

Aus der Klinik für Anästhesiologie m. S. operative Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Untersuchung der Wirksamkeit von
regionalanästhesiologischen Verfahren zur Therapie von
Patienten mit chronisch-neuropathischen Schmerzen im Kopf-
Hals Bereich

Investigation on the efficacy of local anaesthetic therapies in the
treatment of patients with chronic neuropathic pain in the head-
neck area

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jan David Wandrey geb. Gerken

aus Ottersberg

Datum der Promotion: 04.06.2021

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	2
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	5
TABELLENVERZEICHNIS	8
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	9
ABSTRACT (DEUTSCH)	11
ABSTRACT (ENGLISCH)	13
1 EINLEITUNG	15
1.1 CHRONISCHER SCHMERZ	15
1.2 REGIONALANÄSTHESIOLOGISCHE VERFAHREN.....	15
<i>Historischer Hintergrund der Regionalanästhesie</i>	15
<i>Regionalanästhesiologische Verfahren in der Schmerztherapie</i>	16
1.3 NERVENBLOCKADEN IM KOPF-HALS BEREICH	16
<i>Blockade des Ganglion pterygopalatinum</i>	17
<i>Ganglionäre lokale Opioidanalgesie (GLOA)</i>	18
<i>Blockade des Ganglion stellatum</i>	19
<i>Periphere Nervenblockaden</i>	19
1.4 BLOCKADESERIEN	20
1.5 CHRONISCHE SCHMERZSYNDROME IM KOPF-HALS BEREICH	21
<i>Trigeminusneuralgie</i>	21
<i>Postherpetische Trigeminusneuralgie</i>	24
<i>Anhaltender idiopathischer Gesichtsschmerz</i>	26
1.6 ZIELSETZUNG	27
2 METHODEN	28
2.1 STUDIENDESIGN UND PATIENTEN	28
2.2 BEURTEILUNG DER SCHMERZEN UND FRAGEBÖGEN	28
2.3 ABBILDUNGEN UND GRAFIKEN	29
2.4. INFILTRATIONSTECHNIK.....	30
<i>Ganglion pterygopalatinum</i>	30
<i>Der sympathische Grenzstrang mit dem Ganglion cervicale superius und dem Ganglion stellatum</i>	33
<i>Trigeminusnerven</i>	36
<i>Nn. occipitales major et minor</i>	38

2.5 STATISTISCHE ANALYSE	40
3. ERGEBNISSE	41
3.1 PATIENTENEINSCHLUSS	41
3.2. KLINISCHE DATEN DER PATIENTEN	42
3.3. BLOCKADE-TECHNIK	44
3.4. KURZZEITIGE VERÄNDERUNG DER SCHMERZEN	44
3.5. BELASTUNG DURCH DIE BLOCKADESERIE	48
3.6 LANGFRISTIGE VERÄNDERUNG DER SCHMERZEN	48
3.7 IDENTIFIKATION VON RESPONDERN – VORHERSAGEMODELL	49
3.8 ANALYSE NACH GRUNDERKRANKUNGEN	51
4. DISKUSSION	53
4.1 EINORDNUNG DER ERGEBNISSE	53
<i>NRS Reduktion</i>	53
<i>Follow-Up</i>	55
<i>Prädiktion der klinischen Verbesserung unter der Therapie</i>	56
<i>Infiltrationsfrequenz</i>	57
<i>Wirksamkeit bei anhaltendem idiopathischen Gesichtsschmerz</i>	59
4.2 THERAPIEKONZEPTE	59
<i>Multimodale Schmerztherapie</i>	59
<i>Invasive Verfahren</i>	60
4.3. BLOCKADETECHNIKEN	60
<i>Blockaden des Ganglion pterygopalatinum</i>	61
<i>GLOA</i>	62
<i>Blockade des Ganglion stellatum</i>	64
<i>Blockaden der peripheren Nerven</i>	65
4.4 DIE ROLLE DES SYMPATHISCHEN NERVENSYSTEMS	65
4.5 PLACEBOEFFEKT	66
5 LIMITATIONEN, WEITERFÜHRENDE FRAGESTELLUNGEN UND KONKLUSION	68
5.1 LIMITATIONEN.....	68
5.2 WEITERFÜHRENDE WISSENSCHAFTLICHE FRAGESTELLUNGEN	69
5.3 KONKLUSION	70
LITERATURVERZEICHNIS	71
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	79

ANTEILSERKLÄRUNG AN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN	81
AUSZUG AUS DER JOURNAL SUMMARY LIST	82
PUBLIKATION GERKEN, J. D., T. FRITZSCHE, C. DENKE, M. SCHÄFER, UND S. TAFELSKI. 2020. „RETROSPECTIVE STUDY ON GANGLIONIC AND NERVE BLOCK SERIES AS THERAPEUTIC OPTION FOR CHRONIC PAIN PATIENTS WITH REFRACTORY NEUROPATHIC PAIN“. HERAUSGEGEBEN VON PARISA GAZERANI. PAIN RESEARCH AND MANAGEMENT 2020 (JULI): 6042941. HTTPS://DOI.ORG/10.1155/2020/6042941	89
LEBENS LAUF	100
PUBLIKATIONS LISTE.....	101
PUBLIKATIONEN	101
KONGRESSBEITRÄGE	102
DANKSAGUNG	103

Abbildungsverzeichnis

Nr.	Seite	Titel	Quelle
1	31	Ganglion pterygopalatinum	Eigene Arbeit, basierend auf Abbildung „D: Verlauf der Nerven in der linken Fossa pterygopalatina“ in Schünke M, Schulte E, Schumacher U et al. 6.7 Fossa pterygopalatina (Flügel-Gaumen-Grube). In: Schünke M, Schulte E, Schumacher U et al., Hrsg. Prometheus LernAtlas - Kopf, Hals und Neuroanatomie. 5. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2018. doi:10.1055/b-006-149644
2	32	Blockadetechnik des Ganglion pterygopalatinum	Eigene Arbeit, veröffentlicht in Supplementary Materials als „Figure S1:SPGB“ in (Gerken et al., 2020)
3	33	Sympathischer Grenzstrang	Eigene Arbeit, basierend auf „Fig. 8-1 Anatomical representation of the cervical sympathetic chain and stellate ganglion“ https://neupsykey.com/cervical-and-lumbar-sympathetic-blocks/ abgerufen am 30.08.2020
4	34	Blockadetechnik der GLOA des Ganglion cervicale superius	Eigene Arbeit, veröffentlicht in Supplementary Materials als „Figure S2:GLOA“ in (Gerken et al., 2020)
5	35	Blockadetechnik des Ganglion stellatum	Eigene Arbeit, veröffentlicht in Supplementary Materials als „Figure S3:Stellate ganglion block“ in (Gerken et al., 2020)
6	36	Die Äste des Nervus trigeminus	Eigene Arbeit, basierend auf Abbildung „C: Verlauf und Versorgungsgebiete des N. trigeminus“ in Schünke M, Schulte E,

			Schumacher U et al. 4.14 Nervus trigeminus (V): Kern- und Versorgungsgebiete. In: Schünke M, Schulte E, Schumacher U et al., Hrsg. Prometheus LernAtlas - Kopf, Hals und Neuroanatomie. 5. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2018. doi:10.1055/b-006-149644
7	37	Blockadetechniken der Trigeminierven	Eigene Arbeit, veröffentlicht in Supplementary Materials als „ <i>Trigeminal nerveblock</i> “ in (Gerken et al., 2020)
8	38	Nn. occipitales major et minor	Eigene Arbeit, basierend auf Abbildung „ <i>Nervus occipitalis major</i> “ https://www.kenhub.com/de/library/anatomie/nervus-occipitalis-major abgerufen am 30.08.2020 sowie „ <i>Figure 1: The three sensory nerves at the back of the head</i> “ http://uk.touchpoint.dk/touchpointuknewslettershow.asp?ID=132 abgerufen am 30.08.2020
9	39	Blockadetechniken der Nn. occipitales major et minor	Eigene Arbeit, veröffentlicht in Supplementary Materials als „ <i>Figure S5: blockade of the Greater occipital nerve (GON) and the Lower occipital nerve (LON)</i> . “ in (Gerken et al., 2020)
10	42	Strobe Chart über den Prozess der Patientenrekrutierung für diese retrospektive Studie	Eigene Arbeit, deutsche Übersetzung und graphische Anpassung der „ <i>Figure 1: STROBE chart indicating the process of patient recruitment for this retrospective study.</i> “ aus (Gerken et al., 2020)

11	45	NRS zum Zeitpunkt der Indikationsstellung, NRS unter Belastung vor Beginn der Infiltrationsserie und letzter dokumentierter NRS unter Belastung während der Infiltrationsserie	Eigene Arbeit, deutsche Übersetzung und graphische Anpassung von A und B der „ <i>Figure 2: NRS indication, NRS beginning and ending, and NRS during the course of infiltration.</i> “ aus (Gerken et al., 2020).
12	46	Verlauf der NRS Scores über die Serie	Eigene Arbeit, deutsche Übersetzung und graphische Anpassung von C der „ <i>Figure 2: NRS indication, NRS beginning and ending, and NRS during the course of infiltration.</i> “ aus (Gerken et al., 2020).
13	47	Inverse Kaplan-Meier Analyse	Eigene Arbeit, deutsche Übersetzung und graphische Anpassung der „ <i>Figure 3: Inverse Kaplan–Meier analysis.</i> “ aus (Gerken et al., 2020).
14	48	Vergleich der NRS Scores vor Beginn der ersten Infiltration und zum Follow-Up Zeitpunkt	Eigene Arbeit, deutsche Übersetzung und graphische Anpassung der „ <i>Figure S6: Comparison of NRS for maximum pain between the start and at follow-up.</i> “ aus (Gerken et al., 2020).
15	52	Responderrate einer 30% bzw. 50% NRS Reduktion im Verlauf der Serie nach Grunderkrankung	Eigene Arbeit, deutsche Übersetzung und graphische Anpassung der „ <i>Figure S7: Achievement of 30% and 50% NRS reduction throughout series.</i> “ aus (Gerken et al., 2020).

Tabellenverzeichnis

Nr.	Seite	Titel
1	43	Basischarakteristika der n=83 Patienten mit refraktären neuropathischen Schmerzen im Kopf-Hals Bereich. Deutsche Übersetzung der „Table 1: Basic characteristics for N = 83 patients included with refractory neuropathic pain syndromes in the head-neck area.“ aus (Gerken et al., 2020).
2	50	Logistische Regressionsanalysen. Deutsche Übersetzung der „Table 2: Logistic regression analyses.“ aus (Gerken et al., 2020).
3	51	Schmerzreduktion in NRS nach Grunderkrankungen. Die absolute NRS Reduktion unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den Gruppen (p=0,276). Deutsche Übersetzung der „Table 3: Pain reduction for study subgroups. Absolute NRS reduction did not differ statistically between groups (p=0.276).“ aus (Gerken et al., 2020).

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Ausgeschrieben
AMG	Arzneimittelgesetz
ASC-12	Allodynie Score (Allodynia symptoms checklist)
BIS	Bispektralindex
CRPS	Komplex regionales Schmerzsyndrom
EEG	Elektroenzephalogramm
FPS-R	Faces Pain Scale-Revised
GLOA	Ganglionäre lokale Opiodanalgesie
HIT-6	Headache Impact Test
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
ICHD-3	Internationale Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen in der 3. Auflage
IHS	International Headache Society
IQR	Interquartilsabstand
MCID	Minimum clinically important differences
MRT	Magnetresonanztomographie
NaCl	Natriumchlorid
N.	Nervus
Nn.	Nervi
NGF	Nerve Growth Factor
NRS	Numerische Rating Skala
OR	Odds Ratio
PGIC	Patient global impression of change
SD	Standardabweichung
SF-36	Short Form Gesundheitsfragebogen
SPG	Sphenopalatine ganglion
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
tDCS	Transkranielle Gleichstromstimulation
V1	N. ophthalmicus

V2	N. maxillaris
V3	N. mandibularis
VAS	Visuelle Analogskala
VRS	Verbal Rating Scale
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Abstract (Deutsch)

Zielsetzung

In aktuellen Empfehlungen werden regionalanästhesiologische, interventionelle Verfahren kontrovers als Behandlung für refraktäre Schmerzsyndrome diskutiert. Trotz schwacher Empfehlungen und uneindeutiger Evidenzlage werden Infiltrationsserien vielfach bei Patienten angewandt, die nicht auf eine Standardtherapie ansprechen. Das Ziel dieser Studie ist es, die Wirksamkeit von Infiltrationsserien mit Techniken wie der Blockade des Ganglion pterygopalatinum und der lokalen ganglionären Opioidanalgesie (GLOA) für die Behandlung von neuropathischen Schmerzen im Kopf-Hals Bereich in einer ausgewählten Patientenkohorte zu untersuchen.

Methoden

In diese retrospektive klinische Studie wurden Patienten eingeschlossen, die sich zwischen Januar 2009 und Juni 2016 in der Schmerzambulanz des Charité Virchow Klinikums vorstellten. Dafür wurde in dem Zeitraum für alle Patientenkontakte geprüft, ob eine Infiltrationsserie durchgeführt wurde. Aus 4960 Patientenkontakten konnten insgesamt 83 Patienten mit therapierefraktären neuropathischen Schmerzsyndromen identifiziert werden, die mindestens zwei aufeinanderfolgende Behandlungen mit einer lokalen Infiltrationstechnik erhielten. Aus der klinischen Dokumentation wurden die Numerische Rating Skala (NRS) vor, während und nach der Infiltrationsserie, Komorbiditäten und eine psychologische Beurteilung erfasst und analysiert.

Ergebnisse

Die 83 eingeschlossenen Patienten erhielten jeweils zwischen zwei und zwölf Infiltrationen, wobei bei über der Hälfte der Patienten mindestens acht Infiltrationen durchgeführt wurden. Der maximale NRS Score vor der Infiltrationsserie war im Median 9 (IQR 8-10). Während der Infiltrationsserie wurde der NRS Score im Durchschnitt um 3,2 Punkte (SD $\pm 3,3$, $p < 0,001$) reduziert, was einer Reduktion der Schmerzintensität um 41,0 % (SD $\pm 40,4\%$) entspricht. Im Verlauf der Infiltrationsserie wurde eine Schmerzreduktion um mindestens 30% bei 54,2% der Patienten und eine Schmerzreduktion von mindestens 50% in 44,6% der Fälle erreicht. Bei 6% der Patienten wurde ein Anstieg der Schmerzintensität festgestellt. Eine initiale Verbesserung der

Schmerzintensität war stark mit einer Gesamtverbesserung der Schmerzintensität im Verlauf der Serie assoziiert.

Schlussfolgerung

Diese Studie weist auf einen positiven Effekt von lokalen Infiltrationsserien als Behandlungsoption für refraktäre neuropathische Schmerzsyndrome im Rahmen eines multimodalen Ansatzes hin. Das retrospektive Studiendesign lässt jedoch keine kausale Interpretation der Daten zu. Außerdem konnten nicht alle Faktoren, die die Schmerzwahrnehmung beeinflussen, in dieser Studie kontrolliert werden. Vor dem Hintergrund der bislang eingeschränkten Datenlage scheinen die statistisch signifikanten Effekte jedoch klinisch relevant und verdeutlichen, dass weitergehende randomisiert-kontrollierte Studien in diesem Bereich notwendig sind.

Abstract (Englisch)

Objective

Infiltration techniques as specific treatment for refractory pain syndromes are controversially discussed in current recommendations. Albeit inconclusive evidence of effectiveness, local infiltration series are used as a therapeutic option in patients refractory to standard treatment. This study aims to investigate the effectiveness of infiltration series in a selected patient group with neuropathic pain in the head and neck area. Analysed techniques include sphenopalatine ganglion (SPG) block and ganglionic local opioid analgesia (GLOA).

Methods

Altogether, 4960 cases presenting to the Charité Virchow Klinikum's outpatient pain clinic between January 2009 and June 2016 were screened in this retrospective clinical study. A total of 83 patients receiving local infiltration series defined as a minimum of two consecutive infiltrations due to neuropathic pain syndromes, were included. Comorbidities, psychological assessment and numeric rating scale (NRS) scores before, during, and after infiltration series were extracted from clinical data files and analysed.

Results

The 83 included patients received between two and twelve infiltrations with more than half of included patients receiving at least eight infiltrations. The maximum NRS values before the onset of infiltration series were at median 9 (IQR 8–10). During the infiltration series, maximum NRS values were reduced by 3.2 ± 3.3 points (Mean \pm SD, $p < 0.001$) corresponding to a relative pain reduction of $41.0 \pm 40.4\%$ (Mean \pm SD). During the course of infiltration series, a response defined as mean pain reduction of at least 30% was achieved in 54.2% of patients and a response of at least 50% NRS reduction in 44.6% of patients. Six percent of patients reported increased pain intensity. We detected a strong association between initial improvement after the first infiltration with overall improvement throughout the series.

Conclusion

Results of this study suggest a beneficial effect of local infiltration series as a treatment option for refractory neuropathic pain syndromes embedded in a multimodal approach.

However, findings of this study were constrained by the inherent limitations of a retrospective study. The design does not allow a causal interpretation of the data. Furthermore, not all factors contributing to pain perception could be controlled. Nevertheless, effects are both significant and clinically relevant, especially against the background of very limited data regarding infiltration techniques as specific treatment for refractory pain syndromes. Thus, results emphasize the need for more randomized controlled trials.

1 Einleitung

1.1 Chronischer Schmerz

Die Therapie von chronischen Schmerzen stellt eine große medizinische Herausforderung dar und die Prävalenz von solchen chronischen Schmerzen ist in der Allgemeinbevölkerung mit ca. 20% sehr hoch (Breivik et al., 2006; Häuser et al., 2014). Insbesondere Schmerzen im Kopf-Hals Bereich werden als große Einschränkung für Patienten erlebt (Weiss et al., 2017). Schmerzen mit neuropathischer Komponente liegen bei bis zu 10% der Bevölkerung vor (van Hecke et al., 2014). Da insbesondere bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen konservative Ansätze häufig unzureichende Schmerzlinderung erbringen, werden in Empfehlungen zur Therapie auch interventionelle Verfahren diskutiert (Dworkin et al., 2013). Diese finden in der klinischen Praxis breite Anwendung bei Schmerztherapeuten (Tafelski et al., 2015).

1.2 Regionalanästhesiologische Verfahren

Historischer Hintergrund der Regionalanästhesie

Mit der Isolierung des von ihm benannten Alkaloids Erythroxyton aus Cocablättern durch Gaedcke 1855 und der Derivatisierung des Kokains in Reinform durch Niemann im Jahre 1860 wurde die pharmakologische Grundlage für die Entwicklung der Regional- und Lokalanästhesie gelegt (Gaedcke, 1855; Niemann, 1860). Die erste Vorstellung einer klinischen Anwendung der Lokalanästhesie mit Kokain – in diesem Falle zur Betäubung bei schmerzhaften Augenerkrankungen und für Operationen am Auge – erfolgte durch Karl Koller im Jahre 1884 (Koller, 1884). Infolge dieses bahnbrechenden Vortrags auf dem augenärztlichen Kongress in Heidelberg wurden zahlreiche weitere klinische Anwendungen durchgeführt. So beschrieb beispielsweise 1885 James Leonard Corning das erste experimentelle neuroaxiale Verfahren am Hund und am Menschen (Corning, 1885). Neben der Weiterentwicklung der Techniken der Lokal- und Regionalanästhesie wurden auch die Lokalanästhetika fortentwickelt. Mit dem Lidocain wurde 1948 das erste Lokalanästhetikum entdeckt, das nicht in die Gruppe der Aminoester fällt (Löfgren, 1948). Mit ihm wurde die zweite Gruppe der Lokalanästhetika eingeführt – die Aminoamide. Die meisten heutzutage angewandten Lokalanästhetika – wie auch das in dieser Studie

angewandte Bupivacain – gehören dieser Gruppe an. Einer der Hauptvorteile der Aminoamide besteht darin, dass bei deren Abbau keine para-Aminobenzoesäure entsteht, was das allergische Potential deutlich reduziert (Larsen, 2018). Die Anwendung des Bupivacains ist mit dessen einzigartigen pharmakologischen Eigenschaften begründet. So zeichnet es sich durch eine hohe Eiweißbindung von 95%, einer hohen Lipidlöslichkeit, einer hohen anästhesiologischen Potenz und einer langen Wirkdauer von 240-480 Minuten aus (Leffler & Schulz-Stübner, 2019).

Regionalanästhesiologische Verfahren in der Schmerztherapie

Die Anwendung von regionalanästhesiologischen Verfahren erfolgte bereits historisch nicht nur im Rahmen von Operationen und der postoperativen Akutschmerztherapie, sondern auch in der chronischen Schmerzbehandlung. Zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurden erste Experimente mit Nervenblockaden durchgeführt (Meldrum, 2003). So berichtete beispielsweise Schlösser 1907 von einer fünfjährigen Erfahrung in der Neuralgiebehandlung mit Alkoholeinspritzungen bei 209 Patienten (Schlösser, 1907). Es wird angenommen, dass die therapeutische Nutzung einer Anästhesie mittels Lokalanästhetika statt einer Neurolyse durch Alkohol durch Leriche und Livingston eingeführt wurde (Meldrum, 2003). Leriche gehört auch zu den Ersten, die Mithilfe von Grenzstrangblockaden Dauerschmerz durch Störungen des Sympathikus zu behandeln versuchten (Witte, 2011).

Zur Schmerztherapie werden Blockaden an Plexus, Ganglien und peripheren Nerven von Schmerztherapeuten aufgrund zahlreicher Indikationen genutzt (Tafelski et al., 2015). Diese Blockaden finden unter anderem bei der Behandlung von chronisch neuropathischen Schmerzen Anwendung (Dworkin et al., 2013).

1.3 Nervenblockaden im Kopf-Hals Bereich

Im Kopf-Hals Bereich werden Blockaden des Ganglion pterygopalatinum, die Ganglionäre lokale Opioidanalgesie (GLOA), Blockaden des Ganglion stellatum sowie Blockaden der peripheren Nerven wie den Nn. occipitales major et minor und den Trigeminasästen zur Behandlung von chronisch-neuropathischen Schmerzen eingesetzt (Böttger & Diehlmann, 2011; Dosch, 2009).

Blockade des Ganglion pterygopalatinum

Es gibt unterschiedliche Techniken, um eine Blockade am Ganglion pterygopalatinum durchzuführen. Diese reichen von oberflächlichen bis hin zu sehr invasiven Verfahren (Piagkou et al., 2012). In der internationalen Literatur wird hauptsächlich eine nicht-invasive Technik über eine transnasale Applikation mit in Lokalanästhetika getränkten Wattestäbchen genutzt (Klein et al., 2001). Diese Technik wurde 1908 von Sluder erstbeschrieben, der eine Blockade des Ganglions mit Kokain durchführte (Sluder, 1908). In einer Weiterentwicklung der Technik favorisierte Ruskin den transoralen Ansatz für die Infiltration mit Kokain (Ruskin, 1925, 1935). Devoghel beschrieb in seiner Arbeit von 1981 den palatinalen, orbitalen, infrazygomatischen und suprazygomatischen Zugangsweg zum Ganglion pterygopalatinum. Aufgrund einer Risiko-Nutzen Abwägung der verschiedenen Ansätze sprach er sich für den suprazygomatischen Zugangsweg aus. In seiner prospektiven, nicht randomisiert-kontrollierten Studie mit 120 Patienten mit Clusterkopfschmerz verwendete er diesen Ansatz für die Applikation von Alkohol an das Ganglion (Devoghel, 1981).

In der Literatur wird die Technik hauptsächlich im Kontext von trigeminoautonomen Schmerzsyndromen genannt (Devoghel, 1981; Mojica et al., 2017; Robbins et al., 2016). Anwendungen in anderen Schmerzsyndromen wie der Trigeminusneuralgie, dem anhaltenden idiopathischen Gesichtsschmerz, dem Status migränosus und dem Postpunktionkopfschmerz wurden auch beschrieben (Cohen et al., 2009; Mehta et al., 2018; Piagkou et al., 2012; Vorenkamp, 2012).

Eine relativ neue Entwicklung stellt die Nutzung der Blockade des Ganglion pterygopalatinum in der perioperativen Schmerztherapie dar, beispielsweise bei der endoskopischen Sinuschirurgie in der HNO. In einer Metaanalyse mit 8 Studien und 441 Patienten konnte eine signifikante Verbesserung im postoperativen Schmerz festgestellt werden (D. H. Kim et al., 2018). Eine aktuelle randomisiert-kontrollierte Studie zur Anwendung von Blockaden des Ganglion pterygopalatinum bei Postpunktionkopfschmerz konnte jedoch keinen überlegenen Effekt einer Anwendung von Lokalanästhetika gegenüber Kochsalz feststellen (Jespersen et al., 2020).

Die angewandte Technik zur Blockade des Ganglion pterygopalatinum erscheint sicher und gut verträglich (Peterson et al., 1995; Piagkou et al., 2012).

Ganglionäre lokale Opioidanalgesie (GLOA)

Die Ganglionäre lokale Opioidanalgesie (GLOA) wurde 1981 durch Mays *et al.* entwickelt, auch wenn der Name für diese Technik erst später durch Maier eingeführt wurde (Maier, 1996; Mays et al., 1981). Der Begriff wird fast ausschließlich von deutschsprachigen Autoren verwendet und es wird damit die Infiltration mit Opioiden von unterschiedlichen Ganglien wie dem Ganglion cervicale superius, dem Ganglion stellatum und dem Ganglion pterygopalatinum gemeint (Fine & Ashburn, 1988; Sabatowski et al., 2001; Wassef, 1997). In dieser Arbeit nutzen wir, wenn nicht anders angegeben, die Definition der GLOA als Infiltration des Ganglion cervicale superius, welche durch Knolle und Kress aufgestellt wurde (Knolle & Kress, 2006). Eine retrospektive Studie zur Wirksamkeit einer GLOA am Ganglion cervicale superius mit 74 Patienten mit Trigeminusneuralgie, postherpetischer Trigeminusneuralgie und anhaltendem idiopathischen Gesichtsschmerz konnte eine Schmerzlinderung unter der Therapie zeigen (Elsner et al., 2006). Eine kurz darauf erschienene Studie stellt die Wirksamkeit der GLOA jedoch in Frage: Goebel *et al.* führten eine randomisierte doppelblinde Cross-Over Studie mit 28 eingeschlossenen Patienten durch, von denen jedoch nur 18 Patienten nach korrektem Studienprotokoll behandelt wurden. Diese Patienten stellten sich aufgrund diverser Schmerzsyndrome der oberen Körperhälfte in zwei Schmerzzambulanzen von Lehrkrankenhäusern in Oxford vor. In der zweiarmigen Studie wurde bei der einen Gruppe zunächst eine einzelne GLOA am Ganglion cervicale superius mit Buprenorphin sowie eine einzelne intramuskuläre NaCl Applikation durchgeführt, während die andere Gruppe eine einzelne Schein-GLOA mit NaCl und eine einzelne intramuskuläre Buprenorphinapplikation erhielt. Nach einer Nachbeobachtungsphase von sechs Tagen fand das Cross-Over in den anderen Studienarm statt. In dieser Studie konnte kein Unterschied in der relativen Schmerzintensität zwischen den beiden Studienarmen gefunden werden (Gruppenmedian der 6 Tage nach Injektion 104% GLOA, 103% Schein-GLOA). Die fehlende Wirkung der GLOA im Verumarm könnte z.T. an einer Unterpowerung liegen, da in der Power-Analyse eine mindestens 50% Schmerzreduktion im Verumarm antizipiert hat, was einem sehr ausgeprägten Effekt entspräche. Des Weiteren wurden Patienten mit pathophysiologisch sehr unterschiedlichen Erkrankungen eingeschlossen, was die Ergebnisse weiter relativiert (Goebel et al., 2008).

Die Behandlung mit der GLOA scheint bei korrekter Durchführung grundsätzlich sicher zu sein. So konnten sowohl Goebel *et al.* als auch Elsner *et al.* keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in ihren Studien zur Anwendung der GLOA beobachten (Elsner *et al.*, 2006; Goebel *et al.*, 2008). Es liegt jedoch ein Fallbericht zu einer Patientin vor, die nach GLOA des Ganglion cervicale superius zur Therapie einer atypischen Trigeminusneuralgie einen extensiven Abszess an dem craniocervicalen Gelenk entwickelte, der einen längeren stationären Aufenthalt nach sich zog, jedoch keine bleibenden Schäden hinterließ (Sproll *et al.*, 2018).

Die Anwendung der GLOA in der Schmerztherapie ist somit sowohl hinsichtlich der Wirkung als auch der Sicherheit weiterhin Bestandteil der Diskussion.

Blockade des Ganglion stellatum

Techniken zur Blockade des Ganglion stellatum wurden von Leriche und Fontaine eingeführt und von Herget weiterentwickelt (Herget, 1943; Leriche & Fontaine, 1934). Die Blockade des Ganglion stellatum wird hauptsächlich für die Therapie des Komplex regionalen Schmerzsyndroms (CRPS) an den oberen Extremitäten eingesetzt (Gunduz & Kenis-Coskun, 2017). Es liegen jedoch auch Daten aus einer randomisiert-kontrollierten Doppelblindstudie vor, in der Stellatumblockaden bei akutem Herpes Zoster die Inzidenz von post-herpetischer Neuralgie senkten (Makharita *et al.*, 2012). Auch liegen mehrere Case-Reports zur Behandlung mit postherpetischer Trigeminusneuralgie vor, bei denen es zu einer Abnahme der Schmerzen kam (Olson & Ivy, 1981; Sinofsky *et al.*, 2016).

Periphere Nervenblockaden

In verschiedenen Studien wurden Blockaden der peripheren Nerven für die Behandlung von Schmerzen im Kopf-Hals Bereich genutzt: so können diese bei primären Kopfschmerzen (Migräne, Clusterkopfschmerz, Münzkopfschmerz), sekundären Kopfschmerzen (zervikogener Kopfschmerz, Kopfschmerzen nach Kraniotomie) und kranialen Neuralgien (Trigeminusneuropathien, Glossopharyngeusneuralgie, Okzipitalisneuralgie) eingesetzt werden (Dach *et al.*, 2015).

1.4 Blockadeserien

Viele Schmerztherapeuten nutzen bei der Anwendung von interventionellen, regionalanästhesiologischen Verfahren Infiltrationsserien statt Einzelinfiltrationen (Tafelski et al., 2015). Erste Berichte über wiederholte Injektionen gehen auf William Livingston zurück, der zu Beginn des 20. Jahrhunderts bis zu acht Injektionen mit Procain über einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren durchführte (Meldrum, 2003). Die Idee hinter der Anwendung von Infiltrationsserien ist es, den Teufelskreis des Schmerzes durch Modulation von autonomen Regelkreisen zu durchbrechen (Candido et al., 2013). Die Anzahl der Infiltrationen ist historisch gewachsen und es gibt bis heute keine evidenzbasierten Empfehlungen für die Anzahl und Frequenz von Infiltrationen in Blockadeserien (Novak & Nemeth, 2008; Staal et al., 2009). Wiederholungen von 3, 6 oder 10 Infiltrationen sind weit verbreitet. In Studienprotokollen werden bis zu 12 Wiederholungen angewandt; eine aktuelle retrospektive Studie zeigt, dass Serien mit über 16 Infiltrationen genutzt werden (Aleanakian et al., 2020; R. Cady et al., 2015).

Manche Patienten erscheinen nach einer einzelnen Blockade oder Blockadeserie schmerzfrei, während andere nach einer Akutphase intermittierend einzelne Blockaden oder wiederholte Blockadeserien benötigen, um schmerzzufrieden zu sein (Manahan et al., 1996; Peterson et al., 1995).

In einer fMRT Studie zur funktionalen Aktivität des Gehirns im Ruhezustand im Verlauf einer Blockadeserie mit zwölf Infiltrationen am Ganglion pterygopalatinum zur Therapie von chronischer Migräne, zeigten sich dreißig Minuten nach der ersten Blockade bereits erste Veränderungen der funktionellen Konnektivität zwischen schmerzrelevanten Arealen auf, jedoch waren die meisten Änderungen erst nach Abschluss der Serie festzustellen (Krebs et al., 2018). Auch die gesunkene Inzidenz der postherpetischen Neuralgie nach Behandlung mit wiederholten Blockaden während eines akuten Herpes Zoster, jedoch nicht nach Einzelblockaden, unterstützt die Anwendung von Blockadeserien (H. J. Kim et al., 2017).

Es liegen somit verschiedene Hinweise darauf vor, dass eine Anwendung von wiederholten Nervenblockaden im Sinne einer Blockadeserie einzelnen Blockaden überlegen ist. Gegen eine Blockadeserie spricht der erhöhte Aufwand sowie die bei jeder Anwendung möglichen Komplikationen (Tafelski et al., 2015).

1.5 Chronische Schmerzsyndrome im Kopf-Hals Bereich

Nach der Internationalen Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen in der 3. Auflage – ICHD-3 – werden diese in die drei Gruppen I primäre Kopfschmerzen, II sekundäre Kopfschmerzen und III Neuropathien und Gesichtsschmerzen eingeteilt („Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition“, 2018). Die drei Krankheitsbilder, von denen in dieser Studie die meisten Patienten betroffen sind, nämlich die Trigeminusneuralgie, die postherpetische Trigeminusneuralgie und der anhaltende idiopathische Gesichtsschmerz, fallen in die Gruppe III „Neuropathien und Gesichtsschmerzen“.

Trigeminusneuralgie

Die Trigeminusneuralgie ist ein wiederkehrender einseitiger Gesichtsschmerz, welcher durch stromstoßartige kurze Schmerzattacken gekennzeichnet ist. Diese Symptomatik ist auf das Versorgungsgebiet von einzelnen oder mehreren Ästen des N. trigeminus beschränkt. Der Schmerz wird normalerweise durch harmlose Reize getriggert. Er kann sich primär oder aufgrund einer anderen diagnostizierten Störung entwickeln. Darüber hinaus kann zusätzlich ein Dauerschmerz von mittelstarker Intensität in den Versorgungsbereichen der betroffenen Nerven auftreten („Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition“, 2018). Die medikamentöse Erstlinientherapie der Trigeminusneuralgie wird mit Carbamazepin und Oxcarbazepin durchgeführt. Eine Behandlung mit Lamotrigen, Gabapentin, Botulinumtoxin A, Pregabalin, Baclofen und Phenytoin kann als weitere Therapie erwogen werden. Als chirurgische Erstlinientherapie der klassischen Trigeminusneuralgie wird die mikrovaskuläre Dekompression angewandt. Wenn in der MRT-Bildgebung kein mikrovaskulärer Konflikt gezeigt wird, können neuroablative Verfahren angewandt werden (Bendtsen et al., 2019). Lokale Verfahren wie Neurektomien, Alkoholinjektionen oder die Induktion von Radiofrequenzläsionen oder Cryoläsionen werden bislang nicht durch Studienergebnisse unterstützt (Cruccu et al., 2020). In einem Review zur Nutzung von Blockaden des Ganglion pterygopalatinum konnten vier Studien identifiziert werden, die diese Technik

für die Behandlung der Trigeminusneuralgie nutzen (Ho et al., 2017). Diese vier Studien sollen hier genauer erläutert werden.

In einer randomisierten doppelblinden Cross-Over Studie mit 25 Patienten mit Trigeminusneuralgie des zweiten trigeminalen Astes erhielten die Patienten entweder eine nasale Applikation von Kochsalz oder von 8% Lidocain Spray. Durch die Diffusion sollte somit eine Blockade des Ganglion pterygopalatinum erfolgen. Es kam kurzfristig im Verumast zu einer signifikanten Reduktion der Schmerzscores gemessen auf einer 10cm VAS (Baseline: 8,0 (\pm 2,0) cm, 15 min postspray: 1,5 (\pm 1,9) cm, Mittelwert (SD); $p < 0,01$), jedoch nicht in der Placebogruppe (7,9 (\pm 2,0) cm, 7,6 (\pm 2,0) cm). Ebenso wurde eine statistisch signifikante subjektive Besserung der Schmerzen erreicht: Im Verum-Ast kam es bei 23 Patienten zu einer Verbesserung der Schmerzen, ein Patient berichtete von keinerlei Änderungen und ein weiterer Patient von nur temporären Verbesserungen, während im Placebo-Ast 21 Patienten von keinerlei Änderungen, drei Patienten von temporären Verbesserungen und ein Patient von Verbesserungen der Schmerzen berichtete ($p < 0,01$). Die Effekte hielten jedoch im Median nur für 4,3h an (Range 0,5-24h) (Kanai et al., 2006). Somit scheint die Blockade des Ganglion pterygopalatinum zur Therapie der Trigeminusneuralgie wirksam zu sein, die unmittelbaren Effekte dieser Blockadetechnik jedoch nur kurzfristig zu bestehen.

Peterson *et al.* berichten von zwei Patientenfällen, die die Nutzung der transnasalen Blockade des Ganglion pterygopalatinum mit in 4% Lidocain getränkten Wattestäbchen zur Therapie der Trigeminusneuralgie unterstützen. Bei einem Patienten kam es nach einmaliger Gabe zu einer Remission der Schmerzen. Bei einer anderen Patientin war eine zweiwöchige repetitive Therapie notwendig, um eine Abnahme der Schmerzsymptomatik zu erreichen (Peterson et al., 1995).

In einem Case Report von Manahan *et al.* wurde von einer Patientin mit Trigeminusneuralgie berichtet, die für eine therapierefraktäre Trigeminusneuralgie die Therapie mit einer Serie von zehn Blockaden des Ganglion pterygopalatinum mittels mit 0,5% Bupivacain getränkten Wattestäbchen erhielt. Nach der sechsten bis siebten Blockade war die Patientin schmerzfrei und blieb dies bis zum Ende des Follow-Up Zeitraums 30 Monate nach Ende der Blockadeserie (Manahan et al., 1996)

Candido *et al.* berichten über die Nutzung eines Platzierungsgeräts für die Blockade des Ganglion pterygopalatinum. Dabei wurden drei Patientinnen mit unterschiedlichen Erkrankungen behandelt: eine 43-jährige Patientin mit Trigeminusneuralgie, eine 18-jährige Patientin mit therapierefraktärer Migräne und eine 15-jährige Patientin mit post-herpetischer Trigeminusneuralgie. Bei der Patientin mit der Trigeminusneuralgie kam es unmittelbar nach der einmaligen Behandlung zu einer Reduktion des NRS von 8/10 auf 1/10, welche für eine Woche anhielt und im Verlauf des 28-tägigen Follow-Up wieder auf ein NRS von 4/10 anstieg (Candido et al., 2013).

Zunächst lagen vielversprechende Daten zur Nutzung der GLOA mit Buprenorphin am Ganglion cervicale superius oder am Ganglion pterygopalatinum in einer retrospektiven Studie mit 32 Patienten von Spacek *et al.* vor, die eine signifikante Reduktion der Schmerzintensität auf einer 11-Punkte VAS feststellen konnten (Spacek et al., 1997). Diese Ergebnisse wurden jedoch fünf Jahre später in einer Folgestudie der gleichen Arbeitsgruppe in Frage gestellt, die eine prospektive randomisiert-kontrollierte Cross-over-Studie mit 19 Patienten über fünf Tage mit einer Verum-GLOA mit Buprenorphin oder eine Placebo-GLOA mit NaCl am Ganglion cervicale superius durchführten und keinen Unterschied zwischen den Studienarmen feststellen konnten (Spacek et al., 2002).

Eine retrospektive Fallserie mit neun Patienten mit refraktärer Trigeminusneuralgie unterstützt die Anwendung von peripheren Nervenblockaden in der Therapie der Trigeminusneuralgie. Nach der lokalanästhesiologischen Blockade der peripheren Nervenwurzeln von V1, V2 oder V3 - je nach Lokalisation der Beschwerden - kam es bei allen Patienten zu einer mindestens 50% Abnahme der Schmerzintensität. Von diesen neun Patienten waren 6 langfristig in einem Zeitraum von 1-8 Monaten schmerzfrei (Perloff & Chung, 2018).

Somit basiert die Anwendung von regionalanästhesiologischen, interventionellen Verfahren zur Behandlung der Trigeminusneuralgie auf Fallberichten, retrospektiven Analysen und einzelnen prospektiven Studien mit geringer Fallzahl. Die in dieser Studie untersuchten Therapieverfahren haben aus diesem Grund bislang keinen Eingang in die Leitlinien der Therapie der Trigeminusneuralgie gefunden (Bendtsen et al., 2019; Diener et al., 2012).

Postherpetische Trigeminalneuralgie

Bei der postherpetischen Trigeminalneuralgie handelt es sich um einen anhaltenden oder mindestens drei Monate lang auftretenden einseitigen Gesichtsschmerz. Dieser tritt im Versorgungsgebiet eines oder mehrerer Äste des N. trigeminus auf. Es kommt dabei zu unterschiedlichen sensiblen Veränderungen. Ursache dieser Erkrankung ist ein vorangegangener Herpes zoster („Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition“, 2018).

Während beim akuten Herpes Zoster ein nozizeptiver Schmerz im Vordergrund steht, liegt bei der postherpetischen Neuralgie ein neuropathischer Schmerz vor. In einer aktuellen Leitlinie wurde der fließende Übergang zwischen diesen beiden Stadien in der Therapieempfehlung berücksichtigt. So wird zunächst eine auf dem WHO Stufenschema basierte Therapie des nozizeptiven Schmerzes in der Akutphase empfohlen. Darüber hinaus sollte frühzeitig eine Therapie des neuropathischen Schmerzes mit Antiepileptika wie Pregabalin oder Gabapentin erfolgen. Falls dies keine ausreichende Wirkung zeigt, sollen zusätzlich trizyklische Antidepressiva zum Einsatz kommen. Des Weiteren bestehen mit Capsaicin- und Lidocainpflaster lokalthérapeutische Behandlungsmöglichkeiten. Wenn drei Monate nach Abheilen der Zostereffloreszenzen die neuropathischen Schmerzen fortbestehen, handelt es sich per definitionem um eine postzoster bzw. postherpetische Neuralgie. Hier wird zusätzlich in der Leitlinie zusätzlich auf die Möglichkeit von Nervenblockaden als Therapieoption hingewiesen (Gross et al., 2020). Dabei wird sich auf eine aktuelle Metaanalyse mit neun eingeschlossenen Studien bezogen. In dieser konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz von postherpetischer Neuralgie nach 3, 6 und 12 Monaten bei Patienten nach Behandlung mit Nervenblockaden mit Lokalanästhetika und/oder Steroiden signifikant gesenkt wurde. Des Weiteren wurde in Subgruppenanalysen gezeigt, dass auf der einen Seite vor allem epidurale und paravertebrale Blockadetechniken sowie auf der anderen Seite wiederholte und nicht einzelne Blockaden eine Senkung der Inzidenz der postherpetischen Neuralgie bewirken (H. J. Kim et al., 2017).

In einer randomisiert-kontrollierten doppelblinden Studie mit 64 Patienten mit akutem Herpes Zoster wurde eine kurze Blockadeserie mit zwei Blockaden des Ganglion stellatum mit 6ml 0,125% Bupivacain und 8mg Dexamethason gegen NaCl-Injektionen mit dem gleichen Volumen getestet. Innerhalb des sechsmonatigen Follow-Ups kam es in der Verumgruppe zu einer geringeren Inzidenz einer postherpetischen Neuralgie (Verum 0/31 (0%), Placebo 4/30 (13,3%), $p=0,035$). Des Weiteren zeigte sich die durchschnittliche Schmerzintensität auf einer 10-Punkte VAS Skala nach der ersten Woche in der Verumgruppe statistisch signifikant geringer als in der Placebogruppe (Verum $2,9 \pm 0,6$, Placebo $4,7 \pm 1,1$; $p<0,001$). Auch wenn die berichteten VAS-Werte im Verlauf des Follow-Up in beiden Gruppen deutlich abnahmen, blieb ein statistisch signifikanter Unterschied bestehen (Verum $0,0 \pm 0$; Placebo $0,4 \pm 1,1$; $p=0,042$) (Makharita et al., 2012). Somit scheint die Therapie mittels Blockade des Ganglion stellatum positive Effekte auf das Vermeiden einer postherpetischen Neuralgie zu haben.

Ein Case Report berichtet von einer Behandlung einer 58-jährigen Patientin mit postherpetischer Trigeminalneuralgie des V1-Astes mit Photophobie. Sie erhielt eine einmalige fluoroskopiegesteuerte Blockade des Ganglion stellatum mit 7ml 0,5% Ropivacain. Darunter persistierte die Photophobie und die damit assoziierten Schmerzen nahmen von VAS 8/10 auf VAS 0/10 ab. Diese Effekte waren noch im Follow-Up nach sechs Monaten vorhanden (Sinofsky et al., 2016).

Eine Fallserie mit 27 Patienten mit postherpetischer Trigeminalneuralgie beschreibt die erfolgreiche Behandlung mittels Blockade des Ganglion stellatum (Olson & Ivy, 1981). Es liegen zwei Case-Reports zu Patientinnen vor, die aufgrund eines schmerzhaften akuten Herpes Zoster eine einmalige Blockade mehrerer Nerven im Kopf-Hals Bereich erhielten. Bei beiden Patientinnen wurde eine Kombination der Blockade des N. occipitalis major und der C3 Wurzel angewandt, während eine Patientin zusätzliche eine Blockade der C4 Wurzel erhielt. Bei Beiden sistierte der Schmerz sofort. Dies hielt bis zum Ende des Follow-Up Zeitraums nach einem Jahr an (Hardy, 2005).

Während somit recht gute Evidenz zur Anwendung von regionalanästhesiologischen, interventionellen Verfahren beim akuten Herpes Zoster zur Vermeidung einer postherpetischen Trigeminalneuralgie vorliegt, basiert die Anwendung zur Therapie der postherpetischen Trigeminalneuralgie hauptsächlich auf Fallberichten und -serien.

Anhaltender idiopathischer Gesichtsschmerz

Der anhaltende idiopathische Gesichtsschmerz ist ein anhaltender Gesichtsschmerz bzw. Schmerz im Bereich des Mundes, der über mehr als drei Monate für mehr als zwei Stunden täglich auftritt. Er kann sich klinisch unterschiedlich präsentieren, es fehlen jedoch immer neurologische Defizite („Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition“, 2018). Aufgrund unterschiedlicher klinischer Präsentation ist eine klare Zuordnung des anhaltenden idiopathischen Gesichtsschmerzes zu einer Ätiologie schwierig, jedoch scheint eine neuropathische Komponente vorzuliegen. So wurde beschrieben, dass zehn Prozent der Patienten mit anhaltendem idiopathischen Gesichtsschmerz neuropathische Schmerzcharakteristika zeigen (Sukenaga et al., 2019). Andere Autoren gehen sogar davon aus, dass der anhaltende idiopathische Gesichtsschmerz zu den neuropathischen Schmerzsyndromen gezählt werden sollte (Benoliel & Gaul, 2017).

In einer Fallserie wurden zwei Patientinnen mit chronischer Migräne und eine Patientin mit anhaltendem idiopathischen Gesichtsschmerz mit einer GLOA des Ganglion stellatum behandelt. Bei der Patientin mit anhaltendem idiopathischen Gesichtsschmerz wurden über 11 Wochen wöchentliche und danach 3-monatige GLOA des Ganglion stellatum durchgeführt. Im Verlauf dieser Therapie nahmen die Schmerzen gemessen im verbalen Schmerz Rating von 7-9/10 auf 3/10 ab. Des Weiteren konnte die Opioiddauertherapie um die Hälfte reduziert werden (Harris et al., 2006).

Ein anderer Case Report berichtet von der Anwendung einer sonographiegestützten Blockade des Ganglion stellatum bei einem Patienten mit anhaltendem idiopathischen Gesichtsschmerz mit möglichen Anteilen einer Trigeminusneuralgie oder einer postherpetischen Trigeminusneuralgie. Nach der Applikation von 5ml 0,25% Bupivacain und 8mg Dexamethason kam es zu einer Verminderung des Schmerzerlebens und des Allgemeinbefindens. Diese Wirkung hielt für drei Monate an, bis er sich erneut für eine Blockade vorstellte (Shanthanna, 2013).

In Leitlinien wird für die Pharmakotherapie des anhaltenden idiopathischen Gesichtsschmerzes die Behandlung mit Antidepressiva und gegebenenfalls Antikonvulsiva empfohlen. Invasive Maßnahmen wie die GLOA werden zwar

angesprochen, allerdings wird betont, dass die aktuelle Datenlage nicht ausreicht, um diese Verfahren zu empfehlen (Diener et al., 2012).

1.6 Zielsetzung

Nervenblockaden werden in der Therapie von neuropathischen Schmerzen breit in der klinischen Praxis angewandt, auch wenn die Datenlage zu deren Wirksamkeit nur sehr eingeschränkt ist (Dworkin et al., 2013; Tafelski et al., 2015). In dieser retrospektiven single-center Kohortenstudie soll die Wirksamkeit von Blockadeserien als regionalanästhesiologisches, interventionelles Therapieverfahren für chronisch-neuropathische Schmerzen im Kopf-Hals Bereich bei therapierefraktären Patienten untersucht werden. Dabei werden in der Patientenkohorte NRS Scores und Angaben zur Lebensqualität während der Therapie-Serie sowie im Follow-Up betrachtet. Da nur ein Teil der Patienten durch eine Therapie mit Blockadeserien eine ausreichende Schmerzreduktion erfährt (Tafelski et al., 2015), sollen darüber hinaus Faktoren identifiziert werden, die ein solches klinisches Ansprechen vorhersagen.

2 Methoden

2.1 Studiendesign und Patienten

Das Design dieser retrospektiven Arbeit basierte auf den Empfehlungen des STROBE Statements: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) (von Elm et al., 2007). Für die Datenerhebung wurden zunächst sämtliche Patientenkontakte von Januar 2009 bis Juni 2016 in der Schmerzambulanz des Charité Virchow Klinikums daraufhin untersucht, ob die Patienten in die Studie eingeschlossen werden können. Wenn mindestens zwei aufeinanderfolgende Behandlungen mit einer lokalen Infiltrationstechnik dokumentiert waren, wurde anhand der schriftlichen Akten geprüft, ob die Patienten eingeschlossen werden konnten. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten, bei denen eine Infiltrationsserie zur Behandlung von therapierefraktärem chronisch-neuropathischen Schmerz im Kopf-Hals Bereich (z.B. Trigeminusneuralgie, Post-herpetische Trigeminusneuralgie) geplant war. Ausschlusskriterien waren fehlende Akten, nicht ausreichende Dokumentation, andere Schmerzlokalisationen oder andere Schmerzarten (z.B. CRPS). Alle Fälle, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden in die Studie eingeschlossen. Für alle eingeschlossenen Patienten wurden deren Basischarakteristika sowie die Dokumentation der Blockadeserien aus dem deutschen Schmerzfragebogen, dem Tagesfragebogen des deutschen Schmerzfragebogens sowie dem Infiltrationsprotokoll aus der schriftlichen Akte extrahiert.

Die Infiltrationsserien wurden im Rahmen einer multimodalen Schmerztherapie als ein Therapiebestandteil durchgeführt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité genehmigt (EA4/107/16).

2.2 Beurteilung der Schmerzen und Fragebögen

Die Erhebung und Dokumentation der Schmerzanamnese und aktuellen Schmerzen der Patienten erfolgte in der Schmerzambulanz über die validierten Fragebögen der deutschen Schmerzgesellschaft. Die Abfrage des aktuellen Schmerzerlebens erfolgte durch den Tagesfragebogen des deutschen Schmerzfragebogens in der 2007 Version (Pfungsten et al., 2015). Dieser besteht aus sechs Fragen, die die Schmerzen

charakterisieren. Die erste Frage betrifft die Häufigkeit der Hauptschmerzen auf einer sechsstufigen Skala (1 Entfällt, ich bin überwiegend schmerzfrei, 2 Wenige Male pro Monat, 3 Mehrmals pro Woche, 4 Einmal täglich, 5 Mehrmals täglich, 6 Meine Schmerzen sind andauernd vorhanden). Die zweite und dritte Frage behandelt die durchschnittliche und maximale Stärke der Hauptschmerzen in der vergangenen Woche auf einer 11-Punkte Likert Skala (0-10, 0 keine Schmerzen, 10 nicht stärker vorstellbarer Schmerz). Die vierte Frage thematisiert die Erträglichkeit der Schmerzen auf einer vierstufigen Skala (1 Entfällt, ich habe keine Schmerzen, 2 Ich kann sie gut ertragen, 3 Ich kann sie gerade noch ertragen, 4 Ich kann sie schlecht ertragen). Die letzten beiden Fragen zu den Schmerzen behandeln die Beeinträchtigung durch die Schmerzen. Die fünfte Frage erfragt die Beeinträchtigung durch die Schmerzen beim Verrichten von täglichen Aktivitäten auf einer 11-Punkte Likert Skala (0-10, 0 keine Beeinträchtigung, 10 völlige Beeinträchtigung). Die sechste Frage behandelt das seelische Befinden auf einer 11-Punkte Likert Skala (0-10, 0 ausgesprochen gut, 10 äußerst schlecht). Darüber hinaus erfragt der Tagesfragebogen folgende weitere Symptome auf einer 11-Punkte Likert Skala: Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Schlafstörungen, Schwindel, Sonstiges.

Patienten, die eine regionale Infiltrationsserie in der Schmerzambulanz erhielten, füllten zu jedem Infiltrationszeitpunkt ein Infiltrationsprotokoll aus. Dieses erfragt den Schmerz auf der Numeric Rating Scale (NRS) von 0-10 jeweils in Ruhe und unter Belastung vor der Infiltration sowie eine Stunde, sechs Stunden und 24 Stunden nach der Infiltration. Darüber hinaus wurde die Belastung durch die Infiltration auf einer vierstufigen Skala (extrem, sehr, gering, sehr gering) abgefragt.

2.3 Abbildungen und Grafiken

Für die Demonstration der Anatomie wurden eigene anatomische Vektorgraphiken mit Affinity Designer 1.8.4 auf Grundlage von anatomischen Abbildungen erstellt. Für die Farbgebung wurde ein eigenes Farbschema erarbeitet. Darüber hinaus wurden Fotos von den Blockadetechniken angefertigt, um die genaue Durchführung zu verbildlichen. Sämtliche statistischen Abbildungen für die Publikation wurden in SPSS 25 erstellt. Für diese Dissertationsschrift wurden die Abbildungen mit Affinity Designer 1.8.4 als

Vektorgraphiken auf deutsch übersetzt, grafisch überarbeitet und an das Farbschema der Dissertation angepasst. Abschließend wurde geprüft, dass die Abbildungen auch für Menschen mit dichromatischer oder mit trichromatischer Anomalie erkennbar sind.

2.4. Infiltrationstechnik

In dieser Studie wurden Blockaden des Ganglion pterygopalatinum, die GLOA am Ganglion cervicale superius, Blockaden des Ganglion stellatum und Blockaden von den Trigeminaästen sowie der Nn. occipitales major et minor analysiert.

Ganglion pterygopalatinum

Das Ganglion pterygopalatinum ist ein hauptsächlich parasymphathisches Ganglion, das im Verlauf des N. petrosus major in der Tiefe der Fossa pterygopalatina am Os palatinum, posterior der mittleren Concha und des Sinus maxillaris, anterior der medialen Fläche des Processus pterygoideus und inferior des Sinus sphenoidalis und des N. maxillaris liegt. Das Ganglion ist ein komplexes neuronales Zentrum mit multiplen Verbindungen zu trigeminalen, fazialen und sympathischen Systemen. Es besteht aus somatosensorischen, sympathischen und parasymphathischen Fasern und erhält Eingänge aus dem sensorischen, motorischen und sympathischen System (Piagkou et al., 2012). Der N. petrosus major des Intermediusanteils des N. facialis ist die Radix parasymphathica aus dem N. facialis. Dieser zweigt sich am Ganglion geniculi vom Hauptstamm ab und erreicht über den Canalis pterygoideus die Fossa pterygopalatina, wo er in das Ganglion pterygopalatinum eintritt und die präganglionären Fasern auf die zweiten parasymphathischen Neurone verschaltet werden. Die Radix sympathica entstammt aus dem Plexus caroticus, welcher postganglionäre Fasern aus dem Grenzstrang des Halses führt und den N. petrosus profundus zum Ganglion abgibt. Die Radix sensoria stammt aus den Rr. ganglionares des N. maxillaris. Sowohl die Radix sympathica als auch die Radix sensoria ziehen ohne Umschaltung durch das Ganglion pterygopalatinum hindurch (Trepel, 2012).

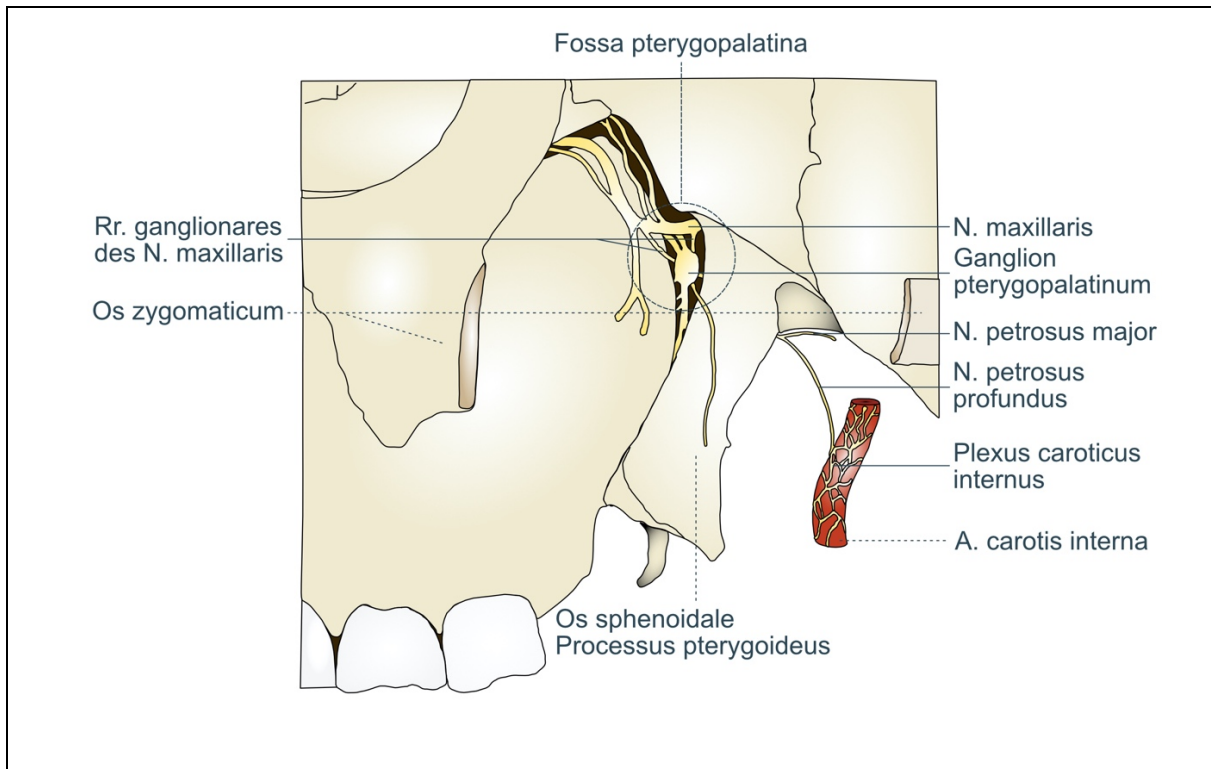


Abbildung 1: Ganglion pterygopalatinum

Vereinfachte, selbst erstellte Darstellung des Ganglion pterygopalatinum in der Fossa pterygopalatina. Zur besseren Sichtbarkeit wurde das Os zygomaticum entfernt.

Für die Infiltration des Ganglion pterygopalatinum sitzen die Patienten und drehen den Kopf hin zur kontralateralen Seite der Punktion. Die Punktion erfolgt mit einer 8cm langen 22G Nadel rechtwinklig zur Haut in der Mitte der Incisura mandibulae unmittelbar unterhalb des Jochbogens. Nach ca. 4cm – je nach individueller Anatomie der Patienten – erreicht die Nadelspitze die Lamina lateralis pterygoideus. Die Nadel wird dann ein Stück zurückgezogen und in ventrokranialer Richtung für einen weiteren Zentimeter vorgeschoben. Falls dabei ein Widerstand gespürt wird, oder die Nadel nicht weiter vorgeschoben werden kann, berührt die Nadelspitze entweder den Processus pterygoideus oder die Maxilla. Ggf. ist eine erneute Richtungsänderung notwendig. Sobald die Nadel an der Zielposition angekommen ist, werden 2-3ml Bupivacain 0,5% und 0,03mg Buprenorphin appliziert (Albrecht & Hoerster, 1988) (siehe Abbildung 2).



Abbildung 2: Blockadetechnik des Ganglion pterygopalatinum

Selbst erstellte Darstellung der infrazygomatischen Blockadetechnik des Ganglion pterygopalatinum am menschlichen Schädel. Aus (Gerken et al., 2020) Figure S1.

Der sympathische Grenzstrang mit dem Ganglion cervicale superius und dem Ganglion stellatum

Der Grenzstrang besteht aus sympathischen paravertebralen Ganglien. Entlang der zervikalen Wirbelsäule findet man drei sympathische Ganglien des Grenzstranges: das Ganglion cervicale superius, Ganglion cervicale medium und Ganglion cervicale inferius. Das oberste Thorakalganglion ist meistens mit dem Ganglion cervicale inferius zum Ganglion stellatum verschmolzen. In diesen Ganglien werden Axone der ersten sympathischen Neurone verschaltet. Von den Ganglien aus erfolgt die sympathische Innervation des Kopfes, des Halses und der Arme (Trepel, 2012).

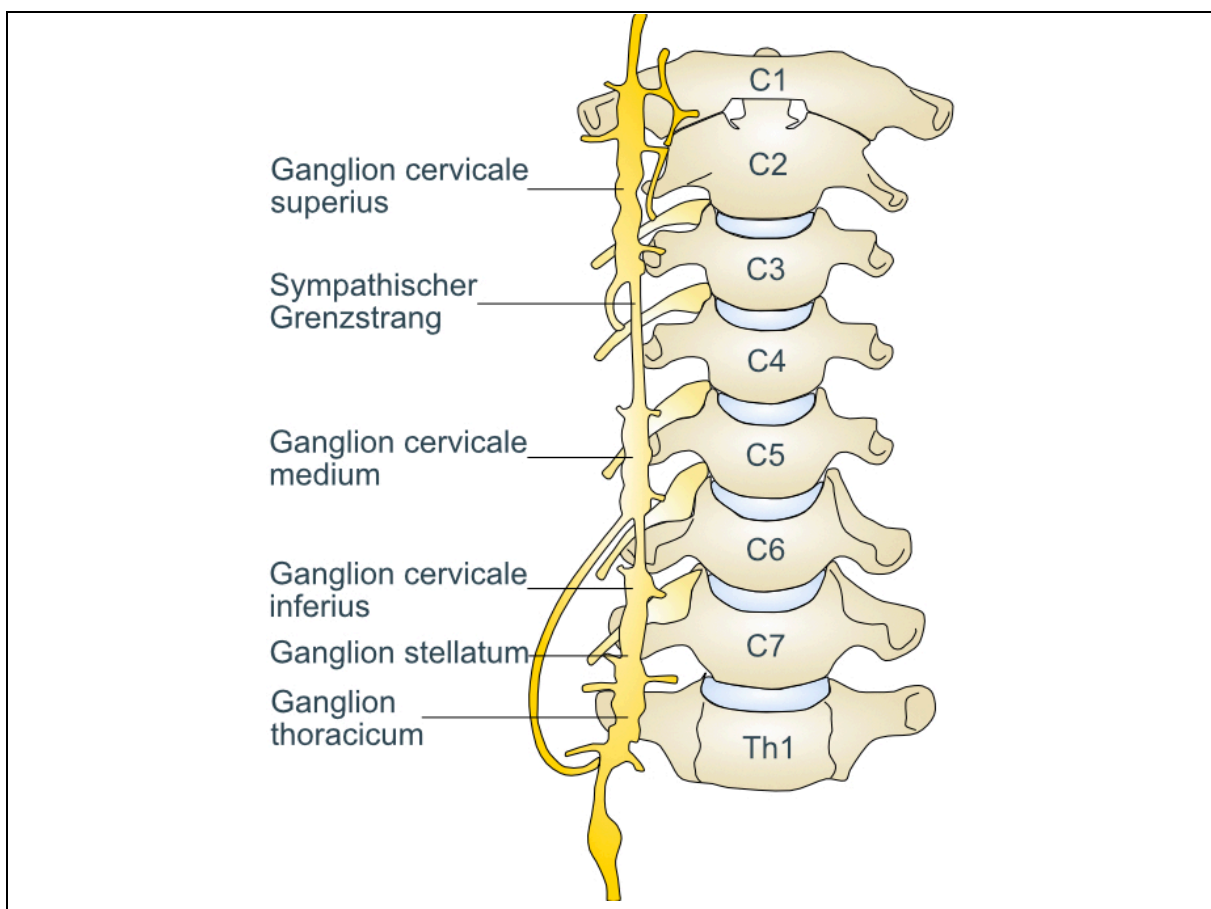


Abbildung 3: Sympathischer Grenzstrang

Vereinfachte, selbst erstellte Darstellung des paravertebralen sympathischen Grenzstranges.

GLOA

Für die GLOA sitzen die Patienten mit weit geöffnetem Mund auf einem Stuhl. Es wird vorsichtig ein Laryngoskop eingeführt, um die Zunge nach unten zu drücken. Daraufhin erfolgt die retrotonsilläre Punktion an der lateralen Pharynxwand mit einer 25G auf C2 Level bis zu einer maximalen Tiefe von 10mm. Als Distanzhalter kann eine SPROTTE® Kanüle verwendet werden. Nach negativem Aspirationstest, werden 5ml 0,5% Bupivacain und 0,03 mg Buprenorphin verabreicht (Albrecht & Hoerster, 1988) (siehe Abbildung 4).



Abbildung 4: Blockadetechnik der GLOA des Ganglion cervicale superius

Selbst erstellte Darstellung der transoralen Blockadetechnik des Ganglion cervicale superius mittels Laryngoskops und SPROTTE® Kanüle. Aus (Gerken et al., 2020) Figure S2.

Ganglion stellatum

Für die Infiltration des Ganglion stellatum nach Herget, wie von Dosch beschrieben, liegen die Patienten in Hyperextensionslage auf dem Rücken (Dosch, 2009; Herget, 1943). Die Punktion erfolgt mit einer 8cm langen Nadel rechtwinklig zur Haut. Die Einstichstelle liegt auf einem Drittel der Strecke zwischen dem Mastoid und dem Sternoclavikulargelenk, ca. 20-30mm lateral der Mittellinie am medialen Rand des M. sternocleidomastoideus. Nach ca. 60-70mm Tiefe erreicht die Nadelspitze das Tuberculum caroticum auf C6 Level. Die Nadel wird für 2mm zurückgezogen und nach negativem Aspirationstest 10ml 0,25% Bupivacain infiltriert (siehe Abbildung 5). Wenn die Position der Nadel korrekt war, entwickeln die Patienten ein ipsilaterales Horner Syndrom mit Ptosis, Myosis und Enophthalmus.

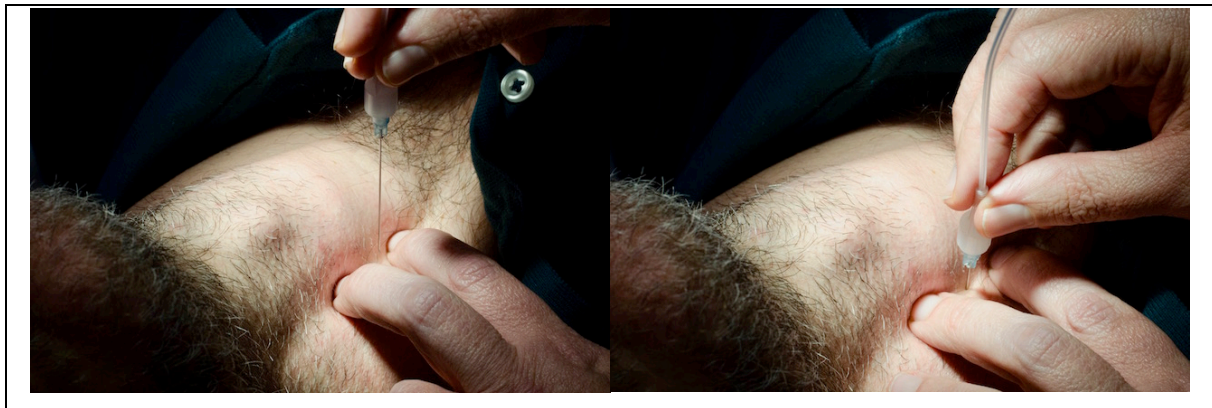


Abbildung 5: Blockadetechnik des Ganglion stellatum

Selbst erstellte Darstellung der ventralen Infiltrationstechnik des Ganglion stellatum nach Herget. Aus (Gerken et al., 2020) Figure S3.

Trigeminusnerven

Der N. trigeminus tritt an der Lateralseite des Pons aus, zieht nach ventral über die Felsenbeinpyramide und verschwindet dort unter der Dura. Im dortigen Cavum trigeminale bildet er das Ganglion trigeminale. Von dort aus gabelt sich der N. trigeminus in seine drei großen Äste, den N. ophthalmicus (V1), den N. maxillaris (V2) und den N. mandibularis (V3) auf. Durch getrennte Öffnungen der Schädelbasis ziehen diese drei Äste hin zu ihren Innervationsgebieten. Die Nn. ophthalmicus und maxillaris sind rein sensibel, während der N. mandibularis auch zusätzlich zu den sensiblen Fasern motorische Fasern für die Kaumuskulatur führt (Trepel, 2012).

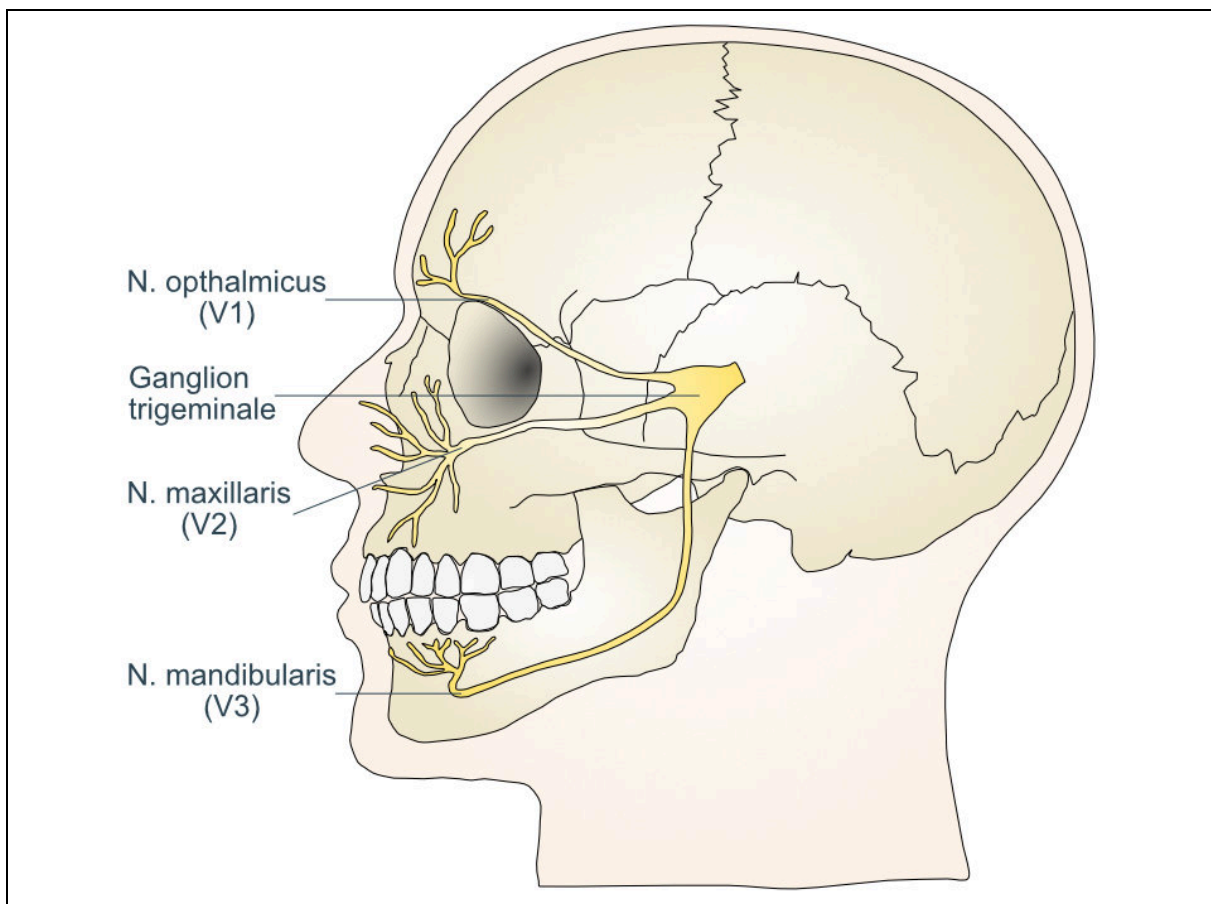


Abbildung 6: Die Äste des Nervus trigeminus

Vereinfachte, selbst erstellte Darstellung des Verlaufs der drei Trigeminusäste.

Für die Infiltration der Trigeminierven sitzen die Patienten und drehen den Kopf zur kontralateralen Seite der Punktion. Je nach Punktionsort werden palpierend die Foramina supraorbitale, infraorbitale oder mentale identifiziert. Dort erfolgt jeweils die Infiltration mit einer 4cm langen 25G Nadel, welche medial in einem 15° Winkel vorgeschoben wird, bis das Periost erreicht wird. Nach negativer Aspiration werden 2-3ml Bupivacain fächerförmig appliziert (Samer N. Narouze, 2014) (siehe Abbildung 7).

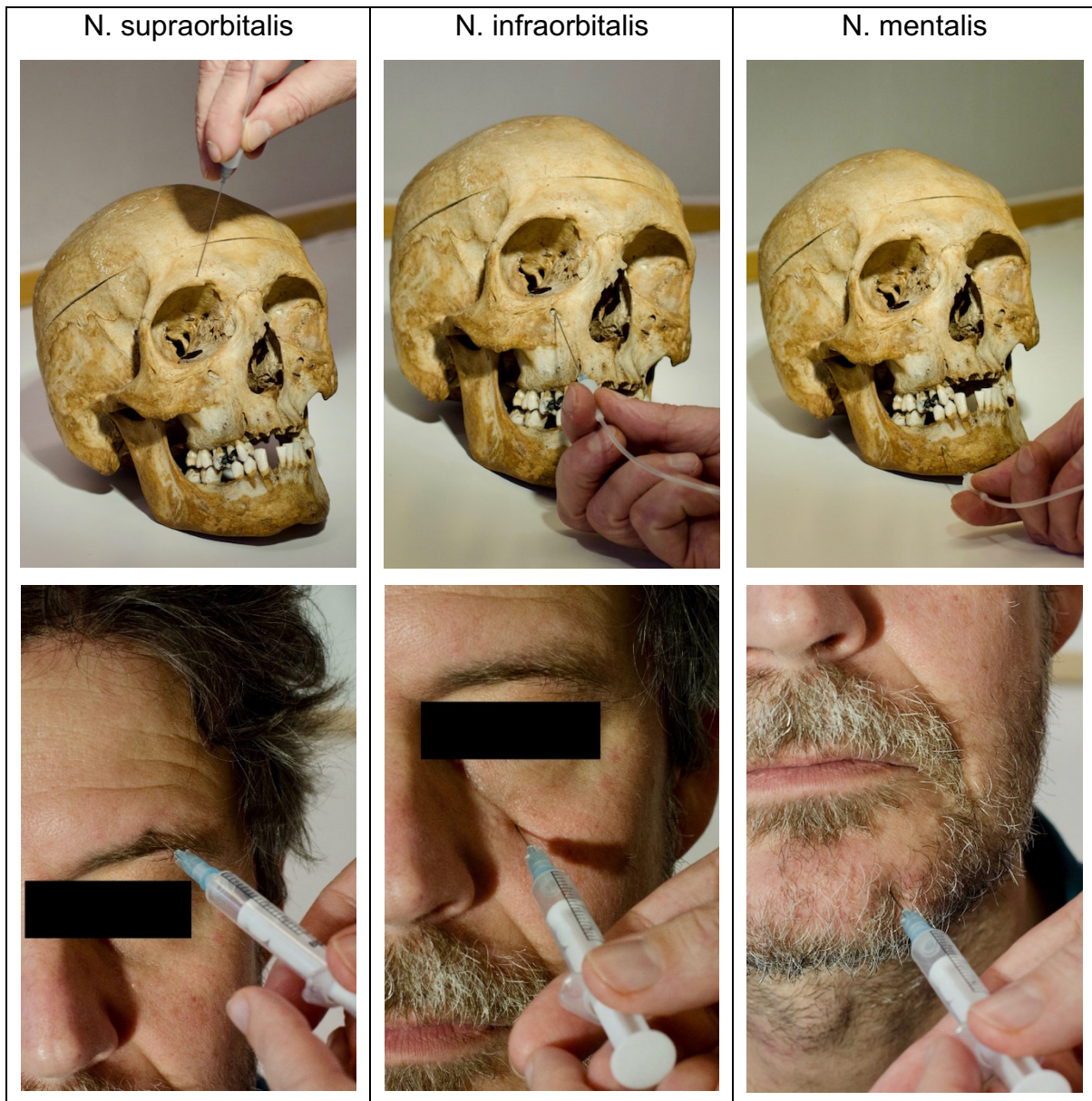


Abbildung 7: Blockadetechniken der Trigeminierven

Selbst erstellte Darstellung der Infiltrationstechniken der Nervenaustrittspunkte der drei trigeminalen Hauptäste. Aus (Gerken et al., 2020) Figure S4.

Nn. occipitales major et minor

Der Ramus posterior des C2 Segmentes bildet im Bereich des Halses den Nervus occipitalis major, der den Hinterkopf sensibel innerviert. Aus den sensiblen Ästen des Plexus cervicalis tritt der Nervus occipitalis minor hervor, dessen sensibles Innervationsgebiet ebenfalls am Hinterkopf lateral-kaudal des Innervationsgebietes des Nervus occipitalis major liegt (Trepel, 2012).

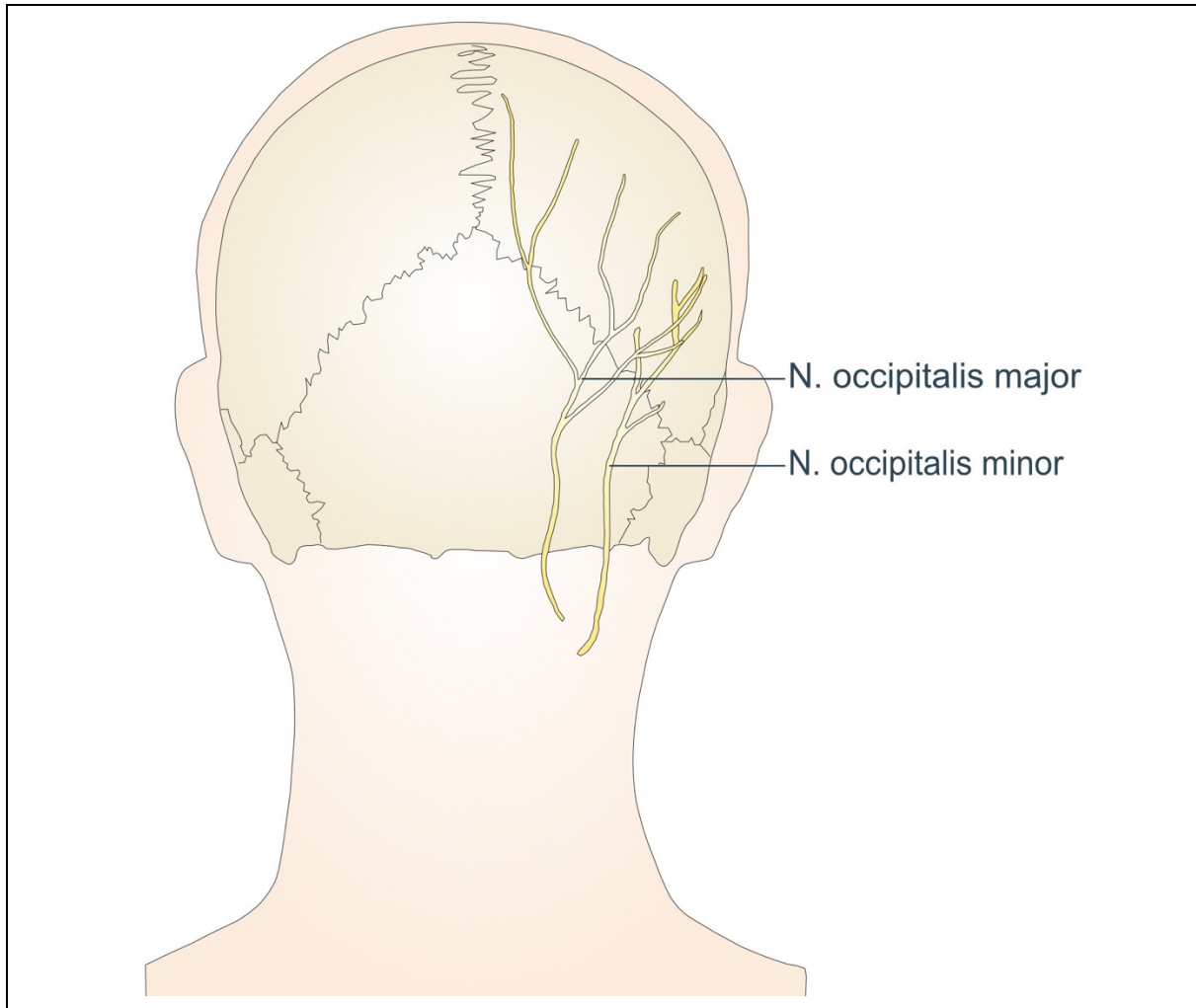


Abbildung 8: Nn. occipitales major et minor

Vereinfachte, selbst erstellte Darstellung des Verlaufs des N. occipitalis major und des N. occipitalis minor.

Die Patienten sitzen für die Blockade der Nn. Occipitales major et minor mit nach vorne geneigtem Kopf und dem Kinn auf der Brust auf einem Stuhl. Es erfolgt die palpatorische Identifikation der Protuberantia occipitalis externa. Die Arteria occipitalis liegt ca. 4cm lateral von dieser in Richtung des Processus mastoideus. Der N. occipitalis major liegt

häufig direkt medial dieser Arterie ca. 2,5-4cm lateral der Protuberantia occipitalis externa. Die Injektion der Nadel erfolgt in anteriorer bis leicht superiorer Richtung bis der Schädelknochen erreicht wird oder die Patienten von Parästhesien berichten. Danach wird die Nadel für wenige Millimeter zurückgezogen und nach negativer Aspiration 2-5ml Bupivacain 0,5% direkt an diese Stelle oder fächerförmig verabreicht.

Die Identifikation der anatomischen Position des N. occipitalis minor und dessen Blockadetechnik erfolgt parallel zu der Blockade des N. occipitales major. Der N. occipitales minor befindet sich jedoch ca. 2,5cm lateral der Arteria occipitalis (Samer N. Narouze, 2014) (siehe Abbildung 9).

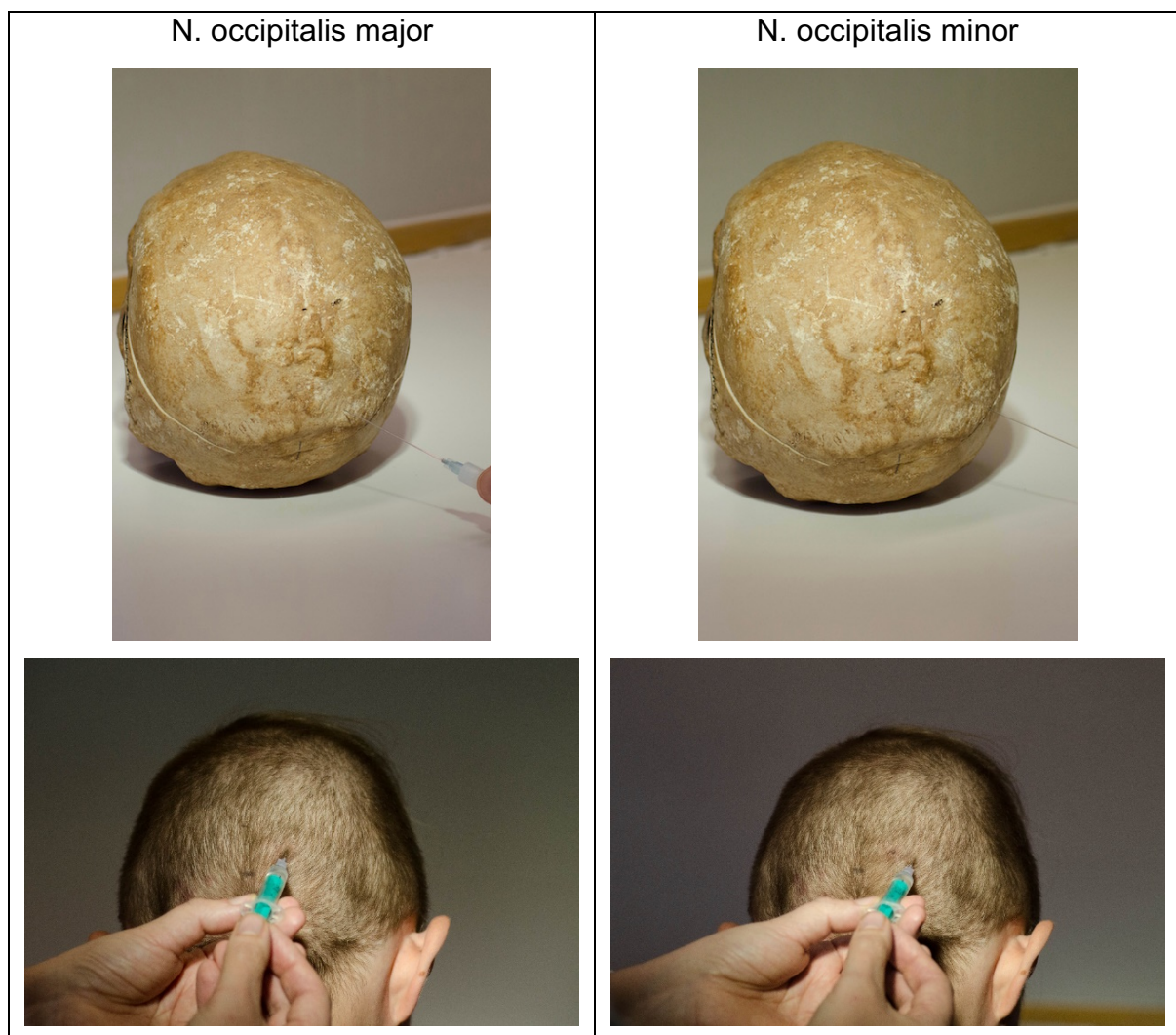


Abbildung 9: Blockadetechniken der Nn. occipitales major et minor

Selbst erstellte Darstellung der Infiltrationstechniken der Austrittspunkte der Nn. occipitales major et minor. Aus (Gerken et al., 2020) Figure S5.

2.5 Statistische Analyse

Auf Grundlage der extrahierten Daten aus den Patientenakten wurde eine Datenbank in SPSS 25 erstellt. Für die statistischen Analysen wurde SPSS 25 sowie für die post-hoc Poweranalyse G*Power 3.1.9.6 genutzt. Deskriptive Daten wurden je nach Skalenniveau in Mittelwert und Standardabweichung oder Median und Interquartilsabständen angegeben. NRS-Scores (0-10) wurde mit dem Wilcoxon Rangsummentest auf statistische Signifikanz geprüft. Für unabhängige Gruppen wurde der Mann-Whitney-U Test durchgeführt. Für die Analyse der Zeitpunkte einer erfolgreichen Schmerzreduktion wurden inverse Kaplan-Meier Analysen durchgeführt. Der exakte Chi-Quadrat Test wurde genutzt, um eine Korrelation zwischen initialer und finaler NRS Reduktion nach einer Infiltration zu untersuchen. Die Analyse der prozentualen NRS Reduktion im Verlauf der Serie nach Subgruppen wurde mittels Kruskal-Wallis Test durchgeführt. Für die Analyse der Responderraten zwischen den Subgruppen wurde Fishers exakter Test durchgeführt. Alle Tests auf statistische Signifikanz waren als explorative Datenanalyse ausgelegt und nutzten ein zweiseitiges Alpha Level von <5%.

Wie in anderen Studien beschrieben, wurden Patienten mit einer NRS Reduktion von mindestens 30% als Responder definiert (Elsner et al., 2006). Wir führten univariate und multivariate logistische Regressionsanalysen mit Patienten durch, die mindestens 30% bzw. mindestens 50% NRS Reduktion im Verlauf der Serie erreicht haben. Faktoren, die in der univariaten logistischen Regressionsanalyse bei einem Alpha Level von <10% mit einer klinischen Response assoziiert waren, wurden in die multivariate Regressionsanalyse übernommen. In die univariate Analyse wurden die folgenden Variablen eingeschlossen: Geschlecht, Alter, Nutzung von Kortikoiden in der Infiltration, Monate mit Schmerzen bis zur ersten Infiltration, Co-Medikation (Opioide, Antidepressiva, Antiepileptika), Verbesserung des NRS nach der ersten Infiltration und Verbesserung des NRS nach der zweiten Infiltration. Für die Einschätzung der Güte des Regressionsmodells wurde der Hosmer-Lemeshow Test eingesetzt.

3. Ergebnisse

3.1 Patienteneinschluss

Die Dokumentation des Patienteneinschlusses erfolgte auf Basis des STROBE Statements (von Elm et al., 2007). Für die Studie wurden 4960 in den Akten dokumentierte Patientenkontakte in der Schmerzambulanz des Charité Campus Virchow Klinikum dahingehend untersucht, ob sie eine Infiltrationsserie zur Behandlung von chronisch-neuropathischen Schmerzen im Kopf-Hals Bereich erhalten haben. Als Einschlusszeitraum wurde der Januar 2009 bis Juni 2016 gewählt. Ein früherer Einschluss war nur erheblich erschwert möglich, da zuvor ein anderes papierbasiertes Dokumentationssystem verwendet wurde, womit eine eindeutige Zuordnung der Patienten zu den Akten nicht durchzuführen war. Wir identifizierten 144 Patienten, die potentiell eine Infiltrationsserie im Kopf-Hals Bereich erhalten haben. Nach Ausschluss von 61 nicht passenden Patienten konnten 83 Patienten in die Studie eingeschlossen werden (Abbildung 10).

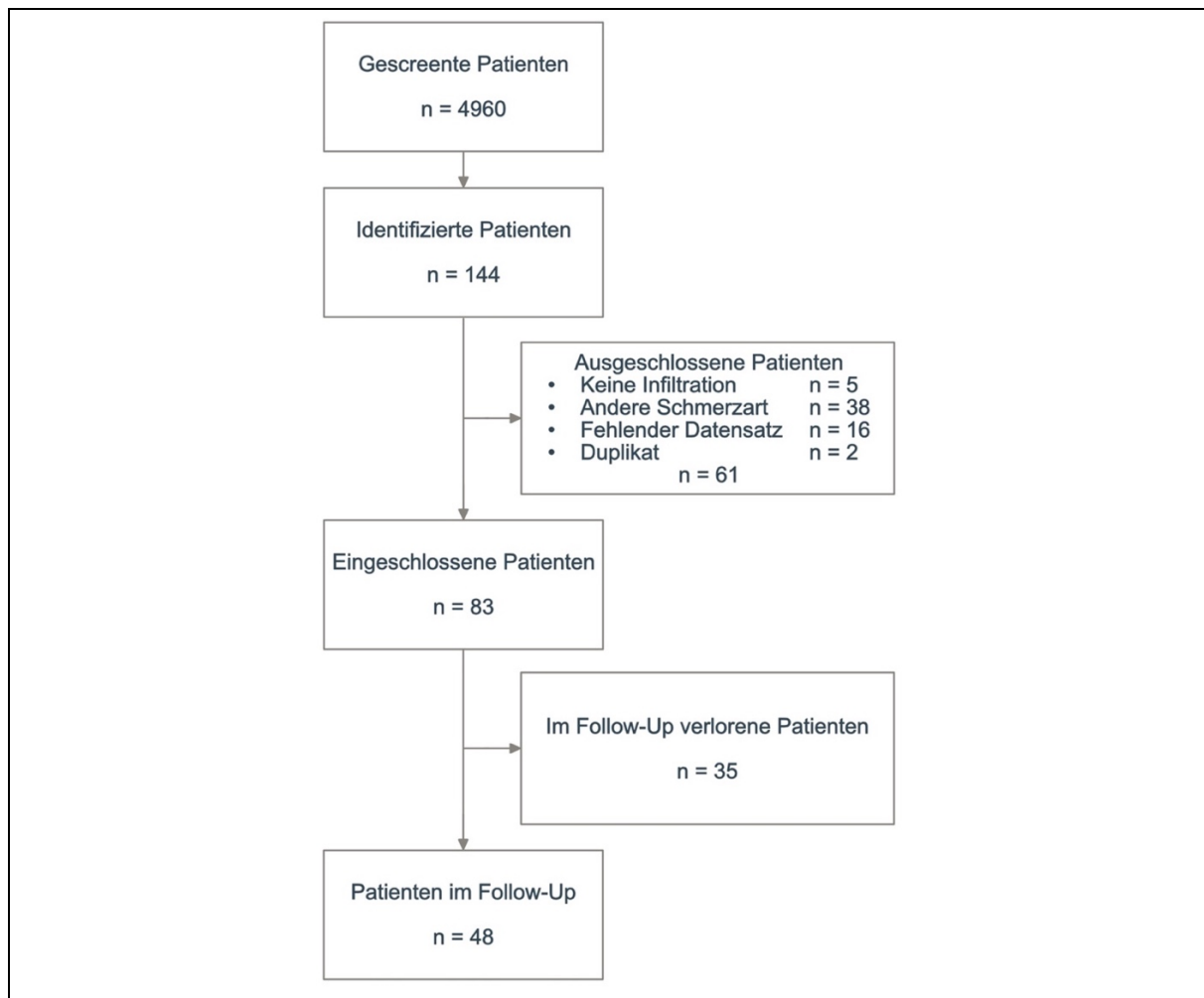


Abbildung 10: STROBE Chart über den Prozess der Patientenrekrutierung für diese retrospektive Studie. Aus (Gerken et al., 2020) Figure 1.

Das Durchschnittsalter der eingeschlossenen Patienten war 60,4 Jahre (SD $\pm 15,7$) und 50 Patientinnen (60,2%) waren weiblich. Im Median erhielten die Patienten 19 Monate (IQR 4-65) nach Beginn der Schmerzen die erste Infiltration einer Blockadeserie.

3.2. Klinische Daten der Patienten

Die meisten Patienten in der Studie stellten sich zur Behandlung der Schmerzen bei einer Trigeminusneuralgie, einer post-herpetischen Trigeminusneuralgie oder wegen anhaltenden idiopathischen Gesichtsschmerzes vor (Tabelle 1). Bei 23 Patienten lag eine psychiatrische Komorbidität (27,7%) und bei 14 Patienten eine klinisch relevante Depression (16,9%) vor. Die Behandlung aller Patienten erfolgte im Sinne eines

multimodalen Therapiekonzepts mit Einbeziehung einer Psychologin und auf die Behandlung von chronischem Schmerz spezialisierten Pflegekräften. Die Patienten erhielten unterschiedliche analgetische und co-analgetische Behandlungsregime, die zusammen mit den klinischen Charakteristika in Tabelle 1 dargestellt werden.

Tabelle 1 – Basischarakteristika der n=83 Patienten mit refraktären neuropathischen Schmerzen im Kopf-Hals Bereich. Aus (Gerken et al., 2020) Table 1.

Variablen	n=83 Patienten
Weibliches Geschlecht n (%)	50 (60,2%)
Alter in Jahren Median (25%-75% Quartile)	57 (51-74)
Dauer vom Beginn der Schmerzen bis zur ersten Infiltration in Monaten (n=76), Median (Quartile)	19 (4-65)
Medikation zu Beginn der Infiltrationsserie n in %	
WHO I: n (%)	20 (24,1%)
WHO II: n (%)	16 (19,3%)
WHO III: n (%)	18 (21,7%)
Koanalgetika:	
Antidepressiva n (%)	65 (78,3%)
Antiepileptika n (%)	75 (90,4%)
Sonstiges:	
Psychiatrische Komorbidität n (%)	23 (27,7%)
Depressionen n (%)	14 (16,9%)
Infiltration mit zusätzlichem Kortikoid n (%)	69 (83,1%)
Neuropathische Schmerzen nach ICHD 3 Klassifikation in n (%)	
Kopf- oder Gesichtsschmerz zurückzuführen auf andere Erkrankungen des Schädels sowie von Hals, Augen, Ohren, Nase, Nebenhöhlen, Zähnen, Mund oder anderen Gesichts- oder Schädelstrukturen, 11.9	5 (6%)
Trigeminusneuralgie, 13.1	43 (51,8%)
Posttherpetische Trigeminusneuralgie, 13.1.2.2	13 (15,7%)
Anhaltender idiopathischer Gesichtsschmerz 13.12	14 (16,9%)
Sonstige	8 (9,6%)

3.3. Blockade-Technik

Die am häufigsten in dieser Studie angewandte Infiltrationstechnik war die Blockade des Ganglion pterygopalatinum (n=60, 72,3%). Die GLOA wurde bei zwölf Patienten (14,5%) und Blockaden des Ganglion stellatum bei sechs (7,2%) durchgeführt. Blockaden der Trigeminusnerven (V1 zwei Patienten (2,4%), V2 ein Patient 1,2%) und des N. occipitales major (ein Patient, 1,2%) und N. occipitales minor (ein Patient, 1,2%) waren als Hauptinfiltrationsort selten vertreten. Die Patienten erhielten je nach individueller Schmerzlokalisierung im Rahmen der Behandlung zusätzlich intermittierende Kombinationen von verschiedenen Infiltrationen. Die Patienten in der Studie erhielten zwischen zwei und zwölf Blockaden in einer Serie, wobei mindestens die Hälfte der Patienten mindestens acht Blockaden erhielten.

3.4. Kurzzeitige Veränderung der Schmerzen

Der maximale vor der Infiltrationsserie dokumentierte NRS, auf dessen Grundlage die Indikation zur Durchführung des invasiven Verfahrens gestellt wurde, lag im Median bei 9 (IQR 8-10, Daten für 81 Patienten vorhanden). Im Durchschnitt konnte eine Reduktion von 3,2 NRS Punkten (SD $\pm 3,3$), im Median von 3 NRS Punkten (IQR 0-6) im Verlauf der Infiltrationsserie erreicht werden. Der Unterschied zwischen dem NRS unter Belastung vor Beginn der Infiltrationsserie und dem letzten dokumentierten NRS während der Infiltrationsserie ist statistisch signifikant ($p < 0,001$, n=75 Patienten) (Abbildung 11).

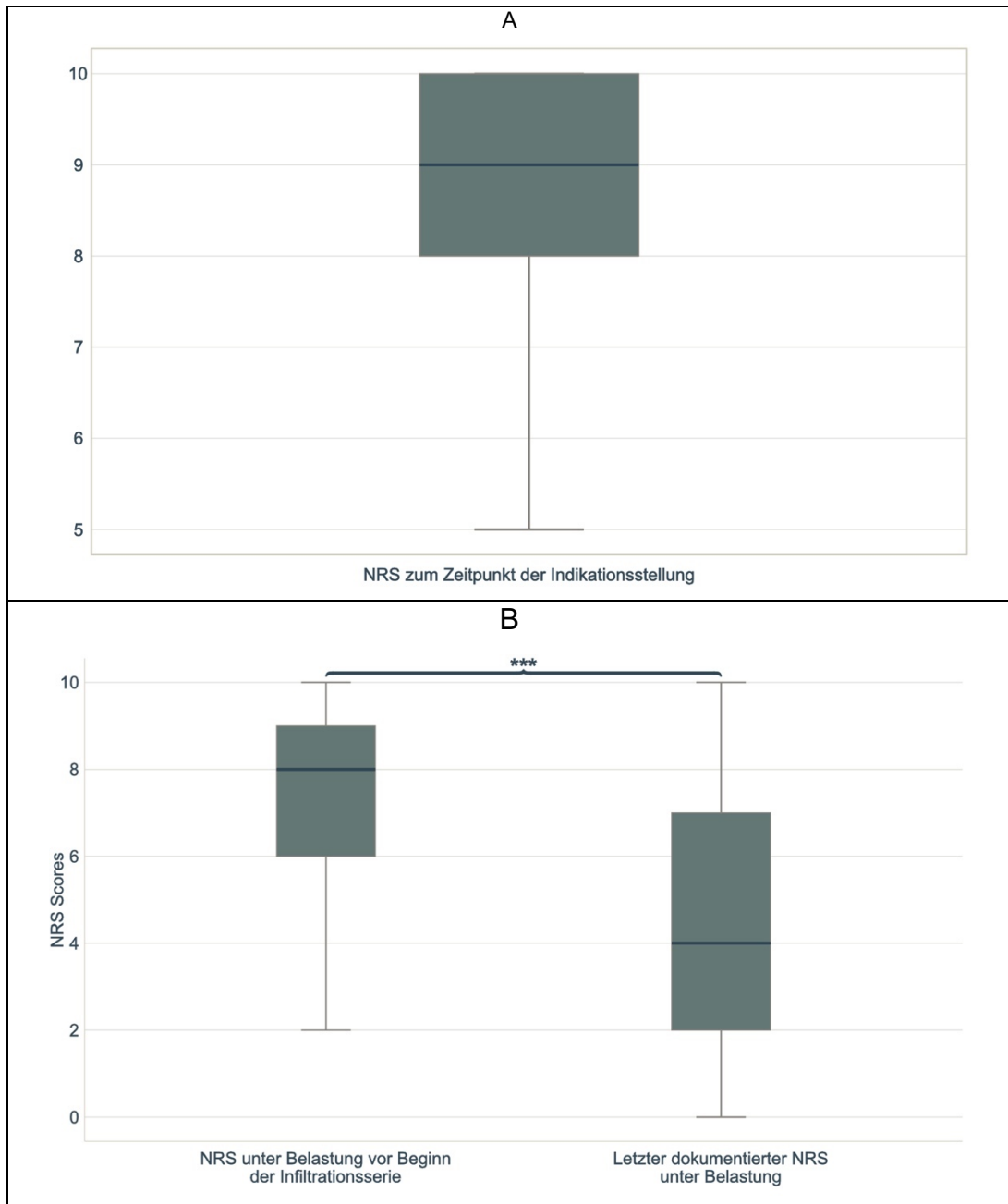


Abbildung 11: NRS zum Zeitpunkt der Indikationsstellung, NRS unter Belastung vor Beginn der Infiltrationsserie und letzter dokumentierter NRS unter Belastung während der Infiltrationsserie

A: Boxplot: NRS Score des Belastungsschmerzes zum Zeitpunkt der Indikationsstellung zur Durchführung einer Infiltrationsserie. $n=81$, Durchschnitt=8,65 (SD $\pm 1,61$), Median=9 (IQR 8,10). **B:** Boxplots: Vergleich NRS Scores des Belastungsschmerzes am Anfang mit dem letzten dokumentierten NRS Scores der Serie. Es konnte eine signifikante NRS Reduktion erreicht werden, *** $p < 0,001$. Aus (Gerken et al., 2020) Figure 2(a) und 2(b).

Eine mindestens 30% Reduktion des NRS unter Belastung vor Beginn der Infiltrationsserie und dem letzten dokumentierten NRS während der Infiltrationsserie wurde von 45 Patienten (54,2%) erreicht. Eine 50% Reduktion der NRS konnte bei 37 Patienten (44,6%) festgestellt werden. Eine Verschlechterung wurde bei fünf Patienten (6%) dokumentiert. Eine Darstellung des Verlaufs der NRS Scores über die Infiltrationsserie ist in Abbildung 12 zu finden.

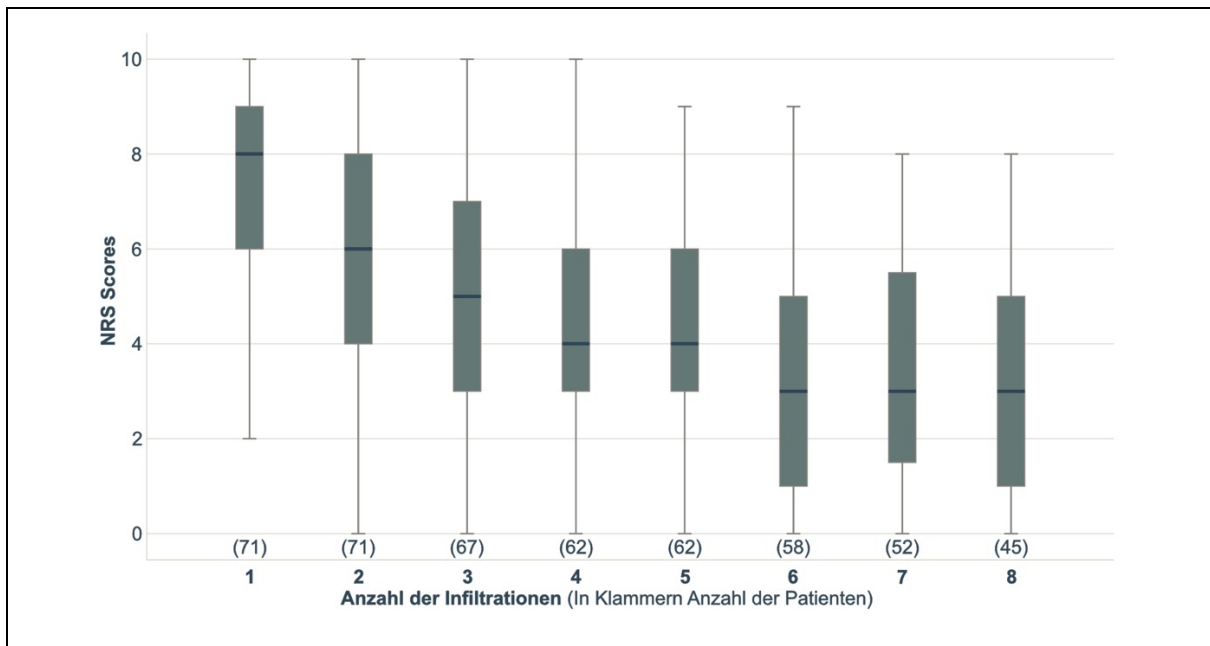


Abbildung 12: Verlauf der NRS Scores über die Serie

Hier wird der Verlauf der NRS Scores über die Serie mittels Boxplots dargestellt bis zumindest noch 50% der ursprünglich eingeschlossenen Patienten NRS Scores berichtet haben. In den Klammern wird die jeweilige Anzahl der Patienten angegeben, für die zu diesem Zeitpunkt NRS Scores dokumentiert sind. Aus (Gerken et al., 2020) Figure 2(c)

Darüber hinaus wurde eine inverse Kaplan-Meier Analyse durchgeführt. Diese betrachtet als Endpunkte eine 30% bzw. 50% NRS Reduktion im Verlauf der Serie sowie als Zeitpunkte die jeweiligen Infiltrationen der Patienten. Die inverse Kaplan-Meier Kurve ist in Abbildung 13 dargestellt.

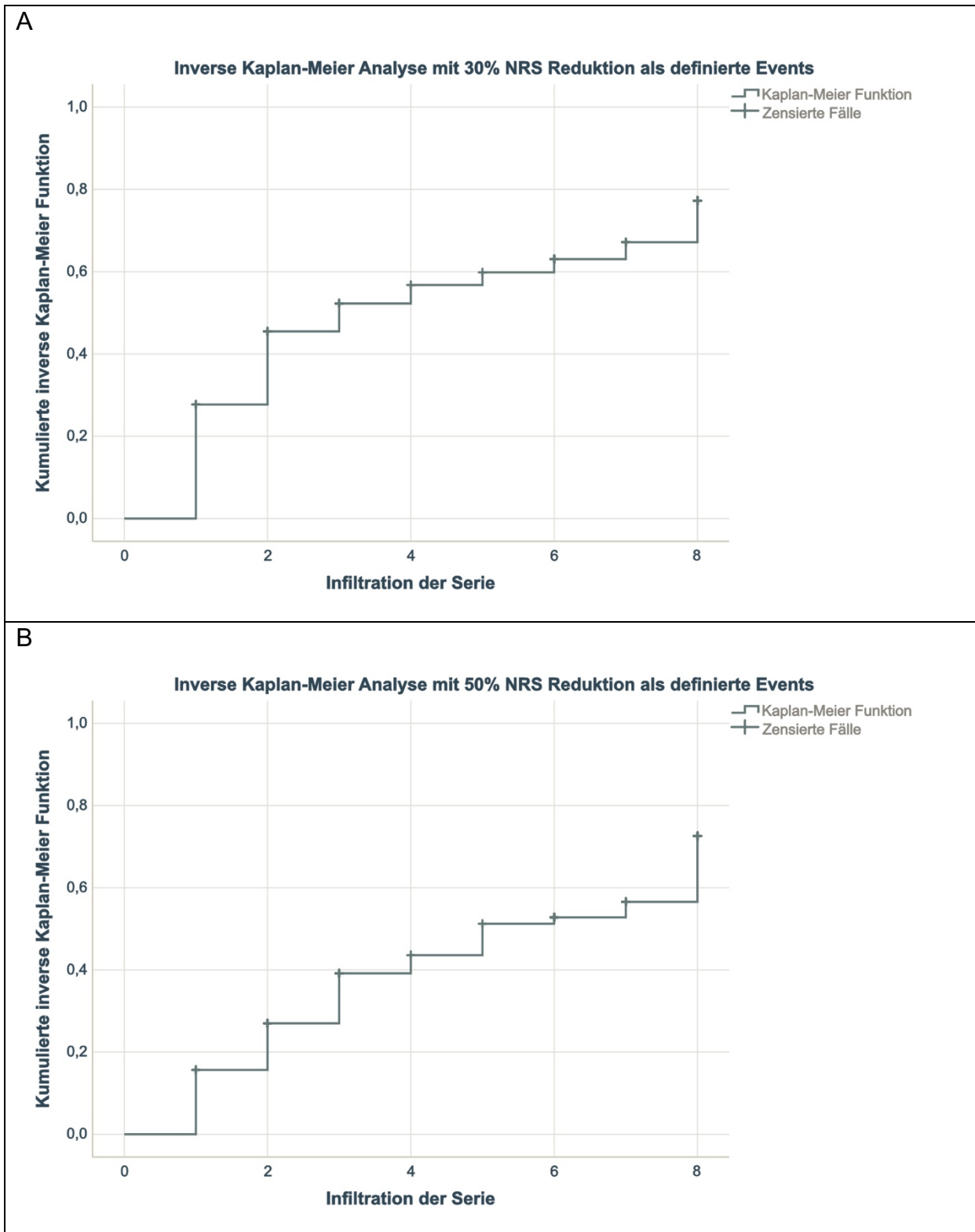


Abbildung 13: Inverse Kaplan-Meier Analyse

A: Inverse Kaplan-Meier Kurve mit Events als Erreichen von 30% NRS Reduktion der initialen NRS Werte. N = 83; Event N = 55 (66,3%). **B:** Inverse Kaplan-Meier Kurve mit Events als Erreichen von 50% NRS Reduktion der initialen NRS Werte. N = 83; Event N = 49 (59%). Aus (Gerken et al., 2020) Figure 3(a) und 3(b).

3.5. Belastung durch die Blockadeserie

In der Analyse der Belastung durch die Blockade gaben 79,2% der Patienten an, dass sie sich wenig (46,2%) bis sehr wenig (33%) durch die Blockade belastet fühlten. Eine sehr starke (16,3%) oder gar extrem starke (4,4%) Belastung wurde nur selten angegeben.

3.6 Langfristige Veränderung der Schmerzen

Es lagen für 48 Patienten Daten zum Schmerzerleben nach Abschluss der Blockadeserie vor. Diese Daten wurden im Median zwei Monate (IQR 1-3 Monate) nach der Infiltrationsserie mittels Tagesfragebogen des deutschen Schmerzfragebogens bei einer erneuten Vorstellung in der Schmerzambulanz erhoben. In der Analyse der NRS Scores der Belastungsschmerzen zeigte sich im Verhältnis zwischen Beginn der ersten Blockadeserie und Wiedervorstellung in der Ambulanz nach Abschluss der Blockadeserie eine Verbesserung, auch wenn diese kein Signifikanzniveau erreicht (n=76, Median 8 (IQR 6-9); Follow-Up n=44, Median 6 (IQR 3,3-8), p=0,05) (Abbildung 14).

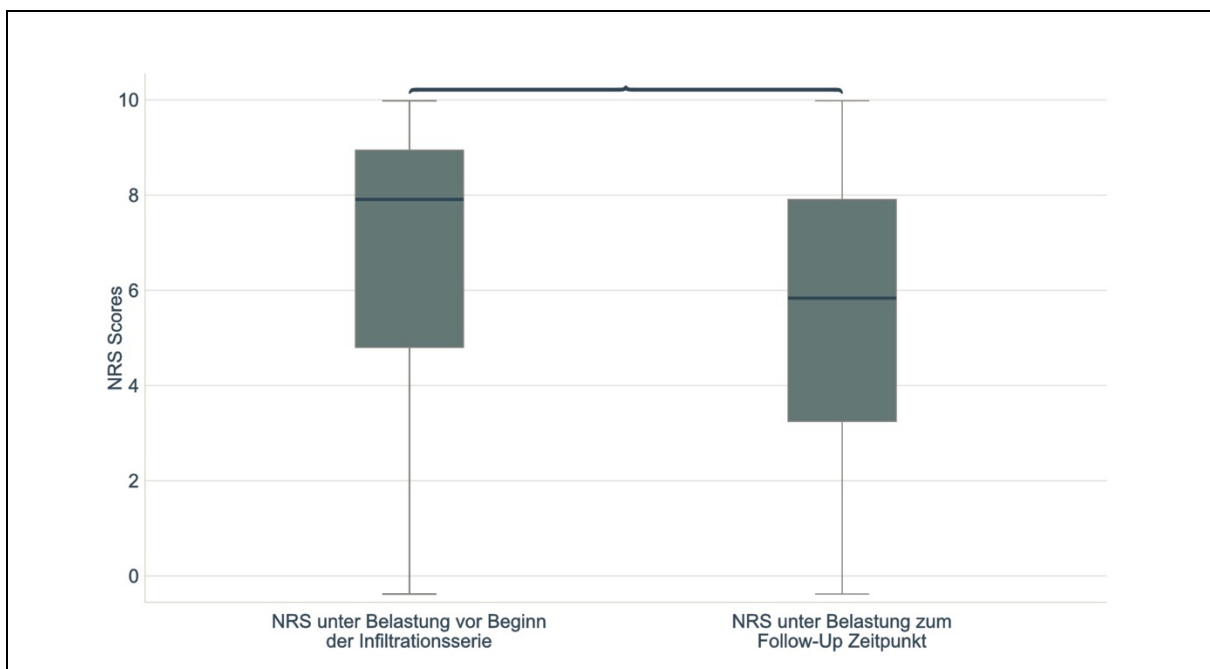


Abbildung 14: Vergleich der NRS Scores vor Beginn der ersten Infiltration und zum Follow-Up Zeitpunkt

Es wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt p=0,05. Aus (Gerken et al., 2020) Figure S7.

In der Analyse der Lebensqualitätsfaktoren zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung in der Erträglichkeit der Schmerzen (*zuvor* Median 3 (IQR 3-4); *danach* Median 3 (IQR 2-3), $p=0,023$), in der Beeinflussung der täglichen Aktivitäten durch den Schmerz (*zuvor* Median 5 (IQR 4-8); *danach* Median 4 (IQR 2-7), $p=0,046$) und des seelischen Befindens (*zuvor* Median 6 (IQR 5-8); *danach* Median 5 (IQR 2,5-7,5), $p=0,002$).

3.7 Identifikation von Respondern – Vorhersagemodell

Patienten, bei denen eine zumindest 30% oder 50% NRS Reduktion der Belastungsschmerzen im Verlauf der Infiltrationsserie erfolgte, wurden als Responder definiert. Um prädiktive Faktoren für den Responder-Status zu ermitteln, wurde ein logistisches Regressionsmodell für die 30%- und 50%-Responder genutzt.

In der Analyse der 30%-Responder wurden im univariaten Modell Alter, und eine Verbesserung der NRS Scores der Belastungsschmerzen nach den ersten beiden Infiltrationen als potentielle Variablen identifiziert. Diese waren ebenfalls in der multivariaten Analyse signifikant. Der größte positiv prädiktive Wert lag mit einer OR von 4,833 (95% CI 1,562-14,955) bei Patienten vor, die eine Verbesserung der NRS Scores der Belastungsschmerzen nach der ersten Infiltration zeigten (Tabelle 2A).

In der Analyse von 50%-Respondern wurden in der univariaten Analyse die Variablen Alter, Zeit mit chronischen Schmerzen bis zur Erstvorstellung und die Verbesserung der NRS Scores der Belastungsschmerzen innerhalb der ersten beiden Infiltrationen als mögliche Einflüsse identifiziert. In der multivariaten Regressionsanalyse zeigten die Variablen Alter und Zeit mit chronischen Schmerzen bis zur Erstvorstellung einen signifikanten Einfluss, während die Verbesserung der NRS Scores der Belastungsschmerzen innerhalb der ersten beiden Infiltrationen keinen statistisch signifikanten Einfluss zeigte (Tabelle 2B).

Tabelle 2: Logistische Regressionsanalysen: Prädiktoren für Response auf die Therapieserie

A: mindestens 30% Reduktion NRS				
	Univariate Regressionsanalyse		Multivariate Regressionsanalyse	
	OR (95% SD)	p	OR (95% SD)	p
Weibliches Geschlecht	0,684 (0,261-1,791)	0,440		
Nutzung von Kortikoiden für die Infiltration	1,156 (0,357-3,750)	0,809		
Alter (Jahre)	1,045 (1,012-1,080)	0,007	1,052 (1,009-1,098)	0,018
Monate mit Schmerzen bis zum ersten Besuch in der Schmerzzambulanz	1,004 (0,996-1,011)	0,347		
Co-Therapie mit Opioiden	0,552 (0,215-1,413)	0,215		
Co-Therapie mit Antidepressiva	1,000 (0,315-3,174)	>0,999		
Co-Therapie mit Antiepileptika	1,000 (0,157-6,373)	>0,999		
Verbesserung der NRS Werte nach der ersten Infiltration	4,833 (1,562-14,955)	0,006		
Verbesserung der NRS Werte nach den ersten beiden Infiltrationen	8,017 (2,431-26,436)	0,001	7,484 (2,089-26,816)	0,002

B: mindestens 50% Reduktion NRS				
	Univariate Regressionsanalyse		Multivariate Regressionsanalyse	
	OR (95% SD)	p	OR (95% SD)	p
Weibliches Geschlecht	0,682 (0,268-1,737)	0,423		
Nutzung von Kortikoiden für die Infiltration	1,378 (0,427-4,46)	0,592		
Alter (Jahre)	1,034 (1,004-1,066)	0,029	1,061 (1,016-1,108)	0,008
Monate mit Schmerzen bis zum ersten Besuch in der Schmerzzambulanz	1,007 (0,999-1,015)	0,079	1,011 (1,011-1,021)	0,024
Co-Therapie mit Opioiden	0,602 (0,238-1,522)	0,284		
Co-Therapie mit Antidepressiva	0,819 (0,263-2,543)	0,729		
Co-Therapie mit Antiepileptika	0,630 (0,099-4,003)	0,624		
Verbesserung der NRS Werte nach der ersten Infiltration	2,413 (0,858-6,781)	0,095		
Verbesserung der NRS Werte nach den ersten beiden Infiltrationen	3,491 (1,125-10,829)	0,030	3,579 (0,898-14,255)	0,071

Univariate und multivariate logistische Regressionanalysen wurden zur Identifikation von Variablen mit Einfluss auf den Responderstatus durchgeführt. Dieser ist als mindestens 30% (A) bzw. 50% (B) NRS Reduktion des Belastungsschmerzes im Verlauf der Serie definiert. Die multivariate Regressionsanalyse wurde mit Variablen durchgeführt, die in der univariaten Testung einen p-Wert von $\leq 0,1$ vorwiesen. Der Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit Test war für das multivariate Regressionsmodell ausreichend (A: Chi^2 12,056, $p=0,099$; $n=66$; B: Chi^2 8,763, $p=0,363$; $n=61$). Aus (Gerken et al., 2020) Table 2.

3.8 Analyse nach Grunderkrankungen

Um die Wirkung der Blockadeserien in Bezug auf die jeweiligen Grunderkrankungen analysieren zu können, wurde die Studienpopulation in Subgruppen mit den wichtigsten Krankheitsentitäten aufgeteilt. Diese waren die drei Erkrankungen Trigemini neuralgie, post-herpetische Trigemini neuralgie und anhaltender idiopathischer Gesichtsschmerz. Die Reduktion der NRS Scores der Belastungsschmerzen im Verlauf der Infiltrationsserie ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Schmerzreduktion in NRS nach Grunderkrankungen. Die absolute NRS Reduktion unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den Gruppen ($p=0,276$). Aus (Gerken et al., 2020) Table 3.

	Anzahl von Patienten	Durchschnittliche NRS Reduktion (SD)	Median NRS Reduktion (IQR)	p
Trigemini neuralgie	38	3,5 ($\pm 3,2$)	3,5 (0-6,25)	< 0,001
Post-herpetische Trigemini neuralgie	13	3,6 ($\pm 1,8$)	3,0 (2-5)	= 0,001
Anhaltender idiopathischer Gesichtsschmerz	13	1,6 ($\pm 4,3$)	0 (0-5)	= 0,159

Bei Patienten mit Trigemini neuralgie ($n=38$) wurde eine klinisch relevante NRS Reduktion von 30% in 22 Fällen (51,2%) und eine Reduktion von 50% in 19 Fällen (44,2%) erreicht. Patienten mit post-herpetischer Trigemini neuralgie ($n=13$) erreichten in elf Fällen (84,6%) eine 30% NRS Reduktion und in acht Fällen (61,5%) eine 50% NRS Reduktion. In der Subgruppe mit Patienten mit anhaltendem idiopathischen Gesichtsschmerz ($n=12$) konnte bei fünf Patienten (35,7%) eine 30% und bei vier Patienten eine 50% NRS Reduktion festgestellt werden.

Die Unterschiede zwischen den Subgruppen in der Responderate sowohl für 30% NRS Reduktion ($p=0,081$) als auch für 50% Reduktion ($p=0,387$) waren nicht signifikant (Abbildung 15).

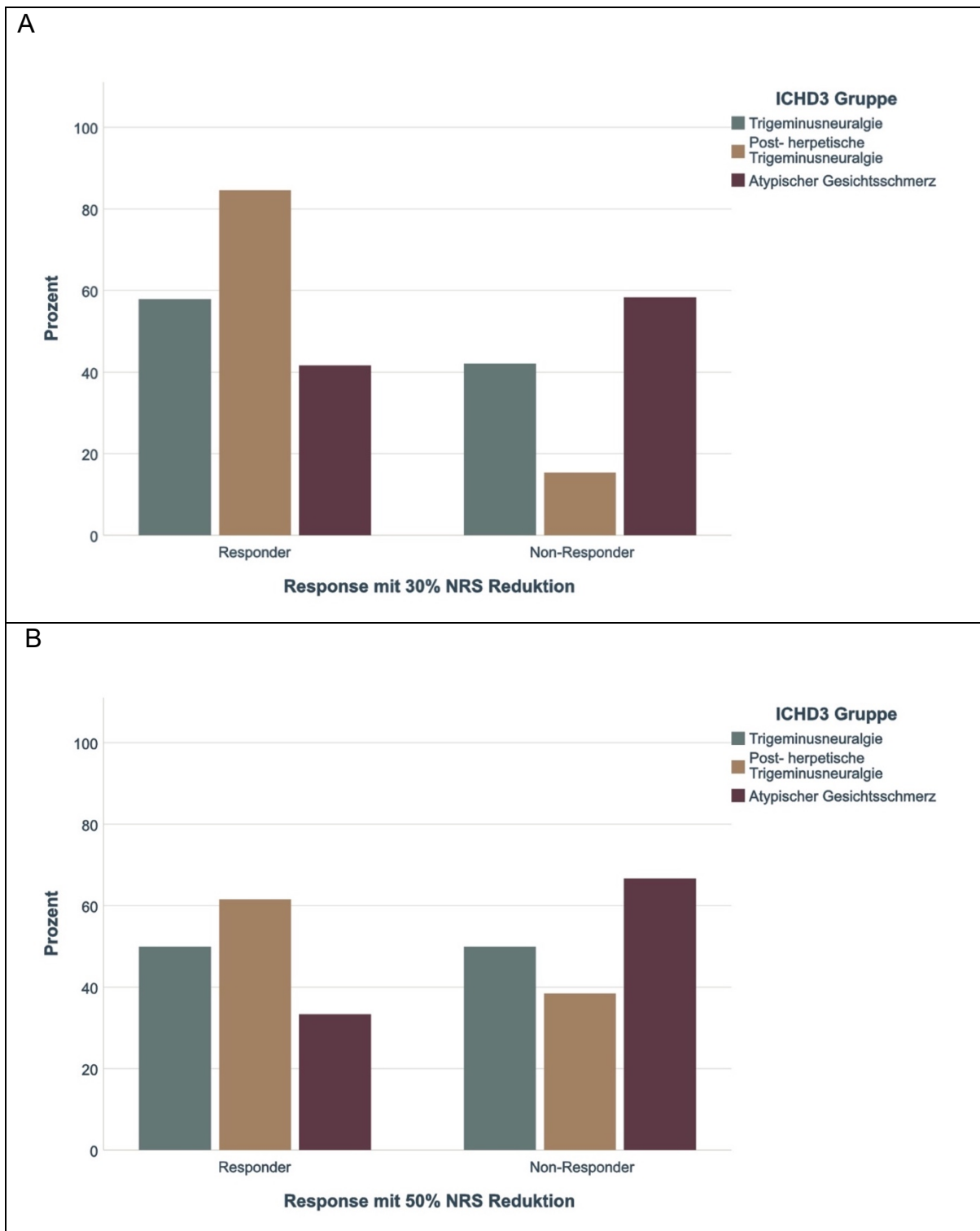


Abbildung 15: Responderate einer 30% bzw. 50% NRS Reduktion im Verlauf der Serie nach Grunderkrankung

A: Prozentualer Anteil der Patienten, die eine Response erreicht haben, aufgeteilt nach den drei meistvertretenen Krankheitsbildern in der Studie. Die Response wurde als 30% NRS Reduktion zwischen Beginn und Ende der Infiltrationsserie definiert. Es wurde ein nicht signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt ($n=63$; $p=0,081$). **B:** Die gleiche Analyse wie in A mit 50% NRS Reduktion als Response. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden ($n=63$; $p=0,387$). Aus (Gerken et al., 2020) Figure S7.

4. Diskussion

4.1 Einordnung der Ergebnisse

Die Hauptergebnisse dieser retrospektiven Studie sind folgende:

1. Im Verlauf der Infiltrationsserie ist es bei den Patienten in 54% der Fälle zu einer klinisch relevanten Reduktion der NRS Scores des Belastungsschmerzes um mindestens 30% und in 45% der Fälle um mindestens 50% gekommen.
2. Im Follow-Up nach zwei Monaten konnten anhaltende NRS Reduktionen – wenn auch nicht statistisch signifikant – sowie signifikante Verbesserungen in schmerzassoziierten psychometrischen Messungen festgestellt werden.
3. Die Variablen Alter, Monate mit Schmerzen bis zur Erstvorstellung in der Schmerzambulanz und Verbesserung von NRS Scores des Belastungsschmerzes innerhalb der ersten beiden Infiltrationen der Serie wurden als prädiktive Faktoren für ein klinisches Ansprechen bei Patienten identifiziert.
4. Das Optimum der NRS Reduktion des Belastungsschmerzes trat nach sechs Infiltrationen auf; in der Kaplan-Meyer Analyse wird eine 30% Schmerzreduktion nach vier und eine 50% Schmerzreduktion nach fünf Infiltrationen geschätzt.
5. Die Behandlung scheint bei Patienten mit Trigeminusneuralgie und post-herpetischer Trigeminusneuralgie besser wirksam zu sein – wenn auch nicht statistisch signifikant - als bei Patienten mit anhaltendem idiopathischen Gesichtsschmerz.

NRS Reduktion

Es liegen Level A Empfehlungen zur Nutzung von NRS als Beschreibung der Schmerzstärke in klinischen Studien vor (Haanpää et al., 2011). Dies wird durch eine Studie mit 127 Teilnehmern mit experimentell induziertem Kälteschmerz unterstützt, die die Validität der vier meistgenutzten Schmerzbewertungsskalen (Visual Analogue Scale (VAS), Numerical Rating Scale (NRS), Verbal Rating Scale (VRS), und der Faces Pain Scale-Revised (FPS-R)) miteinander verglichen. Dabei wurde die Nutzung des NRS als Skala für die Messung der Schmerzintensität empfohlen, auch wenn alle vier Skalen und insbesondere die VAS Messung ebenfalls eine gute Option darstellen (Ferreira-Valente et al., 2011).

Auch wenn über die Nutzung des NRS als Quantifizierung des Schmerzes Konsens besteht, wurde über die Einschätzung, was eine klinisch relevante NRS Reduktion bedeutet, in der Schmerzforschung lange diskutiert. Um eine Verbindung zwischen einer dokumentierten NRS Reduktion und einer subjektiven Einschätzung der Patienten herzustellen, verglichen Farrar *et al.* die Skala zur subjektiven Gesamteinschätzung der Veränderung des allgemeinen Zustandes seit Behandlungsbeginn (patient global impression of change (PGIC)) der Patienten auf einer 7-Punkte Likert Skala mit der NRS Reduktion durch die Behandlung. In dieser Metaanalyse wurden Ergebnisse aus zehn verschiedenen placebokontrollierten randomisierten Studien mit insgesamt 2724 Teilnehmern eingeschlossen. Dabei wurden die beiden am besten bewerteten Items „deutlich verbessert“ (much improved) und „sehr deutlich verbessert“ (very much improved) als klinisch relevante Verbesserung definiert, welche im Durchschnitt ab einer NRS Reduktion von 30% bzw. 2 absoluten NRS Punkten auftrat (Farrar et al., 2001). Zu einem sehr ähnlichen Ergebnis ist auch eine jüngere Metaanalyse gekommen, in der der kleinste klinisch relevante Unterschied (Minimum clinically important differences, MCID) bei chronischem Schmerz in 66 Studien mit insgesamt 31.254 Patienten untersucht wurde. Dort wurde eine absolute Reduktion des Schmerzes auf einer 0-100mm VAS von 23mm (IQR 12–39mm), bzw. eine relative Schmerzreduktion um 34% (IQR 22–45) als kleinster klinisch relevanter Unterschied ermittelt (Olsen et al., 2018).

In einer Umfrage von Tafelski *et al.* gab ein Drittel der Schmerzmediziner eine NRS Reduktion von 30-50% und ein weiteres Drittel eine NRS Reduktion von 50% als hinreichenden Erfolg für eine Regionalanästhesie an (Tafelski et al., 2015). In dieser Studie berichteten 55% der Schmerzmediziner, dass ein solcher Erfolg in der Regel bei ihren Patienten auch auftreten würde. Diese Schätzungen decken sich mit unseren Studienergebnissen. Dies ist insofern beachtlich, als die Therapie mit einer Infiltrationsserie nur bei Patienten durchgeführt wurde, die bislang therapierefraktäre neuropathische Schmerzen im Kopf-Hals Bereich hatten, weshalb Infiltrationsserien für eine ausgewählte Patientenkohorte als Therapieform diskutiert werden sollten.

Follow-Up

Unsere Daten deuten darauf hin, dass die Wirksamkeit der Blockadeserie für zumindest durchschnittlich zwei Monate anhält. Bis dahin sind sowohl in den NRS Scores als auch in mehreren psychometrischen Messungen Verbesserungen zum Ausgangswert vor Beginn der Behandlung festzustellen. In einer hauptsächlich retrospektiven Studie zur Wirksamkeit von Infiltrationsserien mit GLOA an 74 Patienten von Elsner *et al.* wurde eine Nachbefragung nach durchschnittlich drei Jahren (5 Monate bis 6 Jahre) durchgeführt. Von den 52 Patienten, die die Nachbefragung beantwortet haben, gaben nur 21% an schmerzfrei zu sein, während von den übrigen Patienten z.T. eine Abnahme der Schmerzstärke – oder -dauer berichtet wurde (Elsner *et al.*, 2006). Ähnliche Ergebnisse konnte eine retrospektive Fallserie mit neun Patienten mit refraktärer Trigeminusneuralgie zeigen. Hier kam es nach der Blockade der peripheren Nervenwurzeln von beteiligten Trigeminusästen bei allen Patienten zu einer mindestens 50% Abnahme der Schmerzintensität. Darüber hinaus waren sechs der neun Patienten in einem Zeitraum von 1-8 Monate schmerzfrei (Perloff & Chung, 2018). Die Therapie mit einer Infiltrationsserie scheint also nur für einen gewissen Zeitraum von mehreren Monaten für eine relevante Anzahl von Patienten ausreichend wirksam zu sein. Mit dieser Therapie ist es jedoch möglich die Zeit zu überbrücken, bis langwirksame Therapiekonzepte im Sinne einer multimodalen Schmerztherapie ihre Wirkung zeigen. Zur Evaluation von Therapieerfolg bei Schmerzpatienten reicht die Quantifizierung mittels Schmerzscores wie dem NRS oder der visuellen Analogskala VAS nicht aus, sondern es müssen darüber hinaus Beurteilungen der Lebensqualität durchgeführt werden. Insbesondere chronisch neuropathische Schmerzen sind mit einer relevanten Einschränkung in zahlreichen Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden (Jensen *et al.*, 2007). So schlägt Barker in seinem Editorial zur Lebensqualität und individuellen Therapieentscheidung bei Patienten mit Trigeminusneuralgie vor, dass die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität standardmäßig in der Therapie durchgeführt werden sollte (Barker, 2007). Eine solche Evaluation zeigte in unserer Studie zum Follow-Up-Zeitpunkt im Vergleich zum Ausgangswert eine signifikante Verbesserung in Lebensqualitätsfaktoren wie der Erträglichkeit der Schmerzen, der Beeinflussung der täglichen Aktivitäten durch den Schmerz und des seelischen

Befindens. Ähnliche Ergebnisse konnten Elsner *et al.* feststellen: Responder, also solche Patienten, die initial eine zumindest 50% Schmerzreduktion der NRS Werte erreichten, zeigten im SF-36 Fragebogen in allen Dimensionen außer der körperlichen Funktionsfähigkeit und der psychischen Summenskala höhere Werte als die Non-Responder (Elsner *et al.*, 2006).

Prädiktion der klinischen Verbesserung unter der Therapie

Auch wenn grundsätzlich vielversprechende Ergebnisse durch die Behandlung von Patienten mit einer Infiltrationsserie in dieser Studie festgestellt werden konnten, wurde dennoch bei ca. der Hälfte der Patienten trotz der invasiven Therapie keine klinisch relevante Verbesserung erreicht. Die in unserer Studie ermittelten, mit Schmerzreduktion verbundenen Faktoren, können dafür genutzt werden, um frühzeitig Patienten zu identifizieren, die am ehesten auf diese Therapie ansprechen.

Der klinische Einsatz von probatorischen Infiltrationen, bei denen geprüft wird, ob es mit der Behandlung zu einer klinischen Verbesserung kommen kann, wird durch unsere Studienergebnisse gestützt. Eine initiale Verbesserung der NRS Scores durch ein oder zwei Infiltrationen scheint der relevanteste prädiktive Faktor für ein klinisch relevantes Ansprechen auf die Therapie zu sein. Dies wurde auch bei Elsner *et al.* beobachtet, bei denen Patienten, die auf die initiale Infiltration eine kurzfristige zumindest 50%-NRS-Reduktion zeigten, auch eine mittelfristig signifikant erhöhte Schmerzreduktion hatten (Elsner *et al.*, 2006). Ähnliche Ergebnisse konnte eine aktuelle Studie zur Wirksamkeit von ultraschallgestützten Blockaden des Ganglion stellatum zur Therapie von sympathisch unterhaltenen Schmerzen bei Patienten mit CRPS, post-herpetischer Neuralgie und Zosterneuralgie zeigen (Aleanakian *et al.*, 2020). Auch hier war eine initiale Schmerzreduktion in NRS-Scores mit einer Gesamtreduktion der NRS-Scores nach Ende der Serie assoziiert.

Das Alter der Patienten stellt einen weiteren identifizierten Faktor, der eine Vorhersage auf ein klinisches Ansprechen auf die Blockadeserie erlaubt. Dies deckt sich mit Ergebnissen von Elsner *et al.*, bei denen die über 60-jährigen Patienten sowohl über eine absolut höhere Schmerzreduktion berichteten als auch einen höheren Anteil von Therapierespondern im Rahmen einer Serie mit GLOA Behandlungen stellten. Darüber

hinaus wurde in dieser Studie berichtet, dass über die Hälfte der Patienten, die eine 75% Schmerzreduktion erreichten, über 70 Jahre alt waren (Elsner et al., 2006).

Zu dem Einfluss der Schmerzdauer bis zur Therapie in der Schmerzambulanz auf die Wirksamkeit einer Blockadeserie gibt es bislang keine eindeutigen Daten. So zeigten bei Elsner *et al.* sowohl Patienten mit kürzerer Schmerzdauer als auch solche mit längerer Schmerzdauer ein besseres Ansprechen als Patienten mit einer durchschnittlichen Schmerzdauer von 12-24 Monaten (Elsner et al., 2006).

Infiltrationsfrequenz

Wir konnten ermitteln, dass es bis zur sechsten Infiltration insgesamt zu einer klinischen Verbesserung der Patienten kam. Danach ließ sich keine relevante Verbesserung mehr feststellen. Diese Resultate müssen allerdings auch vor dem Hintergrund beleuchtet werden, dass die Indikation für jede neue Infiltration der Serie vor der jeweiligen Applikation im Sinne eines kontextsensitiven Vorgehens geprüft wurde. Somit haben nicht alle untersuchten 83 Patienten sechs oder mehr Infiltrationen erhalten. Sowohl solche Patienten, die nicht relevant profitiert haben, als auch solche Patienten, die klinisch bereits eine so gute Verbesserung erreicht haben, dass diese nicht durch weitere Infiltrationen zu optimieren scheint, sind nicht weiter mittels Infiltrationsserie behandelt worden. Nur 50% der Patienten haben acht oder mehr Infiltrationen erhalten. Dennoch scheint die Zahl von sechs Infiltrationen eine gute Grundlage für die Planung von Infiltrationsserien darzustellen. Dies passt zu einem Case Report, in dem die Patientin nach sechs bis sieben Blockaden schmerzfrei war (Manahan et al., 1996). Auch die Empfehlung von Aleanakian *et al.*, die 4 bis 10 Infiltrationen in einer Serie als optimale Behandlung vermuten und die Ergebnisse von Elsner *et al.*, bei denen es bis zur sechsten Infiltration die stärkste Verbesserung der NRS Scores gab, unterstützen die Anwendung von sechs Blockaden als Planungsgrundlage für eine Blockadeserie (Aleanakian et al., 2020; Elsner et al., 2006).

Weitere Argumente für die Nutzung von mehreren Blockaden im Sinne einer Infiltrationsserie finden sich in Bildgebungsstudien. In einer longitudinalen fMRT Pilotstudie mit zehn Patientinnen mit chronischer Migräne, die über einen Zeitraum von sechs Wochen insgesamt zwölf Blockaden des Ganglion pterygopalatinum erhielten, konnten verschiedene Veränderungen der funktionalen Aktivität des Gehirns im

Ruhezustand gezeigt werden, die einen Einfluss auf die Schmerzverarbeitung haben. So berichten die Autoren von einer verbesserten funktionellen Verbindung zwischen Netzwerken, die primär für die Verknüpfung von Regionen des präfrontalen Kortex mit dem limbischen System zuständig sind. Darüber hinaus scheinen auch cortico-corticale Verknüpfungen nach einer Blockadeserie verstärkt zu bestehen (Krebs et al., 2018). In einer aktuellen Veröffentlichung der Arbeitsgruppe konnten weitere positive Effekte der Behandlung gezeigt werden: zwölf Patientinnen, die eine Blockadeserie mit zwölf Blockaden des Ganglion pterygopalatinum über einen Zeitraum von sechs Wochen zur Behandlung einer chronischen Migräne mit zusätzlichem medikamenteninduziertem Kopfschmerz erhielten, wurden in die Studie eingeschlossen. Es zeigte sich auf der einen Seite eine klinische Verbesserung im Verlauf der Serie, mit einer Reduktion der Kopfschmerztage pro Monat (Baseline $20,7 \pm 7,2$; Behandlungsende $9,8 \pm 7,2$; $p < 0,0005$), des Allodynie Scores (Allodynia symptoms checklist (ASC-12)) (Baseline $5,7 \pm 3,1$; Behandlungsende $2 \pm 2,5$; $p < 0,005$), des Headache Impact Test Scores (HIT-6) (Baseline $65,7 \pm 2,9$; Behandlungsende $57,9 \pm 4,9$; $p < 0,0005$) und des Patient Health Questionnaire Scores (Baseline $9,9 \pm 6,6$; Behandlungsende $4,3 \pm 2,8$; $p < 0,05$). Auf der anderen Seite konnten im MRT strukturelle Veränderungen in Regionen festgestellt werden, die mit Migräne und chronischem Schmerz assoziiert sind. So nahm im Verlauf der Serie das Volumen des rechten Hippocampus und des rechten Palladiums signifikant ab, während das Volumen des linken Nucleus accumbens signifikant zunahm (Newman-Norlund et al., 2020).

Durch die einzelnen Blockaden scheinen im Sinne einer Neuroplastizität zunächst kleine Veränderungen der Vernetzung hervorgerufen zu werden (Krebs et al., 2018). Auch die klinischen Effekte von einzelnen Blockaden scheinen mit 4,3h (Range 0,5-24h) nur relativ kurz anzuhalten (Kanai et al., 2006). Erst mit der Wiederholung der Blockaden scheinen längerfristige Effekte einzutreten (Krebs et al., 2018; Newman-Norlund et al., 2020). Somit wären einzelne Infiltrationen weniger wirksam als eine Infiltrationsserie. Um genauer abschätzen zu können, wie viele Blockaden notwendig sind, um relevante Veränderungen der Vernetzung hervorzurufen, sind weitere Bildgebungsstudien mit repetitiven Messungen notwendig.

Wirksamkeit bei anhaltendem idiopathischen Gesichtsschmerz

Die Behandlung scheint bei Krankheitsbildern mit neuropathisch führender Komponente wie der Trigeminusneuralgie und der post-herpetischen Trigeminusneuralgie besser wirksam zu sein als bei dem pathophysiologisch unklaren anhaltenden idiopathischen Gesichtsschmerz. Die Subgruppen der Patienten mit Trigeminusneuralgie und post-herpetischer Trigeminusneuralgie waren untereinander vergleichbar. Dies deckt sich mit den Daten von Elsner *et al.* zur Wirksamkeit von Infiltrationsserien mit GLOA, bei der ebenfalls Patienten mit Trigeminusneuralgie und postherpetischer Trigeminusneuralgie stärker von der Therapie profitierten als Patienten mit anhaltenden idiopathischem Gesichtsschmerz (Elsner et al., 2006).

4.2 Therapiekonzepte

Multimodale Schmerztherapie

Die Definition der Ad-Hoc Kommission zur multimodalen Schmerztherapie der Deutschen Schmerzgesellschaft ist wie folgt:

„Als „Interdisziplinäre Multimodale Schmerztherapie“ wird die gleichzeitige, inhaltlich, zeitlich und in der Vorgehensweise aufeinander abgestimmte umfassende Behandlung von Patienten mit chronifizierten Schmerzsyndromen bezeichnet, in die verschiedene somatische, körperlich übende, psychologisch übende und psychotherapeutische Verfahren nach vorgegebenem Behandlungsplan mit identischem, unter den Therapeuten abgesprochenem Therapieziel eingebunden sind“ (Arnold et al., 2009).

Die involvierten Fachdisziplinen sollen somit aus den vier Kernbereichen Medizin, Psychotherapie, Physiotherapie und Pflege hinzugezogen werden. Das Konzept wurde vor allem für eine tagesstationäre und stationäre Behandlungen entwickelt und ist als solches auch in den Prozedurenkatalog medizinischer Leistungen aufgenommen worden (Arnold et al., 2014). Auch wenn die multimodale Schmerztherapie in Deutschland als Goldstandard definiert wurde, gibt es nach wie vor deutliche Lücken in der Versorgung (Kaiser et al., 2015). Aus diesem Grund wird diskutiert, die multimodale Schmerztherapie auch im ambulanten Bereich anzuwenden und zu evaluieren.

In dieser Studie bestand das Behandlungsteam zusätzlich zum medizinischen Schmerztherapeuten und den Pflegekräften aus einer psychologischen Psychotherapeutin. Wie in der Definition von Arnold *et al.* gefordert, gab es ein multidisziplinäres Aufnahmeverfahren vor Beginn der Schmerztherapie und regelmäßige interdisziplinäre Teambesprechungen zur Therapieplanung (Arnold *et al.*, 2009). Die Indikation für und insbesondere auch die Kontraindikation gegen die Anwendung von invasiven Maßnahmen wurden kontinuierlich im Team diskutiert.

Invasive Verfahren

Die Therapie von neuropathischen Schmerzen im Kopf-Hals Bereich stellt eine Herausforderung dar und gerade bei chronifizierten Patienten sind viele Therapieansätze zunächst frustant. Die Therapie dieser Patienten sollte in einem multimodalen Setting mit pharmakologischen und nicht pharmakologischen Interventionen erfolgen (Dworkin *et al.*, 2013). Falls nicht-invasive Methoden keine ausreichende Verbesserung für Patienten bewirken, sollten invasive Methoden evaluiert werden (Dworkin *et al.*, 2007). Narouze berichtet, dass nahezu 20% der Kopfschmerzpatienten therapierefraktäre Kopfschmerzen hätten, die per definitionem nicht auf die verfügbare pharmakologische Therapie ansprechen. Für diese Patienten seien Interventionen wie Infiltrationen eine Therapieoption für die sonst schwer zu bewältigenden Kopfschmerzen (Samer N. Narouze, 2014). Auch wenn keine großen randomisiert-kontrollierten Studien vorliegen, scheinen Patienten von Sympathikusblockaden zu profitieren. So plädiert Day dafür diese in einem Behandlungsalgorithmus für therapierefraktäre Patienten vorzusehen (Day, 2008). Ein weiteres Konzept nutzt Sympathikusblockaden, um zu prüfen, ob die Patienten für eine langfristige neuroablative Therapie wie beispielsweise eine Radiofrequenzablation in Frage kommen (Weiss *et al.*, 2017)

4.3. Blockadetechniken

Die in dieser Studie angewandten Blockadetechniken werden im Folgenden sowohl technisch als auch vor dem Hintergrund weiterer klinischer Anwendungen diskutiert.

Blockaden des Ganglion pterygopalatinum

Wir verwendeten für die Blockade des Ganglion pterygopalatinum den weit verbreiteten infrazygomatischen Ansatz, der einfach durchzuführen ist und sicher erscheint. Dieser wird auch für weitere Manipulationen am Ganglion pterygopalatinum wie z.B. Neurolysen genutzt (Piagkou et al., 2012). Gegen eine Nutzung des weniger invasiven Ansatzes mit Wattestäbchen spricht eine Bildgebungsstudie, die in Frage stellt, ob das Lokalanästhetikum bei dieser Methode auch nur ansatzweise das Ganglion pterygopalatinum erreicht (Crespi et al., 2018). Zur Optimierung des transnasalen Ansatzes wurden technische Geräte zur besseren Platzierung eingeführt. In einer randomisiert-kontrollierten Studie mit 41 Patienten mit chronischer Migräne konnten signifikant größere Verbesserungen sowohl in den NRS Scores als auch in den Headache Impact Test-6 Scores im Verlauf der Blockadeserie in der Verumgruppe mit Bupivacain als in der Placebogruppe mit NaCl festgestellt werden (R. Cady et al., 2015). Von den Autoren wurde auch ein Follow-Up durchgeführt, das langfristig zwar ebenfalls Unterschiede zwischen den Gruppen feststellte, welche jedoch nicht signifikant waren, weshalb die Autoren vermuten, dass die Studie für diese Aussage nicht genug statistische Power hatte (R. K. Cady et al., 2015). Auch zum Einsatz dieses Geräts zur Schmerztherapie bei Patienten mit Krebserkrankungen im Kopf-Hals Bereich gibt es erste positive Berichte. In einer Fallserie wurden drei Fälle vorgestellt, in denen Patientinnen bei fortgeschrittenen lokalen Tumorerkrankungen wie einem Plattenepithelkarzinom oder malignen Melanom eine transnasale Blockade des Ganglion pterygopalatinum erhielten. Die Therapie erbrachte bei den drei Patientinnen eine relevante Schmerzreduktion. Bei einer 83-jährigen Patientin mit Plattenepithelkarzinom nahm der NRS nach der transnasalen Gabe von 0,6ml 0,75% Bupivacain von 3/10 auf 1/10 ab. Dieser Effekt hielt fremdanamnestisch für vierzehn Tage an. Die Schmerzen einer 85-jährigen Patientin mit metastasiertem Plattenepithelkarzinom nahmen nach einer transnasalen Applikation von 0,6ml 0,5% Bupivacain von NRS 8/10 auf 5/10 ab. Dieser Effekt hielt zunächst zweimalig für fünf Wochen an, bis der Schmerz zur ursprünglichen Intensität zurückkehrte und eine erneute Blockade notwendig wurde. Nach insgesamt drei Blockaden zeigte sich die Patientin schmerzzufrieden. Die dritte Patientin der Fallserie war 86 Jahre alt und erhielt zur Therapie eines malignen Melanoms

am rechten Sinus maxillaris eine palliative Bestrahlung. Nach der transnasalen Applikation von 1ml 0,5% Bupivacain fiel der NRS von 5/10 auf 1/10. Zwei Tage nach der ersten Blockade war aufgrund zunehmender Schmerzen eine erneute Blockade notwendig. Danach habe sich die Patientin sich bis zu ihrem Versterben an ihrer Grunderkrankung 16 Tage nach der ersten Blockade schmerzzufrieden gezeigt (Pena et al., 2019).

Die Anziehungskraft des Ganglion pterygopalatinum auf Schmerztherapeuten liegt in dessen Effekten auf das parasympathische, sympathische und sensorische Nervensystem (Klein et al., 2001). Auch scheint das Ganglion eine Rolle im trigemino-autonomen Reflex zu spielen (Robbins et al., 2016). Aus diesen Gründen wird vermutet, dass das Ganglion pterygopalatinum relevant für verschiedene Schmerzsyndrome wie Trigeminusneuralgie, anhaltenden idiopathischen Gesichtsschmerz und Herpes-Zoster-Infektion ist. Obwohl zahlreiche Beschreibungen der Technik für eine Vielzahl von Schmerzsyndromen vorliegen, sind diese meist anekdotisch und bleiben kontrovers (Piagkou et al., 2012).

Jedoch scheint die Wirksamkeit der Blockade des Ganglion pterygopalatinum nicht für myofasziale Schmerzen zu gelten. In mehreren randomisiert-kontrollierten Studien zur Blockade des Ganglion pterygopalatinum in der Therapie von myofaszialen Schmerzen konnte kein Unterschied zwischen Placebo-Gabe und der Gabe des Lokalanästhetikums festgestellt werden (Ferrante et al., 1998; Janzen & Scudds, 1997; Scudds et al., 1995). Da die genaue Zuordnung des anhaltenden idiopathischen Gesichtsschmerzes weiterhin offen ist, könnte eine myofasziale Komponente ein Erklärungsmodell für die anscheinend geringere Wirksamkeit der Blockadeserien in unserer Studie bei Patienten mit diesem Krankheitsbild sein.

GLOA

In einer retrospektiven Studie von Spacek *et al.* wurden 32 Patienten untersucht, die eine Infiltrationsserie mit Buprenorphin am Ganglion cervicale superius oder am Ganglion pterygopalatinum erhielten. Die Kohorte bestand aus mit Carbamazepin behandelten Patienten mit Trigeminusneuralgie. Hier konnte eine signifikante Reduktion der Schmerzintensität auf der 11-Punkte VAS bei beiden Infiltrationsorten festgestellt werden (Spacek et al., 1997). Die gleiche Arbeitsgruppe veröffentlichte fünf Jahre später eine

prospektive randomisiert-kontrollierte Cross-over-Studie, bei der 19 Patienten über fünf Tage entweder eine Verum-GLOA mit Buprenorphin oder eine Placebo-GLOA mit NaCl am Ganglion cervicale superius erhielten. Nach zwei Tagen ohne Behandlung erfolgte das Cross-Over in den anderen Studienarm für weitere fünf Tage. In dieser Studie wurde in der Schmerzreduktion auf der VAS weder in der ersten noch in der zweiten Woche ein Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt. Somit wurde die Frage aufgeworfen, ob der Therapieerfolg durch die Behandlung mit der GLOA tatsächlich an dem injizierten Opioid liegt, oder ob mechanische Reize durch die applizierte Flüssigkeit den Effekt auf das Ganglion bewirken (Spacek et al., 2002).

Eine ähnliche Vermutung wurde auch von Goebel *et al.* in ihrer randomisierten doppelblinden Cross-Over Studie zur GLOA am Ganglion cervicale superius aufgestellt (Goebel et al., 2008). Dabei beziehen sie sich auf eine über 40 Jahre alte Studie, die einen lokalanästhetischen Effekt von intrathekaler NaCl Applikation vermutete (Urban & McKain, 1978). Diese Ergebnisse wurden jedoch bereits vier Jahre später in Frage gestellt, als eine Studie zeigte, dass die vermutete Analgesie nur bei NaCl mit Konservierungsstoffen vorkomme, jedoch nicht bei konservierungsfreier NaCl Applikation (Teeple et al., 1982). Die Studie von Goebel *et al.* konnte keinen Unterschied zwischen einer Schein-GLOA und einer Verum-GLOA zeigen. Diese Studie zeigt jedoch diverse Limitationen auf, die die Übertragung der Ergebnisse einschränken. So wurden pathophysiologisch sehr unterschiedliche Erkrankungen zusammen behandelt und analysiert. Keiner der behandelten Patienten hatte einen neuropathisch führenden Schmerz im Kopf-Hals-Bereich, bei dreien lag ein CRPS I der oberen Extremität und bei zweien ein anhaltender idiopathischer Gesichtsschmerz vor. Außerdem wurde nur eine relativ kleine Patientenkohorte mit lediglich 18 Patienten per-protocol behandelt, während über ein Drittel der potentiellen Studienteilnehmer im intention-to-treat aufgrund einer nicht standardisierten Behandlung ausgeschlossen werden mussten. Darüber hinaus wurde lediglich eine einmalige Behandlung und nicht eine Behandlungsserie wie in sonstigen Studien und in der klinischen Praxis durchgeführt (Goebel et al., 2008).

Eine Fallserie mit Patientinnen mit chronischer Migräne und anhaltendem idiopathischen Gesichtsschmerz, die positive Effekte einer GLOA am Ganglion stellatum zeigte, wurde in einem Letter to the Editor kritisch betrachtet (Harris et al., 2006; Michalek & Gabrhelík,

2007). Zum einen wurde in Frage gestellt, ob die Behandlung des Ganglion stellatum für diese Pathologien das richtige sei und ob nicht vielmehr eine Infiltration des Ganglion cervicale superius mittels GLOA oder eine Blockade des Ganglion pterygopalatinum zielführender sei. Zum anderen wurde die Wahl von Buprenorphin mit Verweis auf die fehlenden positiven Ergebnisse in der Studie von Spacek *et al.* aus dem Jahr 2002 in Frage gestellt (Spacek *et al.*, 2002). Des Weiteren wurde auch ein relevanter Placeboeffekt bei der Behandlung vermutet (Michalek & Gabrhelík, 2007). In einer Antwort der Autoren des Originalartikels wurde die Wahl des Ganglion stellatums darin begründet, dass die Methode einfacher sei und einen höheren Patientenkomfort biete. Darüber hinaus wurde herausgestellt, dass die Studie von Spacek *et al.* sich lediglich auf Patienten mit einer Trigeminalneuralgie direkt anwenden ließe. Es wurde betont, dass somit die Methode der GLOA für verschiedene Ganglien und jeweils verschiedene Indikationen in randomisiert-kontrollierten Doppelblindstudien untersucht werden müsse (Hamid *et al.*, 2007).

Eine zum größten Teil retrospektive Studie von Elsner *et al.* zeigte eine Wirksamkeit der Behandlung, die mit den Ergebnissen unserer Studie vergleichbar war (Elsner *et al.*, 2006). Größere, randomisiert-kontrollierte Studien sind notwendig um eine Wirksamkeit der GLOA zu beurteilen.

Blockade des Ganglion stellatums

Hauptsächlich wird die Blockade des Ganglion stellatums in der Therapie des CRPS eingesetzt. Eine Cochrane Metaanalyse von 2016 geht jedoch insgesamt von einem unzureichenden Nachweis des Effekts dieser Behandlung aus (O'Connell *et al.*, 2016). Einzelne – auch aktuellere Arbeiten – scheinen jedoch einen positiven Effekt zu zeigen (Aleanakian *et al.*, 2020).

Eine der Wirkungsweisen der Stellatumblockade basiert auf einem erhöhten Blutfluss in extrakraniellen Gefäßen (Kang *et al.*, 2010). Eine tierexperimentelle Studie an Ratten konnte eine Erniedrigung der EEG Aktivität zeigen (Jeong *et al.*, 2014). Die gleiche Arbeitsgruppe konnte auch bei gesunden Probanden einen sedativen Effekt sowohl im BIS-Monitoring als auch in Observationsskalen zur Wachheit nach der Blockade nachweisen (Yeo & Jeon, 2015).

Blockaden der peripheren Nerven

Auch wenn randomisiert-kontrollierte Studien zu peripheren Nervenblockaden im Kopf-Hals Bereich fehlen, konnte insbesondere für die Blockade des N. occipitalis major eine schnelle Schmerzlinderung gezeigt werden, die z.T. über mehrere Wochen anhielt (Levin, 2010). In einem Fallbericht konnte unter der Therapie mit einer kurzen Blockadeserie erfolgreich Clusterkopfschmerz bei einer schwangeren Patientin behandelt werden (Asioli et al., 2019). Eine Metaanalyse mit sieben eingeschlossenen randomisiert-kontrollierten Studien konnte bei Migränepatienten, die eine Therapie mit Blockaden des N. occipitalis major erhielten, eine signifikante Reduktion der Schmerzintensität und der Analgetikaeinnahme feststellen (Zhang et al., 2018).

4.4 Die Rolle des sympathischen Nervensystems

Die drei hauptsächlich in dieser Studie angewandten Blockadetechniken - die Blockade des Ganglion pterygopalatinum, die GLOA und die Stellatumblockade - agieren an Ganglien, die zumindest zum Teil sympathisch innerviert sind. Wenn Schmerzsyndrome auf eine Intervention am sympathischen Nervensystem ansprechen, wird von sympathisch unterhaltenem Schmerz gesprochen (Wasner & Baron, 1998). Die Leiterkrankung beim sympathisch unterhaltenden Schmerz stellt das CRPS dar, das jedoch nicht in dieser Studie betrachtet wird.

Da es unter physiologischen Bedingungen keine direkte Kommunikation zwischen autonomen postganglionären sympathischen und parasympathischen Neuronen mit afferenten Neuronen gibt, wurde die Rolle des sympathischen Nervensystems bei Schmerzen kontrovers diskutiert (Jänig, 2003). Jedoch scheint es auf verschiedenen Ebenen Interaktionen zwischen dem sympathischen Nervensystem und Schmerz zu geben. Unter physiologischen Bedingungen führt eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems normalerweise zu einer Suppression des Schmerzes hauptsächlich durch die deszendierende Hemmung von nozizeptiver Transmission auf spinaler Ebene (Schlereth & Birklein, 2008). Darüber hinaus wird diskutiert, dass das sympathische Nervensystem regulative neuroaktive Moleküle, Immunzellen und periphere sensibilisierte Nozizeptoren regulieren und somit einen Einfluss auf Schmerzmodulation haben könnte (Fan et al., 2018). Durch kleine Veränderungen des Zustands können

bereits große Veränderungen der Interaktion zwischen dem sympathischen Nervensystem und Schmerz erfolgen: in der Peripherie kann es zu einer verstärkten Inflammation kommen und die zuvor unter physiologischen Bedingungen bestehende deszendierende Hemmung in eine Aktivierung nozizeptiver Transmission münden (Schlereth & Birklein, 2008). Unter solchen pathophysiologischen Bedingungen könnten auch sympathische postganglionäre Neurone eine Rolle in der Entstehung von Schmerz spielen (Jänig, 2003; Michaelis & Jänig, 1998).

4.5 Placeboeffekt

Invasive Maßnahmen wie die in dieser Studie durchgeführten Infiltrationen scheinen einen erhöhten Placeboeffekt zu haben (Liu, 2017; Liu & Yu, 2011). Vor allem physikalische Interventionen und patientenbezogene Outcome-Parameter wie NRS Scores zeigen sich anfällig für Placeboeffekte (Hrobjartsson & Gotzsche, 2010). Die Erwartung einer Schmerzminderung scheint einer der wichtigsten Prädiktoren für das Outcome von Schmerzbehandlungen in der Placeboforschung und die treibende Kraft bei Placeboanalgesie zu sein (Medoff & Colloca, 2015; Peerdeman et al., 2016).

In einem systematischen Review bezüglich Migräneprophylaxe wurde diskutiert, dass invasive Placebobehandlungen stärkere Effekte als weniger invasive Placebobehandlungen zeigen. Um eine Analyse des Ansprechens auf die jeweilige Therapie durchführen zu können, wurden in dieser Studie Patienten mit einer zumindest 50%-Reduktion der Frequenz von Migräneattacken als Responder definiert. Die Gruppe der Responder lag bei Patienten mit Scheinakupunktur (38% [95% CI: 30%-47%]) und Scheinoperation (58% [95% CI: 37%-77%]) höher als bei Patienten mit oraler pharmakologischer Placebothherapie (22% [95% CI: 17%-28%]) (Meissner et al., 2013).

Die Placeboeffekte von Interventionen unterscheiden sich sehr deutlich je nach betrachteter Studie. Die oben beschriebene Metaanalyse von Hrobjartsson und Gotzsche konnte sieben Placebointerventionen in Studien zum Schmerz identifizieren. Diese wurden von den Autoren in zwei Subgruppen unterteilt: auf der einen Seite vier deutsche Akupunkturstudien und auf der anderen Seite drei weitere Studien. Die deutschen Akupunkturstudien zeigten einen größeren gepoolten Effekt bezogen auf die standardisierte durchschnittliche Differenz der Scores auf der visuellen Analogskala vor

und nach Intervention -0,68 [95% CI: -0,85 bis -0,50] als die drei weiteren Studien -0,13 [95% CI: -0,28 bis 0,03]. Dies entspricht einem absoluten Unterschied von 16mm bzw. 3mm auf der visuellen Analogskala von 0 bis 100mm für die Beschreibung des aktuellen Schmerzerlebens vor und nach Intervention (Hrobjartsson & Gotzsche, 2010). Die Bandbreite der untersuchten Placeboeffekte erstreckt sich somit von einer wichtigen klinischen Verbesserung hin zu vernachlässigbaren Effekten.

5 Limitationen, weiterführende Fragestellungen und Konklusion

5.1 Limitationen

Die vorliegende Studie weist mehrere Limitationen auf. Insbesondere das retrospektive Design schränkt die Interpretation der Daten ein. Es ist somit nicht möglich, zwischen dem Effekt der Infiltrationsserie, unterschiedlichen Placebo Effekten, dem Erfolg der anderen Therapieansätze im Sinne des multimodalen Therapiekonzepts und dem natürlichen Verlauf der Erkrankung zu unterscheiden.

Neben diesen Faktoren, die den Behandlungserfolg durch die Infiltrationsserie überschätzen können, liegen auch Limitationen vor, die den Erfolg unterschätzen können. So könnte ein Selektionsbias bezüglich der Follow-Up-Kohorte vorliegen, da lediglich Daten zu Patienten vorlagen, die sich erneut in der Schmerzambulanz vorgestellt haben. Möglicherweise konnten wir Patienten, die sich aufgrund dauerhaften, nachhaltigen Therapieerfolgs nicht mehr vorstellten, nicht nachverfolgen. Umgekehrt könnten auch Patienten mit fehlendem Ansprechen die Ambulanz nicht mehr aufgesucht haben, um ein alternatives Therapiekonzept andernorts abzufragen. Das Follow-Up ist daher möglicherweise verzerrt.

Des Weiteren gibt es nur relativ wenig Literatur zu Nervenblockaden im Kopf-Hals Bereich zur Therapie neuropathischer Schmerzen und es liegt keine standardisierte Beschreibung der Infiltrationstechniken vor. Insbesondere die Durchführung der Blockade des Ganglion pterygopalatinum und die GLOA des Ganglion cervicale superius variiert stark zwischen den jeweiligen Autoren. Die Wirksamkeit dieser Methode in unserer Kohorte kann also nicht ohne weiteres auf ein anderes Setting übertragen werden, da die Blockadetechnik an anderen Zentren möglicherweise abweicht.

Die Erfassung von Schmerzen und Schmerzverbesserung erfolgt subjektiv durch die Studienpatienten, die gleichzeitig „Rater“ ihres eigenen Therapieerfolgs sind. Schmerzen können nicht objektiv gemessen werden. In die individuelle Schmerzwahrnehmung und -beurteilung fließen zahlreiche Faktoren ein (Fillingim, 2017), die in dieser Studie nicht kontrolliert werden konnten. Durch die standardisierten und seriellen Befragungen sowie die Miteinbeziehung einer psychologischen Beurteilung ist eine Verzerrung der subjektiven Schmerzeinschätzung jedoch soweit wie möglich adressiert.

5.2 Weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen

Da die Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Studie durch das retrospektive Design eingeschränkt ist, sind prospektive Studien in einem randomisiert-kontrolliertem Design notwendig, um die Ergebnisse zu bestätigen. In einer solchen Studie könnten Scheinblockaden gegen Verumblockaden oder eine rein konservative Schmerztherapie getestet werden. Beim Studiendesign ergeben sich allerdings Schwierigkeiten auf organisatorischer, ethischer und juristischer Ebene, die hier weiter erläutert werden.

Die Patientenallokation in die Studie könnte eine Herausforderung darstellen, da nur relativ wenige Patienten für den Studieneinschluss in Frage kommen: In dieser Untersuchung konnten trotz eines Beobachtungszeitraums von über sechs Jahren in der Schmerzzambulanz des Charité Virchow Klinikums, die ein Einzugsgebiet in den Bundesländern Berlin und Brandenburg mit ca. 5 Millionen Einwohnern hat, lediglich 83 Patienten eingeschlossen werden. Um einer möglicherweise zu geringen Power einer Studie entgegenzuwirken, könnte man ein Cross-Over Design verwenden, wie es beispielsweise durch Spacek *et al.* bereits für die GLOA erfolgt ist (Spacek et al., 2002). Invasive Maßnahmen wie die in dieser Studie vorgestellten Nervenblockaden können nur sehr eingeschränkt als Scheinintervention durchgeführt werden. Auf der einen Seite läge ein relevanter Gruppennutzen vor, dass möglicherweise in Zukunft genauer abgeschätzt werden kann, ob eine Intervention generell einen Nutzen bringt und falls ja welche Patienten am ehesten davon profitieren könnten. Dennoch übersteigt auf der anderen Seite auf individueller Ebene häufig das Risiko der Studienteilnahme insbesondere durch möglich Komplikationen, dem Vorteil durch die Studienteilnahme. Um diesem Problem zu begegnen, könnte man beispielsweise Scheininterventionen entwickeln, die weniger invasiv sind.

Wenn ein Arzneimittel gegen ein Placebo getestet wird, fällt diese Untersuchung in den Wirkungsbereich des Arzneimittelgesetzes (AMG). Für eine solche AMG-Studie sind umfangreiche Qualitätssicherungs- und Kontrollmechanismen vorgesehen. Der damit einhergehende personelle und finanzielle Aufwand ist ohne externe Förderung nicht zu realisieren. Eine solche Förderung für etablierte Arzneimittel ohne Patentschutz und ebenso etablierte Therapieverfahren zu erhalten, ist jedoch äußerst unwahrscheinlich. Eine Alternative stellen Registerstudien dar. Hier ist zu erwarten, dass die Datengüte

höher und die Anzahl der zu erwartenden fehlenden Daten der eingeschlossenen Patienten geringer ausfällt als in einer retrospektiven Analyse. Auch könnten durch mehrere beteiligte Zentren die Anzahl der eingeschlossenen Patienten deutlich erhöht werden. Dennoch könnten auch hier keine direkten kausalen Rückschlüsse gezogen werden.

Zusätzlich zu der generellen Analyse zur Wirkung von Infiltrationsserien mit Nervenblockaden ist es sinnvoll, verstärkende Faktoren auf die Wirkweise zu identifizieren. Nicht-invasive Motor-Kortex Stimulation wie die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) stellen eine vielversprechende Möglichkeit dar, via Top-Down-Modulation endogener Schmerzübertragungswege eine Schmerzreduktion zu bewirken (Giannoni-Luza et al., 2020). Ob diese Effekte auch eine Schmerzreduktion in Kombination mit einer Infiltrationsserie verstärken, ist eine ausstehende Forschungsfrage. Dazu wird derzeit in unserer Arbeitsgruppe eine randomisiert-kontrollierte Studie zur Kombination der Infiltrationsserien mit einer Serie von transkranieller Gleichstromstimulation durchgeführt.

5.3 Konklusion

Behandlungen mit Infiltrationsserien an Nerven und Ganglien werden bei Patienten mit refraktären Schmerzsyndromen im Kopf-Hals Bereich breit angewandt, obwohl es dafür bislang keine Evidenz aus placebokontrollierten Studien gibt. Insgesamt konnten wir in dieser retrospektiven Analyse mehrere positive Effekte dieser Behandlungstechnik feststellen. Die Effekte der Infiltrationsserie waren statistisch signifikant und scheinen klinisch relevant zu sein, da nur sehr eingeschränkte Therapieoptionen für diese Patienten mit refraktären Schmerzsyndromen vorliegen. Aufgrund des retrospektiven Designs ist jedoch die Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt, weshalb weitere Studien in einem prospektiven, kontrollierten Design sowie Langzeitdaten notwendig sind, um diese Ergebnisse zu validieren.

Literaturverzeichnis

- Albrecht, H., & Hoerster, Red. W. (1988). *Regionalanästhesie* (Astra Chemicals GmbH, Hrsg.; 3. edition). Gustav Fischer Verlag.
- Aleanakian, R., Chung, B.-Y., Feldmann Jr, R. E., & Benrath, J. (2020). Effectiveness, Safety, and Predictive Potential in Ultrasound-Guided Stellate Ganglion Blockades for the Treatment of Sympathetically Maintained Pain. *Pain Practice*, 20(6), 626–638. <https://doi.org/10.1111/papr.12892>
- Arnold, B., Brinkschmidt, T., Casser, H.-R., Diezemann, A., Gralow, I., Irnich, D., Kaiser, U., Klasen, B., Klimczyk, K., Lutz, J., Nagel, B., Pfingsten, M., Sabatowski, R., Schesser, R., Schiltenswolf, M., Seeger, D., & Söllner, W. (2014). Multimodale Schmerztherapie für die Behandlung chronischer Schmerzsyndrome. *Der Schmerz*, 28(5), 459–472. <https://doi.org/10.1007/s00482-014-1471-x>
- Arnold, B., Brinkschmidt, T., Casser, H.-R., Gralow, I., Irnich, D., Klimczyk, K., Müller, G., Nagel, B., Pfingsten, M., Schiltenswolf, M., Sittl, R., & Söllner, W. (2009). Multimodale Schmerztherapie. *Der Schmerz*, 23(2), 112. <https://doi.org/10.1007/s00482-008-0741-x>
- Asioli, G. M., Merli, E., Favoni, V., Sartori, A., Pierangeli, G., & Cevoli, S. (2019). Greater Occipital Nerve Infiltration During Pregnancy in Cluster Headache: A Case Report. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 59(6), 930–932. <https://doi.org/10.1111/head.13553>
- Barker, F. G. (2007). Quality of life and individual treatment choice in trigeminal neuralgia: *Pain*, 131(3), 234–236. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.07.005>
- Bendtsen, L., Zakrzewska, J. M., Abbott, J., Braschinsky, M., Di Stefano, G., Donnet, A., Eide, P. K., Leal, P. R. L., Maarbjerg, S., May, A., Nurmikko, T., Obermann, M., Jensen, T. S., & Cruccu, G. (2019). European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. *European Journal of Neurology*, 26(6), 831–849. <https://doi.org/10.1111/ene.13950>
- Benoliel, R., & Gaul, C. (2017). Persistent idiopathic facial pain. *Cephalalgia*, 37(7), 680–691. <https://doi.org/10.1177/0333102417706349>
- Böttger, E., & Diehlmann, K. (2011). Ausgewählte interventionelle Verfahren zur Behandlung chronischer Schmerzen. *Der Anaesthetist*, 60(5), 479–492. <https://doi.org/10.1007/s00101-011-1890-3>
- Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R., & Gallacher, D. (2006). Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain*, 10(4), 287. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.06.009>
- Cady, R. K., Saper, J., Dexter, K., Cady, R. J., & Manley, H. R. (2015). Long-Term Efficacy of a Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study for Repetitive Sphenopalatine Blockade With Bupivacaine vs Saline With the Tx360® Device for Treatment of Chronic Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 55(4), 529–542. <https://doi.org/10.1111/head.12546>
- Cady, R., Saper, J., Dexter, K., & Manley, H. R. (2015). A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Repetitive Transnasal Sphenopalatine Ganglion Blockade With Tx360® as Acute Treatment for Chronic Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 55(1), 101–116. <https://doi.org/10.1111/head.12458>
- Candido, K. D., Massey, S. T., Sauer, R., Darabad, R. R., & Knezevic, N. N. (2013). A novel revision to the classical transnasal topical sphenopalatine ganglion block for the treatment of headache and facial pain. *Pain Physician*, 16(6), E769-778.
- Cohen, S., Sakr, A., Katyal, S., & Chopra, D. (2009). Sphenopalatine ganglion block for postdural puncture headache. *Anaesthesia*, 64(5), 574–575. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2009.05925.x>
- Corning, J. L. (1885). Spinal anaesthesia and local medication of the cord. *New York Medical Journal*, 42, 483–5.
- Crespi, J., Bratbak, D., Dodick, D., Matharu, M., Jamtøy, K. A., Aschehoug, I., & Tronvik, E. (2018). Measurement and implications of the distance between the sphenopalatine ganglion and nasal mucosa: A

- neuroimaging study. *The Journal of Headache and Pain*, 19(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0843-5>
- Cruccu, G., Di Stefano, G., & Truini, A. (2020). Trigeminal Neuralgia. *New England Journal of Medicine*, 383(8), 754–762. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1914484>
- Dach, F., Éckeli, Á. L., Ferreira, K. dos S., & Speciali, J. G. (2015). Nerve Block for the Treatment of Headaches and Cranial Neuralgias – A Practical Approach. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 55(S1), 59–71. <https://doi.org/10.1111/head.12516>
- Day, M. (2008). Sympathetic Blocks: The Evidence. *Pain Practice*, 8(2), 98–109. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2008.00177.x>
- Devoghel, J. C. (1981). Cluster headache and sphenopalatine block. *Acta Anaesthesiologica Belgica*, 32(1), 101–107.
- Diener, H.-C. 1951-, Ackermann, H., & Deutsche Gesellschaft für Neurologie Kommission Leitlinien. (2012). *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie* (5., vollst. überarb. Aufl., S. III.). Stuttgart u.a.: Thieme.
- Dosch, M. P. (2009). *Atlas of Neural Therapy With Local Anesthetics* (3. Aufl.). Thieme.
- Dworkin, R. H. a, O'Connor, A. B. a, Backonja, M. b, Farrar, J. T. c, Finnerup, N. B. d, Jensen, T. S. d, Kalso, E. A. e, Loeser, J. D. f, Miaskowski, C. g, Nurmikko, T. J. h, Portenoy, R. K. i, Rice, A. S. C. j, Stacey, B. R. k, Treede, R.-D. l, Turk, D. C. f, & Wallace, M. S. m. (2007). Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. [Review]. *Pain*, 132(3), 237–251. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.08.033>
- Dworkin, R. H., O'Connor, A. B., Kent, J., Mackey, S. C., Raja, S. N., Stacey, B. R., Levy, R. M., Backonja, M., Baron, R., Harke, H., Loeser, J. D., Treede, R.-D., Turk, D. C., & Wells, C. D. (2013). Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. *Pain*, 154(11), 2249–2261. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.06.004>
- Elsner, F., Radbruch, L., Gaertner, J., Straub, U., & Sabatowski, R. (2006). [Efficacy of opioid analgesia at the superior cervical ganglion in neuropathic head and facial pain]. *Schmerz (Berlin, Germany)*, 20(4), 268–272,274–276. <https://doi.org/10.1007/s00482-005-0460-5>
- Fan, W., Zhu, X., He, Y., Li, H., Gu, W., Huang, F., & He, H. (2018). Peripheral sympathetic mechanisms in orofacial pain. *Journal of Pain Research*, 11, 2425–2431. <https://doi.org/10.2147/JPR.S179327>
- Farrar, J. T., Young, J. P. J., LaMoreaux, L., Werth, J. L., & Poole, R. M. (2001). Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain*, 94(2), 149–158.
- Ferrante, F. M., Kaufman, A. G., Dunbar, S. A., Cain, C. F., & Cherukuri, S. (1998). Sphenopalatine ganglion block for the treatment of myofascial pain of the head, neck, and shoulders. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 23(1), 30–36. [https://doi.org/10.1016/s1098-7339\(98\)90108-0](https://doi.org/10.1016/s1098-7339(98)90108-0)
- Ferreira-Valente, M. A., Pais-Ribeiro, J. L., & Jensen, M. P. (2011). Validity of four pain intensity rating scales. *PAIN*, 152(10). https://journals.lww.com/pain/Fulltext/2011/10000/Validity_of_four_pain_intensity_rating_scales.31.aspx
- Fillingim, R. B. (2017). Individual differences in pain: Understanding the mosaic that makes pain personal. *PAIN*, 158.
- Fine, P. G., & Ashburn, M. A. (1988). Effect of stellate ganglion block with fentanyl on postherpetic neuralgia with a sympathetic component. *Anesthesia and Analgesia*, 67(9), 897–899.
- Gaedcke, F. (1855). Ueber das Erythroxylin, dargestellt aus den Blättern des in Südamerika cultivirten Strauches Erythroxylon Coca Lam. *Archiv der Pharmazie*, 132(2), 141–150. <https://doi.org/10.1002/ardp.18551320208>

- Gerken, J. D., Fritzsche, T., Denke, C., Schäfer, M., & Tafelski, S. (2020). Retrospective Study on Ganglionic and Nerve Block Series as Therapeutic Option for Chronic Pain Patients with Refractory Neuropathic Pain. *Pain Research and Management*, 2020, 6042941. <https://doi.org/10.1155/2020/6042941>
- Giannoni-Luza, S., Pacheco-Barrios, K., Cardenas-Rojas, A., Mejia-Pando, P. F., Luna-Cuadros, M. A., Barouh, J. L., Gnoatto-Medeiros, M., Candido-Santos, L., Barra, A., Caumo, W., & Fregni, F. (2020). Noninvasive motor cortex stimulation effects on quantitative sensory testing in healthy and chronic pain subjects: A systematic review and meta-analysis. *PAIN*, 161(9). https://journals.lww.com/pain/Fulltext/2020/09000/Noninvasive_motor_cortex_stimulation_effects_on.5.aspx
- Goebel, A., Lawson, A., Allen, S., & Glynn, C. (2008). Buprenorphine injection to the stellate ganglion in the treatment of upper body chronic pain syndromes. *European Journal of Pain*, 12(3), 266–274. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2007.05.009>
- Gross, G. E., Eisert, L., Doerr, H. W., Fickenscher, H., Knuf, M., Maier, P., Maschke, M., Müller, R., Pleyer, U., Schäfer, M., Sunderkötter, C., Werner, R. N., Wutzler, P., & Nast, A. (2020). S2k guideline for the diagnosis and therapy of zoster and post-zoster neuralgia. *GMS infectious diseases*, 8, Doc01–Doc01. PubMed. <https://doi.org/10.3205/id000045>
- Gunduz, O. H., & Kenis-Coskun, O. (2017). Ganglion blocks as a treatment of pain: Current perspectives. *Journal of Pain Research*, 10, 2815–2826. <https://doi.org/10.2147/JPR.S134775>
- Haanpää, M., Attal, N., Backonja, M., Baron, R., Bennett, M., Bouhassira, D., Cruccu, G., Hansson, P., Haythornthwaite, J. A., Iannetti, G. D., Jensen, T. S., Kauppila, T., Nurmikko, T. J., Rice, A. S. C., Rowbotham, M., Serra, J., Sommer, C., Smith, B. H., & Treede, R.-D. (2011). NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *PAIN*, 152(1). https://journals.lww.com/pain/Fulltext/2011/01000/NeuPSIG_guidelines_on_neuropathic_pain_assessment.8.aspx
- Hamid, B., Rosenquist, R., & Harris, C. (2007). Local Opioid Analgesia at Cervical Sympathetic Ganglia: What Is the Contribution of Placebo Effect? *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 32(4), 365. <https://doi.org/10.1016/j.rapm.2007.02.001>
- Hardy, D. (2005). Relief of pain in acute herpes zoster by nerve blocks and possible prevention of post-herpetic neuralgia. *Canadian Journal of Anesthesia*, 52(2), 186–190. <https://doi.org/10.1007/BF03027727>
- Harris, C. L., Hamid, B., Rosenquist, R. W., & Schultz-Stubner, S. H. W. (2006). *Ganglionic Local Opioid Application (GLOA) for Treatment of Chronic Headache and Facial Pain*. <https://doi.org/10.1016/j.rapm.2006.03.011>
- Häuser, W., Wolfe, F., Henningsen, P., Schmutzer, G., Brähler, E., & Hinz, A. (2014). Untying chronic pain: Prevalence and societal burden of chronic pain stages in the general population—A cross-sectional survey. *BMC Public Health*, 14(1), 352. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-352>
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. (2018). *Cephalalgia*, 38(1), 1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
- Herget, R. (1943). Einfache Technik zur zeitweiligen Ausschaltung des Ganglion stellatum. *Der Chirurg*, 15(22), 680–682.
- Ho, K. W. D., Przkora, R., & Kumar, S. (2017). Sphenopalatine ganglion: Block, radiofrequency ablation and neurostimulation—A systematic review. *The Journal of Headache and Pain*, 18(1), 118. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0826-y>
- Hrobjartsson, A., & Gotzsche, P. C. (2010). Placebo interventions for all clinical conditions. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1, CD003974. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003974.pub3>
- Jänig, W. (2003). Relationship Between Pain and Autonomic Phenomena in Headache and Other Pain Conditions. *Cephalalgia*, 23(1_suppl), 43–48. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2003.00573.x>

- Janzen, V. D., & Scudds, R. (1997). Sphenopalatine Blocks in the Treatment of Pain in Fibromyalgia and Myofascial Pain Syndrome. *The Laryngoscope*, *107*(10), 1420–1422. <https://doi.org/10.1097/00005537-199710000-00023>
- Jensen, M. P., Chodroff, M. J., & Dworkin, R. H. (2007). The impact of neuropathic pain on health-related quality of life. *Neurology*, *68*(15), 1178. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000259085.61898.9e>
- Jeong, S., Jeon, Y., Yeo, J., & Baek, W. (2014). The effects of stellate ganglion block on the electroencephalogram in rats. *Journal of Anesthesia*, *28*(4), 601–605. <https://doi.org/10.1007/s00540-013-1780-8>
- Jespersen, M. S., Jaeger, P., Ægidius, K. L., Fabritius, M. L., Duch, P., Rye, I., Afshari, A., & Meyhoff, C. S. (2020). Sphenopalatine ganglion block for the treatment of postdural puncture headache: A randomised, blinded, clinical trial. *British Journal of Anaesthesia*, *124*(6), 739–747. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.02.025>
- Kaiser, U., Sabatowski, R., & Azad, S. C. (2015). Multimodale Schmerztherapie. *Der Schmerz*, *29*(5), 550–556. <https://doi.org/10.1007/s00482-015-0030-4>
- Kanai, A., Suzuki, A., Kobayashi, M., & Hoka, S. (2006). Intranasal lidocaine 8% spray for second-division trigeminal neuralgia. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, *97*(4), 559–563. <https://doi.org/10.1093/bja/ael180>
- Kang, Ph. D., Chang-Ki, Oh, B. Sc., Seung-Taek, Chung, M. D., Ph. D., Rack Kyung, Lee, M. D., Hyon, Park, M. Sc., Chan-A., Kim, M. D., Ph. D., Young-Bo, Yoo, M. D., Ph. D., Jeong Hyun, Kim, M. D., Ph. D., Dong Yeon, & Cho, Ph. D., Zang-Hee. (2010). Effect of Stellate Ganglion Block on the Cerebrovascular System Magnetic Resonance Angiography Study. *Anesthesiology*, *113*(4), 936–944. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181ec63f5>
- Kim, D. H., Kang, H., & Hwang, S. H. (2018). The Effect of Sphenopalatine Block on the Postoperative Pain of Endoscopic Sinus Surgery: A Meta-analysis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, *160*(2), 223–231. <https://doi.org/10.1177/0194599818805673>
- Kim, H. J., Ahn, H. S., Lee, J. Y., Choi, S. S., Cheong, Y. S., Kwon, K., Yoon, S. H., & Leem, J. G. (2017). Effects of applying nerve blocks to prevent postherpetic neuralgia in patients with acute herpes zoster: A systematic review and meta-analysis. *The Korean Journal of Pain*, *30*(1), 3–17. <https://doi.org/10.3344/kjp.2017.30.1.3>
- Klein, R. N., Burk, D. T., & Chase, P. F. (2001). Anatomically and Physiologically Based Guidelines for Use of the Sphenopalatine Ganglion Block Versus the Stellate Ganglion Block to Reduce Atypical Facial Pain. *CRANIO*, *19*(1), 48–55. <https://doi.org/10.1080/08869634.2001.11746151>
- Knolle, E., & Kress, H. G. (2006). Ganglionäre lokale Opioid-Analgesie (GLOA). *Der Schmerz*, *20*(4), 265–267. <https://doi.org/10.1007/s00482-006-0496-1>
- Koller, K. (1884). Ueber die Verwendung des Cocain zur Anästhesirung am Auge. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, *44*, 1309–1311.
- Krebs, K., Rorden, C., & Androulakis, X. M. (2018). Resting State Functional Connectivity After Sphenopalatine Ganglion Blocks in Chronic Migraine With Medication Overuse Headache: A Pilot Longitudinal fMRI Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *58*(5), 732–743. <https://doi.org/10.1111/head.13318>
- Larsen, R. (2018). Kapitel 8—Lokalanästhetika. In R. Larsen (Hrsg.), *Anästhesie (Elfte Ausgabe)* (S. 121–147). Urban & Fischer. <https://doi.org/10.1016/B978-3-437-22505-5.00008-3>
- Leffler, A., & Schulz-Stübner, S. (2019). Lokalanästhetika. In R. Rossaint, C. Werner, & B. Zwißler (Hrsg.), *Die Anästhesiologie* (S. 403–416). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-54507-2_162
- Leriche, R., & Fontaine, R. (1934). *L'anesthésie isolée du ganglion étoile: Sa technique, ses indications, ses résultats.*

- Levin, M. (2010). Nerve blocks in the treatment of headache. *Neurotherapeutics*, 7(2), 197–203. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2010.03.001>
- Liu, T. (2017). Route of placebo administration: Robust placebo effects in laboratory and clinical settings. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 83, 451–457. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.09.018>
- Liu, T., & Yu, C.-P. (2011). Placebo analgesia, acupuncture and sham surgery. *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM*, 2011, 943147–943147. PubMed. <https://doi.org/10.1093/ecam/neaq030>
- Löfgren, N. (1948). *Studies on local anesthetics: Xylocaine, a new synthetic drug*. Ivar HÖeggströms.
- Maier, C. (1996). *Ganglionäre lokale Opiodanalgesie (GLOA)*. Georg Thieme Verlag.
- Makharita, M. Y., Amr, Y. M., & El-Bayoumy, Y. (2012). Effect of early stellate ganglion blockade for facial pain from acute herpes zoster and incidence of postherpetic neuralgia. *Pain Physician*, 15(6), 467–474.
- Manahan, A. P., Malesker, M. A., & Malone, P. M. (1996). Sphenopalatine ganglion block relieves symptoms of trigeminal neuralgia: A case report. *The Nebraska Medical Journal*, 81(9), 306–309.
- Mays, K. S., North, W. C., & Schnapp, M. (1981). Stellate ganglion “blocks” with morphine in sympathetic type pain. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 44(2), 189.
- Medoff, Z. M., & Colloca, L. (2015). Placebo analgesia: Understanding the mechanisms. *Pain Management*, 5(2), 89–96. <https://doi.org/10.2217/pmt.15.3>
- Mehta, D., Leary, M. C., Yacoub, H. A., El-Hunjul, M., Kincaid, H., Koss, V., Wachter, K., Malizia, D., Glassman, B., & Castaldo, J. E. (2018). The Effect of Regional Anesthetic Sphenopalatine Ganglion Block on Self-Reported Pain in Patients With Status Migrainosus. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. <https://doi.org/10.1111/head.13390>
- Meissner, K., Fässler, M., Rücker, G., Kleijnen, J., Hróbjartsson, A., Schneider, A., Antes, G., & Linde, K. (2013). Differential Effectiveness of Placebo Treatments: A Systematic Review of Migraine Prophylaxis. *JAMA Internal Medicine*, 173(21), 1941–1951. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.10391>
- Meldrum, M. L. (2003). A Capsule History of Pain Management. *JAMA*, 290(18), 2470–2475. <https://doi.org/10.1001/jama.290.18.2470>
- Michaelis, M., & Jänig, W. (1998). Pathophysiologische Mechanismen und Erklärungsansätze aus der tierexperimentellen Forschung. *Der Schmerz*, 12(4), 261–271. <https://doi.org/10.1007/s004820050151>
- Michalek, P., & Gabrhelik, T. (2007). Local Opioid Analgesia at Cervical Sympathetic Ganglia: What Is the Contribution of Placebo Effect? *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 32(3), 269. <https://doi.org/10.1016/j.rapm.2007.01.003>
- Mojica, J., Mo, B., & Ng, A. (2017). Sphenopalatine Ganglion Block in the Management of Chronic Headaches. *Current Pain and Headache Reports*, 21(6), 27. <https://doi.org/10.1007/s11916-017-0626-8>
- Newman-Norlund, R. D., Rorden, C., Maleki, N., Patel, M., Cheng, B., & Androulakis, X. M. (2020). Cortical and subcortical changes following sphenopalatine ganglion blocks in chronic migraine with medication overuse headache: A preliminary longitudinal study. *Women’s Midlife Health*, 6(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s40695-020-00055-y>
- Niemann, A. (1860). Ueber eine neue organische Base in den Cocablättern. *Archiv der Pharmazie*, 153(2), 129–155. <https://doi.org/10.1002/ardp.18601530202>
- Novak, S., & Nemeth, W. C. (2008). The Basis for Recommending Repeating Epidural Steroid Injections for Radicular Low Back Pain: A Literature Review. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 89(3), 543–552. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2007.11.008>
- O’Connell, N., Wand, B., Gibson, W., Carr, D., Birklein, F., & Stanton, T. (2016). Local anaesthetic sympathetic blockade for complex regional pain syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004598.pub4>

- Olsen, M. F., Bjerre, E., Hansen, M. D., Tendal, B., Hilden, J., & Hróbjartsson, A. (2018). Minimum clinically important differences in chronic pain vary considerably by baseline pain and methodological factors: Systematic review of empirical studies. *Journal of Clinical Epidemiology*, *101*, 87-106.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2018.05.007>
- Olson, E. R., & Ivy, H. B. (1981). Stellate Block For Trigeminal Zoster. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, *1*(1). https://journals.lww.com/jneuroophthalmology/Fulltext/1981/03000/Stellate_Block_For_Trigeminal_Zoster.6.aspx
- Peerdeman, K. J., van Laarhoven, A. I. M., Keij, S. M., Vase, L., Rovers, M. M., Peters, M. L., & Evers, A. W. M. (2016). Relieving patients' pain with expectation interventions: A meta-analysis. *PAIN*, *157*(6). https://journals.lww.com/pain/Fulltext/2016/06000/Relieving_patients__pain_with_expectation.2.aspx
- Pena, I., Knoepfler, M. L., Irwin, A., Zhu, X., & Kohan, L. R. (2019). Sphenopalatine Ganglion Blocks in the Management of Head and Neck Cancer–Related Pain: A Case Series. *A&A Practice*, *13*(12). https://journals.lww.com/aacr/Fulltext/2019/12150/Sphenopalatine_Ganglion_Blocks_in_the_Management.3.aspx
- Perloff, M. D., & Chung, J. S. (2018). Urgent care peripheral nerve blocks for refractory trigeminal neuralgia. *The American Journal of Emergency Medicine*, *36*(11), 2058–2060. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.08.019>
- Peterson, J. N., Schames, J., Schames, M., & King, E. (1995). Sphenopalatine Ganglion Block: A Safe and Easy Method for the Management of Orofacial Pain. *CRANIO®*, *13*(3), 177–181. <https://doi.org/10.1080/08869634.1995.11678065>
- Pfingsten, M., Nagel, B., Emrich, O., Seemann, H., Lindena, G., Nilges, P., & Kohlmann, T. (2015). *Deutscher Schmerz-Fragebogen. Handbuch*. DGSS.
- Piagkou, M., Demesticha, T., Troupis, T., Vlasis, K., Skandalakis, P., Makri, A., Mazarakis, A., Lappas, D., Piagkos, G., & Johnson, E. O. (2012). The pterygopalatine ganglion and its role in various pain syndromes: From anatomy to clinical practice. *Pain Practice : The Official Journal of World Institute of Pain*, *12*(5), 399–412. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2011.00507.x>
- Robbins, M. S., Robertson, C. E., Kaplan, E., Ailani, J., Charleston, L., Kuruvilla, D., Blumenfeld, A., Berliner, R., Rosen, N. L., Duarte, R., Vidwan, J., Halker, R. B., Gill, N., & Ashkenazi, A. (2016). The Sphenopalatine Ganglion: Anatomy, Pathophysiology, and Therapeutic Targeting in Headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *56*(2), 240–258. <https://doi.org/10.1111/head.12729>
- Ruskin, S. L. (1925). Contributions to the study of the sphenopalatine ganglion. *The Laryngoscope*, *35*(2), 87–108. <https://doi.org/10.1288/00005537-192502000-00001>
- Ruskin, S. L. (1935). The injection of the sphenopalatine ganglion. *The Laryngoscope*, *45*(7), 515–519. <https://doi.org/10.1288/00005537-193507000-00006>
- Sabatowski, R., Huber, M., Meuser, T., & Radbruch, L. (2001). SUNCT Syndrome: A Treatment Option with Local Opioid Blockade of the Superior Cervical Ganglion? A Case Report. *Cephalalgia*, *21*(2), 154–156. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2001.00180.x>
- Samer N. Narouze. (2014). *Interventional Management of Head and Face Pain: Nerve Blocks and Beyond*. Springer New York: New York, NY. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8951-1>
- Schlereth, T., & Birklein, F. (2008). The Sympathetic Nervous System and Pain. *NeuroMolecular Medicine*, *10*(3), 141–147. <https://doi.org/10.1007/s12017-007-8018-6>
- Schlösser. (1907). Erfahrungen in der Neuralgiebehandlung mit Alkoholeinspritzungen. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, *33*, 736–737.
- Scudds, R. A., Janzen, V., Delaney, G., Heck, C., McCain, G. A., Russell, A. L., Teasell, R. W., Varkey, G., & Woodbury, M. G. (1995). The use of topical 4% lidocaine in sphenopalatine ganglion blocks for the treatment of chronic muscle pain syndromes: A randomized, controlled trial. *Pain*, *62*(1), 69–77. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(94\)00232-4](https://doi.org/10.1016/0304-3959(94)00232-4)

- Shanthanna, H. (2013). Utility of Stellate Ganglion Block in Atypical Facial Pain: A Case Report and Consideration of Its Possible Mechanisms. *Case Reports in Medicine*, 2013, 293826. <https://doi.org/10.1155/2013/293826>
- Sinofsky, A., Sharma, T., & Wright, T. (2016). Stellate Ganglion Block for Debilitating Photophobia Secondary to Trigeminal, Postherpetic Neuralgia. *Pain Practice*, 16(7), E99–E102. <https://doi.org/10.1111/papr.12471>
- Sluder, G. (1908). The role of the sphenopalatine (or Meckle's) ganglion in nasal headaches. *New York Medical Journal*, 87, 989–990.
- Spacek, A., Böhm, D., & Kress, H.-G. (1997). Ganglionic local opioid analgesia for refractory trigeminal neuralgia. *The Lancet*, 349(9064), 1521. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)62101-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)62101-0)
- Spacek, A., Orlicek, F., Wöber, C., Brannath, W., Neiger, F. X., Wessely, P., & Kress, H. G. (2002). Ganglionic local opioid analgesia in refractory trigeminal neuralgia: Just a placebo? A randomized, controlled, double-blind, cross-over study. *The Pain Clinic*, 14(3), 195–200. <https://doi.org/10.1163/156856902320761379>
- Sproll, C., Turowski, B., Depprich, R., Kübler, N. R., Rapp, M., Lommen, J., & Holtmann, H. (2018). Extensive Craniocervical Abscess after Transoral Ganglionic Local Opioid Analgesia at the Superior Cervical Ganglion for Atypical Trigeminal Neuralgia: Report of a Severely Complicated Case. *Case Reports in Medicine*, 2018, 5247594. <https://doi.org/10.1155/2018/5247594>
- Staal, J. B., de Bie, R. A., de Vet, H. C. W., Hildebrandt, J., & Nelemans, P. (2009). Injection therapy for subacute and chronic low back pain: An updated Cochrane review. *Spine*, 34(1), 49–59. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181909558>
- Sukenaga, N., Matsuki, Y., Maeda, L., Nagai, T., Hashimoto, K., Takao, Y., & Hirose, M. (2019). Neuropathic Characteristics In Patients With Persistent Idiopathic Facial Pain. *Journal of pain research*, 12, 2801–2805. <https://doi.org/10.2147/jpr.s218332>
- Tafelski, S., Beuthhauser, T., Gouliou-Mayerhauser, E., Fritzsche, T., Denke, C., & Schäfer, M. (2015). Praxis der regionalanästhesiologischen Behandlung chronischer Schmerzpatienten in der stationären und ambulanten Versorgung. *Der Schmerz*, 29(2), 186–194. <https://doi.org/10.1007/s00482-014-1503-6>
- Teeple, E., Scott, D. L., & Ghia, J. N. (1982). Intrathecal normal saline without preservative does not have a local anesthetic effect. *PAIN*, 14(1). https://journals.lww.com/pain/Fulltext/1982/09000/Intrathecal_normal_saline_without_preservative.2.aspx
- Trepel, M. (2012). *Neuroanatomie: Struktur und Funktion* (5. Aufl., S. zahlr. Ill., graph. Darst.). München: Elsevier, Urban & Fischer.
- Urban, B. J., & McKain, C. W. (1978). Local anesthetic effect of intrathecal normal saline. *PAIN*, 5(1). https://journals.lww.com/pain/Fulltext/1978/06000/Local_anesthetic_effect_of_intrathecal_normal.5.aspx
- van Hecke, O., Austin, S. K., Khan, R. A., Smith, B. H., & Torrance, N. (2014). Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies. *Pain*, 155(4), 654–662. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.11.013>
- von Elm, E., Altman, D. G., Egger, M., Pocock, S. J., Gøtzsche, P. C., & Vandenbroucke, J. P. (2007). The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *The Lancet*, 370(9596), 1453–1457. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61602-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61602-X)
- Vorenkamp, K. E. (2012). Interventional Procedures for Facial Pain. *Current Pain and Headache Reports*, 17(1), 308. <https://doi.org/10.1007/s11916-012-0308-5>
- Wasner, G., & Baron, R. (1998). Das Problem von Sympathikus und Schmerz. *Der Schmerz*, 12(4), 276–281. <https://doi.org/10.1007/s004820050153>
- Wassef, M. R. (1997). Phantom pain with probable reflex sympathetic dystrophy: Efficacy of fentanyl infiltration of the stellate ganglion. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 22(3), 287–290. [https://doi.org/10.1016/S1098-7339\(06\)80017-9](https://doi.org/10.1016/S1098-7339(06)80017-9)

- Weiss, A. L., Ehrhardt, K. P., & Tolba, R. (2017). *Atypical Facial Pain: A Comprehensive, Evidence-Based Review*. <https://doi.org/10.1007/s11916-017-0609-9>
- Witte, W. (2011). Schmerz und Anästhesiologie. *Der Anaesthetist*, 60(6), 555. <https://doi.org/10.1007/s00101-011-1874-3>
- Yeo, J., & Jeon, Y. (2015). Effects of stellate ganglion block on sedation as assessed by bispectral index in normal healthy volunteers. *Pain Physician*, 18(2), 173–178.
- Zhang, H., Yang, X., Lin, Y., Chen, L., & Ye, H. (2018). The efficacy of greater occipital nerve block for the treatment of migraine: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 165, 129–133. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2017.12.026>

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Jan David Wandrey geb. Gerken, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Untersuchung der Wirksamkeit von regionalanästhesiologischen Verfahren zur Therapie von Patienten mit chronisch-neuropathischen Schmerzen im Kopf-Hals Bereich“*, *„Investigation on the efficacy of local anaesthetic therapies in the treatment of patients with chronic neuropathic pain in the head-neck area“* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an erfolgten Publikationen

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits in folgendem Artikel veröffentlicht:

Gerken, J. D., T. Fritzsche, C. Denke, M. Schäfer, und S. Tafelski. 2020. „Retrospective Study on Ganglionic and Nerve Block Series as Therapeutic Option for Chronic Pain Patients with Refractory Neuropathic Pain“. Herausgegeben von Parisa Gazerani. Pain Research and Management 2020 (Juli): 6042941. <https://doi.org/10.1155/2020/6042941>.

Der eigene Anteil an der Vorabpublikation wird wie folgt eingeschätzt:

Jan D. Wandrey geb. Gerken: Konzeption und Design der Studie in Zusammenarbeit mit PD Dr. Tafelski. Selbstständiges Verfassen des Datenschutz- und Ethikantrags mit Unterstützung durch PD Dr. Tafelski. Eigenständige Erhebung der Rohdaten sowie Analyse und Interpretation der Daten mit Unterstützung durch PD Dr. Tafelski. Selbstständige Erstellung aller Fotos, Abbildungen und Tabellen sowie deren grafischer Überarbeitung. Eigenständiges Verfassen des Artikelentwurfs und Überarbeitung des Artikels nach Rückmeldung durch die Koautoren. Überarbeitung des Artikels aufgrund von Feedback durch die Reviewer mit Unterstützung durch PD Dr. Tafelski.

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2018** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"CLINICAL NEUROLOGY"** Selected Category
 Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 199 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	LANCET NEUROLOGY	30,748	28.755	0.069460
2	Nature Reviews Neurology	9,548	21.155	0.031060
3	ACTA NEUROPATHOLOGICA	20,206	18.174	0.041660
4	Alzheimers & Dementia	13,341	14.423	0.036340
5	JAMA Neurology	8,683	12.321	0.042040
6	BRAIN	52,970	11.814	0.074030
7	SLEEP MEDICINE REVIEWS	6,920	10.517	0.010920
8	NEURO-ONCOLOGY	11,858	10.091	0.029150
9	ANNALS OF NEUROLOGY	37,336	9.496	0.048630
10	NEUROLOGY	89,258	8.689	0.115200
11	JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY	29,660	8.272	0.030730
12	MOVEMENT DISORDERS	26,964	8.061	0.037650
13	Neurology-Neuroimmunology & Neuroinflammation	1,996	7.353	0.008220
14	Brain Stimulation	5,457	6.919	0.014470
15	Epilepsy Currents	799	6.909	0.001560
16	NEUROPATHOLOGY AND APPLIED NEUROBIOLOGY	3,876	6.878	0.006420
17	NEUROSCIENTIST	4,986	6.791	0.008520
18	BRAIN PATHOLOGY	5,263	6.155	0.007880
19	Alzheimers Research & Therapy	3,160	6.142	0.010700
20	STROKE	64,814	6.046	0.082630

Selected JCR Year: 2018; Selected Categories: "CLINICAL NEUROLOGY"

1

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
21	PAIN	38,312	6.029	0.039070
22	Translational Stroke Research	1,955	5.847	0.004330
23	Multiple Sclerosis Journal	11,501	5.649	0.022750
24	Journal of Stroke	925	5.571	0.003580
25	EPILEPSIA	26,492	5.562	0.033400
26	Neurotherapeutics	4,475	5.552	0.009060
27	JOURNAL OF PAIN	10,405	5.424	0.018280
28	BIPOLAR DISORDERS	5,143	4.936	0.006760
29	Annals of Clinical and Translational Neurology	1,858	4.656	0.008750
30	CURRENT OPINION IN NEUROLOGY	5,290	4.647	0.009650
31	NEUROSURGERY	29,096	4.605	0.020730
32	SLEEP	21,434	4.571	0.024240
33	EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	7,488	4.468	0.015500
34	International Journal of Stroke	4,172	4.466	0.015210
35	CEPHALALGIA	9,983	4.438	0.014480
36	EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY	10,488	4.387	0.016970
37	PARKINSONISM & RELATED DISORDERS	9,119	4.360	0.018810
38	PROGRESS IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY	10,674	4.315	0.012400
39	JOURNAL OF PSYCHOPHARMACOLOGY	6,460	4.221	0.010120
40	INTERNATIONAL JOURNAL OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	6,551	4.207	0.012320
41	JOURNAL OF NEUROLOGY	14,910	4.204	0.024550
42	CNS DRUGS	4,602	4.192	0.007190

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
43	JOURNAL OF NEUROSURGERY	36,001	4.130	0.027880
44	JOURNAL OF AFFECTIVE DISORDERS	30,314	4.084	0.052950
45	CNS SPECTRUMS	2,368	3.940	0.003340
46	JOURNAL OF HEADACHE AND PAIN	3,308	3.918	0.007210
47	NEUROGASTROENTEROLOGY AND MOTILITY	8,314	3.803	0.014510
48	NEUROREHABILITATION AND NEURAL REPAIR	5,071	3.757	0.008480
49	JOURNAL OF NEUROTRAUMA	14,754	3.754	0.019770
50	HEADACHE	7,897	3.749	0.009930
51	CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY	19,574	3.675	0.021420
52	Journal of Neurodevelopmental Disorders	1,253	3.590	0.003420
53	Therapeutic Advances in Neurological Disorders	1,148	3.580	0.002760
54	Current Treatment Options in Neurology	1,200	3.574	0.002790
55	DEVELOPMENTAL MEDICINE AND CHILD NEUROLOGY	12,256	3.532	0.013840
56	Brain Tumor Pathology	739	3.509	0.001470
57	PSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCES	3,720	3.489	0.004230
58	JOURNAL OF NEUROPATHOLOGY AND EXPERIMENTAL NEUROLOGY	9,205	3.460	0.007510
59	Journal of Clinical Sleep Medicine	6,094	3.456	0.011390
60	Expert Review of Neurotherapeutics	4,057	3.453	0.006360
61	JOURNAL OF SLEEP RESEARCH	5,432	3.432	0.007450
62	Current Neurology and Neuroscience Reports	3,004	3.400	0.007210
63	JOURNAL OF PAIN AND SYMPTOM MANAGEMENT	11,229	3.378	0.015750
64	SLEEP MEDICINE	10,218	3.360	0.017130

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
65	AMERICAN JOURNAL OF NEURORADIOLOGY	23,231	3.256	0.028010
66	Current Alzheimer Research	4,026	3.211	0.005930
67	Spine Journal	9,595	3.196	0.019800
68	EUROPEAN ARCHIVES OF PSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCE	4,096	3.192	0.004590
69	EUROPEAN JOURNAL OF PAIN	7,263	3.188	0.011070
70	Journal of Neurogastroenterology and Motility	1,407	3.179	0.002950
71	Behavioral Sleep Medicine	1,285	3.171	0.002350
72	JOURNAL OF NEURO-ONCOLOGY	11,487	3.129	0.016820
73	BRAIN TOPOGRAPHY	2,629	3.104	0.004920
74	JOURNAL OF THE INTERNATIONAL NEUROPSYCHOLOGICAL SOCIETY	6,773	3.098	0.007380
75	Nature and Science of Sleep	520	3.054	0.001290
76	NEUROGENETICS	1,268	3.017	0.002320
77	JOURNAL OF NEUROSURGERY-SPINE	7,809	2.998	0.012310
78	JOURNAL OF NEUROSURGICAL ANESTHESIOLOGY	1,495	2.957	0.001710
79	Pain Physician	4,377	2.942	0.007300
80	JOURNAL OF NEURAL TRANSMISSION	6,900	2.903	0.008030
80	SPINE	47,839	2.903	0.033120
82	CLINICAL JOURNAL OF PAIN	6,940	2.893	0.009670
83	Neurosurgical Focus	7,349	2.891	0.010090
84	Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration	3,561	2.883	0.006060
85	Neurocritical Care	4,070	2.857	0.006910
86	ACTA NEUROLOGICA SCANDINAVICA	6,767	2.852	0.007200

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
87	NEUROLOGIC CLINICS	2,233	2.802	0.003290
88	Clinical Neuroradiology	798	2.800	0.002250
89	Neurodegenerative Diseases	1,560	2.798	0.002450
90	Journal of Clinical Neurology	1,268	2.796	0.002740
91	Current Pain and Headache Reports	2,158	2.767	0.003690
92	SEIZURE-EUROPEAN JOURNAL OF EPILEPSY	5,557	2.765	0.010290
93	JOURNAL OF GERIATRIC PSYCHIATRY AND NEUROLOGY	1,632	2.747	0.001840
94	Multiple Sclerosis and Related Disorders	1,621	2.725	0.005690
95	NEUROEPIDEMIOLOGY	3,266	2.689	0.004980
96	CEREBROVASCULAR DISEASES	5,517	2.681	0.007400
97	JOURNAL OF HEAD TRAUMA REHABILITATION	4,388	2.667	0.005850
98	NEUROMODULATION	2,109	2.663	0.004600
99	JOURNAL OF THE NEUROLOGICAL SCIENCES	17,679	2.651	0.023320
100	Frontiers in Neurology	6,274	2.635	0.019550
101	Journal of Neurologic Physical Therapy	1,022	2.614	0.001550
102	NEUROMUSCULAR DISORDERS	5,164	2.612	0.008560
103	CHILD NEUROPSYCHOLOGY	2,296	2.577	0.002780
104	NEUROSURGERY CLINICS OF NORTH AMERICA	1,637	2.553	0.002420
105	NEUROSURGICAL REVIEW	2,434	2.532	0.002960
106	EUROPEAN SPINE JOURNAL	16,408	2.513	0.021220
107	JOURNAL OF NEURO-OPTHALMOLOGY	1,748	2.509	0.002520
108	NEURORADIOLOGY	5,656	2.504	0.007020
109	EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY	2,764	2.496	0.005830

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
110	Pain Practice	2,422	2.486	0.004520
111	CLINICAL AUTONOMIC RESEARCH	1,761	2.485	0.001950
112	NEUROLOGICAL SCIENCES	5,637	2.484	0.009990
113	JOURNAL OF NEURORADIOLOGY	985	2.467	0.001440
114	JOURNAL OF THE PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM	1,600	2.441	0.002130
115	MUSCLE & NERVE	12,279	2.393	0.014620
116	ALZHEIMER DISEASE & ASSOCIATED DISORDERS	3,166	2.378	0.003210
116	EPILEPSY & BEHAVIOR	10,335	2.378	0.017530
118	PEDIATRIC NEUROLOGY	5,398	2.326	0.009570
118	Sleep and Breathing	3,128	2.326	0.006070
120	CANADIAN JOURNAL OF NEUROLOGICAL SCIENCES	2,908	2.286	0.003590
121	PSYCHIATRY RESEARCH-NEUROIMAGING	5,503	2.270	0.008330
122	HUMAN PSYCHOPHARMACOLOGY-CLINICAL AND EXPERIMENTAL	2,149	2.265	0.002320
123	DEMENTIA AND GERIATRIC COGNITIVE DISORDERS	4,583	2.260	0.003830
124	Journal of Pain Research	2,171	2.236	0.006190
125	BMC Neurology	5,121	2.233	0.012460
126	Neuropsychiatric Disease and Treatment	5,337	2.228	0.012260
127	EPILEPSY RESEARCH	6,815	2.178	0.009800
128	REVUE NEUROLOGIQUE	1,943	2.177	0.002500
129	Journal of Neurosurgery-Pediatrics	4,167	2.170	0.007920
130	NEUROPHYSIOLOGIE CLINIQUE-CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY	1,230	2.167	0.001380
131	NEUROPATHOLOGY	1,783	2.161	0.002720

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
132	JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY	6,113	2.092	0.008940
133	JOURNAL OF NEUROIMAGING	2,081	2.080	0.004270
134	OTOLOGY & NEUROTOLOGY	8,094	2.063	0.011170
135	EPILEPTIC DISORDERS	1,305	2.052	0.002400
136	Parkinsons Disease	1,205	2.051	0.002290
137	NEUROLOGIA	1,077	2.038	0.001930
138	CLINICAL NEUROPSYCHOLOGIST	3,186	2.006	0.003220
139	JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL NEUROPSYCHOLOGY	5,419	1.994	0.004060
140	NEUROLOGICAL RESEARCH	3,894	1.983	0.003940
141	JOURNAL OF NEUROPSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCES	3,615	1.971	0.002540
142	BEHAVIOURAL NEUROLOGY	1,340	1.908	0.002430
143	SPINAL CORD	5,874	1.898	0.005740
144	Journal of Neurosurgical Sciences	833	1.883	0.001270
145	JOURNAL OF NERVOUS AND MENTAL DISEASE	8,182	1.859	0.007030
146	ACTA NEUROCHIRURGICA	9,486	1.834	0.009160
147	CLINICAL EEG AND NEUROSCIENCE	1,018	1.822	0.001510
148	CURRENT NEUROVASCULAR RESEARCH	1,044	1.811	0.001370
149	BRAIN & DEVELOPMENT	3,930	1.756	0.004940
150	Clinical Spine Surgery	848	1.726	0.003160
151	World Neurosurgery	10,159	1.723	0.023420
152	JOURNAL OF SPINAL CORD MEDICINE	2,488	1.711	0.003110
153	Pain Research & Management	1,517	1.701	0.002530

Selected JCR Year: 2018; Selected Categories: "CLINICAL NEUROLOGY"

Publikation Gerken, J. D., T. Fritzsche, C. Denke, M. Schäfer, und S. Tafelski. 2020. „Retrospective Study on Ganglionic and Nerve Block Series as Therapeutic Option for Chronic Pain Patients with Refractory Neuropathic Pain“. Herausgegeben von Parisa Gazerani. *Pain Research and Management* 2020 (Juli): 6042941. <https://doi.org/10.1155/2020/6042941>.

Clinical Study

Retrospective Study on Ganglionic and Nerve Block Series as Therapeutic Option for Chronic Pain Patients with Refractory Neuropathic Pain

J. D. Gerken , T. Fritzsche, C. Denke, M. Schäfer, and S. Tafelski 

Department of Anaesthesiology and Operative Intensive Care, Charité–Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte and Campus Virchow-Klinikum, Charitéplatz 1, Berlin 10117, Germany

Correspondence should be addressed to S. Tafelski; sascha.tafelski@charite.de

Academic Editor: Parisa Gazerani

Copyright © 2020 J. D. Gerken et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Objective. Current recommendations controversially discuss local infiltration techniques as specific treatment for refractory pain syndromes. Evidence of effectiveness remains inconclusive and local infiltration series are discussed as a therapeutic option in patients not responding to standard therapy. The aim of this study was to investigate the effectiveness of infiltration series with techniques such as sphenopalatine ganglion (SPG) block and ganglionic local opioid analgesia (GLOA) for the treatment of neuropathic pain in the head and neck area in a selected patient group. **Methods.** In a retrospective clinical study, 4960 cases presenting to our university hospital outpatient pain clinic between 2009 and 2016 were screened. Altogether, 83 patients with neuropathic pain syndromes receiving local infiltration series were included. Numeric rating scale (NRS) scores before, during, and after infiltration series, comorbidity, and psychological assessment were evaluated. **Results.** Maximum NRS before infiltration series was median 9 (IQR 8–10). During infiltration series, maximum NRS was reduced by mean 3.2 points (SD 3.3, $p < 0.001$) equaling a pain reduction of 41.0% (SD 40.4%). With infiltration series, mean pain reduction of at least 30% or 50% NRS was achieved in 54.2% or 44.6% of cases, respectively. In six percent of patients, increased pain intensity was noted. Initial improvement after the first infiltration was strongly associated with overall improvement throughout the series. **Conclusion.** This study suggests a beneficial effect of local infiltration series as a treatment option for refractory neuropathic pain syndromes in the context of a multimodal approach. This effect is both significant and clinically relevant and therefore highlights the need for further randomized controlled trials.

1. Introduction

The overall prevalence of chronic pain is estimated to be about 19% in Europe [1, 2]. Worldwide, the estimated neuropathic pain in the general population is around ten percent [3]. Particularly, pain in the head and neck area may be debilitating for patients [4]. Pain syndromes such as trigeminal neuralgia (TGN) and persistent idiopathic facial pain (PIFP) often require a multidisciplinary approach [5, 6]. Management can be challenging as patients sometimes do not respond adequately to noninvasive treatment [7]. Therefore, interventional procedures may be considered, when pain persists following the completion of conservative therapy [8, 9].

Feasible techniques in the head and neck area are infiltrations at the sphenopalatine ganglion (SPG), the superior cervical ganglion, the stellate ganglion, and single nerve blocks of the occipital nerve and branches of the trigeminal nerve [10, 11].

Since its first description in 1908, the sphenopalatine ganglion (SPG) block has been discussed in the literature [12]. Recently, an fMRI study showed changes in resting state functional connectivity after SPG block treatment [13]. The literature focuses mostly on SPG block for trigeminal autonomic pain syndromes [14, 15]. Nevertheless, the use in other pain syndromes such as TGN, PIFP, status migrainosus, and postdural puncture headache are described as well [8, 16–19]. The technique appears to be safe and well tolerated [19, 20].

Ganglion local opioid analgesia (GLOA) was first introduced by Mays et al. [21], although the term itself developed later [22]. It describes the infiltration at the superior cervical ganglion, the stellate ganglion, and sometimes even the SPG [23–25]. GLOA has been used as a treatment option for neuropathic and sympathetically mediated pain syndromes of the head, face, and upper extremity [26]. When using the term GLOA, we refer to infiltrations at the superior cervical ganglion as defined by Knolle and Kress [27].

Although different indications are discussed, blockade of the stellate ganglion (SB) is mostly used for Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) at the upper extremities [28] as sympathetic nerves pass through the stellate ganglion innervating the head, neck, and upper extremities [29]. In spite of increased evidence for the effectiveness of SB since the beginning of the 2000s [28], the exact role of the sympathetic nervous system in both the development of neuropathic pain and its treatment remains unclear [29, 30].

Peripheral nerve blocks can be helpful in cranial neuralgias such as TGN and glossopharyngeal and occipital neuralgias [31]. Although evidence from clinical trials for efficacy and tolerability is inconclusive [7], an infiltration series as a treatment option for neuropathic pain is used in clinical practice [32].

The reason to use an infiltration series and not a single infiltration is mostly based on historical development of clinical practice [33]. Until now, there is no evidence-based recommendation regarding the number and frequency of infiltrations [33, 34].

Considering this background, this study was performed to investigate the course of pain and pain relief, the associated symptoms, and side effects during the administration of a local infiltration series in patients with refractory neuropathic pain of the head and neck region.

2. Materials and Methods

This retrospective study was conducted at the outpatient pain center of the Charité University Hospital, Berlin, Campus Virchow-Klinikum. The department provides clinical care for chronic pain patients and is run by a team of pain specialists, psychotherapists, and trained pain nurses. All cases treated in the department presenting from January 2009 to June 2016 were screened for eligibility. Inclusion criteria were adult patients receiving local infiltration series for treatment of refractory neuropathic pain syndromes (e.g., TGN and trigeminal post-herpetic neuralgia) [35, 36] or pain syndromes with neuropathic characteristics in the head and neck area (e.g., PIFP). Exclusion criteria were missing data files, cases with insufficient documentation, patients without infiltration series in head and neck area, or a different type of pain syndrome (e.g., CRPS). Cases fulfilling the criteria were included for analysis. All infiltration series were embedded in multimodal therapy concepts following the current recommendations [37, 38]. The study was registered on ClinicalTrials.gov with the identifier NCT03066037. The study was approved by the Charité Ethical Committee (EA4/107/16).

2.1. Assessment of Pain and the Questionnaires. All patients' contacts in the department were documented in the electronic and paper-based patient filing system. For patients receiving infiltrations, a specific documentation protocol was used. Protocols contain NRS at rest, under stress, before and at 1, 6, and 24 hours after infiltration on an 11-point Likert scale (0–10). A self-assessment of pain reduction and the infiltration's burden (1 = extreme, 2 = severe, 3 = little, and 4 = very little) was assessed on a 4-point Likert scale.

Additional to these infiltration protocols, the daily form of the validated German Pain Questionnaire adopting the 2007 version [39] was used. One question describes average pain; another question describes maximum pain on an 11-point Likert scale (0–10). A different question assesses the endurance of pain on a 4-point scale (1 = not applicable, I have no pain, 2 = I can tolerate it well, 3 = I can just tolerate it, and 4 = I can tolerate it badly). Two questions focus on problems regarding the quality of life (QOL) as suggested by Barker [40]: one examines the impairment in daily activities such as labor, domestic work, and leisure time on an 11-point Likert scale (0–10). A further question describes mental distress on an 11-point Likert scale (0–10).

2.2. The Infiltration Technique. Patients were scheduled for the local infiltration series depending on the clinical judgement of the attending pain specialists. The infiltration series were scheduled for ten consecutive infiltrations within three weeks, but the final decision for each infiltration was based on the clinical outcome.

The SPG blockade is based on an injection with local anesthetic agents (2–3 ml bupivacaine 0.25%) and opioid (0, 03 mg buprenorphine) with or without an adjunctive corticoid close to the ganglion (Figure S1). The use of buprenorphine in peripheral nerve blocks has been shown to improve analgesia [41]. We used an infrazygomatic approach based on the standard protocols [11, 42].

To perform a ganglionic local opioid analgesia (GLOA), lipophilic opioids and local anesthetic agents (5 ml 0.5% bupivacaine and 0.03 mg buprenorphine) are injected close to paravertebral and cervical ganglions (Figure S2). We used the anterior paratracheal approach at the C6 level to target the stellate ganglion blockade (Figure S3). Additionally, all single nerves can be targeted with local anesthetic injections, for example, the occipital nerves (Figure S4) and the distal trigeminal nerve branches (Figure S5) [43]. Further details of the techniques can be found in the supplementary materials (Figures S1–S5).

2.3. Statistics. All statistical analyses were performed using SPSS 25 and G*Power 3.1.9.6 (post hoc power). Descriptive data was summarized using mean and standard deviation or median and range depending on scale level and distribution. For analysis of statistical significance, NRS scores (0–10) were explored using the exact Wilcoxon signed-rank test for paired data. To analyze independent groups, the Mann–Whitney test was applied. To examine the time point of successful pain reduction, the Kaplan–Meier analysis was performed. For analysis of the correlation between the initial

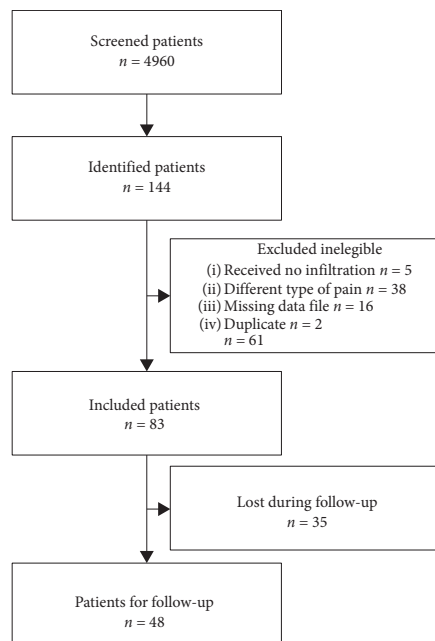


FIGURE 1: STROBE chart indicating the process of patient recruitment for this retrospective study.

and the final response to infiltration, an exact Chi-square test was performed. To analyze differences in percentage of NRS reduction throughout series by subgroups, the Kruskal-Wallis test was performed. For examination of the response rate between subgroups, the Fisher exact test was performed. All statistical significance tests used a two-sided alpha level of <5% and were intended as exploratory data analysis.

Like previous studies, we defined nonresponders as patients with less than 30% pain reduction and responders as patients with a pain reduction of at least 30% [44]. As additional analysis, we repeated responder analyses with a threshold of 50% pain reduction. To analyze factors associated with responders, we performed univariate and multivariate logistic regression analyses. Based on univariate regression, factors meaningfully associated with the clinical response on an alpha level of at least 10% entered the multivariate regression analysis. This first step was entering the variables sex, age, use of corticosteroids during infiltration, months of preceding pain until the first infiltration, comedication (opioids, antidepressants, and antiepileptics), improvement in maximum NRS scores after the first infiltration, and also improvement in maximum NRS after the first two infiltrations. To assess the calibration of regression analysis, the Hosmer-Lemeshow test was performed. The effect size was examined using Cohen's f [45].

3. Results and Discussion

In total, 4960 cases that presented to the pain outpatient center of the Charité University Hospital were screened. Most of these patients did not receive any invasive treatments. For the purpose of this study, patients with refractory pain in the head and neck area scheduled for the local infiltration series between January 2009 and July 2016 were investigated. We identified 144 patients fulfilling the inclusion criteria. After excluding 61 ineligible patients, $N = 83$ patients were included into further analysis (Figure 1). With this subgroup of patients, the mean patient age was 60.4 years ($SD \pm 15.7$) and 50 patients (60.2%) were females. The median time between the onset of pain until the first infiltration was 19 months (IQR 4–65).

3.1. Patients' Conditions. Most patients suffered from either trigeminal neuralgia, trigeminal postherpetic neuralgia, or persistent idiopathic facial pain (PIFP) (Table 1). Psychiatric preexisting conditions were present in 23 patients (27.7%) and depression was present in 14 patients (16.9%). Patients were treated with different analgesic and coanalgesic drugs as given in Table 1.

3.2. The Blockade Technique. Most patients received a blockade at the sphenopalatine ganglion ($N = 60$, 72.3%) as the main infiltration site. GLOA infiltration was applied in $N = 12$ patients (14.5%) and infiltrations at the stellate ganglion in $N = 6$ (7.2%). Other infiltration sites were the branches of the trigeminal nerve (V1, $N = 2$ patients, 2.4%; V2, $N = 1$, 1.2%) and the major ($N = 1$, 1.2%) and minor occipital nerve ($N = 1$, 1.2%).

3.3. Change in Pain: Short-Term Effectiveness. The maximum NRS score leading to the decision to perform the local infiltration series was a median of 9 (IQR 8–10, complete data for $N = 81$ patients). A mean reduction of maximum NRS scores during the course of infiltrations was 3.2 ($SD \pm 3.3$); the median was 3 (IQR 0–6; $p < 0.001$, $N = 75$ patients). This equals a relative average reduction of maximum NRS scores of 40.9% ($SD \pm 40.4\%$); the median was 44.4% (IQR 0%–70%).

A reduction of at least 30% of the initial maximum NRS compared to the last documented maximum pain was achieved in 45 patients (54.2%), a 50% reduction in 37 patients (44.6%). Worsening of pain was noted in five patients (6%). The mean increase of maximum NRS in these five patients throughout the series was 1.8 ($SD \pm 0.83$). Numeric rating scale scores during the course of infiltration are presented in Figure 2. Additionally, inverse Kaplan-Meier analysis was conducted to visualize the response to treatment on a 30%- and 50%-level over time (Figure 3).

3.4. Burden of the Block Series. During the first infiltration series, patients commonly tolerated the infiltrations well. Categorized burden showed 79.2% of patients reporting little

TABLE 1: Basic characteristics for $N = 83$ patients included with refractory neuropathic pain syndromes in the head-neck area.

Variable	N = 83 patients
Female gender n (%)	50 (60.2%)
Age in years mean (\pm SD)	60.4 (\pm 15.7)
Median (25–75 quartile)	57 (51–74)
Duration onset of pain until first infiltration (months) ($N = 76$), median (quartiles)	19 (4–65)
Medication at the beginning of infiltration series n in %	
WHO I: n (%)	20 (24.1%)
WHO II: n (%)	16 (19.3%)
WHO III: n (%)	18 (21.7%)
Coanalgesic drugs:	
Antidepressants n (%)	65 (78.3%)
Antiepileptics n (%)	75 (90.4%)
Other	
Psychiatric pre-existing condition n (%)	23 (27.7%)
Depressions n (%)	14 (16.9%)
Infiltration with additional corticosteroid n (%)	69 (83.1%)
Neuropathic pain classified following ICHD 3 [46], given in n (%)	
Headache or facial pain attributed to other disorders of cranium, neck, eyes, ears, nose, sinuses, teeth, mouth, or other facial or cervical structure, 11.9	5 (6%)
Trigeminal neuralgia, 13.1	43 (51.8%)
Trigeminal postherpetic neuralgia, 13.1.2.2	13 (15.7%)
Persistent idiopathic facial pain (PIFP), 13.12	14 (16.9%)
Others	8 (9.6%)

(46.2%) to very little burden (33%). Severe (16.3%) and extreme burden (4.4%) were rarely reported.

3.5. Change in Pain: Long-Term Effectiveness. For 48 patients, data from the German Pain Questionnaire was available for a follow-up time point, which was a median of two months (IQR 1–3 months) after the infiltration series.

Evaluating the maximum NRS at the beginning of the infiltration series and the maximum pain ratings at follow-up time point, there was an improvement over time, though not formally statistically significant ($N = 76$, median 8 (IQR 6–9); follow-up $N = 44$, median 6 (IQR 3.3–8), and $p = 0.05$) (Figure S6).

Compared with preinfiltration status, patients reported statistically significant improvements of endurance of pain (before median 3 (IQR 3–4); after median 3 (IQR 2–3), $p = 0.023$), impact of daily activities (before median 5 (IQR 4–8); after median 4 (IQR 2–7), $p = 0.046$), and mental constitution (before median 6 (IQR 5–8); after median 5 (IQR 2.5–7.5), $p = 0.002$).

3.6. Identification of Responders: Prediction Models. Responders were defined as patients with maximum NRS scores decreasing by at least 30% during treatment. This analysis was repeated for patients with at least a 50% response.

In univariate logistic regression models, variables with potential association with clinical response were included. In the final model, identified relevant variables predicting response were age and relevant improvement in maximum NRS scores after the first two infiltrations (Table 2). Notably,

the variable with the highest predictive value was response after the first infiltration with an OR of 4.833 (95% CI 1.562–14.955). The same approach was used to address a pain reduction of at least 50%. Identified variables associated with a 50% response were age and months with preceding pain until first infiltration, whereas improvement in maximum NRS scores after the first two infiltrations showed a nonsignificant trend (Table 2).

3.7. Subgroup Analysis. To further explore clinical subgroups, patients with three dominant pain syndromes in this study population, trigeminal neuralgia, trigeminal postherpetic neuralgia, and persistent idiopathic facial pain (PIFP), were analyzed separately in Table 3.

For patients with trigeminal neuralgia ($n = 38$), clinically relevant NRS reduction of 30% was achieved in 22 cases (51.2%) and a reduction of 50% in 19 cases (44.2%), respectively. In patients with trigeminal postherpetic neuralgia ($n = 13$), a reduction of at least 30% of initial maximum NRS compared to last documented maximum pain was noted in 11 patients (84.6%) and a 50% reduction in eight patients (61.5%). In the PIFP subgroup ($n = 12$), a reduction of 30% NRS throughout series was achieved in 5 cases (35.7%) and a reduction of 50% in 4 cases (28.6%), respectively. Differences in response rates both for 30% reduction ($p = 0.081$) and 50% reduction ($p = 0.387$) were not statistically significant (Figure S7).

4. Discussion

The main findings of this observational study were that (1) the local infiltration series resulted in a meaningful clinical

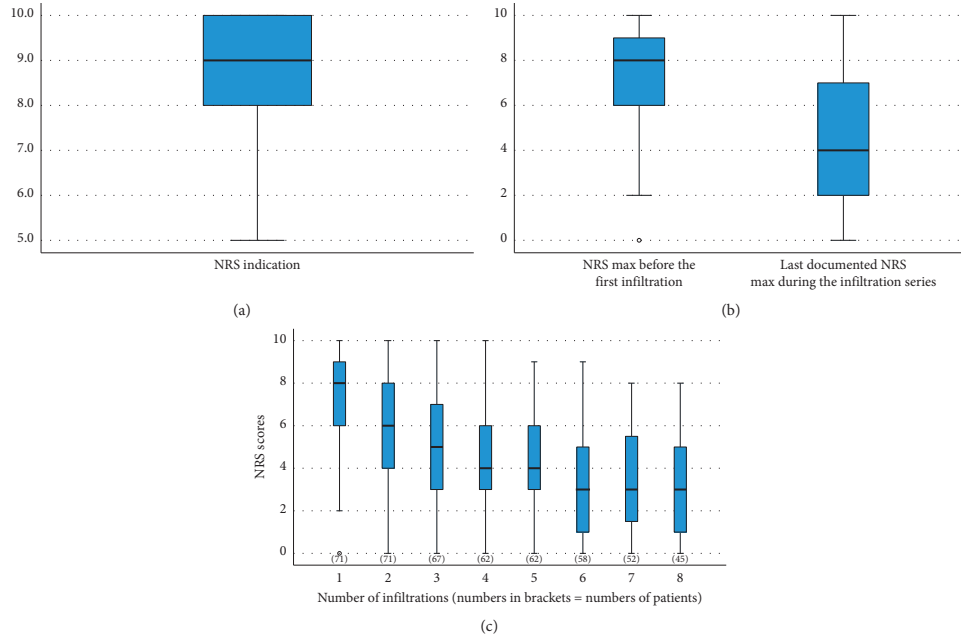


FIGURE 2: NRS indication, NRS beginning and ending, and NRS during the course of infiltration. (a) A boxplot showing the NRS score for the indication of infiltration series. $N = 81$, mean = 8.65 (SD ± 1.61), and median = 9 (IQR 8,10). (b) Two boxplots comparing the NRS score for maximum pain before the first infiltration and at the ending of infiltration series. A significant NRS reduction was achieved, $p < 0.001$. (c) This graphic shows the NRS scores during the infiltration series until data from at least 50% of initially treated patients was available. Numbers in brackets indicate the numbers of patients reporting NRS scores at that time point.

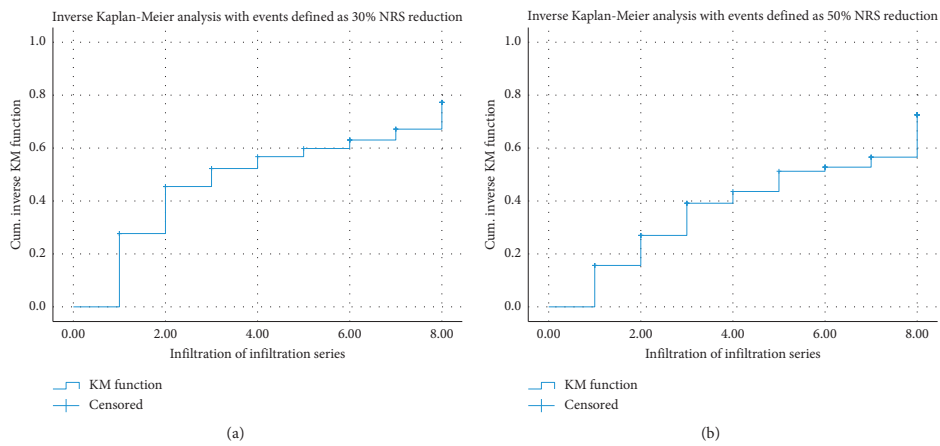


FIGURE 3: Inverse Kaplan–Meier analysis. (a) Inverse Kaplan–Meier curve with events defined as accomplishment of 30% reduction of initial NRS score. $N = 83$; event $N = 55$ (66.3%). (b) Inverse Kaplan–Meier curve with events defined as accomplishment of 50% reduction of the initial NRS score. $N = 83$; event $N = 49$ (59%).

TABLE 2: Logistic regression analyses.

	Univariate regression analysis		Multivariate regression analysis	
	OR (95% SD)	<i>p</i>	OR (95% SD)	<i>p</i>
<i>A</i>				
Female sex	0.684 (0.261–1.791)	0.440		
Corticoid use during infiltration	1.156 (0.357–3.750)	0.809		
Age	1.045 (1.012–1.080)	0.007	1.052 (1.009–1.098)	0.018
Months in pain until the first visit	1.004 (0.996–1.011)	0.347		
Cootherapy opioids	0.552 (0.215–1.413)	0.215		
Cootherapy antidepressants	1.000 (0.315–3.174)	>0.999		
Cootherapy antiepileptics	1.000 (0.157–6.373)	>0.999		
Improvement after the first infiltration	4.833 (1.562–14.955)	0.006		
Improvement after the first two infiltrations	8.017 (2.431–26.436)	0.001	7.484 (2.089–26.816)	0.002
<i>B</i>				
Female sex	0.682 (0.268–1.737)	0.423		
Corticoid use during infiltration	1.378 (0.427–4.46)	0.592		
Age	1.034 (1.004–1.066)	0.029	1.061 (1.016–1.108)	0.008
Months in pain until the first visit	1.007 (0.999–1.015)	0.079	1.011 (1.011–1.021)	0.024
Cootherapy opioids	0.602 (0.238–1.522)	0.284		
Cootherapy antidepressants	0.819 (0.263–2.543)	0.729		
Cootherapy antiepileptics	0.630 (0.099–4.003)	0.624		
Improvement after the first infiltration	2.413 (0.858–6.781)	0.095		
Improvement after the first two infiltrations	3.491 (1.125–10.829)	0.030	3.579 (0.898–14.255)	0.071

Univariate and multivariate logistic regression analyses were used to predict a clinical response of at least 30% (A) and a pain reduction of 50% (B) as dependent variable. Multivariate analysis was performed with variables of at least $p = 0.1$ in univariate testing. Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test was sufficiently for multivariate regression model (A: Chi^2 12.056, $p = 0.099$; $N = 66$; B: Chi^2 8.763, $p = 0.363$; $N = 61$).

TABLE 3: Pain reduction for study subgroups. Absolute NRS reduction did not differ statistically between groups ($p = 0.276$).

	Number of patients	Mean NRS reduction (SD)	Median NRS reduction (IQR)	<i>p</i>
Trigeminal neuralgia	38	3.5 (± 3.2)	3.5 (0–6.25)	<0.001
Trigeminal postherpetic neuralgia	13	3.6 (± 1.8)	3.0 (2–5)	=0.001
PIFP	13	1.6 (± 4.3)	0 (0–5)	=0.159

pain reduction of 30% in notably 54% of patients (and 50% pain reduction in 45% of patients); (2) the follow-up patients reported a lasting reduction of pain NRS, along with (3) improvements in pain-related psychometrics. Finally, we were able to identify the variables age, months with preceding pain until the first visit at the outpatient pain center, and improvement in pain NRS scores after the first two infiltrations as predicting factors for clinical response of infiltration series.

Although facial pain is a rare condition with an overall incidence rate of 38.7 per 100,000 patient years, it can have a considerable impact on the patients' quality of life [47]. Refractory pain syndromes are especially difficult to treat and often require a multidisciplinary approach [5], which may include interventional procedures [4, 8].

In patients with neuropathic pain who fail to respond adequately to pharmacological management, the consideration of nonpharmacological therapies is recommended [48]. Invasive treatments are thought to be part of a more comprehensive approach including pharmacological and nonpharmacological, noninterventional treatments [7]. Interventions like infiltrations could alleviate pain in conditions such as TN [49]. Therefore, it is possible to bridge the time gap until long-lasting multimodal treatment can be effective.

There are different approaches to access the sphenopalatine ganglion. Blocks at the sphenopalatine ganglion have

been both used with regional placement of local anesthetic through the nose either via soaked cotton tips [12, 50] or placement tools [51] or via different approaches for injections. Ruskin favors the transoral approach [52, 53], while Devoghel points out the risk of this pathway and prefers the suprazygomatic way [14]. We used the infrazygomatic approach, which is easy to target and appears to be safe. A recent imaging study questions whether the local anesthetic drug reaches its goal in the widely used transnasal approach [54]. Due to its effect on the parasympathetic, sympathetic, and sensory nervous system [50] and because of its anatomical connections and role in the trigeminoautonomic reflex [20], the SPG has been the focus of physicians treating pain in the head and neck area. It seems to be important in pain syndromes such as TN, PIFP, and herpes infections [19] and is used for the treatment of status migrainosus [18]. Although employed for various pain syndromes, most of the studies regarding SPG are anecdotal and remain controversial [19].

Regarding GLOA, a previous study shows that its treatment had an adjunctive beneficial effect in carbamazepine-treated patients with trigeminal neuralgia [55]. In a placebo-controlled double-blind study with 14 patients, Spacek et al. found significant lower NRS values after crossover to the nonplacebo group [56]. Elsner et al. showed a similar beneficial effect of GLOA in a comparable patient

group [44]. The superior cervical ganglion, which is targeted by the GLOA, is part of the cervical sympathetic trunk [57] and consequently part of the sympathetic nervous system (SNS) [58].

As there is no communication between autonomic postganglionic sympathetic and parasympathetic neurons with afferent neurons under physiological conditions [59], the role of the SNS in pain is under debate. Nevertheless, under pathophysiological conditions, sympathetic postganglionic neurons may be involved in the generation of pain [59, 60]. It is believed that there is a connection between the SNS and painful peripheral neuropathy [61, 62]. The SNS might regulate neuroactive molecules, immune cells, and peripheral sensitized nociceptors and therefore have an influence on pain modulation [63]. Hence, sympathetically maintained pain could be treated with nerve blocks of the SNS like GLOA [64].

The SNS is targeted in the SB as well: sympathetic nerves passing through the stellate ganglion innervate the head, neck, and upper extremities [29] and its blocks are used in cases of facial pain. Theories of its mechanism involve relief of vascular spasms by blocking sympathetic fibers and thus increasing the blood supply of the brain [29, 65]. Another theory is based on the blocks' sedative effect [66].

The block of the greater occipital nerve (GON) is thought to be an effective treatment for acute migraine [67]. Furthermore, a recent case report describes its use in a patient presenting with persistent headaches following accidental dural puncture [68].

To compare different therapy options, a definition of successful treatment is needed. Although widely used, a definition of the success of nerve blocks is still not established. Generally, a relevant NRS reduction of 30% of initial NRS represents a clinically important difference [69]. Elsner et al. defined an NRS reduction of 30% as satisfying, 50% as good, and 70% as very good [44]. In a survey, German pain therapists estimated that 55% of patients treated in a pain center achieve a successful reduction of pain intensity [32].

Subgroup analyses of the major clinical entities included trigeminal neuralgia, postherpetic neuralgia, and persistent idiopathic facial pain (PIFP). We observed a nonsignificant difference between the response rates to treatment. However, for the limited subgroup of PIFP patients, treatment benefit appeared numerically smaller. In contrast, patients with trigeminal neuralgia and trigeminal postherpetic neuralgia were comparable in terms of treatment response, which may be of relevance in planning prospective trials.

Repetitive blocks are frequently used [32]. One reason is this intention to break the pain cycle by effecting a modulation of autonomic pathways [70]. There is no established number of infiltrations during the series. Repetitions with 3, 6, or 10 infiltrations per series are common [32]; recent study protocols use up to 12 repetitions [51, 71].

Our results show an overall improvement over the first 6 infiltrations. Together with our clinical experience, we recommend at least 6 scheduled infiltrations in a context-sensitive treatment. Notably, our results show that an improvement of NRS in the first and even stronger

improvement in the first two infiltrations have a significant predictive value on clinical response. Therefore, the first two infiltrations could be used to identify patients with a higher likelihood to benefit from the treatment. This is relevant since it could prevent performing unnecessary interventions in patients who are unlikely to improve.

Invasive procedures as investigated in this study have enhanced placebo effects [72, 73]. Particularly, physical placebo interventions and patient-involved outcomes such as NRS can especially show the effects of placebo interventions [74]. In a systematic review of migraine prophylaxis, Meissner et al. discussed that more invasive placebo treatments had a stronger effect than less invasive ones. A stronger reduction of migraine frequency was found in sham acupuncture (proportion of responders, 0.38 [95% CI, 0.30–0.47]) and sham surgery (0.58 [0.37–0.77]) than in oral pharmacological placebos (0.22 [0.17–0.28]) [75].

Nevertheless, the effect of placebo interventions on pain is very variable. Hrobjartsson and Gotzsche identified seven placebo interventions on pain trials which were divided into two subgroups: four German acupuncture trials with a pooled effect of standardized mean difference (SMD) -0.68 (-0.85 to -0.50) and three other trials with an effect of SMD -0.13 (-0.28 to 0.03), which equals an effect on pain on a 100 mm visual analogue scale of 16 mm and 3 mm, respectively. Thus, the placebo effect on reported pain ranges from clinically important to irrelevant [74].

In our study, we could show a significant and clinically relevant reduction of NRS. This goes along with findings from a similar study about GLOA as a local infiltration technique [44]. Furthermore, we could detect an improvement in important psychosocial scores such as the impact on daily activities and patient's mental constitution. This is relevant, since neuropathic pain is associated with important impairments of a broad spectrum of health-related quality-of-life domains [76–78].

4.1. Limitations. However, this study has limitations. The retrospective design limits the interpretation of the results. Furthermore, it is not possible to distinguish between the effects of blocks, the placebo effect, other treatments and the natural course of pain syndromes. In addition, there could be a selection bias regarding the follow-up group, since patients without pain are more likely not to visit our outpatient pain clinic. Moreover, the subgroup of patients with PIFP could have a lower response rate to treatment and thus estimated that the overall study response rates could be underestimated in their assessment. Additionally, there is very limited literature regarding head and neck nerve blocks and no standardization of its performance [43]. Particularly, the techniques used for SPG block and GLOA vary widely between different authors.

In this investigation with repetitive data collections, we could not control for all factors, e.g., intraindividual variance of patients. For example, for plain NRS reduction of 3.2 points in pain intensity over the course of treatment, we achieved a power of 99.9% ($p = 0.001$), which does suggest a low probability of bias regarding the intraindividual

variation. The latter may also be an important piece of information in designing prospective trials. Although there are potent correction methods for multiple comparisons, this study is exploratory with a nonconfirmatory design. In such studies, conservative procedures like Bonferroni's correction may further increase the risk of type 2 errors [79].

4.2. Clinical Significance. Local infiltration series are used in patients with refractory neuropathic pain syndromes despite lacking evidence. Our study provides data on effectiveness and the burden of local infiltration techniques in patients not responding to standard therapy. This is important, since randomized—controlled trials are ethically difficult to perform in invasive procedures. Furthermore, we have evaluated factors to predict response to therapy to guide patient—management during the infiltration series.

5. Conclusions

In summary, this retrospective analysis demonstrates a beneficial effect of local infiltration techniques as a treatment option for refractory pain syndromes. The effects of the treatment with the infiltration series are significant and appear clinically relevant as therapeutic options are limited in this population [48, 80]. Further studies with prospective, controlled design and long-term data are necessary to validate these findings.

Data Availability

Data can be accessed upon request by contacting the corresponding author PD Dr. Sascha Tafelski via e-mail: sascha.tafelski@charite.de.

Conflicts of Interest

The authors declare that there are no conflicts of interest regarding the publication of this paper.

Acknowledgments

The authors strongly thank the nurses Birgit Krüger, Diana Rubin, Elke Schumann, and Susanne Winzer at the pain outpatient clinic for their continuous help. The authors furthermore thank Dr. Erika Schulte, Elke Schumann, and Lars C. Gerken for their help taking the pictures to demonstrate the infiltrations. The authors also thank Dr. Anna Bichmann for reviewing the readability and presentation of this manuscript. The authors acknowledge support from the German Research Foundation (DFG) and the Open Access Publication Fund of Charité—Universitätsmedizin Berlin.

Supplementary Materials

Figure S1: SPGB—patient sits with their head turned away from the injection site. Figure S2: GLOA. Figure S3: stellate ganglion block. Figure S4: trigeminal nerve block. Figure S5: blockade of the greater occipital nerve (GON) and the lower occipital nerve (LON). Figure S6: comparison of NRS for

maximum pain between the start and at follow-up. Figure S7: achievement of 30% and 50% NRS reduction throughout series. (*Supplementary Materials*)

References

- [1] H. Breivik, B. Collett, V. Ventafridda, R. Cohen, and D. Gallacher, "Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment," *European Journal of Pain*, vol. 10, no. 4, p. 287, 2006.
- [2] W. Häuser, F. Wolfe, P. Henningsen, G. Schmutzner, E. Brähler, and A. Hinz, "Untying chronic pain: prevalence and societal burden of chronic pain stages in the general population - a cross-sectional survey," *BMC Public Health*, vol. 14, no. 1, p. 352, 2014.
- [3] O. van Hecke, S. K. Austin, R. A. Khan, B. H. Smith, and N. Torrance, "Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies," *Pain*, vol. 155, no. 4, pp. 654–662, 2014.
- [4] A. L. Weiss, K. P. Ehrhardt, and R. Tolba, "Atypical facial pain: a comprehensive, evidence-based review," *Current Pain and Headache Reports*, vol. 21, no. 2, 2017.
- [5] P. Cornelissen, M. Van Kleef, N. Mekhail, M. Day, and J. Van Zundert, "3. Persistent idiopathic facial pain," *Pain Practice*, vol. 9, no. 6, pp. 443–448, 2009.
- [6] M. V. Kleef, "Trigeminal Neuralgia," *Pain Practice*, vol. 9, no. 4, pp. 252–259, 2009.
- [7] R. H. Dworkin, "Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations," *Pain*, vol. 154, no. 11, pp. 2249–2261, 2013.
- [8] K. E. Vorenkamp, "Interventional procedures for facial pain," *Current Pain and Headache Reports*, vol. 17, no. 1, p. 308, 2012.
- [9] M. Khan, S. E. Nishi, S. N. Hassan, Md. A. Islam, and S. H. Gan, "Trigeminal neuralgia, glossopharyngeal neuralgia, and myofascial pain dysfunction syndrome: an update," *Pain Research and Management*, vol. 2017, Article ID 7438326, 18 pages, 2017.
- [10] M. P. Dosch, *Atlas of Neural Therapy with Local Anesthetics*, Thieme, New York, NY, USA, 3rd edition, 2009.
- [11] M. J. Cousins, P. O. Bridenbaugh, D. B. Carr, and T. T. Horlocker, *Cousins and Bridenbaugh's Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Pain Medicine*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA, 4th edition, 2009.
- [12] G. Sluder, "The role of the sphenopalatine (or Meckle's) ganglion in nasal headaches," *New York Medical Journal*, vol. 87, pp. 989–990, 1908.
- [13] K. Kaitlin, R. Chris, and A. X. Michelle, "Resting state functional connectivity after sphenopalatine ganglion blocks in chronic migraine with medication overuse headache: a pilot longitudinal fMRI study," *headache*, *The Journal of Head and Face Pain*, vol. 58, no. 5, pp. 732–743, 2018.
- [14] J. C. Devoghel, "Cluster headache and sphenopalatine block," *Acta Anaesthesiologica Belgica*, vol. 32, no. 1, pp. 101–107, 1981.
- [15] J. Mojica, B. Mo, and A. Ng, "Sphenopalatine ganglion block in the management of chronic headaches," *Current Pain and Headache Reports*, vol. 21, no. 6, p. 27, 2017.
- [16] S. Cohen, D. Ramos, W. Grubb, S. Mellender, A. Mohiuddin, and A. Chiricolo, "Sphenopalatine ganglion block: a safer alternative to epidural blood patch for postdural puncture headache," *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, vol. 39, no. 6, p. 563, 2014.

- [17] S. Cohen, A. Sakr, S. Katyal, and D. Chopra, "Sphenopalatine ganglion block for postdural puncture headache," *Anaesthesia*, vol. 64, no. 5, pp. 574-575, 2009.
- [18] D. Mehta, "The effect of regional anesthetic sphenopalatine ganglion block on self-reported pain in patients with status migrainosus," *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, vol. 59, no. 1, pp. 69-76, 2018.
- [19] M. Piagkou, T. Demesticha, T. Troupis et al., "The pterygopalatine ganglion and its role in various pain syndromes: from anatomy to clinical practice," *Pain Practice*, vol. 12, no. 5, pp. 399-412, 2012.
- [20] M. S. Robbins, C. E. Robertson, E. Kaplan et al., "The sphenopalatine ganglion: anatomy, pathophysiology, and therapeutic targeting in headache," *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, vol. 56, no. 2, pp. 240-258, 2016.
- [21] K. S. Mays, W. C. North, and M. Schnapp, "Stellate ganglion 'blocks' with morphine in sympathetic type pain," *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, vol. 44, no. 2, p. 189, 1981.
- [22] C. Maier, *Ganglionäre Lokale Opiodanalgesie (GLOA)*, Georg Thieme Verlag, New York, NY, USA, 1996.
- [23] M. R. Wassef, "Phantom pain with probable reflex sympathetic dystrophy: efficacy of fentanyl infiltration of the stellate ganglion," *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, vol. 22, no. 3, pp. 287-290, 1997.
- [24] R. Sabatowski, M. Huber, T. Meuser, and L. Radbruch, "SUNCT syndrome: a treatment option with local opioid blockade of the superior cervical ganglion?" *A Case Report, Cephalalgia*, vol. 21, no. 2, pp. 154-156, 2001.
- [25] P. G. Fine and M. A. Ashburn, "Effect of stellate ganglion block with fentanyl on postherpetic neuralgia with a sympathetic component," *Anesthesia and Analgesia*, vol. 67, no. 9, pp. 897-899, 1988.
- [26] C. L. Harris, B. Hamid, R. W. Rosenquist, and S. H. W. Schultz-Stubner, "Ganglionic local opioid application (GLOA) for treatment of chronic headache and facial pain," *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, vol. 31, no. 5, pp. 460-462, 2006.
- [27] E. Knolle and H. G. Kress, "Ganglionäre lokale opioidanalgesie (GLOA)," *Der Schmerz*, vol. 20, no. 4, pp. 265-267, 2006.
- [28] O. H. Gunduz and O. Kenis-Coskun, "Ganglion blocks as a treatment of pain: current perspectives," *Journal of Pain Research*, vol. 10, pp. 2815-2826, 2017.
- [29] Y. Jeon, "Therapeutic potential of stellate ganglion block in orofacial pain: a mini review," *Journal of Dental Anesthesia and Pain Medicine*, vol. 16, no. 3, pp. 159-163, 2016.
- [30] C. L. Wu, A. Marsh, and R. H. Dworkin, "The role of sympathetic nerve blocks in herpes zoster and postherpetic neuralgia," *Pain*, vol. 87, no. 2, pp. 121-129, 2000.
- [31] F. Dach, Á. L. Éckeli, K. d. S. Ferreira, and J. G. Speciali, "Nerve block for the treatment of headaches and cranial neuralgias—a practical approach," *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, vol. 55, no. S1, pp. 59-71, 2015.
- [32] S. Tafelski, T. Beuthauser, E. Gouliou-Mayerhauser, T. Fritzsche, C. Denke, and M. Schäfer, "Praxis der regionalanästhesiologischen Behandlung chronischer Schmerzpatienten in der stationären und ambulanten Versorgung," *Der Schmerz*, vol. 29, no. 2, pp. 186-194, 2015.
- [33] S. Novak and W. C. Nemeth, "The basis for recommending repeating epidural steroid injections for radicular low back pain: a literature review," *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 89, no. 3, pp. 543-552, 2008.
- [34] J. B. Staal, R. A. de Bie, H. C. W. de Vet, J. Hildebrandt, and P. Nelemans, "Injection therapy for subacute and chronic low back pain: an updated Cochrane review," *Spine*, vol. 34, no. 1, pp. 49-59, 2009.
- [35] N. B. Finnerup, S. Haroutounian, P. Kamerman et al., "Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice," *Pain*, vol. 157, no. 8, pp. 1599-1606, 2016.
- [36] J. Scholz, N. B. Finnerup, N. Attal et al., "The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain," *Pain*, vol. 160, no. 1, pp. 53-59, 2019.
- [37] B. Arnold, T. Brinkschmidt, H.-R. Casser et al., "Multimodale schmerztherapie," *Der Schmerz*, vol. 23, no. 2, p. 112, 2009.
- [38] B. Arnold, "Multimodale Schmerztherapie für die Behandlung chronischer Schmerzsyndrome," *Der Schmerz*, vol. 28, no. 5, pp. 459-472, 2014.
- [39] M. Pflingsten, *Deutscher Schmerz-Fragebogen. Handbuch.DGSS*, Berlin, Germany, 2015.
- [40] F. G. Barker, "Quality of life and individual treatment choice in trigeminal neuralgia," *Pain*, vol. 131, no. 3, pp. 234-236, 2007.
- [41] A. Schnabel, S. U. Reichl, P. K. Zahn, E. M. Pogatzki-Zahn, and C. H. Meyer-Frießem, "Efficacy and safety of buprenorphine in peripheral nerve blocks: a meta-analysis of randomised controlled trials," *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*, vol. 34, no. 9, 2017, https://journals.lww.com/ejanaesthesiology/Fulltext/2017/09000/Efficacy_and_safety_of_buprenorphine_in_peripheral.3.aspx.
- [42] H. Albrecht and W. Hoerster, Eds., *Regionalanästhesie*, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Germany, 3rd edition, 1988.
- [43] N. Samer, *Narouze, Interventional Management of Head and Face Pain: Nerve Blocks and beyond*, Springer, New York, NY, USA, 2014.
- [44] F. Elsner, L. Radbruch, J. Gaertner, U. Straub, and R. Sabatowski, "Efficacy of opioid analgesia at the superior cervical ganglion in neuropathic head and facial pain," *Schmerz*, vol. 20, no. 4, pp. 268-272, 2006.
- [45] J. Cohen, "A power primer," *Psychol Bull*, vol. 112, no. 1, pp. 155-159, 1992.
- [46] Headache classification committee of the international headache society (IHS), "The international classification of headache disorders, 3rd edition," *Cephalalgia*, vol. 38, no. 1, pp. 1-211, 2018.
- [47] J. S. H. A. Koopman, J. P. Dieleman, F. J. Huygen, M. de Mos, C. G. M. Martin, and M. C. J. M. Sturkenboom, "Incidence of facial pain in the general population," *Pain*, vol. 147, no. 1-3, pp. 122-127, 2009.
- [48] R. H. a Dworkin, "Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations," *Pain*, vol. 132, no. 3, pp. 237-251, 2007.
- [49] A. E.-S. Allam, A. A. F. Khalil, B. A. Eltawab, W.-T. Wu, and K.-V. Chang, "Ultrasound-guided intervention for treatment of trigeminal neuralgia: an updated review of anatomy and techniques," *Pain Research and Management*, vol. 2018, Article ID 5480728, 9 pages, 2018.
- [50] R. N. Klein, D. T. Burk, and P. F. Chase, "Anatomically and physiologically based guidelines for use of the sphenopalatine ganglion block versus the stellate ganglion block to reduce atypical facial pain," *Cranio*, vol. 19, no. 1, pp. 48-55, 2001.
- [51] R. Cady, J. Saper, K. Dexter, and H. R. Manley, "A double-blind, placebo-controlled study of repetitive transnasal sphenopalatine ganglion blockade with Tx360® as acute treatment for chronic migraine," *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, vol. 55, no. 1, pp. 101-116, 2015.
- [52] S. L. Ruskin, "Contributions to the study of the sphenopalatine ganglion," *The Laryngoscope*, vol. 35, no. 2, pp. 87-108, 1925.

- [53] S. L. Ruskin, "The injection of the sphenopalatine ganglion," *The Laryngoscope*, vol. 45, no. 7, pp. 515-519, 1935.
- [54] J. Crespi, "Measurement and implications of the distance between the sphenopalatine ganglion and nasal mucosa: a neuroimaging study," *The Journal of Headache and Pain*, vol. 19, no. 1, p. 14, 2018.
- [55] A. Spacek, D. Böhm, and H.-G. Kress, "Ganglionic local opioid analgesia for refractory trigeminal neuralgia," *The Lancet*, vol. 349, no. 9064, p. 1521, 1997.
- [56] A. Spacek, F. Orlicek, and C. Wöber, "Ganglionic local opioid analgesia in refractory trigeminal neuralgia: just a placebo? A randomized, controlled, double-blind, cross-over study," *The Pain Clinic*, vol. 14, no. 3, pp. 195-200, 2002.
- [57] Z. Fazliogullari, C. Kilic, A. K. Karabulut, and F. Yazar, "A morphometric analysis of the superior cervical ganglion and its surrounding structures," *Surgical and Radiologic Anatomy*, vol. 38, no. 3, pp. 299-302, 2016.
- [58] E. Civelek, "Surgical anatomy of the cervical sympathetic trunk during anterolateral approach to cervical spine," *European Spine Journal*, vol. 17, no. 8, pp. 991-995, 2008.
- [59] W. Jänig, "Relationship between pain and autonomic phenomena in headache and other pain conditions," *Cephalalgia*, vol. 23, no. 1, pp. 43-48, 2003.
- [60] M. Michaelis and W. Jänig, "Pathophysiologische Mechanismen und Erklärungsansätze aus der tierexperimentellen Forschung," *Der Schmerz*, vol. 12, no. 4, pp. 261-271, 1998.
- [61] G. J. Bennett, "The role of the sympathetic nervous system in painful peripheral neuropathy," *Pain*, vol. 45, no. 3, pp. 221-223, 1991.
- [62] T. Schlereth and F. Birklein, "The sympathetic nervous system and pain," *NeuroMolecular Medicine*, vol. 10, no. 3, pp. 141-147, 2008.
- [63] W. Fan, "Peripheral sympathetic mechanisms in orofacial pain," *Journal of Pain Research*, vol. 11, pp. 2425-2431, 2018.
- [64] C. Maier and M. Gleim, "Diagnostik und Therapie des sympathisch unterhaltenen Schmerzes," *Der Schmerz*, vol. 12, no. 4, pp. 282-303, 1998.
- [65] K. Chang-Ki, S.-T. Oh, R. K. Chung et al., "Effect of stellate ganglion block on the cerebrovascular SystemMagnetic resonance angiography study," *Anesthesiology*, vol. 113, no. 4, pp. 936-944, 2010.
- [66] J. Yeo and Y. Jeon, "Effects of stellate ganglion block on sedation as assessed by bispectral index in normal healthy volunteers," *Pain Physician*, vol. 18, no. 2, pp. 173-178, 2015.
- [67] B. W. Friedman, "A randomized, sham-controlled trial of bilateral greater occipital nerve blocks with bupivacaine for acute migraine patients refractory to standard emergency department treatment with metoclopramide," *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, vol. 58, no. 9, pp. 1427-1434, 2018.
- [68] G. Niraj, "Greater occipital nerve treatment in the management of chronic headache secondary to accidental dural puncture: a case report," *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, vol. 58, no. 7, pp. 1118-1119, 2018.
- [69] J. T. Farrar, J. P. J. Young, L. LaMoreaux, J. L. Werth, and R. M. Poole, "Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale," *Pain*, vol. 94, no. 2, pp. 149-158, 2001.
- [70] K. D. Candido, S. T. Massey, R. Sauer, R. R. Darabad, and N. N. Knezevic, "A novel revision to the classical transnasal topical sphenopalatine ganglion block for the treatment of headache and facial pain," *Pain Physician*, vol. 16, no. 6, pp. E769-E778, 2013.
- [71] R. K. Cady, J. Saper, K. Dexter, R. J. Cady, and H. R. Manley, "Long-Term efficacy of a double-blind, placebo-controlled, randomized study for repetitive sphenopalatine blockade with bupivacaine vs saline with the Tx360® device for treatment of chronic migraine," *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, vol. 55, no. 4, pp. 529-542, 2015.
- [72] T. Liu, "Route of placebo administration: robust placebo effects in laboratory and clinical settings," *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, vol. 83, pp. 451-457, 2017.
- [73] T. Liu and C.-P. Yu, "Placebo analgesia, acupuncture and sham surgery," *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2011, Article ID 943147, 6 pages, 2011.
- [74] A. Hrobjartsson and P. C. Gotzsche, "Placebo interventions for all clinical conditions," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 1, Article ID CD003974, 2010.
- [75] K. Meissner, M. Fässler, G. Rücker et al., "Differential effectiveness of placebo treatments: a systematic review of migraine prophylaxis," *JAMA Internal Medicine*, vol. 173, no. 21, pp. 1941-1951, 2013.
- [76] M. P. Jensen, M. J. Chodroff, and R. H. Dworkin, "The impact of neuropathic pain on health-related quality of life," *Neurology*, vol. 68, no. 15, p. 1178, 2007.
- [77] J.-E. Tarride, "Impact on health-related quality of life and costs of managing chronic neuropathic pain in academic pain centres: results from a one-year prospective observational canadian study," *Pain Research and Management*, vol. 20, Article ID 214873, 2015.
- [78] G. J. Lavigne and B. J. Sessle, "Canadian orofacial pain team workshop report on the global year against orofacial pain," *Pain Research and Management*, vol. 20, p. 785692, 2015.
- [79] D. L. Streiner and G. R. Norman, "Correction for multiple testing: is there a resolution?" *Chest*, vol. 140, no. 1, pp. 16-18, 2011.
- [80] N. B. Finnerup, M. Otto, H. J. McQuay, T. S. Jensen, and S. H. Sindrup, "Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal," *Pain*, vol. 118, no. 3, pp. 289-305, 2005.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Publikationen

Gerken, J. D., T. Fritzsche, C. Denke, M. Schäfer, und S. Tafelski. 2020. „Retrospective Study on Ganglionic and Nerve Block Series as Therapeutic Option for Chronic Pain Patients with Refractory Neuropathic Pain“. Herausgegeben von Parisa Gazerani. *Pain Research and Management* 2020 (Juli): 6042941. <https://doi.org/10.1155/2020/6042941>. (**Impact Factor** für 2020 ausstehend, 2019 2.153)

Eisenmann, Dorothea, Fabian Stroben, **Jan D Gerken**, Aristomenis K Exadaktylos, Mareen Machner, und Wolf E Hautz. 2018. „Interprofessional Emergency Training Leads to Changes in the Workplace.“ *The Western Journal of Emergency Medicine* 19 (1): 185–192. <https://doi.org/10.5811/westjem.2017.11.35275>. (Zum Zeitpunkt des Erscheinens kein **Impact Factor**, 2019 1.807)

Pollok, Karolin, Ronja Mothes, Carolin Ulbricht, Alina Liebheit, **Jan David Gerken**, Sylvia Uhlmann, Friedemann Paul, Raluca Niesner, Helena Radbruch, und Anja Erika Hauser. 2017. „The chronically inflamed central nervous system provides niches for long-lived plasma cells“. *Acta Neuropathologica Communications* 5 (1): 88. <https://doi.org/10.1186/s40478-017-0487-8>. (**Impact Factor** 2017 5.414)

Hautz, Stefanie C, **Jan Gerken**, Jutta Swolinsky, und Wolf E Hautz. 2015. „A blended-learning format to support peer tutors“. *Medical Education* 49 (11): 1158–1159. <https://doi.org/10.1111/medu.12835>. (**Impact Factor** 2015 3.369)

Kongressbeiträge

Gerken, Jan D. 2020. „Genauigkeit und Sicherheit medizinischer Entscheidungshilfen am Beispiel von Opioidumrechnungsapps“. In Deutscher Schmerzkongress 2020. Mannheim.

Gerken, Jan D, T. Fritzsche, Claudia Denke, M. Schäfer, und Sascha Tafelski. „Retrospektive Analyse lokaler Infiltrationsserien als Therapieoption für chronische Schmerzpatienten mit refraktären neuropathischen Schmerzen im Kopf-Hals Bereich“. In Deutscher Schmerzkongress 2019. Mannheim.

Gerken, Jan D, Sascha Tafelski, T. Fritzsche, und M. Schäfer. 2017. „Local infiltration series as a treatment option for refractory pain syndromes in the head-neck region: a retrospective analysis“. In 10th Congress of the European Pain Federation EFIC. Copenhagen.

Tafelski, Sascha, Mohammed Shaqura, Mohammed Al-Madol, **Jan Gerken,** M. Schäfer, und A. Mousa Shaaban. 2017. „Representation of mineral-corticoid- and glucocorticoid-receptors on peripheral nociceptors: Translation of experimental findings from animals to human biology“. In 10th Congress of the European Pain Federation EFIC. Copenhagen.

Eisenmann, Dorothea, **Jan D Gerken,** Fabian Stroben, Mareen Machner, und Wolf E Hautz. 2017. „What changes do students of emergency nursing, medicine and student paramedics commit to after an inter-professional simulation training?“ In Amee 2017. Helsinki.

Gerken, Jan D, David Steinbart, Katja Anne Dannenberg, Dorothea Eisenmann, und Fabian Stroben. 2017. „Students’ perspective on curricular implementation of a PAL-programme – a qualitative approach“. In AMEE 2017. Helsinki.

Gerken, J. D., Wolf E Hautz, Jutta Swolinsky, und Stefanie C Hautz. 2016. „Unterstützung von Tutoren durch ein Blended Learning Format“. In Internationales Skills-Lab Symposium 2016. Essen.

Gerken, J. D., David Steinbart, Dorothea Eisenmann, und Katja A Dannenberg. 2016. „Blended Learning für ein studentisches Peer Teaching Curriculum“. In Jahrestagung der Gesellschaft für Medizinische Ausbildung (GMA) 2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House. <https://dx.doi.org/10.3205/16gma202>.

Gerken, Jan D, Wolf E Hautz, Jutta Swolinsky, und Stefanie C Hautz. 2015. „Supporting peer teachers with a blended learning format“. In AMEE 2015. Glasgow.

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Michael Schäfer für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei Anliegen und Fragen. Des Weiteren möchte ich Frau Prof. Dr. Spies für meine klinische Ausbildung und die Ausgestaltung einer lebhaften klinischen Forschungslandschaft in der Anästhesiologie danken. Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Sascha Tafelski für die engagierte Betreuung und Unterstützung bei Fragen und die vielen hilfreichen Treffen und Gespräche. Die gemeinsamen Kongressbesuche, die lehrreichen Hilfestellungen bei statistischen Fragen und nicht zuletzt die Unterstützung bei der Planung des weiteren wissenschaftlichen Weges werden unvergessen sein. Ich danke auch den anderen Mitgliedern der Arbeitsgruppe, insbesondere meinen Co-Doktorandinnen und Co-Doktoranden. Ebenfalls möchte ich mich bei Frau Dr. Helena Radbruch, Frau Dr. Stefanie Hautz und Herrn Dr. Wolf Hautz dafür danken, dass sie in mir die Begeisterung für wissenschaftliches Arbeiten geweckt haben.

Ebenso möchte ich mich bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Schmerzambulanz des Virchow-Klinikums bedanken. Eine große Hilfe war Herr Dr. Thomas Fritzsche in klinischen Fragen zum Thema sowie Frau Dr. Claudia Denke in methodischen Fragen bei der Erstellung des Manuskripts. Auch danke ich Herrn Dr. Thomas Fritzsche, Frau Dr. Erika Schulte, Herrn Lars C. Gerken und Frau Elke Schumann bei der Hilfe für die Erstellung der Fotos zur Demonstration der Infiltrationstechniken. Ohne die Unterstützung durch die Krankenschwestern der Schmerzambulanz, Frau Birgit Krüger, Frau Diana Rubin, Frau Elke Schumann und Frau Susanne Winzer, wäre diese Arbeit so nicht möglich gewesen, weshalb ihnen mein großer Dank gilt. Des Weiteren danke ich dem Open-Access-Publikationsfonds der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und der Charité – Universitätsmedizin Berlin für die Unterstützung bei der Veröffentlichung des Fachartikels, auf dem diese Dissertation basiert.

Zuletzt gilt mein herzlicher Dank meiner Familie und meinen Freunden für ihre Bestärkung und Motivation bei der Arbeit an dieser Dissertation. Dabei gilt mein besonderer Dank Mona-Marie Wandrey und Herrn Dr. Lennart S. Milles für das Korrekturlesen des Dissertationstextes und ihren hilfreichen Anmerkungen.