamputation links bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit und Diabetes mellitus notwen-

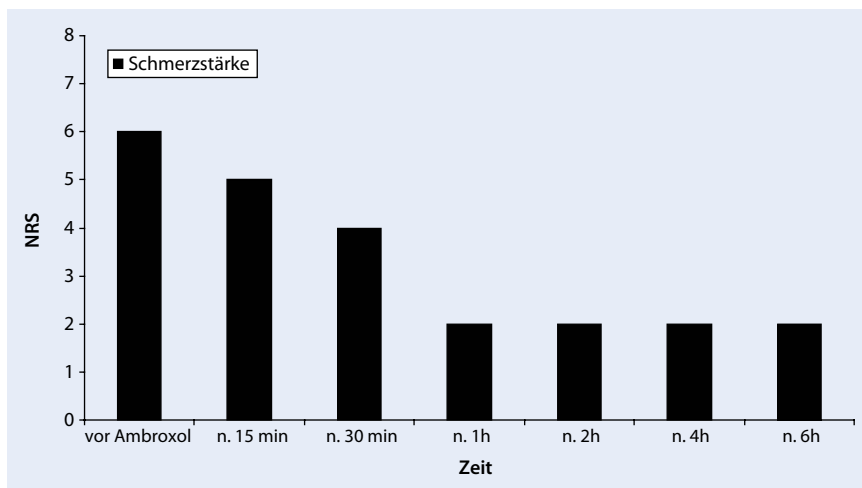


Abb. 1 ▲ Schmerzverlauf nach topischem Ambroxol 20 % bei unklarer Vorfußneuropathie (einmalige Dokumentation von Patient 1). NRS Numerische Rating-Skala

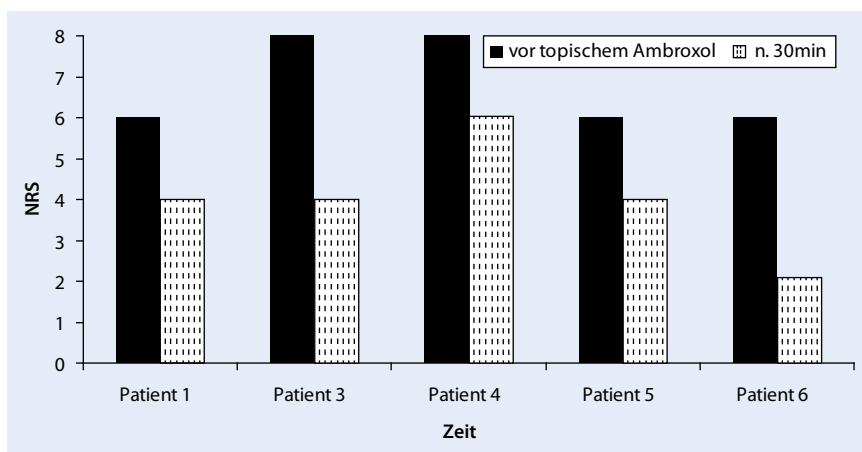


Abb. 2 ▲ Frühe Schmerzreduktion, 30 min nach Behandlung mit topischem Ambroxol 20 % (einmalige Dokumentation einiger Patienten). NRS Numerische Rating-Skala

dig geworden, 2009 auch rechts. Die Kälteschmerzen der Stärke 7–9/10 auf einer NRS traten sporadisch mehrfach pro Woche auf, dauerten Minuten bis viele Stunden und weckten den Patienten nachts häufig auf. Er beschrieb einen Wechsel der Kälte zwischen Zehen und Fußballen, Wärme am Stumpf konnte bedingt helfen. Der Kältephantomschmerz konnte durch Umgebungskälte ausgelöst werden, aber auch durch optisch wahrgenommene Kälte, z. B. Bilder von Schnee. Ein Kältegefühl vor Amputation im Sinne einer Präamputationserinnerung bestand nicht, der Stumpf selbst war meist warm. Der Stumpf zeigte eine diskret gesteigerte Kältewahrnehmung distal-lateral beidseits, rechts zusätzlich eine dynamische Allodynie (ohne Pinprick-Hyperalgesie).

Die nach vielen erfolglosen Therapien inklusive der Gabe von Opioiden und Antikonvulsiva eingesetzte topische Ambroxol-20 %-Creme konnte das Problem relevant beeinflussen: Das extreme Kältegefühl im Phantom ließ nach etwa 15 min für einige Stunden deutlich nach, das Phantom wurde wärmer. Diese Wirkung ist ohne Änderung nun bereits über 11 Monate erreichbar. Es traten keinerlei Hautveränderungen am Stumpf oder andere Nebenwirkungen auf, die Kasuistik ist videodokumentiert.

Kasuistik 3 (neuropathischer Schmerz nach Knie totalendoprothese)

Die 58-jährige Patientin erhielt im November 2010 eine Knie totalendoprothese,

wonach erhebliche Schmerzen persistierten. Klinisch bestanden eine großflächige dynamische Allodynie und Pinprick-Hyperalgesie medial als Zeichen einer zentralen Sensibilisierung. Entzündungszeichen oder bewegungsabhängige Schmerzen fanden sich nicht.

Die bestehende Therapie mit Buprenorphin 10 µg/h war wegen des neuropathischen Schmerzcharakters durch Tapentadol ersetzt worden, womit der Schmerz jedoch nicht besser behandelt war. Nach Verwendung von Capsaicin-8 %-Pflastern waren die Schmerzen etwas seltener und kürzer geworden. Da bis April 2014 die Knieschmerzen in erheblichem Maße fortbestanden und Lidocainpflaster ebenfalls keine wesentliche Linderung erbrachten, wurde während der Sprechstunde topisches Ambroxol 20 % eingesetzt. Bereits nach 15 min berichtete die Patientin eine klare Schmerzlinderung: Brennen und Stechen hatten deutlich nachgelassen, ein im Knie „tobendes Gefühl“ war fast erloschen. Sie beobachtete in den kommenden Monaten bei wiederholten Anwendungen nach jeweils etwa 30 min eine Schmerzreduktion für 4–6 h von im Mittel 8/10 vor Behandlung auf 4/10 (auf NRS; ■ **Abb. 2**), gelegentlich sogar bis auf 1/10. Bei stärksten Schmerzen (10/10 auf NRS) erlebte sie, dass die Schmerzen danach nicht mehr auf das Ausgangsniveau zurückkehrten. Die Anwendung von topischer Ambroxol-20 %-Creme erfolgt nun seit 11 Monaten regelmäßig und ohne Nebenwirkungen oder Hauterscheinungen. Die Kasuistik ist videodokumentiert.

Kasuistik 4 (Deafferenzierungsschmerz)

Der 38-jährige Patient stellte sich im April 2014 wegen Deafferenzierungsschmerzen im linken Arm nach Plexusläsion (Motorradunfall 1997) vor. Im Verlauf trat eine Berührungsüberempfindlichkeit von Hand und Unterarm auf. Eine Nerven transplantation war erfolglos, ebenso Ketamin, Gabapentin und eine Lidocaininfusion. Eine Spiegeltherapie endete mit einer Schmerzverschlechterung für Tage, Amitriptylin war zu sedierend. Cannabis konnte im Rahmen einer Studie die Schmerzen zwar um 60 % senken, die mentale Beeinträchtigung war jedoch erheblich. Die Medikation bestand nun

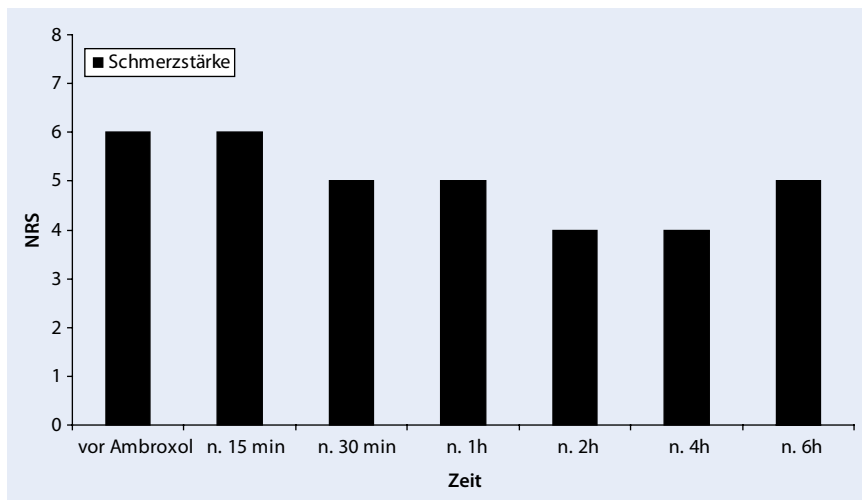


Abb. 3 ▲ Schmerzverlauf nach topischem Ambroxol 20% bei thorakaler Postzosterneuralgie (einmalige Dokumentation von Patient 5). NRS Numerische Rating-Skala

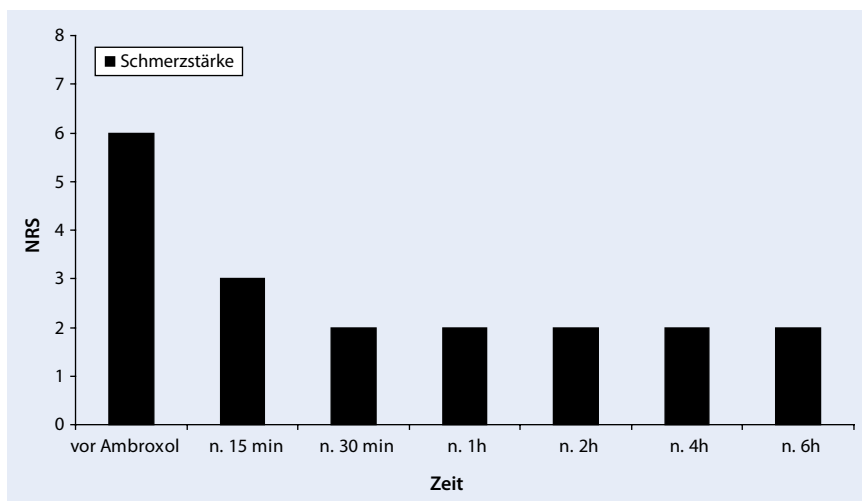


Abb. 4 ▲ Schmerzverlauf nach topischem Ambroxol 20% bei Mononeuropathia multiplex (einmalige Dokumentation von Patient 6). NRS Numerische Rating-Skala

aus Pregabalin 2-mal 300 mg und Duloxetin 60 mg. Eine geringe Innervation von M. biceps und Schulterelavation war möglich, auch eine mentale Phantommotorik. Im Arm bestanden drei Schmerzqualitäten: ein „brennender Schmerz“ (durch Kälteanwendung an der Hand auszulösen), ein „gepresster Grundschmerz“ (ohne Auslöser) und „einschießend-kribbelnde Schmerzen“. Die Schmerzstärke lag bei 4–8/10 auf einer NRS, es bestand eine dynamische Allodynie am Ellbogen. Sensationen im Phantomarm ließen sich durch Kältereize subklavikulär und als Übertragungsschmerzen aus Triggerpunkten von M. subclavius und pectoralis auslösen.

Lidocainpflaster änderten lediglich die Schmerzqualität, Triggerpunktbehandlungen und Tapentadol wurden nicht toleriert. Es erfolgte daher ein Versuch mit topischer Ambroxol-20%-Creme über dem M. pectoralis, was die einschießenden und kribbelnden Schmerzen von meist 8/10 auf 4/10 (NRS) gut lindern konnte. Die Wirkung wird seither jeweils beginnend nach etwa 15 min für 4–6 h beschrieben, was v. a. hinsichtlich des Schlafens entscheidende Bedeutung bekam. Der „tiefe Grundschmerz“ blieb aber unbeeinflusst. Besonders froh war der Patient darüber, dass nun spontan und ohne Auslöser immer wieder auftretende Spasmen und Krämpfe sistierten,

sodass alltägliche Verrichtungen in diesen Momenten fortgeführt werden konnten. Die Beschreibungen des Patienten sind videodokumentiert.

Kasuistik 5 (thorakale Postzosterneuralgie)

Der damals 55-jährige Patient stellte sich im August 2008 mit einer seit 2 Monaten bestehenden Postzosterneuralgie des rechten Thorax vor (Stärke 5/10 auf einer NRS). WHO-I- und WHO-II-Analgetika senkten den Schmerz nur wenig, Lidocainpflaster waren recht gut wirksam. Klinisch bestand eine fast zirkuläre dynamische Allodynie auf Höhe der Brustwirbel 6–8 rechts. Zuerst wurde mit Erfolg Gabapentin aufdosiert und der Nachtschlaf mit Amitriptylintropfen verbessert. Da andere sedierende Substanzen nicht möglich waren und Capsaicin 8% erfolglos blieb, erfolgte im April 2012 der Einsatz von topischer Ambroxol-20%-Creme. Diese konnte zwar den Schmerz allein nicht ausreichend beherrschen, senkte ihn aber doch beginnend nach 30 min und über eine Dauer von 4–6 h von 6/10 auf 4/10 (NRS; **Abb. 3**). Der Patient nutzt die Applikation für Schmerzattacken und diejenigen Flächen, die durch das weiterhin genutzte Lidocainpflaster nicht gut abgedeckt sind. Während der nun mehr als 3-jährigen Anwendung wurden keine unerwünschten Wirkungen oder Hauterscheinungen berichtet.

Kasuistik 6 (Mononeuropathia multiplex)

Der pensionierte Patient stellte sich im November 2013 mit neuropathischen Schmerzen des linken Fußrückens bei Multiplexneuritis infolge einer Vaskulitis vor. Er beschrieb zwei Schmerzarten: Ein dauerhafter Grundschmerz störte erheblich bei Alltagsaktivitäten, ferner traten heftige Schmerzattacken auf, besonders abends beim Fernsehen und nachts mit einer Stärke bis 8/10 auf einer NRS. Eine Depression wurde mittlerweile mit Duloxetin 60 mg und Lithium behandelt. Lidocainpflaster, periphere Analgetika und niedrig dosiertes Tilidin waren bereits erfolglos versucht worden. Der Nachtschlaf wurde nun mit Amitriptylintropfen vertieft, Tilidin vorsichtig weiter aufdosiert.

Da bereits bei der zweiten Visite im Dezember 2013 die Grenzen zentralnervöser Belastbarkeit erreicht waren, erfolgte ein Versuch mit topischem Ambroxol. Dies war ausgesprochen effektiv: Der Patient berichtete, seine abendlichen, neuropathischen Schmerzen beginnend nach 15 min für mehr als 6 h von 6/10 auf 2/10 auf einer NRS senken zu können. Ungeöstertes Fernsehen wurde möglich, der Nachtschlaf war nun – nach unmittelbar vorheriger Anwendung – meist gut. Lange eingesetztes Zolpidem wurde entbehrlich. Bei schmerzbedingtem Erwachen führte erneutes Eincremen wieder zur schnellen Schmerzlinderung. Nach 4 Monaten der Anwendung verschwand der dauerhafte Grundschmerz tagsüber fast völlig. Bemerkenswert ist, dass bei diesem Patienten vor Behandlung keinerlei Allodynie auf dynamische Reize oder Hyperalgesie auf Pinprick-Reize bzw. Kälte oder Zugluft bestand. Nach einer Anwendung seit nun 17 Monaten führt der Patient die Behandlung weiterhin fort (■ **Abb. 4**) und berichtete bisher keinerlei Hauterscheinungen oder Nebenwirkungen. Die Aussagen des Patient wurden mehrfach videodokumentiert.

Kasuistik 7 (trigeminaler Postzosterneuralgie)

Nach einer Zosterinfektion V2 links im Juni 2014 beklagte eine 91-jährige Seniorin Gesichtsschmerzen bis zu einer Stärke von 8/10 auf einer NRS. Die affektive Schmerzempfindung war erheblich, der Nachtschlaf massiv gestört. Diclofenac, Tramadol und Novaminsulfon waren nicht ausreichend. Der Nachtschlaf konnte initial mit wenigen Amitriptylintropfen verbessert werden, eine Tramadolsteigerung scheiterte an Obstipation und Sedation. Lidocainpflaster waren wirksam, mussten aber wegen einer fraglichen Hautreaktion beendet werden.

Da Gabapentin 100 mg ebenfalls nur begrenzt aufdosiert werden konnte und Capsaicin 8 % bei der betagten Frau nicht angezeigt erschien, wurde Ambroxol-20 %-Creme versucht. Die Patientin verwendet diese nun seit 11 Monaten und beschreibt den Effekt als klar schmerzlindernd, die Wange wird jeweils nach etwa 15 min „ruhiger“. Erwacht sie nachts, kann sie einige Zeit nach der erneuten Anwen-

dung wieder schmerzarm einschlafen. Auch diese Anwendung über nun 10 Monate erfolgt weiterhin ohne unerwünschte Wirkungen und ist videodokumentiert.

Diskussion

In der vorliegenden Fallserie beschreiben wir erstmals Patienten, bei denen die topische Anwendung von Ambroxol zu einer Linderung neuropathischer Schmerzen führte. Die Schmerzreduktion lag zwischen 33 und 100 % bzw. zwischen 2 und 8 NRS-Punkten (■ **Tab. 1**) und kann daher als klinisch relevant angesehen werden [12]. Die hier beschriebenen Befunde lassen sich gut über die Natriumkanalblockade durch die Substanz erklären.

Pharmakologie, Natriumkanäle und analgetische Wirkungen

Ambroxol ist strukturell den bekannten Lokalanästhetika ähnlich (Löfgren-Struktur) und bindet wie diese an eine spezifische Bindungsstelle des neuronalen Natriumkanals [27]. Es blockiert ebenfalls den Natriumeinstrom an spannungsabhängigen Natriumkanälen (Na_v ; $v =$ „voltage-gated“), was zur Reduktion der Aktionspotenzialfrequenz und damit zur Verminderung der intraneuralen Signaltransduktion führt.

Einige Eigenschaften machen Ambroxol zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen aber besonders interessant. Erstens ist die Potenz sehr hoch: Ambroxol hemmt neuronale Natriumkanäle in etwa 40-fach niedrigerer Konzentration als Lidocain [47], das nach lokaler [29] und systemischer Applikation [13] neuropathische Schmerzen lindern kann. Zweitens blockiert es – im Gegensatz zu Lidocain – im Tierversuch nozizeptorspezifische Natriumkanäle ausgeprägter als andere neuronale Natriumkanäle [47]. Dies könnte der Grund dafür sein, dass 4 unserer Patienten ohne vorherige Lidocainwirkung dennoch von Ambroxol profitierten. Ambroxol war auch nach systemischer Gabe in Tiermodellen des neuropathischen Schmerzes hochpotent wirksam [14, 16], mindestens so stark wie Gabapentin und in Dosierungen, die durchaus klinisch eingesetzt werden können [14, 49].

Na_v in Nervenzellmembranen spielen eine wichtige Rolle für die Signaltransduktion, u. a. auch in nozizeptiven Neuronen. Man differenziert 9 Subtypen (Na_v 1.1–1.9; [8]). Die neuronal exprimierten Kanäle Na_v 1.1, 1.2, 1.3, 1.6 und 1.7 werden hochaffin durch Tetrodotoxin (TTX), das Gift des Pufferfisches, gehemmt. Die vorwiegend in nozizeptiven Neuronen exprimierten Subtypen Na_v 1.8 und 1.9 sind TTX-resistent [37]. Ambroxol blockiert TTX-resistente Natriumkanäle deutlich ausgeprägter als TTX-sensible Kanäle. Der durch Ambroxol bevorzugt blockierte TTX-resistente Subtyp Na_v 1.8 wird besonders in Spinalganglienzellen exprimiert [2]. Er scheint im Rahmen von Nervenverletzungen eine wichtige Rolle bei der Sensibilisierung von Nozizeptoren zu spielen und so zur Entstehung und Aufrechterhaltung neuropathischer Schmerzen beizutragen [3, 21, 26, 36]. Er soll eine besondere Bedeutung bei durch Kälte verursachten Schmerzen haben [52]. Ein Zusammenhang mit der Beobachtung einer „Erwärmung des eiskalten Phantombeins“ durch die Ambroxolanwendung am Stumpf von Patient 2 bleibt offen. Auch in Tierversuchen ist eine Na_v 1.8-Blockade klar analgetisch wirksam [11, 20].

Na_v 1.8-Expression

Nach Nervenverletzungen kann es zur Umverteilung oder Expression von Natriumkanälen in primären nozizeptiven Neuronen mit niedrighochschwelliger Schmerzauslösung oder Übererregbarkeit von DRG-Neuronen kommen. Der Subtyp Na_v 1.8 wird selektiv in nozizeptiven sensorischen Neuronen exprimiert [2, 6, 35, 52], gesteigert aber in Nervenschmerzmodellen [15, 44] und auch beim Menschen bei neuropathischem Schmerz [24, 50]. Bedeutsam soll dies ferner beim Tier wie beim Menschen bei der Spontanaktivität in Neuomen sein [5, 24, 36], was bei unserem Patienten mit Amputation (Kasuistik 2) eine Rolle gespielt haben könnte. Auch die Attackenreduktion bei jedem unserer 5 betroffenen Patienten ist so eventuell erklärbar. Eine gesteigerte Na_v 1.8-Expression findet sich ferner bei diabetischer Polyneuropathie [30], Small-fiber-Neuropathie [19], Radikulopathien

[17, 44], Trigeminusneuralgie [41], aber auch bei Arthrosen [39, 43] und Knochenmetastasen [33]. Die Na_v 1.8-Blockade, z. B. durch Ambroxol, wird letztlich auch deshalb als Option zur Behandlung neuropathischer Schmerzen betrachtet, weil Untersuchungen mit Na_v 1.8-freien Mäusen und Na_v 1.8-blockierenden Substanzen eine geringere mechanische, thermische und viszerale Übererregbarkeit im Tiermodell belegen [1, 4, 11, 18, 20, 21, 45, 46].

Klinischer Stellenwert, Sicherheit und Dosierung

Ambroxol nutzt prinzipiell die gleichen Bindungsstellen für Lokalanästhetika wie Lidocain und Amitriptylin. Dennoch zeigte bisher keine der für neuropathische Schmerzen verwendeten Substanzen (inklusive Lokalanästhetika, Antidepressiva und Antikonvulsiva) eine relevante Selektivität für den Na_v 1.8-Kanal vergleichbar zu Ambroxol [27, 48]. Auch die schmerztherapeutisch verwendeten Natriumkanalblocker Amitriptylin und Carbamazepin blockieren die Kanaltypen nicht selektiv [7, 42]. Die selektive Blockade des nicht kardial und zentralnervös vertretenen Na_v 1.8-Kanaltyps durch Ambroxol könnte sich also klinisch als Vorteil erweisen. Zumindest bekamen wir bei keinem unserer Patienten eine diesbezügliche unerwünschte Wirkung geschildert, auch nicht bei denjenigen, die die topische Anwendung nun seit langer Zeit durchführen. Dies verwundert auch insofern nicht, als trotz der potenten Natriumkanalblockade die Verträglichkeit von Ambroxol selbst nach systemischer Applikation ausgesprochen gut ist: Sogar i.v.-Gaben von 1 g zur Förderung der pränatalen Lungenreifung und Behandlung von Atelektasen werden gut vertragen [51, 53]. Es liegen sogar einzelne Berichte über Gaben bis zu 3 g/Tag für 53 Tage [9, 28, 38] und die orale Gabe von 1,3 g/Tag für 33 Tage vor [22]. Nach Tierversuchen mit hoch dosiertem, klar analgetischem und gut verträglichem Ambroxol vermuteten Gaida et al. [14], dass diese hohen Dosierungen wahrscheinlich zu einer Analgesie auch nötig seien. Wir konnten mit unseren topischen Behandlungen zeigen, dass auch niedrig dosierte, periphere Anwendun-

gen eine klar analgetische Wirkung haben können. Auch Hautveränderungen wurden von uns nicht beobachtet, wenngleich sie kasuistisch beschrieben sind [31].

Wegen des interessanten Wirkansatzes sind auch einige andere Na_v 1.8-blockierende Substanzen in der Entwicklung. Die sehr potente Blockade bei guter Bioverfügbarkeit und sehr geringen Nebenwirkungen macht aber besonders Ambroxol zu einer interessanten Substanz, die für die Behandlung chronischer Schmerzen mindestens so nützlich sein sollte, wie andere Natriumkanalblocker [27]. Durch die jahrzehntelange klinische Erfahrung ist die Sicherheit und Verträglichkeit von Ambroxol bei der Gabe systemischer Dosen – sogar im Grammbereich – belegt.

Ambroxol und Allodynie

Abgesehen von Kasuistik 6 litten alle Patienten unter einer Überempfindlichkeit auf mechanische Reize, die nach topischem Ambroxol jeweils abnahm. Ist diese antiallodyne analgetische Wirkung überhaupt denkbar?

Allodynie und Hyperalgesie werden als ein neuroplastisches Phänomen des spinalen sensorischen Systems betrachtet [25]. Der Na_v 1.8-Kanal ist vornehmlich in C- bzw. A δ -Fasern und Neuronen des Hinterhorns nachzuweisen [2, 6, 35, 52], wird jedoch bei Entzündungen auch in A β -Fasern exprimiert [1, 4, 26, 34, 40]. Da aber eine chronische Entzündung die Erregbarkeit von Na_v 1.8 zur Hyperpolarisation hin verschiebt, trägt dies zur Allodynie bei. Eine Blockade mit Ambroxol wäre folglich hier besonders schmerzlindernd. Ambroxol unterdrückte auch im Tierversuch nach systemischer Gabe unterschiedlich ausgeprägt Allodynien: eine Hitzehyperalgesie zu 100 %, eine Kältehyperalgesie und mechanische Allodynie zu etwa 75 % [14]. Auch die intrathekale Gabe hat im Tierexperiment einen antiallodynen Effekt [32]. Die Beobachtung, dass Ambroxol bei Ratten zusätzlich auch eine mechanische Allodynie bei experimentell induzierter Entzündung um etwa zwei Drittel reduzieren konnte [4], lässt vermuten, dass die antiallodyne, analgetische Wirkung gar nicht unbedingt nur auf neuropathische Schmerzen begrenzt ist. Bei den von uns beschriebenen

Patienten zumindest lagen jeweils mechanische Allodynien vor, die – nun also erklärbar – durch topisches Ambroxol gemindert wurden.

Wirkbeginn und Wirkdauer

Eine Na_v 1.8-Blockade durch Ambroxol beginnt in vitro binnen weniger Sekunden, ist konzentrationsabhängig und voll reversibel [27]. Bei querschnittsgelähmten Ratten reduzierte sich eine Überempfindlichkeit auf statische Berührungsreize nach etwa 30 min für etwa 3 h [16]. Beide Erkenntnisse decken sich gut mit den Angaben unserer Patienten (Abb. 2), nach denen die Wirkung nach 15–30 min begann, in Kasuistik 1 setzte sie häufig sogar sozusagen „unmittelbar“ ein und hielt hier deutlich über 6 h an. Bei mehrfach wiederholter topischer Applikation von Lidocain 5 % findet man sowohl klinisch als auch in der Literatur [29] eine über die Zeit noch zunehmende Wirkung. Vergleichbares berichtete auch unser Patient 6, der nach 4-monatiger Anwendung seinen Grundschmerz als „fast verschwunden“ empfand. Der Stellenwert dieser Beobachtungen muss noch näher definiert werden.

Limitationen

Diese Fallserie beschreibt (offen und nichtkontrolliert) exemplarische, erfolgreich mit topischem Ambroxol 20 % behandelte Patienten mit neuropathischen Schmerzen. Sie unterliegt daher noch vielen möglichen Fehlerquellen von Placeboeffekten bis hin zu nur zeitlich begrenzten Therapieerfolgen ohne langzeitige Bedeutung, wenngleich Behandlungen über mehrere Jahre nun hiermit dokumentiert sind. Sie wurden zwar exemplarisch auch für viele andere Patienten, aber dennoch nur retrospektiv und hier nur für neuropathische Schmerzen zusammengetragen. Da nicht bekannt ist, wie tief und in welchem Umfang Ambroxol aus der verwendeten Creme durch die Haut penetriert, lässt sich auch nicht abschließend klären, ob die analgetischen Ambroxoleffekte ausschließlich auf der lokalen Wirkung beruhen oder auch auf teilweise systemischen Wirkungen. Letzteres wäre aber wahrscheinlich klinisch aufgrund der

Verbreitung von Ambroxol in der Therapie respiratorischer Erkrankungen bereits aufgefallen. Auch eine Verbesserung dieser ersten Rezeptur wäre sicher noch möglich. Die Beobachtungen lassen also noch keine generellen Schlüsse bezüglich des Ausmaßes der Wirksamkeit beim Menschen zu. Systematische und kontrollierte Studien zu diesen Fragen sind notwendig.

Fazit für die Praxis

Das Sekretolytikum Ambroxol wirkt auch als sehr starkes Lokalanästhetikum. Es blockiert signifikant und bevorzugt den nozizeptiv bedeutsamen Natriumkanalsubtyp Na_v 1.8, mehr als alle anderen Lokalanästhetika. Eine gesteigerte Na_v 1.8-Expression lässt sich bei neuropathischem Schmerz nachweisen und ist fast ausschließlich auf sensorische (Schmerz-)Fasern beschränkt. Eine Blockade wird daher als sinnvolles, einfaches und nebenwirkungsarmes Konzept der Schmerzbehandlung betrachtet. In den geschilderten Kasuistiken wurde dieses Konzept erstmals mit topischer Ambroxol-20%-Creme erfolgreich bei Patienten mit schweren neuropathischen Schmerzen umgesetzt. Die Verwendung erfolgt mittlerweile über 4 Jahre und ohne unerwünschte Wirkungen. Die Entwicklung neuer Substanzen gegen neuropathische Schmerzen ist sehr aufwändig und langwierig. Aus diesem Grund sollten unseres Erachtens lange bekannte Substanzen mit klar antinozizeptiver Wirkung und günstigem Nebenwirkungsprofil, wie Ambroxol, für die klinische Nutzung dringend weiter intensiv untersucht und wegen des hohen Leidensdrucks bei Therapieresistenz auch im Rahmen individueller Behandlungsversuche eingesetzt werden.

Korrespondenzadresse



PD Dr. K.-U. Kern
Institut für Schmerzmedizin /
Schmerzpraxis Wiesbaden,
Wiesbaden
dr.kern@schmerzpraxis-wies-
baden.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. U. Kern war in den vergangenen 3 Jahren Berater und/oder Referent für die Firmen Astellas, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, betapharm, Grünenthal, Hexal, Lilly, MSD, Mundipharma und Reckitt Benckiser. T. Weiser ist Mitarbeiter der Firma Boehringer Ingelheim.

Alle im vorliegenden Manuskript beschriebenen Untersuchungen am Menschen wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethik-Kommission, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Von allen beteiligten Patienten liegt eine Einverständniserklärung vor.

Alle Patienten, die über Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts zu identifizieren sind, haben hierzu ihre schriftliche Einwilligung gegeben. Im Falle von nicht mündigen Patienten liegt die Einwilligung eines Erziehungsberechtigten oder des gesetzlich bestellten Betreuers vor.

Beiträge. Der Erstautor hat die beschriebenen Patienten behandelt und dokumentiert, der Zweitautor hat den Wirkmechanismus von Ambroxol als Natriumkanalblocker charakterisiert und die Wirkung in präklinischen Schmerzmodellen untersucht. Die Autoren haben das Manuskript gemeinsam erstellt und kritisch diskutiert, sie bedanken sich bei Herrn Apotheker Martin Hofmann, Aukamm Apotheke Wiesbaden, für die Erstellung der Ambroxolcreme-Rezeptur.

Literatur

1. Abrahamsen B, Zhao J, Asante CO et al (2008) The cell and molecular basis of mechanical, cold, and inflammatory pain. *Science* 321:702–705
2. Akopian AN, Sivilotti L, Wood JN (1996) A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. *Nature* 379:257–262
3. Akopian AN, Souslova V, England S et al (1999) The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways. *Nat Neurosci* 2:541–548
4. Belkouch M, Dansereau MA, Tetreault P et al (2014) Functional up-regulation of Na_v 1.8 sodium channel in Aβ afferent fibers subjected to chronic peripheral inflammation. *J Neuroinflammation* 11:45
5. Black JA, Nikolajsen L, Kroner K et al (2008) Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas. *Ann Neurol* 64:644–653
6. Blair NT, Bean BP (2002) Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na^+ current, TTX-resistant Na^+ current, and Ca^{2+} current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J Neurosci* 22:10277–10290
7. Brau ME, Dreimann M, Olschewski A et al (2001) Effect of drugs used for neuropathic pain management on tetrodotoxin-resistant Na^+ currents in rat sensory neurons. *Anesthesiology* 94:137–144
8. Catterall WA (2012) Voltage-gated sodium channels at 60: structure, function and pathophysiology. *J Physiol* 590:2577–2589
9. Chiara O, Bevilacqua G, Padalino P, Guadalupe P, Bigaletto I, Nespoli A (1983) The prevention of post-operative ARDS. Double-blind testing about the effects of ambroxol on pulmonary gas exchange. *Urgentia Chirurgica Commentaria* 6:1–6

10. De Mey C, Peil H, Kolsch S et al (2008) Efficacy and safety of ambroxol lozenges in the treatment of acute uncomplicated sore throat. *EBM-based clinical documentation. Arzneimittelforschung* 58:557–568
11. Ekberg J, Jayamanne A, Vaughan CW et al (2006) μ O-conotoxin MrVIB selectively blocks Na_v 1.8 sensory neuron specific sodium channels and chronic pain behavior without motor deficits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:17030–17035
12. Farrar JT, Pritchett YL, Robinson M et al (2010) The clinical importance of changes in the 0 to 10 numeric rating scale for worst, least, and average pain intensity: analyses of data from clinical trials of duloxetine in pain disorders. *J Pain* 11:109–118
13. Ferrante FM, Paggioli J, Cherukuri S et al (1996) The analgesic response to intravenous lidocaine in the treatment of neuropathic pain. *Anesth Analg* 82:91–97
14. Gaida W, Klinder K, Arndt K et al (2005) Ambroxol, a Na_v 1.8-preferring Na^+ channel blocker, effectively suppresses pain symptoms in animal models of chronic, neuropathic and inflammatory pain. *Neuropharmacology* 49:1220–1227
15. Gold MS, Weinreich D, Kim CS et al (2003) Redistribution of $Na(V)1.8$ in uninjured axons enables neuropathic pain. *J Neurosci* 23:158–166
16. Hama AT, Plum AW, Sagen J (2010) Antinociceptive effect of ambroxol in rats with neuropathic spinal cord injury pain. *Pharmacol Biochem Behav* 97:249–255
17. He XH, Zhang Y, Chen X et al (2010) TNF- α contributes to up-regulation of Na_v 1.3 and Na_v 1.8 in DRG neurons following motor fiber injury. *Pain* 151:266–279
18. Hillsley K, Lin JH, Stanisz A et al (2006) Dissecting the role of sodium currents in visceral sensory neurons in a model of chronic hyperexcitability using Na_v 1.8 and Na_v 1.9 null mice. *J Physiol* 576:257–267
19. Huang J, Yang Y, Zhao P et al (2013) Small-fiber neuropathy Na_v 1.8 mutation shifts activation to hyperpolarized potentials and increases excitability of dorsal root ganglion neurons. *J Neurosci* 33:14087–14097
20. Jarvis MF, Honore P, Shieh CC et al (2007) A-803467, a potent and selective Na_v 1.8 sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:8520–8525
21. Joshi SK, Mikusa JP, Hernandez G et al (2006) Involvement of the TTX-resistant sodium channel Na_v 1.8 in inflammatory and neuropathic, but not post-operative, pain states. *Pain* 123:75–82
22. Kimya Y, Kucukkomurcu S, Ozan H et al (1995) Antenatal ambroxol usage in the prevention of infant respiratory distress syndrome. Beneficial and adverse effects. *Clin Exp Obstet Gynecol* 22:204–211
23. Klier KF, Papendick U (1977) The local anesthetic effect of NA872-containing eyedrops. *Med Monatsschr* 31:575–578
24. Kretschmer T, Happel LT, England JD et al (2002) Accumulation of PN1 and PN3 sodium channels in painful human neuroma—evidence from immunocytochemistry. *Acta Neurochir* 144:803–810
25. Kuner R (2010) Central mechanisms of pathological pain. *Nat Med* 16:1258–1266
26. Lai J, Gold MS, Kim CS et al (2002) Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, Na_v 1.8. *Pain* 95:143–152

27. Leffler A, Reckzeh J, Nau C (2010) Block of sensory neuronal Na⁺ channels by the secretolytic ambroxol is associated with an interaction with local anesthetic binding sites. *Eur J Pharmacol* 630:19–28
28. Luerti M, Lazzarin A, Corbella E et al (1987) An alternative to steroids for prevention of respiratory distress syndrome (RDS): multicenter controlled study to compare ambroxol and betamethasone. *J Perinat Med* 15:227–238
29. Meier T, Wasner G, Faust M et al (2003) Efficacy of lidocaine patch 5% in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 106:151–158
30. Mert T, Gunes Y (2012) Antinociceptive activities of lidocaine and the Na_v 1.8 blocker a803467 in diabetic rats. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 51:579–585
31. Monzon S, Del Mar Garces M, Lezaun A et al (2009) Ambroxol-induced systemic contact dermatitis confirmed by positive patch test. *Allergol Immunopathol* 37:167–168
32. Moon JY, Song S, Yoon SY et al (2012) The differential effect of intrathecal Na_v 1.8 blockers on the induction and maintenance of capsaicin- and peripheral ischemia-induced mechanical allodynia and thermal hyperalgesia. *Anesth Analg* 114:215–223
33. Qiu F, Jiang Y, Zhang H et al (2012) Increased expression of tetrodotoxin-resistant sodium channels Na_v 1.8 and Na_v 1.9 within dorsal root ganglia in a rat model of bone cancer pain. *Neurosci Lett* 512:61–66
34. Renganathan M, Cummins TR, Hormuzdiar WN et al (2000) alpha-SNS produces the slow TTX-resistant sodium current in large cutaneous afferent DRG neurons. *J Neurophysiol* 84:710–718
35. Renganathan M, Cummins TR, Waxman SG (2001) Contribution of Na(v)1.8 sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons. *J Neurophysiol* 86:629–640
36. Roza C, Laird JM, Souslova V et al (2003) The tetrodotoxin-resistant Na⁺ channel Na_v 1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J Physiol* 550:921–926
37. Rush AM, Cummins TR, Waxman SG (2007) Multiple sodium channels and their roles in electrogenesis within dorsal root ganglion neurons. *J Physiol* 579:1–14
38. Schillings GJ, Probst J (1992) Ambroxol in the treatment of ARDS in polytraumatized patients – a report. *Kliniker* 21:2–8
39. Schuelert N, McDougall JJ (2012) Involvement of Na_v 1.8 sodium ion channels in the transduction of mechanical pain in a rodent model of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 14:R5
40. Shields SD, Ahn HS, Yang Y et al (2012) Na_v 1.8 expression is not restricted to nociceptors in mouse peripheral nervous system. *Pain* 153:2017–2030
41. Siqueira SR, Alves B, Malpartida HM et al (2009) Abnormal expression of voltage-gated sodium channels Na_v 1.7, Na_v 1.3 and Na_v 1.8 in trigeminal neuralgia. *Neuroscience* 164:573–577
42. Song JH, Ham SS, Shin YK et al (2000) Amitriptyline modulation of Na(+) channels in rat dorsal root ganglion neurons. *Eur J Pharmacol* 401:297–305
43. Strickland IT, Martindale JC, Woodhams PL et al (2008) Changes in the expression of Na_v 1.7, Na_v 1.8 and Na_v 1.9 in a distinct population of dorsal root ganglia innervating the rat knee joint in a model of chronic inflammatory joint pain. *Eur J Pain* 12:564–572
44. Thakor DK, Lin A, Matsuka Y et al (2009) Increased peripheral nerve excitability and local Na_v 1.8 mRNA up-regulation in painful neuropathy. *Mol Pain* 5:14
45. Veneroni O, Maj R, Calabresi M et al (2003) Anti-allodynic effect of NW-1029, a novel Na(+) channel blocker, in experimental animal models of inflammatory and neuropathic pain. *Pain* 102:17–25
46. Villarreal CF, Sachs D, Cunha FQ et al (2005) The role of Na(V)1.8 sodium channel in the maintenance of chronic inflammatory hypernociception. *Neurosci Lett* 386:72–77
47. Weiser T (2006) Comparison of the effects of four Na⁺ channel analgesics on TTX-resistant Na⁺ currents in rat sensory neurons and recombinant Na_v 1.2 channels. *Neurosci Lett* 395:179–184
48. Weiser T (2006) Na_v 1.8 channel blockade as an approach to the treatment of neuropathic pain. *Drugs Future* 31:597–601
49. Weiser T, Wilson N (2002) Inhibition of tetrodotoxin (TTX)-resistant and TTX-sensitive neuronal Na(+) channels by the secretolytic ambroxol. *Mol Pharmacol* 62:433–438
50. Yiangou Y, Birch R, Sangameswaran L et al (2000) SNS/PN3 and SNS2/NaN sodium channel-like immunoreactivity in human adult and neonate injured sensory nerves. *FEBS Lett* 467:249–252
51. Zhang ZQ, Wu QQ, Huang XM et al (2013) Prevention of respiratory distress syndrome in pre-term infants by antenatal ambroxol: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Perinatol* 30:529–536
52. Zimmermann K, Leffler A, Babes A et al (2007) Sensory neuron sodium channel Na_v 1.8 is essential for pain at low temperatures. *Nature* 447:855–858
53. Zwissler B (2002) Pharmakotherapie bei akutem Lungenversagen. *J Anaesth Intensivbehandl* 9:59–67



Kommentieren Sie diesen Beitrag auf springermedizin.de

► Geben Sie hierzu den Beitragstitel in die Suche ein und nutzen Sie anschließend die Kommentarfunktion am Beitragsende.

Ärzte erwarten Aufnahme von Apps in die Leitlinien

43,8% der Ärzte in Deutschland erwarten, dass therapieunterstützende Apps innerhalb der nächsten zehn Jahre in die Leitlinien aufgenommen werden. Zu diesem Ergebnis kommt die aktuelle eHealth-Studie 2015 aus der Studienreihe „Ärzte im Zukunftsmarkt Gesundheit“ der Stiftung Gesundheit. Noch im Vorjahr hatten mehr als zwei Drittel der befragten Ärzte bezweifelt, dass Apps in Zukunft überhaupt den Gesundheitszustand ihrer Patienten überwachen könnten oder sich in dieser Funktion durchsetzen würden. In der Vergangenheit hatten sich Ärzte bei diesem Thema sehr kritisch und zurückhaltend bis ablehnend gezeigt. Die initialen Berührungspunkte mit den neuen Medien und Möglichkeiten haben sie offenbar nun aber abgelegt. Dies betrifft nicht nur jüngere Ärzte, bei denen dies thematisch bedingt zu erwarten gewesen wäre, sondern ganz im Gegenteil: Die Altersstruktur der Ärzte, die sich an der Studie beteiligt haben, entspricht weitgehend den Anteilen in der Gesamtärzteschaft, wobei die Altersgruppen über 51 Jahren sogar überproportional vertreten waren. Die aktuelle Studie sowie alle bisherigen Ausgaben der Studienreihe „Ärzte im Zukunftsmarkt Gesundheit“ sind auf der Website der Stiftung Gesundheit zugänglich:

www.stiftung-gesundheit.de/stiftung-studien.htm