

**Aus der Neurochirurgischen Klinik
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Zentrum für Neuromodulation
Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. J. Vesper**

**Einsatz von Elektroakupunktur als Screeningmethode
peripherer Stimulationsverfahren**

Dissertation

**zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

**vorgelegt von
Kira Anna Pohlmeier**

2014

„Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“

gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referent: Prof. Dr. med. Vesper

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Südmeyer

Zusammenfassung

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine prospektive Untersuchung zur prognostischen Aussage der Elektroakupunktur (EA) in der peripheren Nervenstimulation (PNS) zur Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen. Ziel der Arbeit ist es zu untersuchen, ob der präoperative Einsatz der EA eine prognostische Aussage über die Wirksamkeit der PNS zulässt und somit als Screeningmethode geeignet ist.

Die PNS mit dauerhaft implantierter Hardware gilt in der Schmerztherapie als eine Ultima-Ratio-Therapie bei Patienten mit chronisch neuropathischen Schmerzsyndromen. Die Wirksamkeit ist wissenschaftlich nur schlecht belegt. Die Literaturanalyse zeigt diesbezüglich im Wesentlichen Fallsammlungen und retrospektive Daten. Fallweise kann jedoch ein deutlicher Therapie-Effekt bei konservativ therapieresistenten Schmerzsyndromen evaluiert werden. Positive Prädiktoren für die Wirksamkeit der PNS sind bisher nicht vorhanden. Lediglich die Beeinflussbarkeit der neuropathischen Schmerzen durch transkutane Nervenstimulation (TENS) wird als schwacher positiver Prädiktor diskutiert. Die Patienten müssen sich einer Operation mit Implantation von Testelektroden unterziehen. Diese Operation erfolgt i.d.R. in lokaler oder allgemeiner Anästhesie. Eine aussagekräftige intraoperative Testung ist nicht möglich. Die Patienten werden postoperativ mit einem externen Stimulator über mehrere Tage getestet und erhalten im Falle eines positiven Ansprechens während einer zweiten Operation das definitive Stimulationssystem implantiert.

Mit Hilfe der EA soll präoperativ der Effekt der PNS simuliert werden. Zur Beurteilung dieses Effektes wurde ein STIM Score entwickelt, welcher prä- und postoperativ erhoben wird und die Effektivität der Behandlung darstellt. Untersucht wurden zwölf Patienten mit konservativ therapieresistenten neuropathischen Schmerzen, bei denen das Versorgungsgebiet eines Nervens betroffen war und bei welchen keine psychiatrischen Erkrankungen bestanden. Die Verlaufsbeobachtung bezüglich der Schmerzen erfolgte mit Hilfe von validierten und standardisierten Fragebögen i.R. des painDETECT Programs.

Die Ergebnisse zeigen, dass ein STIM Score ≥ 11 Punkte einen positiven prädiktiven Indikator für die Wirksamkeit der PNS darstellt. Der positiv prädiktive Wert für eine erfolgreiche Stimulation mittels PNS beträgt 0.75. Die Spezifität des STIM Scores beträgt 0.6 und die Sensitivität 0.85. Anhand der painDETECT Daten kann ein Erfolg der peripheren Stimulationsbehandlung belegt werden. Vergleicht man die Schmerzsymptomatik der Patienten vor der Stimulationstherapie und danach, zeigt sich ein hoch signifikanter Unterschied mit $p \leq 0.01$ bei den Werten im *VAS momentaner Schmerz* ($p = .000$), *VAS maximaler Schmerz* ($p = .010$) und *VAS durchschnittlicher Schmerz* ($p = .004$). Dies unterstreicht die Wirksamkeit der PNS bezüglich einer Schmerzkontrolle und Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit chronisch neuropathischen Schmerzsyndromen.

Die EA stellt dabei eine effektive, hoch sensitive, wenig invasive und kostengünstige Screeningmethode zur Vorhersage der Wirksamkeit einer peripheren PNS dar. Der während des Screenings erhobene STIM Score erwies sich als positiv prädiktiver Marker und gibt eine verlässliche prognostische Aussage darüber, ob Patienten von einer PNS profitieren werden. Für eine klare Indikations- sowie Kontraindikationsstellung der PNS, anhand des Screenings mit Hilfe des STIM Scores, sind weitere Untersuchungen an einer größeren, randomisierten Studienpopulation notwendig und sollten Bestandteil weiterer wissenschaftlicher Forschungen sein.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die zentralnervöse Schmerzbahn ²¹	6
Abbildung 2: Schmerzverarbeitende zerebrale Strukturen ²¹	6
Abbildung 3: Schema neuronale Mechanismen der Gate-Control-Theorie ⁵²	12
Abbildung 4: Schema Lokalisation des "Gates" im Dorsalhorn des Rückenmarks ⁵²	13
Abbildung 5: BoxPlot PD-Q	43
Abbildung 6: BoxPlot PHQ-D.....	44
Abbildung 7: BoxPlot VAS.....	45
Abbildung 8: BoxPlot Zerrsen.....	46
Abbildung 9: BoxPlot PDI	47
Abbildung 10: Vergleich der STIM Score-Werte prä- und postoperativ	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische Daten der teilnehmenden Patienten.....	40
Tabelle 2: Statistische Auswertung der painDETECT Rohdaten.....	42
Tabelle 3: T-Test bei gepaarten Stichproben - Visit 1 versus 2	48
Tabelle 4: T-Test bei gepaarten Stichproben - Visit 1 versus 3	48
Tabelle 5: T-Test bei gepaarten Stichproben - Visit 2 versus 3	49
Tabelle 6: Gesamtübersicht STIM Score-Werte prä- und postoperativ	51

Abkürzungsverzeichnis

AA:	Akupunktur Analgesie
AWMF:	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CCK-8:	Cholecystokinin
CGRP:	Calcitonin Gene – Related Peptide
CRPS:	Complex Regional Pain Syndrom
DBS:	Deep Brain Stimulation
DFNS:	Deutscher Forschungsverbund neuropathischer Schmerz
DGN:	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DGSS:	Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes
DNK:	Diffuse Noxious Inhibitory Control
EA:	Elektroakupunktur
GABA:	Gamma-Aminobuttersäure
MA:	Manuelle Akupunktur
MCS:	Motor Cortex Stimulation
NRM:	Nucleus Raphe Magnus
PAG:	Periaquäduktales Grau
PDAs:	Personal Digital Assistans
PNFS:	Peripheral Nerve Field Stimulation, Periphere Nervenfeldstimulation
PNS:	Peripheral Nerve Stimulation, Periphere Nervenstimulation
SCS:	Spinal Cord Stimulation
SG:	Substantia Gelatinosa
TENS:	Transkutane Elektrische Nervenstimulation
T-Zellen:	Transmitterzellen

WDR-Neurone: Wide Dynamic Range Neurons

WHO: World Health Organisation

ZNS: Zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	IV
Inhaltsverzeichnis	VI
1. Einleitung	1
2. Ziel der Arbeit.....	3
3. Theoretische Grundlagen	4
3.1 Das nozizeptive System.....	4
3.2 Definition chronischer Schmerz	7
3.3 Definition neuropathischer Schmerz.....	9
3.4 Die Gate-Control-Theorie	11
3.5 Periphere Nerven- und Nervenfeldstimulation	13
3.6 Elektroakupunktur	18
3.6.1 Grundgedanken der (Elektro-) Akupunktur	18
3.6.2 Analgetischer Wirkmechanismus der Akupunktur	19
3.6.3 Klinische Anwendung der Elektroakupunktur	23
4. Methoden und Materialien	24
4.1 Methodenteil Elektroakupunktur	24
4.1.1 Patientenselektion.....	24
4.1.2 Untersuchungsablauf	25
4.1.3 Screeningmethode.....	26
4.1.4 STIM Score	28
4.2 Methodenteil Periphere Nervenstimulation	29
4.2.1 Elektrodenimplantation.....	29

4.2.2 Stimmulationsanweisung.....	31
4.3 painDETECT	32
4.3.1 PD-Q	34
4.3.2 PHQ-D	35
4.3.3 VAS	36
4.3.4 Beschwerdeliste nach Zerssen	37
4.3.5 PDI	38
4.4 Statistische Auswertung	38
5. Ergebnisse	40
5.1 Demographische Daten.....	40
5.2 Studienverlauf.....	41
5.3 painDETECT	41
5.3.1 PD-Q	42
5.3.2 PHQ-D	43
5.3.3 VAS	44
5.3.4 Beschwerdeliste nach Zerssen	45
5.3.5 PDI	46
5.3.6 Gesamtauswertung painDETECT	47
5.4 STIM Score prä- und postoperativ	50
6. Diskussion.....	52
6.1 Periphere Nervenstimulation zur Behandlung chronisch neuropathischer Schmerzen	52
6.2 Elektroakupunktur als Screeningmethode peripherer Stimulationsverfahren	53
6.3 Prädiktiver Wert des STIM Scores bezüglich Effektivität der PNS	54
6.4 Behandlungskontrolle peripherer Stimulationsverfahren durch painDETECT	56
6.4.1 PD-Q	57
6.4.2 PHQ-D	58
6.4.3 VAS	58

6.4.4 Beschwerdeliste nach Zerssen	58
6.4.5 PDI	59
7. Schlussfolgerungen	60
Literaturverzeichnis	61
Anhang.....	68
1. Untersuchungsbogen Elektroakupunktur	68
2. STIM Score Untersuchungsbogen.....	69

1. Einleitung

Chronischer Schmerz ist eines der häufigsten Krankheitsbilder in Europa.¹ Allein in Deutschland leiden ungefähr 11 Millionen Menschen unter chronischen Schmerzen.² Die Dauer der Schmerzerkrankung vom Krankheitsbeginn bis zu ihrer Diagnose sowie dem Beginn einer speziellen Schmerztherapie bedarf oft mehrerer Jahre. Bei 50% der Patienten mit chronischen Schmerzen liegt der Erkrankungsbeginn mehr als drei Jahre bis zu einer adäquaten Schmerztherapie zurück und 25% der Patienten haben eine Schmerzanamnese von mehr als neun Jahren. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer beträgt im Mittel sieben Jahre. Nur 22.5% der chronischen Schmerzpatienten begeben sich innerhalb des ersten Jahres ihrer Erkrankung in eine spezielle schmerztherapeutische Behandlung.¹ Eine solche Versorgungssituation entsteht unter anderem durch den Mangel an spezialisierten Schmerzzentren, in denen Experten unterschiedlicher Fachrichtungen interdisziplinär zusammenarbeiten und die Patienten mit einer spezialisierten Schmerztherapie behandeln. Ungefähr ein Drittel aller chronischen Schmerzpatienten wird nicht spezialisiert behandelt. Nur bei 2% aller potenziell geeigneten chronischen Schmerzpatienten werden aktuell neuromodulative Behandlungsverfahren angewandt.² Trotz des seit 1986 von der *World Health Organization* (WHO) eingeführten Behandlungsplans, einem Stufenschema, welches eine genaue Vorgehensweise bei verschiedenen Schmerzintensitäten und Schmerzqualitäten vorsieht, kann nur bei weniger als 50% der Patienten unter Pharmakotherapie eine Schmerzlinderung von mehr als 50% erreicht werden.³⁴ Dieses liegt zum einen an einer sich einstellenden Pharmakoresistenz oder die Patienten können aufgrund von Nebenwirkungen der medikamentösen Schmerztherapie nicht in entsprechend hohen Dosierungen therapiert werden. „Es gibt eine weit verbreitete Übereinstimmung unter Experten, dass Patienten, die nicht innerhalb von 12-16 Wochen auf eine akzeptable Behandlung reagieren, eine Testung von interventionellen Therapien erhalten sollten.“⁵ Die Neuromodulation stellt eine solche Behandlungsoption dar. Sie bedeutet eine gezielte und reversible Beeinflussung der neuronalen Transmission auf elektrischer, struktureller sowie pharmakologischer Basis durch eine Aktivierung inhibitorischer Bahnen und eine Blockade excitatorischer Bahnen im Bereich des peripheren und zentralen Nervensystems.^{67 8} Die Neuromodulation existiert bereits seit über 40 Jahren und basiert auf der Entwicklung der *Gate-Control-Theorie* im Jahre 1965 durch Melzack und Wall. „Die Kernaussage der *Gate-Control-Theorie* war, dass eine Aktivierung von

myelinisierten Aβ-Fasern einen inhibitorischen Effekt auf nozizeptive Fasern im Bereich des Hinterhorns ausübte, mit der Folge der verminderten Schmerzweiterleitung zum Gehirn.“⁶ Im Jahre 1967 waren Wall und Sweet die ersten, welche die Theorie klinisch umsetzten, indem sie bei chronischen Schmerzpatienten Elektroden an peripheren Nerven platzierten und höherfrequente Ströme anwandten.⁶ Auf den Grundlagen der *Gate-Control-Theorie* sowie der wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Entstehungs- und Weiterleitungsmechanismen von Schmerz und dessen Chronifizierung, wurden verschiedene elektrische Neurostimulationsverfahren zur Reduktion des Schmerzes entwickelt. Mit Hilfe der Neuromodulation ist es möglich, auf verschiedenen Ebenen der Neuraxis, von der Peripherie bis zum Cortex, die Wahrnehmung schmerzhafter Stimuli zu beeinflussen. Durch die Implantation von Stimulationselektroden im Gehirn (*deep brain stimulation* - DBS), epidural am Motor Cortex (*motor cortex stimulation* - MCS) und über dem Rückenmark (*spinal cord stimulation* - SCS) sowie an peripheren Nerven (*peripheral nerve stimulation* - PNS) wird dabei über eine Stimulation bestimmter schmerzleitender- oder interpretierender Strukturen eine Schmerzreduktion erzielt.⁹ Technologisch wurde ein Portfolio an Stab- und Plattenelektroden sowie vollimplantierbaren, wiederaufladbaren Stimulatoren entwickelt, welche die Möglichkeiten einer multimodalen, individuell einstellbaren Stimulation aufweisen. Die Neurostimulation peripherer Nerven (PNS) mit vollimplantierbaren Stimulationselektroden stellt bei korrekter Indikationsstellung eine reproduzierbare, effektive, wenig invasive, nicht destruktive und zeitgemäße neurochirurgische Behandlungsoption zur Behandlung konservativ therapieresistenter, chronisch neuropathischer Schmerzen dar.⁹ Läsionelle oder ablativ Verfahren, bei denen mechanisch, physikalisch oder chemisch, permanente oder langanhaltende Leitungsunterbrechungen durchgeführt werden, haben bei chronischen Schmerzzuständen nicht-maligner Ursache, nach heutigem Kenntnisstand, keine Berechtigung mehr. Um bestmögliche Behandlungserfolge bei der PNS erzielen zu können, sind klare Patientenselektionskriterien, einheitliche Quantifizierungsscores, standardisierte chirurgische Maßnahmen sowie erprobte technische Geräte erforderlich.^{8,10,11} Diese Voraussetzungen sind trotz einer Anwendungshistorie von mehr als 40 Jahren für die implantatgestützte PNS bisher nicht erfüllt. Ursache dieses Versorgungsmisstandes bei der PNS ist der niedrige Evidenzgrad der Behandlung und der Mangel an spezialisierten Ärzten und Ärztinnen, die Invasivität der Behandlung sowie der hohe Kostenaufwand für die Materialien. Positive Prädiktoren für den Behandlungserfolg bleiben erstrebenswert.

2. Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es zu untersuchen, ob durch den präoperativen Einsatz einer Screeningmethode eine prognostische Aussage über die Wirksamkeit der PNS getroffen werden kann. Eingesetzt wird eine perkutane Teststimulation unter Nutzung von Akupunkturnadeln, die durch Anschluss an ein Elektroakupunkturgerät die bipolare elektrische Stimulation von Gewebe ermöglichen.

Zu überprüfen ist einerseits, ob Effekte der Teststimulation mit implantierten Elektroden reproduzierbar sind. Andererseits gilt es zu klären, ob ein gutes Ergebnis der Teststimulation einen Hinweis für die Effizienz der PNS darstellt.

Sollte sich die zu untersuchende Methode als geeignet erweisen, kann eine klare Indikation für eine Elektrodenimplantation sowie PNS gestellt werden, die dann mit hoher Wahrscheinlichkeit ein gutes Behandlungsergebnis bei den Patienten erzielt. Auf diese Weise könnten den Patienten invasive therapeutische Maßnahmen ohne effizienten Behandlungserfolgerspart werden. Des Weiteren kann durch diese Voruntersuchungen die bestmögliche Positionierung der zu implantierenden Elektroden festgestellt werden.

Zur Quantifizierung des Behandlungserfolges der PNS wird prä- und postoperativ im Rahmen von validierten Fragebögen des painDETECT Programmes, das subjektive Empfinden der Patienten abgefragt. Dies dient der Beurteilung der Effizienz der PNS und stellt eine weitere Kernaussage der Arbeit dar.

3. Theoretische Grundlagen

3.1 Das nozizeptive System

Das nozizeptive System beinhaltet drei Ebenen der Schmerzverarbeitung. „Jede dieser Ebenen ist Ursprung verschiedener intrinsischer neuromodulatorischer neuronaler und neuroendokriner Mechanismen“.⁶ Die erste Ebene bilden die Nozizeptoren in der Peripherie. Sie bestehen aus einer Nervenfasern mit einer freien Nervenendigung im Gewebe von Haut, Bindegewebe, Muskeln, Gelenken oder inneren Organen. Funktionell teilt man die Nozizeptoren in drei Gruppen mit unterschiedlichen rezeptiven Eigenschaften ein, bezogen auf das Entladungsverhalten der afferenten Fasern. Die dünn myelinisierten A δ -Fasern (Gruppe III) bilden die erste Gruppe und sind mechanisch hochschwellige Nozizeptoren. Sie reagieren auf starke mechanische Reize, adaptieren langsam und sind für schnelle nozizeptive Vorgänge verantwortlich, wie z.B. bei akut schmerzhaften Ereignissen oder bei der Auslösung von Schutzreflexen. Der vermittelte Schmerzcharakter dieser Nozizeptoren ist typischerweise ein stechend-scharfer Schmerz. Die zweite Gruppe wird von den polymodalen, nicht-myelinisierten C-Fasern (Gruppe IV) gebildet. Sie reagieren auf noxische, mechanische Reize, auf noxische Kälte und Hitze sowie auf chemische Substanzen. Sie kommen zahlenmäßig am häufigsten vor und vermitteln vor allem länger andauernde schmerzhaft Ereignisse, wie z.B. nach Verletzungen. Der Schmerz tritt typischerweise etwas verzögert auf und hat einen brennenden oder bohrenden Charakter.¹²¹³ Die dritte Gruppe der Nozizeptoren wird von den *silent nociceptores* gebildet, die nur im Falle einer Entzündungsreaktion im Gewebe aktiviert werden. Die zweite Ebene der Schmerzverarbeitung bildet das Rückenmark. Nozizeptive Afferenzen von primären Neuronen aus der Peripherie treten über die Hinterwurzeln in das Hinterhorn des Rückenmarks ein und werden dort mit sekundären Neuronen verschaltet. Nozizeptive Signale aus der Gesichtsregion werden über den Nervus trigeminus vermittelt und geben im Hirnstamm, im spinalen Trigeminuskern, ihre Informationen an ein sekundäres Neuron weiter. Das Hinterhorn besteht aus grauer Rückenmarkssubstanz und wird in sechs zytoarchitektonische Schichten (Rexed laminae I – VI) eingeteilt. In der Lamina I existieren sekundäre Neurone, die ausschließlich nozizeptive Eingänge von A δ - und C-Fasern erhalten und nur bei noxischen Reizen aktiviert werden. Die weitere synaptische Verschaltung im Hinterhorn erfolgt zum großen Teil über exzitatorische und inhibitorische

Interneurone. In der Lamina II - III liegen zahlreiche solcher Interneurone, die so genannten multimodalen *wide dynamic range neurons* (WDR-Neurone). Diese erhalten Eingänge sowohl von den nozizeptiven Afferenzen als auch von den mechanorezeptiven Aß-Fasern. Es wird angenommen, dass ein Gleichgewicht zwischen den hier eintreffenden Afferenzen besteht, welches durch verstärkten nozizeptiven oder durch verstärkten mechanorezeptiven Signalstrom verschoben werden kann. Auf diesem Hintergrund basiert die *Gate-Control-Theorie*, welche postuliert, dass durch die Stimulation von mechanorezeptiven Aß-Fasern inhibitorische Interneurone aktiviert werden, die eine Weiterleitung nozizeptiver Signale reduzieren, wodurch eine Schmerzhemmung erzielt werden kann.^{12 1314} Im Rückenmark kreuzen die Axone der sekundären Neurone segmental auf die Gegenseite und steigen auf der kontralateralen Seite zum Thalamus auf. Dieses spinale Bahnsystem, das Informationen über schmerzhafte Reize und Temperaturreize vermittelt, wird als spinothalamisches System oder Vorderseitenstrangsystem bezeichnet (siehe Abb. 1). Die nozizeptiven Neurone aus den spinalen Trigeminskernen kreuzen noch im Hirnstamm und schließen sich dann dem Vorderseitenstrangsystem an. Der Tractus spinothalamicus besteht aus mehreren Faserbündeln, die alle eine eigene Bezeichnung haben und in verschiedene Kerngebiete des Thalamus projizieren. So ziehen Fasern der neospinothalamischen Bahn zu dem ventrobasalen Kernkomplex des Thalamus. Hier werden Informationen aus der kontralateralen Körperhälfte somatotopisch geordnet und verarbeitet und ziehen weiter zum primären somatosensorischen Kortex des Gyrus postcentralis. An dieser Stelle entstehen Informationen über die Lokalisation, Intensität und Qualität von Schmerz- und Temperaturreizen.¹⁵¹⁶¹⁷ Die paläospinothalamische Bahn läuft zu den medialen, posterioren und intralaminären Kernen des Thalamus, wo auch der Tractus spinoreticularis und Tractus spinomesencephalicus enden. Diese beiden zuletzt genannten Bahnsysteme sind zusätzlich mit Kerngebieten in der *Formatio reticularis* in der rostralen Medulla sowie mit Kernen im Pons des Mittelhirns verschaltet und laufen über den Thalamus und den Hypothalamus weiter zum sekundären somatosensorischen Kortex und zur Inselrinde. Hierdurch werden Komponenten wie Wachheit und Aufmerksamkeit, vegetative und endokrine Reaktionen, vestibuläre und taktile Empfindungen sowie emotional-affektive Inhalte vermittelt und dem Schmerzempfinden angepasst.¹⁷¹⁸¹⁹ Der primäre somatosensorische Kortex ist weiter mit motorischen und assoziativen Arealen der Großhirnrinde verbunden. Der sekundäre somatosensorische Kortex steht mit den Basalganglien sowie mit Strukturen des limbischen Systems in Verbindung, insbesondere

dem Gyrus cinguli und der Inselrinde. Das Gehirn bildet also die dritte Ebene der Schmerzverarbeitung. Der Hirnstamm, der Thalamus, verschiedene Areale der Hirnrinde sowie das limbische System nehmen hier eine wichtige Rolle ein.²⁰ Die verschiedenen schmerzverarbeitenden zerebralen Strukturen werden in Abb. 2 dargestellt.

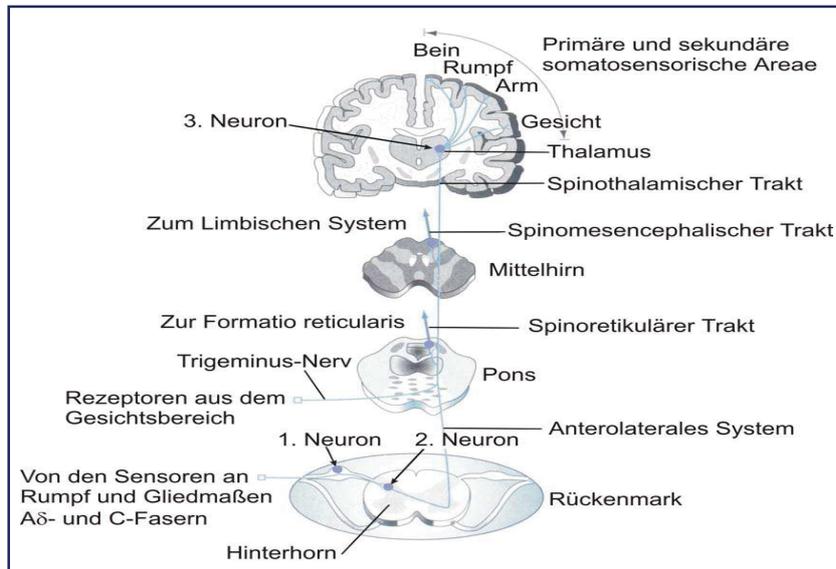


Abbildung 1: Die zentralnervöse Schmerzbahn²¹

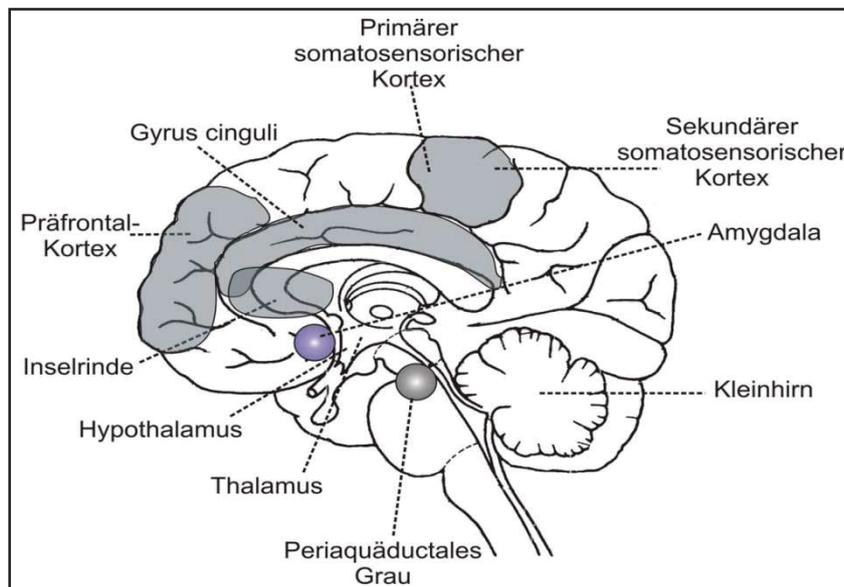


Abbildung 2: Schmerzverarbeitende zerebrale Strukturen²¹

3.2 Definition chronischer Schmerz

Chronischer Schmerz ist im Gegensatz zu akutem Schmerz keine physiologische Antwort des Körpers auf schädigende Einwirkungen von außen, sondern ein pathologischer Zustand, der durch biochemische und genetische Mechanismen sowohl in der Körperperipherie als auch im Rückenmark und im Gehirn entsteht.¹⁰²² Werden akute Schmerzen nicht ausreichend therapiert, können daraus chronische Schmerzen resultieren.²² Durch starke oder regelmäßig auftretende Schmerzreize entsteht eine periphere Sensibilisierung der Nozizeptoren in der Haut, Muskulatur und in den Gelenken, bei der längerfristige Veränderungen bezüglich der elektrischen Aktivierung und Erregbarkeit der Nervenfasern hervorgerufen werden. Die afferenten, nozizeptiven Fasern enthalten retrograde, neurosekretorische Bestandteile, die schon bei einer schwachen elektrischen Aktivierung der Nervenfasern das Neuropeptid Substanz P sekretieren und in das umliegende Gewebe abgeben. Bei starken Schmerzreizen wird Substanz P vermehrt ausgeschüttet. Durch eine Vasodilatation der präkapillären Blutgefäße und eine Plasmaextravasation der postkapillären Blutgefäße wird eine Entzündungsreaktion ausgelöst, wodurch auch weitere inflammatorische Substanzen und Mediatoren aktiviert werden und sich kaskadenartig in Gang setzen.²³ Dies beinhaltet eine Degranulation von Mastzellen mit der Freisetzung von Histamin und Serotonin sowie einer Freisetzung von Bradykinin, Epinephrin, Adenosin und dem *nerve growth factor*. Diese Mediatoren verändern die elektrische Erregbarkeit und Signalverarbeitung der Nozizeptoren, indem sie die Durchlässigkeit der Ionenkanäle für Natrium-, Kalium- und Kalzium-Ionen in der Hülle der Nervenfasern beeinflussen, diese öffnen, schließen oder ihre Durchlassweite verändern. Darüber hinaus wirken die inflammatorischen Mediatoren auch auf die Erbsubstanz im Zellkern der Schmerzfasern. Sie beeinflussen Gene, die für die Herstellung und Steuerung der Ionenkanäle verantwortlich sind. Die Ionenkanaldichte und die Beschaffenheit der Rezeptoren wird verändert und damit auch die intrazelluläre Signaltransduktion und Depolarisationsschwelle der Nozizeptoren für Schmerzreize von außen. Die Schmerzfasern werden sensibel für Reize, auf die sie normalerweise nicht reagieren.¹⁴²²²⁴ Es entsteht eine primäre Hyperalgesie, bei der durch die periphere Sensibilisierung der Nozizeptoren eine übermäßige Schmerzempfindung gegenüber nicht oder kaum schmerzhaften Reizen besteht. Durch diese langanhaltende Exzitation der Nozizeptoren werden diese schließlich selbst zu aktiven Quellen nozizeptiver Signale,

indem sie *messenger RNA* exprimieren, die für bestimmte Peptide wie z.B. Proteinkinasen kodieren, welche wiederum im Dorsalhorn des Rückenmarks oder an den Ganglienzellen wirken.⁶²⁵ Auch die so genannten *silent nociceptores*, die im gesunden Gewebe nicht aktiviert werden können, erwachen bei einer chronischen neurogenen Entzündungsreaktion und der Ausschüttung inflammatorischer Mediatoren. Bei diesen Nozizeptoren sind die Reizschwellen ebenfalls gesenkt sowie die Schmerzantworten vergrößert. Sie sind schon durch schwache mechanische Reize erregbar.²⁶

Im Rückenmark entstehen durch starke und lang andauernde Schmerzreize zentrale Sensibilisierungsvorgänge, bei denen dauerhafte Veränderungen der synaptischen Übertragung nozizeptiver Signale von primären Schmerzfasern auf sekundäre Schmerzfasern resultieren. Diese Veränderungen nennt man synaptische Plastizität. Sie können an allen synaptischen Schaltstellen in der Schmerzbahn stattfinden.¹⁶²⁷²⁸²⁹ Für die Signalübertragung vom ersten Neuron auf das zweite Neuron im Hinterhorn des Rückenmarks ist der Botenstoff Glutamat verantwortlich. Bei starken und lang andauernden Reizen werden zusätzlich auch Substanz P sowie *Calcitonin Gene-Related Peptide* (CGRP) vom primären Neuron sekretiert. Diese Neuropeptide bewirken eine verstärkte Produktion von Glutamat und lösen über die Bindung an postsynaptischen Membranrezeptoren weitere intrazelluläre Signalkaskaden aus, wodurch die spannungsabhängigen, postsynaptischen Glutamatrezeptoren, insbesondere der NMDA-Rezeptorkanal, sensibilisiert werden. Hierbei handelt es sich um einen Glutamat-gesteuerten Kationenkanal, der bei hinreichend starker Depolarisation seine Leitfähigkeit für Ca^{2+} -Ionen verändert. Der Einstrom von Ca^{2+} -Ionen in die postsynaptische Zelle bewirkt wiederum die Aktivierung weiterer intrazellulärer Ca^{2+} -abhängiger Signalkaskaden. Durch diese Prozesse wird die synaptische Übertragung des Schmerzreizes auf das zweite Neuron und dessen Erregbarkeit langfristig verändert. Es resultiert eine Veränderung der Genexpression, wodurch das Neuron neue Enzyme, Rezeptoren und Ionenkanäle produziert und diese in die Zellmembran integriert. Die sekundären Schmerzfasern werden auf diese Weise sensibler für nozizeptive Reize. Die Wahrnehmungsschwelle für nozizeptive Reize wird herabgesetzt und Schmerzsignale werden ans Gehirn gesendet, auch wenn kein Signalstrom aus der Peripherie eintrifft.¹⁴²²³⁰³¹ Diese Veränderungen werden als zentrale Sensibilisierung im Sinne einer Langzeitpotenzierung bezeichnet und verursachen das klinische Phänomen der sekundären

Hyperalgesie. Auch die Allodynie, eine Schmerzempfindung bei nicht-noxischer mechanischer Reizung durch eine Erregung von Aß-Fasern, die Anschluss an das zentrale nozizeptive System erhalten, ist Ausdruck einer zentralen Sensibilisierung.²⁶³²³³³⁴³⁵ Im Gehirn, der dritten Ebene der Signalverschaltung im nozizeptiven System, kommt es ebenfalls zu Veränderungen, wenn Schmerzen fortlaufend einwirken. Es resultiert eine Neuorganisation des Thalamus und der Hirnrinde. Schmerzreize von der Körperoberfläche werden in den Hirnarealen zu einer neurologischen „Landkarte“ aufbereitet, sodass Signale aus Hautpartien, die nebeneinander liegen, so verschaltet werden, dass sie in der Hirnrinde ebenfalls in benachbarten Regionen erscheinen. Treffen aus einer bestimmten Region anhaltende Schmerzreize ein, so verschieben sich die Projektionsfelder im Gehirn und breiten sich in benachbarte Areale aus. Die Schmerzwahrnehmung des Patienten verstärkt sich. Die hyperalgetische Zone breitet sich über den primär erkrankten und schmerzhaften Bereich aus.²⁰

Der Körper reagiert demnach auf verschiedenen Ebenen des nozizeptiven Systems mit langandauernden Veränderungen. Man spricht von einem so genannten Schmerzgedächtnis oder Schmerzengramm. „Eine Schmerzbehandlung muss daher so früh wie möglich einsetzen, um zu verhindern (...), dass sich ein Schmerzgedächtnis ausbildet und damit die Gefahr einer Chronifizierung droht“.²²³⁶

3.3 Definition neuropathischer Schmerz

Neuropathischer Schmerz wird durch eine primäre Läsion oder Dysfunktion des somatosensorischen Nervensystems hervorgerufen.³⁷³⁸ Das Nervensystem ist also selbst an der Ursache des Schmerzes beteiligt.²² Hierbei können periphere Nerven sowie zentrale somatosensorische Nerven oder Nervenwurzeln betroffen sein, welche ohne eine Stimulation des peripheren nozizeptiven Rezeptors abnorme Gefühlsstörungen und Schmerzen verursachen.³⁹ Diese Schmerzen nennt man neurogene Schmerzen, die im Falle einer Chronifizierung als neuropathische Schmerzen oder Neuralgien bezeichnet werden. Typisch für solche chronischen schmerzhaften Erkrankungen des Nervensystems ist das Auftreten vielfältiger Sensibilitätsstörungen. Anfänglich treten typischerweise Missempfindungen (Parästhesien) wie Kribbeln oder Brennen im Versorgungsgebiet des geschädigten Nerven auf. Darauf folgt eine gesteigerte Sensibilität für mechanische und

thermische Reize (Hyperästhesie), bis hin zu schmerzhaften Missempfindungen (Dysästhesien). Laut der Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), beschreiben betroffene Patienten Schmerzen in Ruhe, s.g. Spontanschmerzen (z.B. ständig vorhandene, häufig brennende oder einschießende Schmerzattacken mit stechendem Charakter), evozierte Schmerzen (Allodynie und/oder Hyperalgesie) sowie das Auftreten von Parästhesien.⁴⁰ Typisch für neuropathische Schmerzen ist außerdem die Koexistenz von Hyper- und Hyposensitivität des betroffenen Areals.³⁹ Ursächlich für diese Wahrnehmungen sind plastische Veränderungen der nozizeptiven Signaltransduktion auf der Ebene des Rückenmarks und in höher geschalteten Strukturen im Gehirn. Durch intrazelluläre Signalkaskaden kommt es zur Induktion von Enzymen und Genexpression, wodurch eine zentrale Sensibilisierung der Neurone entsteht. Die Schmerzen bleiben meist auch nicht auf die ursprüngliche Verletzungsstelle begrenzt, sondern breiten sich durch eine Reorganisation der schmerzverarbeitenden Zentren im Großhirn auf große Körperregionen aus. Die afferenten Neurone verändern sich also biochemisch, morphologisch und physiologisch, verstärken ihre Sensibilität auf nozizeptive Signale, sodass sich das Schmerzempfinden chronifiziert und diese Veränderungen mit der Zeit möglicherweise irreversibel werden. (s.o. Kap. 3.2).¹⁴²⁰²²³¹³²³⁴³⁵ Von Bedeutung sind ebenfalls ein gewisses Ungleichgewicht zwischen der Schmerztransduktion und dem efferenten Schmerz-Kontroll-System sowie eine Sensibilisierung nozizeptiver Nervenzellen in der Umgebung der verletzten Stelle.²²⁴¹ Pathogenetisch hat auch das sympathische Nervensystem großen Einfluss auf die Entstehung neuropathischer Schmerzsyndrome. Bei einer Nervenverletzung sprießen Fasern des Sympathikus aus und wachsen innerhalb weniger Stunden in das geschädigte Gewebe hinein. Diese Fasern verbinden sich mit anderen Nervensystemen, wie dem motorischen und dem sensorischen Nervensystem. Bei Nervenverletzungen oder Entzündungen sendet das sympathische Nervensystem vermehrt elektrische Signale aus. Durch die Verbindung zu anderen Nervensystemen werden diese Systeme auch aktiviert. So wird die Wahrnehmung von Schmerzen durch eine Modulation des sensorischen Systems verstärkt.²² Ätiologisch werden mechanische Nervenschädigungen oder Kompressionen durch Unfälle, operative Eingriffe oder Amputationen in Betracht gezogen sowie eine große Anzahl weiterer Krankheitsbilder mit neurogener Schädigung. Zu erwähnen sind ischämische Hirninfarkte mit Beeinträchtigung zentraler Strukturen für die Schmerzverarbeitung, die postzosterische Neuralgie mit

Schädigung von Spinalganglien im Rückenmark, die diabetische Polyneuropathie, die Trigeminalneuralgie sowie als Sonderform das *complex regional pain syndrom* (CRPS). Das CRPS ist ein Schmerzsyndrom, bei dem durch eine traumatische äußere Einwirkung eine Nervenirritation oder Nervenverletzung mit neurogener Entzündungsreaktion und fehlgesteuerter Sympathikusaktion entsteht, wodurch es über längere Sicht zu einer Dystrophie und Atrophie von Gliedmaßenabschnitten kommen kann.⁴⁰

Neuropathische Schmerzsyndrome sind aufgrund ihrer Komplexität, bezüglich des Schmerzcharakters und der jeweiligen pathophysiologischen Läsionen, schwer zu behandeln und durch konservative, medikamentöse Therapiemaßnahmen gemäß des WHO-Stufenschemas, entstehen oft viele unerwünschte Nebenwirkungen wie Schwindel, Benommenheit und Müdigkeit, welche sich in das Alltagsleben des Patienten nur schlecht integrieren lassen.³⁸⁴²

3.4 Die Gate-Control-Theorie

Die *Gate-Control-Theorie* wurde im Jahr 1965 von Melzack und Wall auf der Grundlage zahlreicher elektrophysiologischer sowie anatomischer Untersuchungen von Head et al. 1905, Foerster 1927 und Noordenbos 1959 entwickelt und beschreibt in Grundzügen die neuronalen Mechanismen bei der Wahrnehmung von Schmerz.^{643 44 45 46} Es gab einige Autoren wie Mazars 1976 sowie Nathan und Rudge 1974, die die Theorie kritisierten, da sie einige Schmerzphänomene nicht vollständig erklärte.^{47 48} Wall, Melzack und Nathan revidierten die Theorie mehrmals, lieferten neue Erklärungsansätze und korrigierten fehlerhafte Darstellungen und Interpretationen.^{49 50} Trotzdem ist die *Gate-Control-Theorie* ein wichtiger Meilenstein in der Erforschung der Schmerzleitung und Schmerzverarbeitung und stellt eine Grundidee dar, auf deren Basis sämtliche elektrische Neuromodulationsverfahren entwickelt wurden.¹⁰⁵¹ In der Theorie wird postuliert, dass durch ein spinales Kontrollsystem die Weiterleitung von Schmerzsignalen vom Rückenmark ins Gehirn moduliert werden kann, indem bestimmte Informationen an höhere Zentren „durch ein Tor“ (*gate*) hindurchgelassen werden und andere blockiert werden.⁶ Modulierende Systeme auf spinaler Ebene sind glutamenerge Aβ-Fasern von sensorischen Afferenzen aus der Peripherie sowie periphere, nozizeptive Aδ- und C-Fasern, die an den WDR-Neuronen im Rückenmark konvergieren.¹⁴ Dies sind multimodale

Interneurone in der Substantia gelatinosa (SG = Laminae II und III nach Rexed) im Dorsalhorn des Rückenmarks, welche zu gleichen Anteilen Informationen von den nozizeptiven sowie mechanosensitiven Afferenzen erhalten und diese Informationen an Transmitterzellen (T-Zellen) in der Lamina V des Rückenmarks weitergeben. Die Neurone der SG bilden somit das Substrat des *gates*. Dieses steht normalerweise immer offen, sodass Impulse die T-Zellen erreichen und aktivieren können, damit nozizeptive Informationen aus der Peripherie an das Gehirn weitergeleitet werden können.⁶ Überwiegt der Signalstrom der großen myelinisierten A β -Fasern, werden vermehrt Interneurone in der SG aktiviert, die einen inhibitorischen Effekt auf die Reizweiterleitung an den T-Zellen ausüben und somit eine Weiterleitung nozizeptiver Informationen verhindert wird. Durch eine Stimulation von A β -Fasern können nozizeptive Signale demnach blockiert werden. Die Wahrnehmung von Schmerz resultiert durch eine größere Aktivität der C-Fasern gegenüber den A β -Fasern. Im Rückenmark existiert also ein Mechanismus, der die Durchlässigkeit von Informationen aus der Peripherie kontrolliert und sich dabei durch variierende Intensitäten der eintreffenden Afferenzen steuern lässt.^{43 52 53 54 55 56} Dieses Prinzip ist in Abb. 3 und 4 graphisch dargestellt.

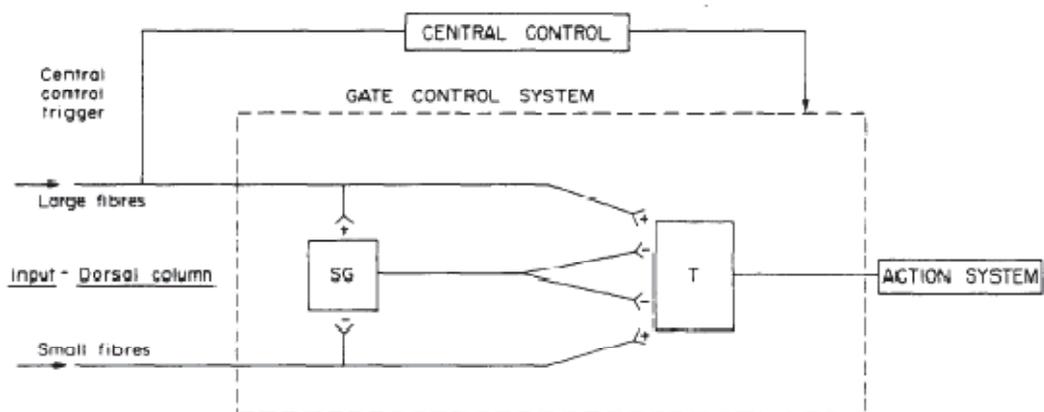


Abbildung 3: Schema neuronale Mechanismen der Gate-Control-Theorie⁵²

Legende: SG = Substantia gelatinosa; T = Transmitterzellen; + exzitatorische Synapse; inhibitorische Synapse; large fibres = A β -Fasern; small fibres = C-Fasern

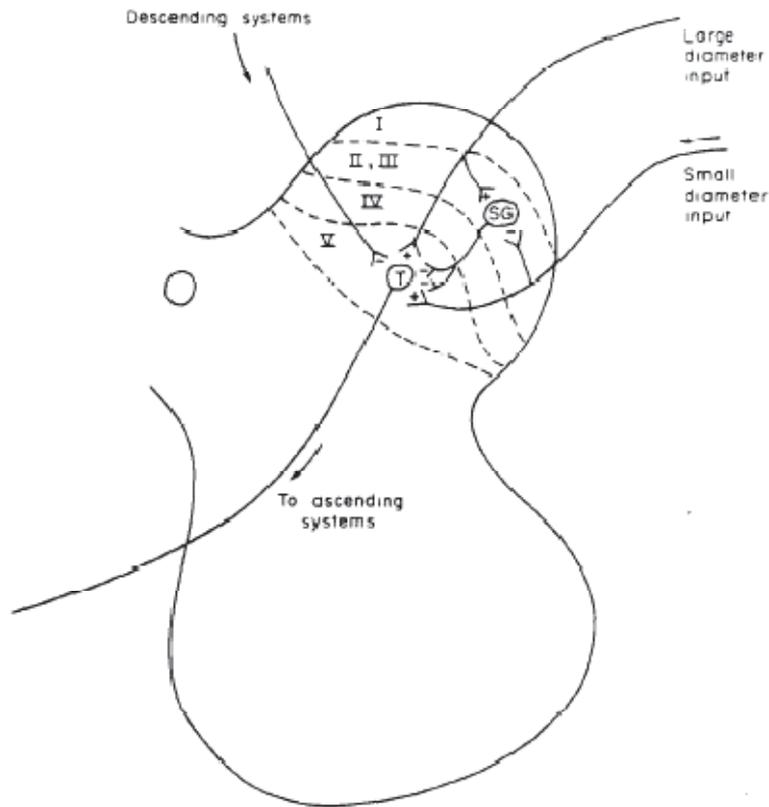


Abbildung 4: Schema Lokalisation des "Gates" im Dorsalhorn des Rückenmarks⁵²

Legende: SG = Substantia gelatinosa; T = Transmitterzellen; + exzitatorische Synapse; - inhibitorische Synapse; large fibres = Aβ-Fasern; small fibres = C-Fasern; römisch I-V beziehen sich auf die Schichten der grauen Substanz im Dorsalhorn des Rückenmarks

3.5 Periphere Nerven- und Nervenfeldstimulation

Die PNS wurde erstmals 1967 von Wall und Sweet durchgeführt. Sie platzierten bei Patienten mit chronischen Schmerzzuständen Elektroden an periphere Nerven und erzielten unter Anwendung hochfrequenter Ströme eine Schmerzreduktion von mehr als einer halben Stunde.⁵⁵ Der Grundgedanke dieser Anwendung und ein entscheidender Baustein in der Entwicklung der PNS stellte die zwei Jahre zuvor von Melzack und Wall entwickelte *Gate-Control-Theorie* dar.⁶⁴³ Diese beschreibt, dass durch eine Aktivierung schnellleitender myelinisierter, propriozeptiver Aβ-Fasern die Weiterleitung nozizeptiver Informationen von unmyelinisierten schmerzleitenden C-Fasern im Rückenmark inhibiert werden kann.⁴³⁵¹⁵⁷ Die Aktivierung der schnellleitenden Aβ-Fasern wird bei der PNS durch eine externe Stimulation der Nerven mittels hochfrequenten, elektrischen Stroms erzielt.

Das Aktivitätsniveau der A β -Fasern übersteigt durch die Stimulation der C-Fasern, sodass die Weiterleitung nozizeptiver Informationen blockiert wird und lediglich leichte Kribbelparästhesien wahrgenommen werden.¹⁰ Auf dieser Basis entwickelte sich ein interventionelles, neuromodulatives Behandlungskonzept zur Therapie chronischer neuropathischer Schmerzen, das jedoch nicht allein durch die *Gate-Control-Theorie* zu erklären ist. Zahlreiche Forschungen, wie beispielsweise von Wall und Gutnick 1974, Ignelzi und Nyquist 1979 sowie Chung et al. 1984, lieferten weitere Erklärungsansätze und Theorien zum Funktionsmechanismus der Schmerzreduktion durch elektrische Nervenstimulation.^{58 59 60} Neben peripheren Wirkungsmechanismen wurde die Mitwirkung zentraler Strukturen diskutiert. Reynolds demonstrierte eine Schmerzminderung bei Ratten durch eine lokale elektrische Stimulation von bestimmten Hirnstammregionen, wie dem periaquäduktalem Grau der *Formatio reticularis* des Mittelhirns (PAG) sowie des *Nucleus Raphe magnus* (NRM).⁶¹ Dieses Erkenntnis wurde durch zahlreiche Studien an Tieren und Menschen bestätigt, woraufhin die Existenz eines „absteigenden inhibitorischen Schmerzkontrollsystems“, aus absteigenden, serotonergen Bahnen bestehend, postuliert wurde.^{62 63 64 65} Diese stammen aus den Raphe-Kernen und dem PAG der *Formatio reticularis* des Mittelhirns, stehen mit dem Cortex, dem Thalamus sowie dem Rückenmark in Verbindung und verursachen eine Schmerzinhibition der eintreffenden nozizeptiven Signale im Rückenmark.⁶⁶ Das System kann einerseits durch die zentrale Stimulation der *Formatio reticularis* im Hirnstamm aktiviert werden sowie durch eine periphere elektrische Stimulation mittels Akupunktur oder PNS. Hierbei wurde die Wirkung endogener Endorphine an Opiatrezeptoren im zentralen Nervensystem festgestellt.^{52 67 68 69} Diese Rezeptoren binden nicht nur von extern applizierte Opiate, sondern auch endogene Liganden wie β -Endorphin, Met- und Leu-Enkephalin sowie Dynorphin.⁶ Akil, Basbaum et al. stellten heraus, dass die endogene Endorphinausschüttung ein Resultat der elektrischen Stimulation ist, die zu einem Anstieg von β -Endorphin und Met-Enkephalin im Liquor des Patienten führt.^{70 71 72 73} Des Weiteren wird diskutiert, dass durch die Wirkung dieser opiatähnlichen Substanzen die Sekretion von Substanz P in den nozizeptiven Zellen gehemmt wird. Durch diese Gegebenheit werden die durch Substanz P verursachten peripheren Sensibilisierungsvorgänge an den Nozizeptoren bei chronischen Schmerzzuständen verhindert und es resultiert eine verminderte Schmerzwahrnehmung. Auch psychologische Aspekte sowie Placeboeffekte können als mitwirkende Komponenten bei der Schmerzhemmung nicht ausgeschlossen werden.⁵² Der

Mechanismus der Schmerzinhibition durch Neuromodulationsverfahren ist demnach auf verschiedene neurologische, neurohumorale sowie psychologische Prozesse zurückzuführen und kann bis heute nicht vollständig und einheitlich erklärt werden.⁷⁴

Bei der PNFS wird nicht der Nerv direkt, sondern das Versorgungsgebiet des Nervens durch eine subkutane Elektrode stimuliert. Man geht davon aus, dass die nozizeptiven Afferenzen aus der Haut mit den viszeralen und somatischen Afferenzen im Rückenmark konvergieren. Auf diese Weise kann durch eine elektrische Stimulation der Hautnerven, Einfluss auf viszerale oder somatische Schmerzsyndrome genommen werden.⁷⁵ Diese Behandlungsmethode wird manchmal mit einer PNS oder SCS kombiniert, wenn durch die PNFS alleine keine ausreichende Schmerzreduktion erzielt werden kann. Goroszeniuk et al. fanden heraus, dass bei einer täglichen subkutanen Stimulation von ein bis zwei Stunden eine schmerzlindernde Wirkung von 12 - 24 Stunden ausgelöst werden kann.⁷⁴ Durch die Stimulation der Nerven im subkutanen Gewebe entsteht eine stärkere lokale Durchblutung, eine Blockade der Depolarisation der Zellmembranen und axonalen Reizweiterleitung sowie eine vermehrte Ausschüttung von Neurotransmittern und endogenen opiatähnlichen Substanzen. Dadurch werden nozizeptive Impulse vermindert weitergeleitet und die Schmerzschwelle verringert.⁷⁵

Indiziert ist die PNS und die PNFS für Patienten mit chronischen neuropathischen Schmerzen wie z.B. bei *complex regional pain syndrom* (CRPS) oder Phantomschmerzen (siehe Kap. 3.3), bei denen trotz ausschöpfender pharmakologischer sowie chirurgisch-therapeutischer Maßnahmen keine Schmerzlinderung erzielt werden kann. Ätiologisch liegt oftmals ein stumpfes oder scharfes Trauma eines peripheren Nervens vor, das durch Unfälle, Operationen, Injektionen, krankhafte oder raumfordernde Prozesse entstanden ist.¹¹ Der jeweilige Schmerz sollte einer autonomen Zone eines peripheren Nervens bzw. dem Innervationsgebiet einer kleinen Gruppe von peripheren Nervenästen zugeordnet werden können.¹¹⁵¹ Im Allgemeinen wird die PNS bei Läsionen großer Nerven angewendet, durch welche ein Schmerzsyndrom resultiert; die PNFS kommt zum Einsatz, wenn zentrale Effekte mit Einfluss auf somatische Schmerzsyndrome erzielt werden sollen. Beide Verfahren bieten eine gute Möglichkeit, chronische neuropathische Schmerzen unter Ausschluss schwerwiegender, medikamentös bedingter, systemischer Nebenwirkungen zu behandeln. Es kann gezielt auf das spezifische Schmerzareal Einfluss genommen werden.⁷⁴ Die PNS mit dauerhaft implantierter Hardware gilt in der

Schmerztherapie als Ultima-Ratio-Therapie und sollte erst dann angewendet werden, wenn konservative therapeutische Maßnahmen keine ausreichende Schmerzfreiheit des Patienten gewährleisten. Die PNS stellt eine invasive Therapiemaßnahme dar, für die eine korrekte Indikationsstellung notwendig ist.⁷⁴ Es gibt nur schwache positive Prädiktoren, die eine Aussage über die Wirksamkeit der PNS zulassen. Als prognostisch günstige Kriterien für die Wirksamkeit der PNS, gelten ein generell unauffälliger neurologischer Status des Patienten außerhalb des Schmerzareals sowie das Ansprechen auf periphere Nervenblockaden im Bereich des geschädigten Nervens mittels Anästhetika wie Lidocain oder Bupivacain. Auch die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) stellt bei positivem Ansprechen ein prognostisch günstiges Kriterium zur Durchführung einer peripheren Nervenstimulation dar, wobei auch Studien vorliegen, die keine Korrelation zwischen diesen Behandlungsmethoden hervorbrachten.^{1039 51 74 76 77} Es wird empfohlen, vor einer Elektrodenimplantation einen dieser Tests als präoperative Screeningmaßnahme durchzuführen, um den Patienten vor ineffektiven chirurgischen Eingriffen zu bewahren.⁵⁷⁷⁸ Dennoch sollten diese Tests in Grenzfällen nicht als Ausschlusskriterium für eine PNS verwendet werden.³⁷ In einer Studie der Duke University 1982 in Durham wurde gezeigt, dass alle Patienten, die präoperativ positiv auf eine Nervenblockade sowie positiv auf eine TENS ansprachen, auch durch die Anwendung von PNS profitierten und eine Schmerzreduktion erzielten.⁷⁶ In einer Studie der University of Lund 1979 wurde ebenfalls die TENS als eine präoperative Testmethode empfohlen.⁵⁷ Neben diesen initialen Testungen ist eine gründliche Anamneseerhebung sowie die Feststellung der patientenspezifischen Behinderungseinschätzung und Schmerzsymptomatik unerlässlich für die Durchführung einer erfolgreichen PNS.⁹ Desweiteren wurde festgestellt, dass bei einem schlechten psychischen Zustand des Patienten ein negatives Stimulationsergebnis resultiert. Demnach wird ein niedriges Ergebnis im SF-36 *mental health test* als ein negativer prognostischer Wert angesehen.⁷⁹ Es konnte jedoch bewiesen werden, dass ein Behandlungserfolg unabhängig von Geschlecht, Alter oder sozialem Status des Patienten eintritt.¹⁰ Die Lokalisation der zu stimulierenden peripheren Nerven hat auch großen Einfluss auf eine erfolgreiche, schmerzreduzierende Stimulation. Eine Stimulation peripherer Nerven im Bereich der unteren Extremität erzielt tendenziell schlechtere Ergebnisse als eine Stimulation peripherer Nerven in der oberen Extremität.¹¹ Diese Gegebenheit ist auf eine zusätzliche Belastung und Inanspruchnahme der unteren

Extremitäten sowohl durch das eigene Körpergewicht als auch auf anatomische Strukturen zurückzuführen.⁷⁶

Die Risiken des Eingriffs sind relativ gering und beschränken sich auf mögliche Infektionen oder Blutungen des betreffenden Areals. Es besteht die Möglichkeit des Verrutschens der Elektroden sowie das Eintreten eines nachlassenden Effektes der Stimulation, woraufhin die Elektroden repositioniert oder gegebenenfalls wieder entfernt werden müssen.¹¹ Vereinzelt kann es durch ein externes Trauma zu Kabelbrüchen kommen oder zu einem batteriebedingten Funktionsausfall des Stimulationsgerätes, sodass einzelne Komponenten in einem kleinen chirurgischen Eingriff ausgetauscht werden müssen.¹¹ Da oft Körperregionen mit einer hohen Mobilitätsrate (z.B. Extremitäten, Nacken) betroffen sind, wird das Elektrodensystem erhöhtem Belastungsstress ausgesetzt, wodurch öfter Verschleißerscheinungen auftreten als beispielsweise bei der SCS.⁷⁴ Durch den Gebrauch eines Fremdkörpers kann es vereinzelt zu allergischen Reaktionen im Gewebe und auf der Haut kommen.¹⁰ Ein weiterer wesentlicher Komplikationsfaktor betrifft die *Patientencompliance* und der Umgang des Patienten mit dem Stimulationsgerät. Hier treten gehäuft Fehler bei der Steuerung des Gerätes auf.¹⁰ „Eine Nervenschädigung kann bei einer kritischen Auswahl der geeigneten Elektrode, einer sorgfältigen mikrochirurgischen Implantation und einer optimalen Einstellung der Stimulationsparameter nahezu völlig vernachlässigt werden.“⁹ Typische Nebenwirkungen sind Kribbelparästhesien und vereinzelt auch eine Mitbeteiligung von motorischen Bahnen, sodass es zu leichten Muskelfaszikulationen kommen kann. Diese Nebenwirkungen lassen sich durch eine exakte Steuerung des Stimulationsgerätes jedoch gut anpassen.¹¹ Kontraindikationen für eine PNS bestehen nur wenige. Dazu gehören schwere Gerinnungsstörungen und eine aktive Antikoagulationstherapie, akute Infektionen mit Bakteriämie oder einer Infektion des Operationsareals, größere kognitive Beeinträchtigungen des Patienten, unbehandelte schwere Depressionssyndrome und auch eine ineffektive erste Stimulationstestphase.³⁷

Die Ziele der PNS und PNFS sind Schmerzlinderung, Verbesserung der Lebensqualität der Patienten, eine Verminderung des Gebrauchs von starken Analgetika sowie eine Funktionsverbesserung der betroffenen Körperregion.¹⁰

Zusammenfassend stellen PNS und PNFS interventionelle Neuromodulationsverfahren dar, die angewendet werden, wenn konservative Therapiemaßnahmen versagen. Für eine korrekte Indikationsstellung zur Durchführung einer PNS oder PNFS bleibt eine

aussagekräftige Screeningmaßnahme, im Sinne eines positiven Prädiktors zur Wirksamkeit der Behandlungen, neben den beiden oben genannten präoperativen Testmethoden jedoch bisher weiterhin wünschenswert.

3.6 Elektroakupunktur

3.6.1 Grundgedanken der (Elektro-) Akupunktur

Die Akupunktur wird seit über 3000 Jahren zu therapeutischen Zwecken eingesetzt und stammt ursprünglich aus der traditionellen chinesischen Medizin. Erst in den siebziger Jahren wurden mit den bahnbrechenden Arbeiten von Pomeranz u. Chiu 1976 an Ratten und von Mayer et al. 1977 an Menschen, bedeutende wissenschaftliche Erkenntnisse über den Wirkungsmechanismus der Akupunktur gewonnen.^{80 81} Diese sind bis heute Bestandteil intensiver Forschungen und werden kontrovers diskutiert. Trotz der weiterhin bestehenden wissenschaftlichen Kenntnislücken über den genauen Funktionsmechanismus, hielt die Akupunktur dem Wandel der Zeit stand und wurde aufgrund guter Genesungsergebnisse für die Behandlung einer Vielzahl von Krankheitssymptomen eingesetzt.^{82 83 84} Nach alternativ-medizinischem Grundgedanken vermutet man durch die Akupunktur einen gewissen Energiefluss im Körper stimulieren zu können, welcher entlang sogenannter Bahnen im Körper verläuft, die sich auf die Hautoberfläche projizieren und als Meridiane bezeichnet werden. Durch Stimulation dieser Meridiane kann so Einfluss auf den Energiefluss an bestimmten Stellen des Körpers genommen werden. In der Wissenschaft konnte das Konzept des Energieflusses nicht belegt werden. Es wird nach physiologischen Korrelaten geforscht, die durch Anwendung von Akupunktur einen Genesungseffekt erklären können.^{14 85} Zwei grundlegende Phänomene der Akupunktur können herausgestellt werden. Zum einen verursacht die lokale Stimulation an einer Stelle des Körpers einen Effekt an einer anderen Stelle des Körpers. Zum anderen kann durch die Akupunktur ein inneres pathologisches Geschehen durch Stimulation von außen manipuliert werden. Aufgrund dieser Voraussetzungen entstand eine Vielzahl an physiologischen, biochemischen und anatomischen Erklärungsansätzen, bei welchen die neuronalen und humoralen Komponenten bei der Verarbeitung von Schmerz eine große Rolle einnehmen.¹⁴ Die Elektroakupunktur (EA) ist eine modifizierte Form der traditionellen manuellen Akupunktur, bei der man die transkutan angebrachten Nadeln

zusätzlich mit elektrischem Strom versieht. Hier kann eine gezielte Einstellung von Stromstärke, Amplitudenhöhe und Stimulationsfrequenz vorgenommen werden, wodurch die Stimulation in abgestufter Intensität vollzogen werden kann.⁸⁶

3.6.2 Analgetischer Wirkmechanismus der Akupunktur

Der analgetische Effekt der Akupunktur ist vielfach nachgewiesen. Es gibt jedoch verschiedene Theorien über den Wirkungsmechanismus der Akupunktur. Dieser ist Bestandteil zahlreicher klinisch-kontrollierter Studien an Tieren und Menschen und es existieren mehrere 100 Arbeiten aus der Grundlagenforschung mit Untersuchungen zu den neurobiologischen Mechanismen der Akupunkturanalgesie (AA).⁸² Es wurde herausgefunden, dass sowohl durch manuelle Akupunktur (MA) als auch durch EA eine Aktivierung des endogenen Schmerzhemmsystems resultiert.⁸⁷ Dies erklärt vor allem den kurzfristigen Effekt der AA bei akuten Schmerzzuständen. Die Hemmung der Nozizeption erfolgt dabei über unterschiedliche Mechanismen. Längerfristige Wirkungen entstehen vor allem durch neuromodulatorische Veränderungen auf spinaler und zentraler Ebene.^{1486 88} Im Folgenden werden einzelne analgetisch-wirksame Funktionsmechanismen der Akupunktur dargestellt. Der Stellenwert einzelner Mechanismen ist jedoch ungeklärt. Die Auflistung dieser Mechanismen beschränkt sich auf einige wenige und hat keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Antinozizeption durch endogene Opioidfreisetzung

Endogene Opioide sind Neuropeptide, die im Hypothalamus und in der Hypophyse gebildet werden und eine wesentliche Rolle bei der körpereigenen Schmerzhemmung einnehmen. In zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen wurde nach Anwendung von MA oder EA erhöhte endogene Opioidkonzentrationen in verschiedenen Hirnarealen, wie z.B. im PAG, im NRM, in verschiedenen Kerngebieten des Thalamus sowie im limbischen System festgestellt.^{89 90 91} Hierbei handelte es sich um die folgenden Opioide:

- β -Endorphin
- Met-Enkephalin
- Leu-Enkephalin
- Dynorphin

- Orphanin Q
- Endomorphin

Man fand heraus, dass eine niedrig frequente Stimulation mit 2-15 Hz die Ausschüttung von β -Endorphin, Enkephalin und Endomorphin verursacht, die μ - und δ -Opioidrezeptoren aktivieren. Eine höher frequente Stimulation mit 100 Hz ruft hingegen eine Modulation des Gehaltes an Dynorphin und Orphanin Q hervor, welche eine Aktivierung von κ -Opioidrezeptoren bewirken.⁹²

In Studien an Menschen gestaltete sich die Interpretation einer direkten Endorphinmessung schwieriger, sodass der indirekte Opiatnachweis in den Mittelpunkt der Akupunkturforschung rückte. Hierbei macht man sich den Effekt zunutze, dass die durch Akupunktur ausgelöste Analgesie durch die Verabreichung des Opioidantagonisten Naloxon aufgehoben werden kann. Diese Erkenntnisse wurden erstmals in einer Studie an Menschen von Mayer et al. gewonnen.⁸¹ Es folgten weitere Arbeiten dazu, von Ernst und Lee, Willer et al. und vielen anderen, welche diesen Effekt bestätigten.^{93 94} Des Weiteren wurde festgestellt, dass bei niedrig frequenter EA, die zur Antagonisierung benötigte Konzentration an Naloxon deutlich geringer als bei höher frequenter EA ist.⁹⁵ Kontroverse Ergebnisse wie z.B. von Chapman et al., bei denen Naloxon keine reversible Analgesie bewirkte, wurden durch Störfaktoren wie eine zu geringe Naloxondosis, eine zu geringe Stimulationsintensität oder eine zu negative Interpretation der Ergebnisse begründet.^{96 97} Diese Effekte beziehen sich vor allem auf akute Schmerzmodelle und belegen eindrücklich die Bedeutung endogener Opiode bei der AA. Sie geben jedoch keinen Hinweis auf längerfristige Wirkungen bei chronischen Schmerzzuständen. In einer Studie mit Migräne-Patienten von Lenhard et al. konnte kein antagonistischer Effekt der Analgesie durch Naloxon hervorgerufen werden.⁹⁸ Die Schmerzintensität blieb unverändert, jedoch konnte eine Reduktion der Anzahl und Dauer von Migräneattacken sowie eine Verminderung der Begleitsymptome und Schwere der Attacken festgestellt werden. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Endorphinfreisetzung als wichtiger, analgetisch-wirksamer Mechanismus der AA bestätigt worden ist. Die Effekte einer längerfristigen Akupunkturbehandlung sind durch diesen Mechanismus jedoch nicht vollständig erklärbar. Sie werden auf die Beteiligung eines oder mehrerer nicht opioidvermittelter Mechanismen zurückgeführt.^{52 86 88 99}

Nicht opioidvermittelte Akupunktur-Analgesie

Bei der endogenen Schmerzhemmung durch EA sind neben den endogenen Opioidpeptiden auch eine ganze Reihe verschiedener nichtopioider Neurotransmitter beteiligt. Dabei handelt es sich nach neueren Untersuchungen um die Monoamine Serotonin und Noradrenalin, Substanz P, Gamma-Aminobuttersäure (GABA), CGRP, Cholecystokinin (CCK-8), D-Phenylalanin, Neurokinin A sowie Neuropeptid Y. Eine Beteiligung von Serotonin an der AA konnte beispielsweise durch eine supraspinale Hemmung oder Blockierung der Serotoninfreisetzung und dadurch bedingten Reduktion der AA bewiesen werden.^{100 101} Man geht davon aus, dass bei der Aktivierung deszendierender Schmerzhemmsysteme eine Interaktion der Neurotransmitter mit endogenen Endorphinen entsteht. In einer Studie von Tsai et al. wurde der Einfluss der EA auf die Serotonin-Freisetzung über eine Aktivierung spinaler endorphinerger Interneurone herausgestellt.¹⁰² Des Weiteren existieren Hinweise darauf, dass Neurokinin A und Neuropeptid Y eine bedeutende Rolle bei der antidepressiven Wirkung von Akupunktur spielen.¹⁰³ Insgesamt ist für eine Beteiligung von Neurotransmittern bei der AA eine hohe Stimulationsfrequenz von ca. 100-200 Hz notwendig, wohingegen opioidvermittelte Wirkmechanismen der EA durch eine niedrig frequente Stimulation resultieren.^{52 88}

Spinale Mechanismen der Akupunktur-Analgesie

Schon vor Beginn der Akupunkturforschung konnte belegt werden, dass eine Unterdrückung der Nozizeption über spinale Mechanismen durch eine Reizung segmentaler Neurone resultiert. Bei der Akupunktur werden Neurone im subkutanen Gewebe stimuliert. Hierbei handelt es sich um primär-afferente Fasern der Gruppe III und IV, welche in das Dorsalhorn des Rückenmarks laufen und dort über Interneurone mit sekundären Neuronen verschaltet werden. Die Verschaltung der nozizeptiven Fasern aus dem subkutanen Gewebe findet größtenteils in den Laminae IV und V der grauen Rückenmarksubstanz statt. Hier befinden sich WDR-Neurone, welche im Gegensatz zu den anderen sekundären Neuronen der Laminae I bis III keine *On-Off-Antwort* auf sensorische Reize geben, sondern je nach Intensität und Frequenz des Schmerzreizes reagieren. Durch die Akupunktur werden Neurone im subkutanen Gewebe stimuliert, die an den WDR-Neuronen im Rückenmark mit anderen nozizeptiven Afferenzen aus demselben Segment konkurrieren und dessen Schmerzreize inhibieren.¹⁴ Neuere Untersuchungen zeigen, dass eine niedrig frequente Stimulation eine

Langzeitunterdrückung nozizeptiver Potenziale im Rückenmark bewirkt. In einer schwedischen Studie wurde durch segmentale manuelle Nadelstimulation bei anästhesierten Ratten die Entladungsaktivität von 45% der WDR-Neurone auf einen schmerzhaften C-Faser Reiz langfristig unterdrückt.⁸⁸

Es konvergieren auch afferente sensorische Informationen aus der Haut und den inneren Organen mit den nozizeptiven Afferenzen an den WDR-Neuronen des Rückenmarks. Durch diese Gegebenheit kann bei der Akupunktur, durch eine Stimulation von subkutanem Gewebe an bestimmten Punkten, nicht nur ein segmentaler, schmerzlindernder Effekt hervorgerufen werden, sondern auch eine Beeinflussung segmentaler, viszeraler und somatischer Strukturen ausgelöst werden. Des Weiteren besteht die Annahme über das Vorhandensein eines diffusen Schmerzhemmsystems auf spinaler Ebene (*diffuse noxious inhibitory control*, DNIC), welches über ascendierende Neurone getriggert wird und über supraspinale, deszendierende Bahnen eine Schmerzinhibition bewirkt. Über diesen Mechanismus kann auch eine heterosegmentale Stimulation Einfluss auf das antinozizeptive System nehmen.^{104 105 106}

Neuromodulatorische Mechanismen der Akupunktur

Ein weiterer Funktionsmechanismus der Akupunktur, der vor allem für die Langzeiteffekte der Akupunktur eine Erklärung liefert, bezieht sich auf neuroplastische Veränderungen und Modulationen im ZNS. Diese entstehen durch eine regelmäßige Stimulation von Neuronen des nozizeptiven Systems und führen zu dauerhaften Veränderungen in den schmerzverarbeitenden Strukturen des ZNS. Verantwortlich hierfür sind Veränderungen der Gen-Expression. Treten im Rahmen eines chronischen Schmerzzustandes neuroplastische Veränderungen im ZNS auf, so können diese durch die Akupunktur teilweise wieder remodeliert werden.¹⁴ Dies beruht auf einer Suppression der c-FOS Expression. c-FOS ist ein Gen, das bei chronischen Schmerzen vermehrt exprimiert wird und welches das FOS Protein kodiert. Dieses FOS Protein verarbeitet intrazelluläre Signale und ruft Langzeitveränderungen der Gen-Expression hervor, die für die neuroplastischen Veränderungen im ZNS bei chronischen Schmerzen verantwortlich sind. Diese neuromodulatorischen Vorgänge können durch die Akupunktur wieder verändert werden.¹⁰⁷

3.6.3 Klinische Anwendung der Elektroakupunktur

Die EA wird heutzutage für therapeutische Zwecke in der Schmerztherapie angewendet. Sie dient der Behandlung einer Vielzahl von verschiedensten Schmerzsyndromen und wird außerdem für lokale Anästhesieverfahren verwendet. Obwohl der genaue Mechanismus der Akupunktur wissenschaftlich noch nicht vollständig zu erklären ist, findet dieses Verfahren eine breite Anwendung.⁸⁶ Anwendungsgebiete der Akupunktur sind Schmerzsyndrome des rheumatischen Formenkreises, wie z.B. die rheumatoide Arthritis, die Fibromyalgie, myofaszialer Schmerz, Rückenschmerz, neuropathische Schmerzzustände und sonstige neurologische Störungsbilder, wie z.B. Sehnenentzündungen, das Karpaltunnelsyndrom, der Phantomschmerz sowie vielfältige Formen des Kopfschmerzes. Es liegen nur wenige Studien vor, die einen wissenschaftlich belegbaren Effekt der Akupunktur vorweisen. Diese Studien werden aufgrund methodischer Schwierigkeiten der Akupunktur oftmals auch noch kontrovers diskutiert. Dabei spielen unterschiedliche Akupunkturtechniken, eine große Variabilität der Stimulationsparameter sowie die individuellen physiologischen Unterschiede der Patienten eine große Rolle. Im Einzelnen können jedoch immer wieder positive Behandlungsergebnisse der Akupunktur verzeichnet werden. Die Forschungsergebnisse legen nahe, dass eine weiterführende wissenschaftliche Erforschung der Akupunktur und EA erstrebenswert bleibt. Weitere Grundlagenforschung ist gewinnbringend für ein besseres Verständnis der Funktionsmechanismen der Akupunktur sowie dessen praktische Anwendung.¹⁴⁸⁸

4.Methoden und Materialien

4.1 Methodenteil Elektroakupunktur

4.1.1 Patientenselektion

Zur Durchführung der Screeningmethode kommen Patienten mit konservativ therapieresistenten neuropathischen Schmerzen in Frage, bei denen das Versorgungsgebiet eines peripheren Nervens betroffen ist und bei denen keine psychiatrischen Erkrankungen bestehen. Bei diesen Patienten kann trotz umfangreicher medikamentöser sowie chirurgischer Maßnahmen keine Schmerzlinderung erreicht werden. Auch physikalische Therapiemaßnahmen, lokale Anästhesieverfahren oder die Anwendung von TENS führen nicht zu einer ausreichenden Schmerzreduktion.³⁷ Ätiologisch liegt bei den betroffenen Patienten oftmals ein stumpfes oder scharfes Trauma eines peripheren Nervens vor, das durch Unfälle, Operationen, Injektionen oder raumfordernde Prozesse entstanden ist.¹¹ Viele Patienten leiden unter einem CRPS II, einem Schmerzsyndrom, dem eine inkomplette Verletzung eines peripheren Nervens durch eine direkte exogene mechanische Schädigung, zum Beispiel ein Trauma oder eine Operation, zugrunde liegt.⁹ Auszuschließen sind Patienten mit chronischen Schmerzsyndromen, bei denen der Schmerz nicht eindeutig auf das Versorgungsgebiet eines peripheren Nervens zurückzuführen ist. Hierbei sind chronische Nervenkompressionssyndrome, schmerzhafte periphere arterielle und venöse Durchblutungsstörungen und Vasospasmen abzugrenzen und anderweitig zu behandeln.⁷⁶

Die für diese Studie ausgewählten Patienten befanden sich in Behandlung der Schmerzambulanz der Universität Düsseldorf, im Endstadium ihres Therapieplanes, welcher bei allen Patienten und Patientinnen nur ungenügend schmerzlindernde Ergebnisse erzielte. Vor der Aufnahme in die Studie und somit vor Beginn der Stimulationsbehandlung wurde die konventionelle, medikamentöse Therapie bei allen Patienten nochmals optimiert. Es wurden zwölf Patienten mit chronischen, konservativ therapieresistenten, neuropathischen Schmerzen untersucht, bei denen das Versorgungsgebiet eines peripheren Nervens betroffen war und bei denen keine psychiatrischen Erkrankungen bestanden. Die schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie, zum Gebrauch der personenungebundenen Daten und deren

Publikation sowie das Einverständnis zur Durchführung aller invasiven Techniken wurden von allen Patienten eingeholt.

4.1.2 Untersuchungsablauf

Insgesamt erstreckt sich die Untersuchung mit Erhebung aller erforderlichen Daten über einen Zeitraum von drei bis vier Monaten. Im Rahmen der Patientenselektion müssen die Patienten zunächst ihr Schmerzverhalten mit Hilfe der painDETECTFragebögen dokumentieren. Dieses Programm ermöglicht, das Vorliegen einer neuropathischen Schmerzkomponente zu erfassen und zu verifizieren (siehe Kap. 4.3). Werden die Patienten aufgrund der oben erwähnten Selektionskriterien in die Studiengruppe aufgenommen, erfolgt das erste Screening, wobei versucht wird, das Schmerzareal des Patienten mit der EA abzudecken. Für jeden Patienten wird ein präoperativer Screening-Score ermittelt (siehe Kap. 4.1.4), der daran bemessen wird, wie gut der Patient auf die EA anspricht. Unabhängig vom Score-Ergebnis wird der Patient über die Implantation von Elektroden zur PNS aufgeklärt. Das Score-Ergebnis soll später Hilfestellung bei der Indikationsstellung geben. Wünscht der Patient den Eingriff, wird ein Operationstermin festgelegt sowie ein Zeitpunkt für ein zweites Screening unmittelbar vor der Operation vereinbart. Hierbei gilt es insbesondere, die bestmögliche Positionierung der Nadeln entlang des Nervens im jeweiligen Schmerzareal zu ermitteln. Außerdem wird eine Reproduzierbarkeit der externen Stimulation getestet. In der ersten Operation wird dem Patienten ein Testsystem implantiert. Hier werden die Elektrodenkabel zunächst auf die Hautoberfläche ausgeleitet und außerhalb des Körpers mit einem externen Stimulationsgerät verbunden. In dieser Phase soll der Patient das Gerät kennenlernen und ausprobieren, um den effizientesten Stimulationsmodus für sich zu ermitteln. Die Testphase dauert ca. zwei Wochen. In dieser Zeit soll der Patient ein zweites Mal sein Schmerzempfinden mit Hilfe der Fragebögen des painDETECTProgrammes dokumentieren. Nach der Implantation des permanenten Stimulationssystems, unter Beibehaltung der Elektroden, wird der Patient nach drei Monaten gebeten, erneut Angaben im painDETECTProgramm zu erheben. In dieser Phase wird der Patient in regelmäßigen Abständen wieder einbestellt, um die Stimulationseinstellungen zu optimieren. Die painDETECTDaten dienen der Verlaufsbeobachtung bezüglich möglicher Veränderungen

der Funktionsfähigkeit der Patienten im Alltag, des Schmerzverhaltens, der Lebensqualität u.a. Zu diesem Zeitpunkt wird analog zum präoperativen Screening-Score ein postoperativer Score-Wert ermittelt (siehe Kap. 4.1.4). Dieser Wert dient als Marker für die Wirksamkeit der peripheren Nervenstimulation und fungiert als Vergleichswert zum präoperativen Screening-Score. Je mehr die Werte des prä- und postoperativen Screening-Scores übereinstimmen, desto wahrscheinlicher ist die Annahme, dass durch die PNS der Effekt der EA simuliert werden kann. Der Vergleich der Score-Werte stellt den Effekt der EA dem der PNS gegenüber.

Zum Schluss werden anhand der Scores und deren Vergleich, die Sensitivität und der positive prädiktive Wert der EA als Screeningmaßnahme vor einer peripheren Elektrodenimplantation bestimmt. Außerdem wird mittels der painDETECT der Benefit eines PNS-Verfahrens für den Patienten, unter Beachtung möglicher Komplikationen und Nebenwirkungen des Verfahrens, erfasst.

Untersuchungsablauf zusammengefasst:

- Patientenselektion
- 1. painDETECT Erfassung
- 1. Test-Screening mit Erhebung des präoperativen STIM Score-Wertes
- Vergabe eines OP-Termins
- 2. Test-Screening zur Simulation der ersten Testung sowie Lokalisationsbestimmung der Elektroden
- OP mit Implantation von Testelektroden
- Testphase für 2 - 14 Tagen
- 2. painDETECT Erfassung
- OP mit Implantation eines permanenten Stimulationssystems
- 3. painDETECT Erfassung (postoperativ nach drei Monaten)
- Erhebung des postoperativen STIM Score (postoperativ nach drei Monaten)

4.1.3 Screeningmethode

Das Screening erfolgt durch die Anwendung von transkutan applizierter EA. Das jeweilige Schmerzareal des Patienten wird aufgesucht und mit Akupunkturnadeln in proximaler

Verlaufsrichtung des Nerven rasterförmig abgesteckt, sodass das gesamte Schmerzareal im abgesteckten Feld der Nadeln liegt. Dazu werden im Durchschnitt 6 -12 Nadeln verwendet. Die Nadeln (China Classic, 0.22x40mm, Fa. Zijin, Acupuncture Appliance Factory, China) sind atraumatisch und sterile Einwegware. Sie werden ca. 0.5 cm in das subkutane Fettgewebe eingebracht und mit einem Sicherheitsabstand von ca. 3 cm zueinander versehen. Dann werden zwei Elektroden wechselseitig mit Plus- und Minuspolen an zwei Nadeln sowie an das Stimulationsgerät (Cefar acus 4, CEFAR Medica AB, Schweden) konnektiert. Die batteriegesteuerten Stimulationsgeräte bieten die Möglichkeit der Einstellung von hoch- und niederfrequenten Stimulationsparadigmen mit variabler Stimulationsamplitude und Rechteckimpulsen. Im Screening wird hochfrequent mit 80 Hz stimuliert. Die Stromstärke beginnt bei 0.1 mA und wird langsam erhöht. Dieser Vorgang wird mit Hilfe eines selbst erstellten Untersuchungsbogens dokumentiert, welcher im Anhang dargestellt ist. Zunächst wird das Schmerzareal des Patienten sowie die eingebrachten Nadeln in einer Körperschemazeichnung dargestellt und nummeriert. Bei der Testung werden immer zwei gegenüber- oder nebeneinanderliegende Nadeln mit den Elektroden konnektiert und auf diese Weise das dazwischen liegende Hautareal stimuliert. Jedes Nadelpaar wird einzeln getestet, wobei die elektrischen Plus- und Minus-Pole während der Untersuchung getauscht werden. Die Position der Nadeln, die Polarität, Frequenz, Stromstärke, die Höhe der Perzeptions- und Schmerzschwelle sowie Angaben zu Nebenwirkungen der Stimulation, wie Parästhesien, Temperaturempfindungen und Muskelaktivitäten sowie die Abdeckung des Schmerzareals werden festgehalten und auf dem Untersuchungsbogen notiert. Ziel ist es, die beste Kombination der Nadeln und damit die geeignetste Positionierung der Nadeln für eine effektive Stimulation heraus zu finden, bei welcher möglichst das gesamte Schmerzareal abgedeckt werden kann, eine niedrige Perzeptionsschwelle besteht und nur wenig Nebenwirkungen durch die Stimulation resultieren. Zum Abschluss der Untersuchung wird anhand eines Scores (siehe Kap. 4.1.4) eine individuelle Gesamtpunktzahl für den Patienten erstellt, welche die Effektivität der Testung anhand der erwähnten Kriterien für den Patienten angibt. Das Screening wird einmal vor der Operation wiederholt, zum Einen um eine Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu prüfen und zum Anderen, um die bestmögliche Positionierung der Nadeln entlang des Nervens zu ermitteln.

4.1.4 STIMScore

Wie oben beschrieben, werden zum Zwecke der Anwendungskontrolle zwei STIMScore-Werte ermittelt. Der erste Wert wird präoperativ als Marker für den Effekt der EA erhoben. Der zweite Wert entsteht postoperativ und repräsentiert die Wirksamkeit der peripheren Stimulation mittels implantierter Elektroden. Die beiden Scores sind identisch aufgebaut und enthalten drei Fragestellungen bezüglich der Effizienz der jeweiligen Anwendung, welche mit einem Punktesystem versehen sind. Für jede Teilantwort werden Punkte vergeben. Bei einer nebenwirkungsarmen sowie schmerzreduzierenden Stimulation, bei geringer Stromstärke, können maximal 15 Punkte erreicht werden. Im Falle eines Nicht-Ansprechens auf die Stimulation resultiert ein Score-Wert mit einer minimalen Gesamtpunktzahl von null Punkten. Die Erhebungen stützen sich auf z.T. subjektive Angaben des Patienten sowie auf objektive Messparameter der Stimulation. Präoperativ werden die Daten während der Anwendung der EA ermittelt. Postoperativ werden die Stimulationsparameter ausgelesen und dokumentiert. Der STIM Score setzt sich aus den drei folgenden Kriterien zusammen:

Abdeckung des Schmerzareals

Zur Ermittlung des Kriteriums „Abdeckung des Schmerzareals“ gibt der Patient an, ob durch die Stimulation das jeweilige Schmerzareal vollständig, partiell oder gar nicht abgedeckt werden kann. Bei dieser Fragestellung können maximal 6 Punkte erreicht werden. Keine Abdeckung des Schmerzareals = 0 Punkte, partielle Abdeckung des Schmerzareals = 3 Punkte, vollständige Abdeckung des Schmerzareals = 6 Punkte.

Therapeutische Breite

Das zweite Kriterium gibt die therapeutische Breite der Stimulation an. Dabei ergeben Nebenwirkungen, wie eine begleitende Muskelaktivität oder Parästhesien, die bei niedriger Stromstärke durch die Stimulation hervorgerufen werden, eine schlechte therapeutische Breite. Auch hier können maximal 6 Punkte erreicht werden. Nebenwirkungen an der Perzeptionsschwelle (P) = 0 Punkte, Nebenwirkungen bei einer Stromstärke $< 1\text{mA}$ ab P = 3 Punkte und Nebenwirkungen bei einer Stromstärke $> 1\text{mA}$ ab P = 6 Punkte.

Perzeptionsschwelle

Das dritte Kriterium bezieht sich auf die Höhe der Perzeptionsschwelle. Eine niedrige Perzeptionsschwelle (P) von $< 1 \text{ mA} = 3$ Punkte, $P > 1 \text{ mA} = 2$ Punkte, $P > 2 \text{ mA} = 1$ Punkt und $P > 3 \text{ mA} = 0$ Punkte.

Für die Ermittlung des Scores wurde ein eigener Untersuchungsbogen erstellt. Dieser ist im Anhang abgebildet.

4.2 Methodenteil Periphere Nervenstimulation

4.2.1 Elektrodenimplantation

Den Patienten wird unabhängig vom Screeningergebnis die Implantation einer Testelektrode angeboten. Nach Einwilligung der Patienten werden diese nach geltenden Empfehlungen operiert und getestet.

An der Stelle, an welcher der beste Stimulationseffekt durch die EA erzielt werden konnte, wird der entsprechende Nerv so weit wie nötig freigelegt, wobei darauf zu achten ist, unnötig große Wunden und damit weitere Vernarbungen zu vermeiden. Der Zugang zum Nerven sollte so gewählt werden, dass das Verbindungskabel von der Stimulationselektrode zum Impulsgenerator möglichst über nicht mehr als ein Gelenk verläuft. Damit soll das Risiko von Kabelbrüchen minimiert werden. Die Stimulationselektrode wird proximal der Läsionsstelle und außerhalb von Narbengewebe platziert. Verwendet werden achtpolige Stabelektroden (1-Column Paddle Leads) der Firma St. Jude Medical Inc., Texas, USA. Das Epineurium des Nervens wird eröffnet und die Stimulationselektrode subepineural nach proximal vorgeschoben. Der Nerv wird zunächst *gemappt*, was dazu dient, die sensorischen Faszikel im Nerven zu identifizieren, welche den somatischen Schmerz ins Gewebe leiten. Der wache Patient wird einer intraoperativen Teststimulation ausgesetzt, wobei alle sensorischen sowie motorischen Antworten dokumentiert werden. Ist die richtige Stelle am Nerven identifiziert, wird anschließend die Elektrode mit nicht resorbierbaren Fäden am Epineurium fixiert.⁷⁶ Hier ist zu beachten, dass durch die Platzierung der Elektrode keine Nervenkompression hervorgerufen wird.⁷ Anschließend wird von anteroposterior sowie von lateral ein Röntgenbild angefertigt, um die Lage der Elektroden zu beurteilen und zu dokumentieren.³⁹

Das operative Vorgehen ist zweizeitig. Im ersten Eingriff werden die Elektrodenkabel nach extern auf die Hautoberfläche ausgeleitet und außerhalb des Körpers mit einem Impulsgenerator konnektiert. Hier können alle Einstellungen bezüglich Intensitäts-, Frequenz- und Impulsweitenänderung variiert werden. Diese Testphase dauert zwischen 2 - 14 Tagen.³⁷ Hier gilt es abzuklären, ob unter Alltagsbedingungen durch die Stimulation eine Schmerzlinderung eintritt und ob eine PNS mit einem vollimplantierten Stimulationsgerät für den Patienten indiziert ist oder nicht. Außerdem dient diese Zeit dem Patienten, eine geeignete Stimulationskombination zu finden. Im Falle eines positiven Ansprechens, erfolgt die Implantation eines definitiven Stimulationssystems. Dazu wird ein batteriebetriebener Impulsgenerator ins subkutane Fettgewebe gluteal, abdominal oder infraclaviculär implantiert und an die Elektroden konnektiert.⁷⁴ Es kommen Geräte der Firma St. Jude Medical Inc., Texas, USA (St. Jude eon mini) zum Einsatz. Bei der Wahl des Fettpolsters ist zu beachten, dass dieses tief genug liegt und dass eine möglichst immobile Körperregion gewählt wird, um das Gerät vor Erschütterungen zu schützen.³⁷ Der Impulsgenerator wird mit einer Fernbedienung, ähnlich eines Herzschrittmachers, vom Patienten perkutan bedient und nach individuellen Bedürfnissen eingestellt. Auch hier bestimmt der Patient selber, wann und wie stimuliert werden soll. Bei Erschöpfung der Batterien ist ein Aggregatwechsel notwendig die Lebensdauer der Batterien richtet sich nach der Wahl der Stimulationsparameter und liegt in der Regel bei 2 - 5 Jahren.¹¹ Dem Patienten wird geraten, nur tagsüber intermittierend zu stimulieren, um die Stimulationstoleranz des Gewebes zu erhalten und um die Batteriekapazitäten nicht zu schnell zu erschöpfen.¹⁰

Bei der PNFS werden die Elektroden unter lokaler Anästhesie subkutan in das jeweilige Schmerzareal gelegt. Auch hier werden zunächst Testelektroden verwendet und erst nach Eintreten zufriedenstellender Ergebnisse wird ein definitives Stimulationssystem implantiert.⁷⁴

4.2.2 Stimulationsanweisung

Stimulationsmodus

Die Stimulation wird bei der Erstprogrammierung zyklisch appliziert. Begonnen wird mit einem Zyklus von 1h ON und 1h OFF. Sollte es im weiteren Verlauf zu stimulationsassoziierten Schmerzen kommen, ist die Stimulationsphase auf 30 min zu verkürzen. Die stimulationsassoziierten Schmerzen sind gekennzeichnet durch eine stechende oder brennende Schmerzkomponente, durch ein Druckgefühl oder durch ein lageabhängiges, elektrisierendes Gefühl. Diese Schmerzkomponente unterscheidet sich in der Regel vom üblichen Schmerzmuster des Patienten.

Kontaktbelegung

Die Felder sind entsprechend groß zu wählen, d.h. Kathoden und Anoden sollten nicht direkt nebeneinander liegen. Bei der Programmierung werden die Plus- und Minuspole an die jeweiligen Endkontakte der Elektroden gelegt. Abhängig vom Effekt können die Kathoden- und Anodenkontakte näher aneinander gelegt werden.

Impulsdauer

Die Impulsdauer sollte nicht weniger als 300 μ s betragen. Diese Werte sind u.U. in der Erstprogrammierung noch nicht einstellbar. Prinzipiell ist eine Erhöhung der Impulsdauer vor einer Anpassung der Amplitude anzustreben.

Frequenz

Die Frequenz der PNS sollte in einem Bereich zwischen 50 und 80 Hz liegen. Größere Wirkungsunterschiede sind in diesem Frequenzbereich nicht beschrieben. Als Standard wird eine Frequenz von 80 Hz gewählt.

Amplitude, Komfortbereich und Eigenprogrammierung

Die Stimulationsamplitude soll so gewählt werden, dass der Patient eine intensive, jedoch noch nicht unangenehme Parästhesie empfindet. Die Empfindung der Parästhesie ist bei der PNS und PNFS nicht stabil, d.h. die Parästhesie kann sich nach einigen Minuten abschwächen oder sogar sistieren. Eine Eskalation der Stimulationsamplitude ist aber in einem solchen Fall zwingend zu vermeiden. Der Patient muss darüber aufgeklärt werden,

dass die Schmerzkontrolle durch die Stimulation, im Gegensatz zu anderen neuromodulativen Verfahren, nicht davon abhängig ist, dass permanent eine Parästhesie spürbar bleibt. Mit zunehmender Stimulationsdauer kann sich eine dumpfe Gefühlsminderung bzw. ein Taubheitsgefühl im Schmerzareal entwickeln. Der Bereich zur Eigenprogrammierung der Amplitude ist jeweils auf den Wert zu limitieren, bei dem der Patient nach Aktivierung des Stimulators eine intensive jedoch noch nicht unangenehme Parästhesie empfindet. Die Amplitude muss in den ersten Wochen nach der Implantation mehrfach angepasst werden.

Dauert eine Programmiersession länger an, d.h. unterschiedliche Paradigmen mit mehrminütiger Testung werden versucht, ist das Ansprechen und die entsprechende Rückmeldung des Patienten immer weniger verlässlich, da sich die Reaktionsfähigkeit des Nerven auch nach kurzen Stimulationsphasen bereits deutlich verändern kann. Auch dies ist eine Ursache dafür, dass Einstellungen kurz- und mittelfristig zu Überstimulation und stimulationsabhängigen Nebenwirkungen führen. Grundsätzlich sollten die Stimulationsparameter langsam und kontrolliert gesteigert werden.

4.3 painDETECT

painDETECT ist ein elektronisches Programm zur schmerzbezogenen Datenerhebung. Es wurde in gemeinschaftlicher Zusammenarbeit von dem deutschen Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (DFNS) mit der Firma Pfizer (Pfizer Deutschland GmbH) entwickelt und besteht aus mehreren validierten und standardisierten Fragebögen zur Ermittlung von Schmerzsymptomen und deren Komorbiditäten.⁷⁸ Es handelt sich um ein produktunabhängiges Projekt, in dem seit mehr als sechs Jahren, Daten von über 200 000 Patienten, mit neuropathischen Schmerzen zusammengetragen wurden. Diese werden anonym ausgewertet und ausschließlich für wissenschaftliche Zwecke verwendet. Da sich neuropathische Schmerzsyndrome in ihrer Schmerzqualität sowie sensorischen Symptomatik vielfältig voneinander unterscheiden, wurde dieses Screeninginstrument entwickelt, um die Vielfalt dieser Symptome zu erfassen und zu bewerten. Es dient der Diagnosestellung von neuropathischem Schmerz und zur Abgrenzung des neuropathischen Schmerzes von anderen Schmerzsyndromen. Gleichzeitig werden die begleitenden funktionellen sowie psychischen Behinderungen und Belastungen des Patienten erfasst. Es

handelt sich um etablierte Fragebögen, welche eine hohe Sensibilität und Spezifität bewiesen.^{78 108} Das Programm wird sowohl als statistisches Mittel für eine demographische Datenerhebung chronischer Schmerzpatienten eingesetzt als auch im klinischen Alltag als Screeninginstrument zur Erstdiagnose und Verlaufskontrolle von neuropathischen Schmerzen verwendet. Die Bedienung des Programms ist sehr einfach, kann in Klinik und Praxis erfolgen und erlaubt eine schnelle diagnostische Analyse der vorliegenden Schmerzproblematik des Patienten. Es ersetzt allerdings nicht die genaue Anamnese sowie körperliche Untersuchung des Patienten zur korrekten Diagnosestellung und Behandlungseinleitung.^{109 110 111} Die Fragebögen werden von den Patienten selbstständig über tragbare Hand-Computer, sogenannte *personal digital assistants* (PDAs), ausgefüllt und die Ergebnisse elektronisch erfasst. Es handelt sich vorwiegend um visuelle, analoge Skalen für verschiedene Parameter, mit oder ohne numerische Beschriftung, auf denen die Patienten den Schweregrad ihrer Beeinträchtigungen markieren und einordnen. Von der Software werden die Daten unmittelbar ausgewertet und in schriftlicher sowie graphisch-tabellarischer Form dargestellt.^{78 110 111} Diese Methode der elektronischen Datenerfassung, gegenüber einer konventionellen, schriftlichen Dokumentation, wurde in einer früheren Studie validiert. Die elektronische sowie schriftliche Datenerhebung erzielten hier äquivalente Ergebnisse.¹¹² Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wird das painDETECT-Programm dazu eingesetzt, um die neuropathische Schmerzsymptomatik der Patienten vor der Anwendung einer PNS, nach der bis zu zweiwöchigen Testphase der PNS sowie drei Monate nach Implantation und regelmäßiger Simulation, evaluieren zu können. Im Folgenden werden einzelne Fragebögen des painDETECT Programms dargestellt. Es handelt sich hierbei um eine Auswahl an Tests, welche als Indikatoren für das Behandlungsergebnis der PNS dienen und Veränderungen des Schmerzempfindens und der Begleitsymptomatik der Patienten angeben. Die Benutzung des painDETECT Programms erfolgte in Zusammenarbeit mit der Schmerzambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf. Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie, lag eine Lizenz zum Gebrauch des painDETECT Programms vor. Die Abbildungen der Fragebögen unterliegen einem *Copyright* und dürfen nicht veröffentlicht werden (painDETECT, Pfizer Deutschland GmbH).

4.3.1 PD-Q

Der *PainDETECT-Questionnaire* (PD-Q) dient der Detektion von neuropathischen Schmerzqualitäten, zur Abgrenzung gegenüber nozizeptiver Schmerzkomponenten. Im Rahmen des *Mixed-Pain-Syndroms* besteht bei vielen chronischen Schmerzsyndromen ein Nebeneinander von nozizeptiven und neuropathischen Schmerzkomponenten, deren klare Zuordnung nicht immer möglich ist, aber für eine effiziente Behandlung des Patienten von großer Wichtigkeit ist.¹¹³ Somit wurde der PD-Q mit dem Ziel konzipiert, neuropathische Anteile zu ermitteln. Bei diesem Screeningtest stellt der Patient auf einer Körperschemazeichnung die Lokalisation seines Schmerzareals dar, macht Angaben zur Schmerzaktivität und -intensität und beantwortet neun Fragen zur Schmerzcharakteristik. Diese Fragen beziehen sich auf Schmerzqualitäten, -symptome und -charakteristika, die überwiegend bei neuropathischen Schmerzen vorkommen und nicht typisch für nozizeptive Schmerzen sind. Es konnte beispielsweise der sogenannte „ausstrahlende Schmerz“ (*radiating pain*) als typisches Merkmal bei dem Vorliegen eines neuropathischen Schmerzsyndroms evaluiert werden. Die Differenzierung zwischen neuropathischen sowie nozizeptiven Schmerzen ist für ein erfolgreiches Schmerzmanagement und eine bestmögliche Therapieplanung von großer Wichtigkeit.^{78 108} Bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen zeigt sich beispielsweise eine höhere Schmerzintensitätsrate und eine Vielzahl an Komorbiditäten, die einer anderweitigen Behandlung bedürfen, als nozizeptive Schmerzsyndrome.¹⁰⁸ Jede Frage des Screeningtests wird mit einem numerischen Wert beantwortet, deren Summe eine End-Score bildet. Die Punktzahlen werden addiert, sodass ein Wert von minimal null und maximal 38 Punkten erzielt werden kann. Zur Ermittlung einer neuropathischen Schmerzkomponente wird das Ergebnis anhand der erreichten Punktzahl in eine von drei Wahrscheinlichkeitsstufen eingeteilt.¹⁰⁸

- 0 – 12 Punkte: neuropathische Schmerzkomponente unwahrscheinlich (Wahrscheinlichkeit < 15%)
- 13 – 18 Punkte: Aussage nicht eindeutig, neuropathische Schmerzkomponente kann dennoch vorhanden sein
- 19 – 38 Punkte: neuropathische Schmerzkomponente wahrscheinlich (Wahrscheinlichkeit > 90 %)

Je größer der Score ist, desto höher ist also die Wahrscheinlichkeit, dass ein neuropathisches Schmerzsyndrom vorliegt oder dass eine wesentliche neuropathische Komponente bei einem *Mixed-Pain-Syndrom* vorhanden ist. Der PD-Q wurde von Freynhagen et al. in einer Studie im Jahre 2006 validiert.¹⁰⁸ Dabei ergab sich, dass der PD-Q Test ein verlässliches Screeninginstrument mit einer hohen Sensitivität und Spezifität von größer als 80% darstellt. Der Fragebogen ist nur für die Erstdiagnose des Patienten validiert.¹⁰⁸

4.3.2 PHQ-D

Der *Patient Health Questionnaire* (PHQ-D) ist ein Gesundheitsfragebogen zur Erstdiagnose und Verlaufsbeobachtung zu den acht häufigsten psychischen Störungen wie Depressivität, Angst- und Paniksyndrome, Essstörungen oder Todes- und Suizidgedanken. Außerdem dient er der Erkennung somatischer sowie psychosozialer Stressfaktoren. Er beinhaltet 16 Fragen mit z.T. Unterfragen zum jeweiligen Thema bezüglich somatischer und psychischer Beschwerden und Belastungen des Patienten. Der Test befragt beispielsweise Aspekte wie die Stimmung, die Ängstlichkeit und das Essverhalten der Patienten. Dies sind zum Teil rhetorische Fragen, auf die der Patient mit Ja oder Nein antwortet oder der Patient wird aufgefordert, das Ausmaß bezüglich der Stärke oder der Häufigkeit des Auftretens seiner Belastung bzw. Störung anzugeben. Der Test basiert auf den diagnostischen Kriterien des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* der American Psychiatric Association (4. Auflage, DSM-IV) und wurde als Kurzform der originalen Kompletversion des *Primary Care Evaluation of Mental Disorders* (PRIME-MD) zur schnellen und vorläufigen Diagnosestellung von psychischen Störungen erstellt. Der Fragebogen bezieht sich auf Selbstauskünfte des Patienten und bedarf für eine endgültige Diagnosestellung eine weitere ärztliche Überprüfung.^{114 115} Jede Antwortmöglichkeit ist mit einem Punktwert versehen. Addiert man die einzelnen Punktwerte, so erschließt sich eine Gesamtpunktzahl, die Hinweis auf das Vorliegen eines der oben genannten Störungen ist. Der Score eignet sich sowohl zur Erstdiagnose als auch zur Verlaufsbeurteilung von psychischen Störungen. Für die Beurteilung des Vorliegens einer depressiven Störung gilt folgende Einteilung:

- 0-5 Punkte: keine depressive Störung
- 5- 10 Punkte: Verdacht auf leichte / unterschwellige depressive Störung
- 10-15 Punkte: Verdacht auf schwere depressive Störung
(mittlerer Schweregrad)
- 15- 20 Punkte: Verdacht auf schwere depressive Störung
(ausgeprägter Schweregrad)
- 20-27 Punkte: Verdacht auf schwere depressive Störung
(schwerster Grad) ¹¹⁴

4.3.3 VAS

Die „visuelle Analog-Skala“ (VAS) ist eine eindimensionale Rating-Skala von 1 - 10 zur Messung der Schmerzquantität. Sie besteht aus einer 10 cm langen Skala in Form eines Striches, dessen Enden mit Begriffen gekennzeichnet sind. Der Anfang der Skala, bei 0cm, kennzeichnet „keinen Schmerz“ bzw. „keine Beeinträchtigung“ und das Ende der Skala, bei 10cm, impliziert „unerträgliche Schmerzen“ bzw., „komplette Beeinträchtigung“. Dazwischen befinden sich lediglich numerische Beschriftungen im Abstand von 1 cm. Der Patient markiert auf der Skala, wie stark er vom Schmerz beeinträchtigt ist. Anschließend wird der vom Patienten angegebene Wert in einen Zahlenwert mit Dezimalstelle umgeschrieben und dient als Index der jeweiligen Schmerzquantität. Der VAS Test enthält insgesamt sechs visuelle Analog-Skalen zur Bestimmung der Schmerzintensität. Abgefragt werden im Einzelnen:

- VAS Momentaner Schmerz: „Wie würden Sie Ihren Schmerz jetzt im Augenblick einschätzen?“
- VAS Maximaler Schmerz: „Wie stark war der stärkste Schmerz in den letzten vier Wochen?“
- VAS Durchschnittlicher Schmerz: „Wie stark war der Schmerz in den letzten vier Wochen im Durchschnitt?“
- VAS Erträglicher Schmerz: „Ab wann würden Sie Ihren Schmerz als erträglich empfinden?“
- VAS Stimmung: „Geben Sie bitte auf der Skala an, wie stark beeinträchtigt Sie Ihr Wohlbefinden empfinden.“

- VAS Schlaf: „Geben Sie bitte auf der Skala an, wie stark beeinträchtigt Sie Ihren Schlaf empfinden.“^{116 117}

4.3.4 Beschwerdeliste nach Zerssen

Die „Beschwerdeliste nach Zerssen“ evaluiert subjektive Beeinträchtigungen des Patienten durch körperliche und/oder allgemeine Beschwerden. Sie ist ein Testinstrument zur Erfassung von psychischen und körpernahen Symptomen und individuellen Empfindungen. Die Liste enthält in Form eines Fragebogens 24 Merkmale, die unterschiedliche inhaltliche Bereiche abdecken. Sie beziehen sich auf wesentliche Allgemeinbeschwerden wie Schwächegefühl, Müdigkeit und Schlafstörungen, auf lokalisierbare körperliche Beschwerden wie Kreuz- oder Rückenschmerzen, Sodbrennen, Schluckbeschwerden sowie auf psychische Beschwerden wie Gespanntheit, Unruhe und Konzentrationsmangel. Für die Beantwortung der erfragten Beschwerden steht den Patienten ein vierstufiges Antwortmodell zur Verfügung:

- „gar nicht“ = 0 Punkte
- „kaum“ = 1 Punkt
- „mäßig“ = 2 Punkte
- „stark“ = 3 Punkte

Aus der Anzahl und den Ausprägungsgraden der Beschwerden wird ein Summen-Score von minimal 0 und maximal 72 Punkten errechnet. Dieser dient als Index für eine Gesamtbeeinträchtigung und gibt Aufschluss über das Vorliegen von Störungen des körperlichen oder allgemeinen Befindens. Dieses kann anhand des erreichten Summen-Scores in drei Kategorien eingeteilt werden:

- „normal“ = 0-18 Punkte
- „fraglich abnorm“ = 19-24 Punkte
- „sicher abnorm“ = 25-72 Punkte

Ein Summenwert von über 25 Punkten ist somit ein sicherer Hinweis auf eine schwere Belastungssituation und Befindlichkeitsstörung des Patienten.¹¹⁸

4.3.5 PDI

Der *Pain Disability Index* (PDI) ist ein Fragebogen zur subjektiven Behinderungseinschätzung bei chronischen Schmerzpatienten.¹¹⁹ Er dient der Erfassung von Auswirkungen des Schmerzes auf verschiedene Tätigkeiten und Fähigkeiten des Menschen im Alltag und dessen Integrationsfähigkeit im Alltag. Der Test wird zur initialen Einstufung des Patienten sowie zur Verlaufsbeobachtung bei eingeleiteten Therapiemaßnahmen genutzt. Entwickelt wurde der PDI von dem St. Louis University Medical Center.^{120 121} Der Fragebogen enthält sieben Fragen zu Behinderungen in folgenden Lebensbereichen:

- familiäre und häusliche Verpflichtungen,
- Erholung, Sport und Freizeitaktivitäten,
- soziale Aktivitäten ,
- Beruf,
- Sexualleben,
- Selbstversorgung, Mobilität, Körperpflege,
- lebensnotwendige Tätigkeiten wie Essen, Schlafen und Atmen.

Auf einer Skala von 0 - 10, mit 0 = „keine Behinderung“ und 10 = „völlige Behinderung“, geben die Patienten an, wie stark sie durch ihre Schmerzen beeinträchtigt sind.¹¹⁹ Durch Addition der einzelnen Punktzahlen wird ein Gesamt-Score ermittelt, der aus minimal 0 Punkten und maximal 70 Punkten besteht. Dieser Punktwert beschreibt die subjektiven Beeinträchtigungen, die der Patient durch seine Schmerzen hat. Je höher der Score ist, desto höher ist die alltägliche Behinderung des Patienten durch den Schmerz. Der durchschnittliche PDI-Wert von weiblichen Schmerzpatienten liegt bei 43.7 Punkten.^{120 121}

4.4 Statistische Auswertung

Für die statistische Analyse der Daten, wurde das Statistik-Programm IBM SPSS Version 19 verwendet. (IBM, Armonk, New York, U.S.) Ausgewertet wurden in den meisten Fällen der gepaarte T-Test sowie je nach Skalierung der Messungen, die Perason oder Spearman Korrelation. Die Unterschiede zwischen den prä- und postoperativen STIM Score-Werten der Patienten, wurde mit dem Chi-Square Test analysiert. Eine

Schmerzreduktion wurde als effektiv bewertet, wenn sich der „Momentane Schmerz“ auf der VAS Skala in dem letzten Screening, drei Monate postoperativ, um >50% reduzierte. Die Höhe der Signifikanz ist bei 95% (0.05) festgelegt.

5. Ergebnisse

5.1 Demographische Daten

Die zwölf teilnehmenden Patienten unterzogen sich alle der Screeningmaßnahme mittels EA sowie einer zweiwöchigen Teststimulation mit Hilfe von Testelektroden, bevor ihnen ein definitives Stimulationssystem implantiert wurde. Das Durchschnittsalter der Patienten liegt bei 52.5 Jahren und das Geschlecht der Teilnehmer unterteilt sich in fünf Frauen und sieben Männer. Ätiologisch liegt bei allen Patienten eine iatrogene Verletzung eines Nervens vor, welche ein chronisch neuropathisches Schmerzsyndrom in der entsprechenden Region verursacht. Die demographischen Angaben bezüglich des betroffenen Nervens, dem Alter und dem Geschlecht der Patienten sowie die erzielten STIM Score-Werte prä- und postoperativ sind in der Tab. 1 dargestellt.

Patientennummer	Betroffener Nerv	Alter	Geschlecht	STIM Score prä/post
1	R. genitalis N. genitofemoralis rechts	51	W	6/10
2	R. genitalis N. genitofemoralis rechts	47	M	14/14
3	N. saphenus rechts	52	M	11/12
4	N. ischiadicus links	45	M	15/14
5	N. intercostales, TH 10, rechts	51	W	9/8
6	N. ischiadicus links	33	M	10/9
7	R. superfizialis N. radialis	51	W	15/15
8	N. ischiadicus links	41	M	12/11
9	N. ischiadicus links	60	W	12/11
10	N. saphenus rechts	61	M	15/15
11	N. infrapatellaris rechts	69	M	12/12
12	N. saphenus rechts	70	W	15/13

Tabelle 1: Demographische Daten der teilnehmenden Patienten

5.2 Studienverlauf

Die EA als Screeningmethode wurde von allen zwölf Patienten gut toleriert. Während der gesamten Studie, kam es zu keinen Testunterbrechungen aufgrund von Behandlungsnebenwirkungen oder –unannehmlichkeiten. Ebenfalls entstanden keinerlei langfristige Nebenwirkungen durch die Anwendung der Screeningmaßnahme, wie etwa Blutungen, Hämatome oder Infektionen. Der Wechsel der elektrischen Polaritäten an den Nadeln, ergab keine deutlichen Unterschiede in der Wirksamkeit der Stimulation. Der durchschnittliche Zeitrahmen für eine einzelne Testung betrug 45 Minuten. Alle Patienten, die bei der Testung einen STIM Score von 14 oder 15 Punkten erzielten, berichteten nach einer zwanzigminütigen Stimulation von einer signifikanten Schmerzreduktion, die für mehrere Stunden anhielt und durch erneute Stimulation reproduzierbar war.

5.3 painDETECT

Im Rahmen der Auswertung der painDETECT Daten wurden zunächst die Rohdaten herangezogen und für jeden Fragebogen bzw. Test ein Mittelwert der Ergebnisse aller Patienten pro *Visit* errechnet. Die Patienten dokumentierten im Verlauf der Studie zu drei verschiedenen Zeitpunkten ihr Schmerzverhalten mit Hilfe der painDETECT Fragebögen. *Visit 1* = zu Beginn der Studie, *Visit 2* = in der zweiwöchigen Testphase der PNS und *Visit 3* = drei Monate postoperativ nach Implantation eines definitiven Stimulationssystems. In der Tab.2 sind die Ergebnisse, zusammen mit der Anzahl der Patienten sowie der Standardabweichung des Mittelwertes angegeben.

Fragebögen	Visit 1			Visit 2			Visit 3		
	MW	N	SA	MW	N	SA	MW	N	SA
	PD-Q	22.83	12	5.890	16.17	12	7.196	13.83	12
PHQ-D	13.58	12	5.107	8.67	12	4.830	9.58	12	4.719
VASMomentaner Schmerz	7.60	12	1.271	4.34	12	2.272	4.31	12	2.026
VASMaximaler Schmerz	9.30	12	0.602	7.98	12	1.649	7.25	12	1.759
VASDurchschnittlicher Schmerz	7.72	12	1.257	5.97	12	2.380	5.05	12	2.388
VASWohlfühl	7.28	12	1.783	5.79	12	1.964	5.47	12	1.629
Zerssen	36.25	10	17.887	27.00	8	12.212	19.71	8	8.240
PDI	52.46	10	8.185	36.39	10	7.256	35.29	9	8.991

Tabelle 2: Statistische Auswertung der painDETECT Rohdaten

Legende: MW Mittelwert, N Anzahl der Patienten, SA Standardabweichung

5.3.1 PD-Q

Bei der Durchführung des PD-Q Tests, zur Ermittlung einer neuropathischen Schmerzkomponente, resultiert ein Punktwert, der aus minimal 0 und maximal 38 Punkten besteht (siehe Kap. 4.3.1). Für jeden *Visit* wurde ein Mittelwert der Ergebnisse aller Patienten statistisch errechnet. Dabei erzielten die Patienten bei *Visit 1* einen Mittelwert von 22.83 Punkten, bei *Visit 2* einen Mittelwert von 16.17 Punkten und bei *Visit 3* einen Wert von 13.83 Punkten. In der Abb. 5 sind diese Ergebnisse graphisch dargestellt. Im Einzelnen wurden folgende Ergebnisse erzielt. Präoperativ (*Visit 1*) erreichten 10 von 12 Patienten eine PD-Q Gesamtpunktzahl von > 19 Punkten. Ein Patient erzielte 15 Punkte und ein weiterer Patient erzielte 10 Punkte. Dies bedeutet, dass bei 83.4% aller Patienten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit von > 90% eine neuropathische Schmerzkomponente vorlag. Postoperativ (*Visit 3*) erzielten 3 von 12 Patienten einen PD-Q Wert von > 19 Punkten, vier Patienten erreichten einen Wert zwischen 13 und 18 Punkten und fünf Patienten erlangten einen Wert von < 12 Punkten. Hier liegt also bei 25% aller Patienten, zu einer Wahrscheinlichkeit von > 90%, eine neuropathische Schmerzkomponente vor. Bei 41.7% der Patienten ist eine neuropathische Schmerzkomponente zu diesem Zeitpunkt unwahrscheinlich. Die Wahrscheinlichkeit dessen beträgt hier < 15%.

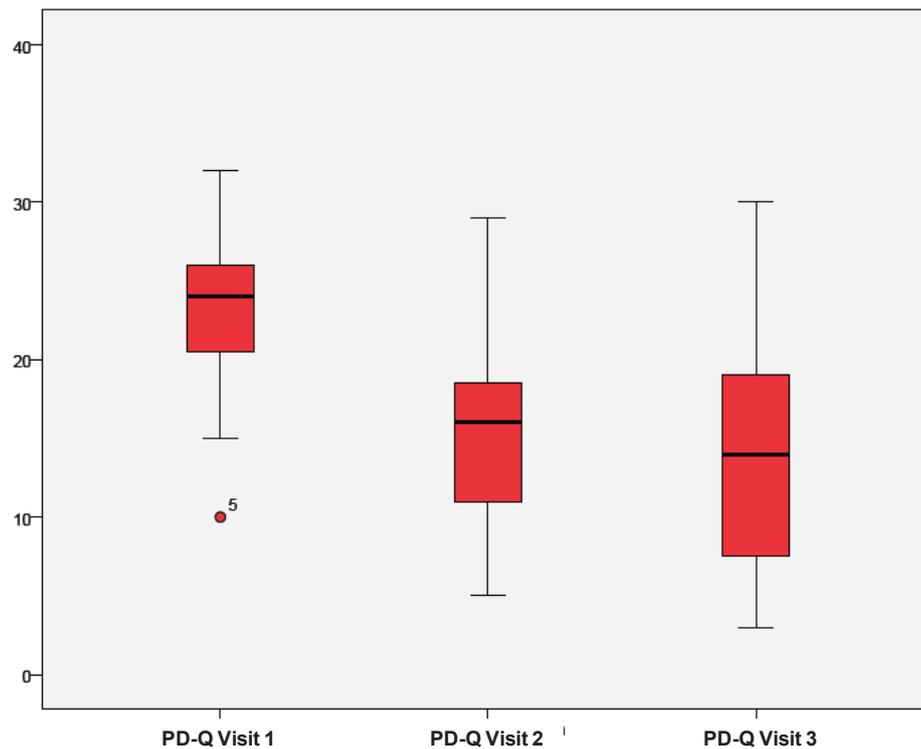


Abbildung 5: BoxPlot PD-Q

5.3.2 PHQ-D

Der PHQ-D dient der Diagnose einer psychischen Störung des Patienten. Es wird ein Punktwert ermittelt, der minimal 0 und maximal 27 Punkte enthält (siehe Kap. 4.3.2). Im Rahmen der statistischen Auswertung der Ergebnisse aller Patienten, ergab sich bei *Visit 1* ein Mittelwert von 13.58 Punkten, bei *Visit 2* ein Wert von 8.67 Punkten und bei *Visit 3* ein Mittelwert von 9.58 Punkten (siehe Abb. 6). Im Einzelnen konnten folgende Ergebnisse erzielt werden. Präoperativ (*Visit 1*) lag bei einem Patienten keine depressive Störung vor (0-5 Punkte), bei zwei Patienten lag eine leichte depressive Störung vor (5-10 Punkte), fünf Patienten wiesen eine schwere depressive Störung mittleren Grades vor (10-15 Punkte), drei Patienten eine schwere depressive Störung ausgeprägten Grades (15-20 Punkte) und ein Patient wies eine schwere depressive Störung schwersten Grades (20-27 Punkte) vor. Postoperativ (*Visit 3*) ergab sich eine Umverteilung der Schweregrade der depressiven Störungen der Patienten. Sechs Patienten zeigten eine leichte depressive Störung, vier Patienten eine schwere depressive Störung mittleren Schweregrades, ein Patient eine

schwere depressive Störung schwersten Grades und ein Patient zeigte keine depressive Störung.

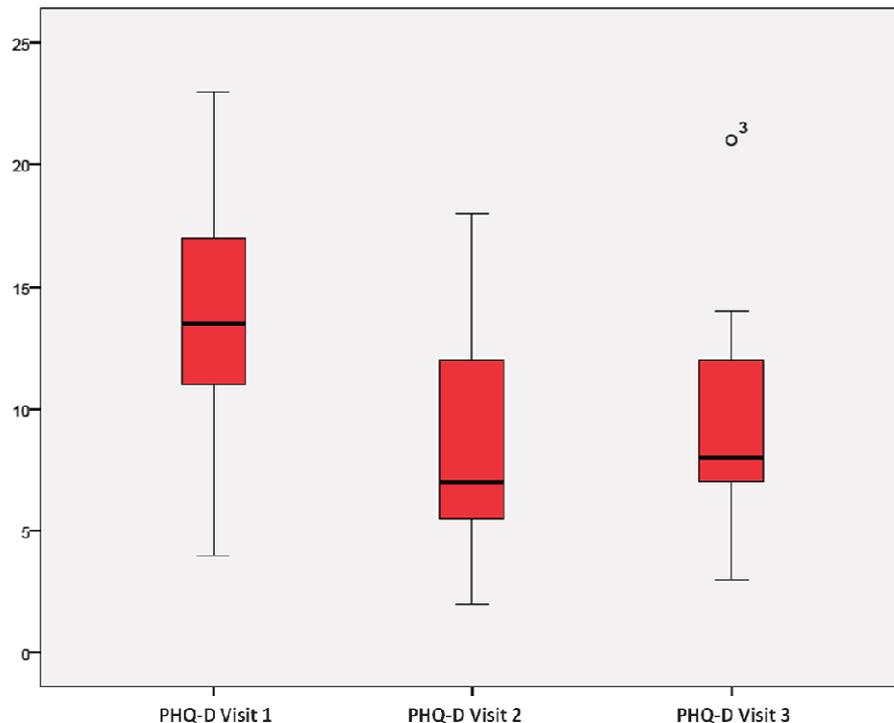


Abbildung 6: BoxPlot PHQ-D

5.3.3 VAS

Die VAS dienen zur Messung der Schmerzquantität. Es können minimal 0 und maximal 10 Punkte angegeben werden, wobei 0 Punkte „keinen Schmerz“ bedeuten und 10 Punkte „unerträgliche Schmerzen“ implizieren (siehe Kap. 4.3.3) Für *VAS momentaner Schmerz* konnten folgende Mittelwerte der Angaben aller Patienten erhoben werden. *Visit 1* = 7.6, *Visit 2* = 4.34, *Visit 3* = 4.31. Für *VAS maximaler Schmerz* ergaben sich die Werte *Visit 1* = 9.3, *Visit 2* = 7.98, *Visit 3* = 7.25. In der *VAS durchschnittlicher Schmerz* erzielten die Patienten die folgenden Mittelwerte. Im *Visit 1* = 7.72, *Visit 2* = 5.97 und *Visit 3* = 5.47. In der *VAS Wohlbefinden* ergeben sich die Werte für *Visit 1* = 7.28, *Visit 2* = 5.79, *Visit 3* = 5.47. Diese Ergebnisse sind in Abb. 7 für alle vier Schmerzqualitäten in Form von

BoxPlots dargestellt. Kein Patient markierte die Positionen „keinen Schmerz“ oder „unerträglicher Schmerz“ auf den Skalen.

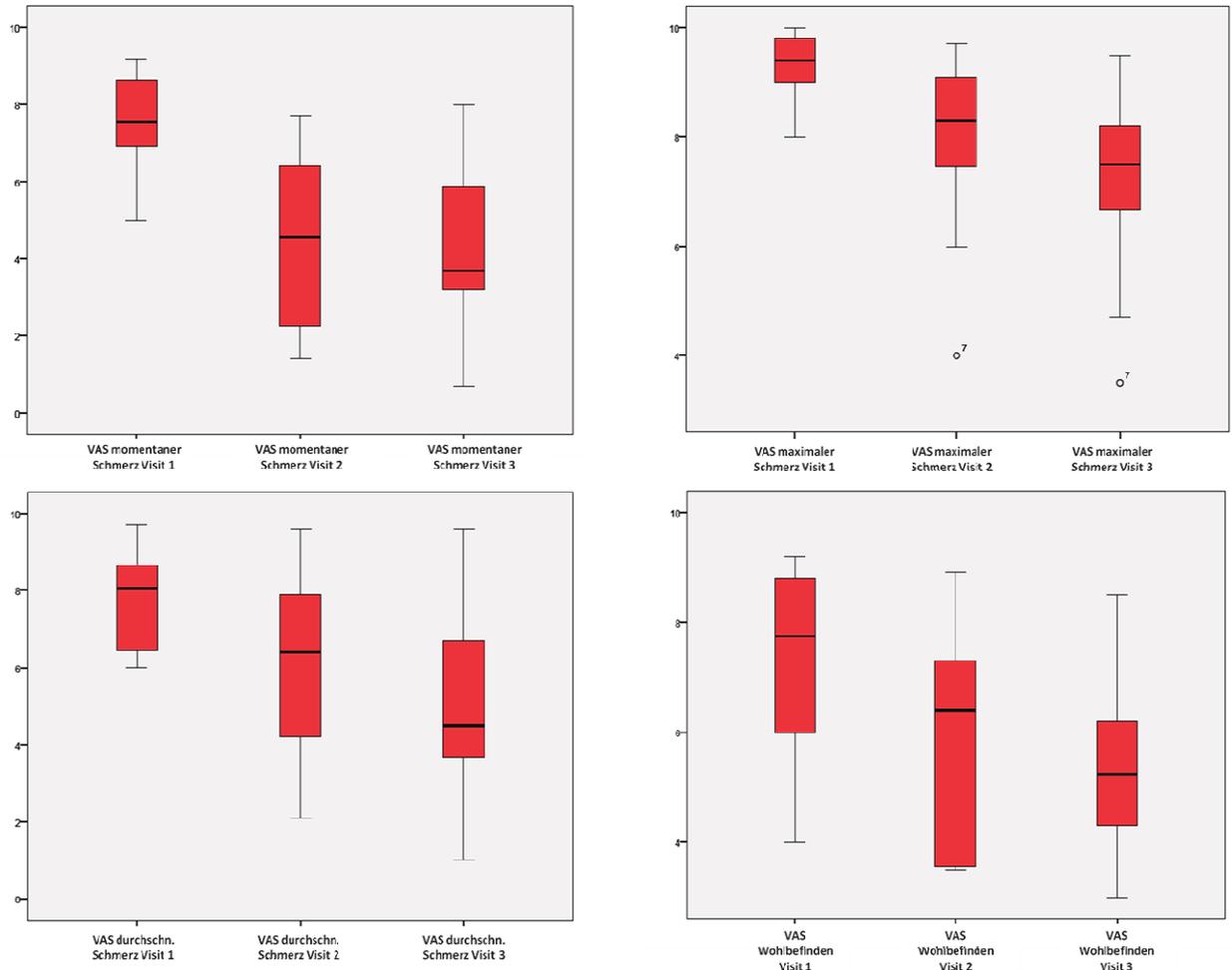


Abbildung 7: BoxPlot VAS

5.3.4 Beschwerdeliste nach Zerssen

Die „Beschwerdeliste nach Zerssen“ dient zur Ermittlung des Vorliegens einer Befindlichkeitsstörung bei Patienten. Es können minimal 0 und maximal 72 Punkte erzielt werden (siehe Kap. 4.3.4). Bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse aller Patienten konnten folgende Mittelwerte für jeden *Visit* errechnet werden. *Visit 1* = 36.25, *Visit 2* = 27.00, *Visit 3* = 19.71. Diese Ergebnisse sind in Abb. 8 graphisch dargestellt. Im Einzelnen resultierten die folgenden Ergebnisse. Vor der PNS-Intervention (*Visit 1*) lag bei 6 von

8 Patienten laut Beschwerdeliste eine sicher abnorme Befindlichkeitsstörung vor. Zwei Patienten erzielten einen Wert im Normalbereich. Bei den restlichen vier Patienten konnten zu diesem Test keine Daten erfasst werden. Postinterventionell (*Visit 3*) verschob sich das Störungsmuster in Richtung Normalbereich. Hier ergab sich bei 3 von 8 Patienten eine „sicher abnorme“ Beschwerdesituation, bei zwei Patienten lag eine „fraglich abnorme“ Befindlichkeit vor und drei Patienten bewegten sich diesbezüglich im Normalbereich.

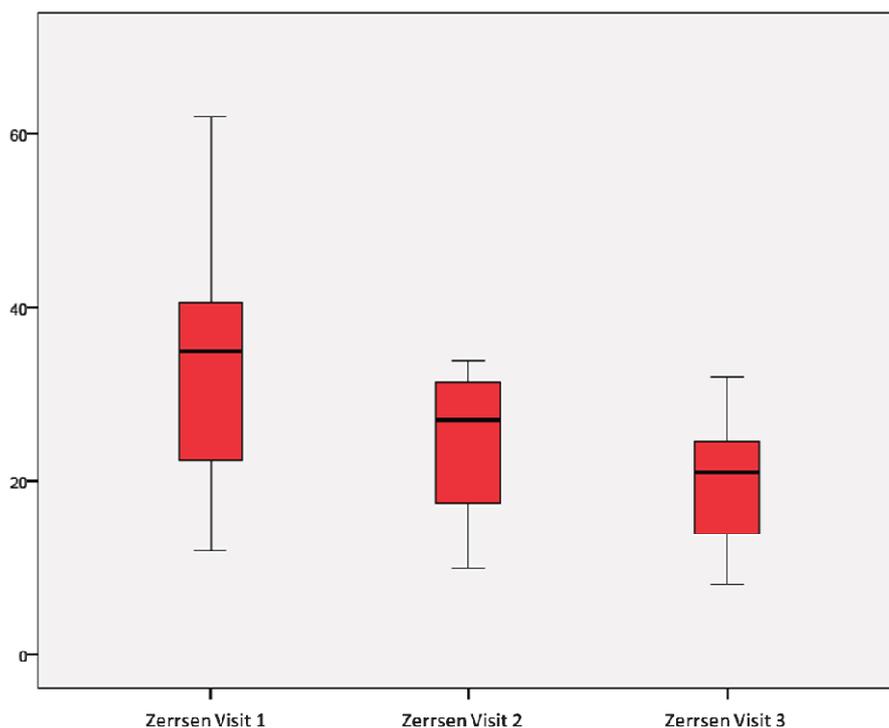


Abbildung 8: BoxPlot Zerrsen

5.3.5 PDI

Der PDI beschreibt die subjektiven Beeinträchtigungen, die der Patient durch seine Schmerzen hat. Es wird ein Punktwert ermittelt, der minimal 0 und maximal 70 Punkte beträgt (siehe Kap. 4.3.5). Im Mittel erreichten die Patienten bei *Visit 1* = 52.46 Punkte, bei *Visit 2* = 36.39 Punkte und bei *Visit 3* = 35.29 Punkte (siehe Abb. 9).

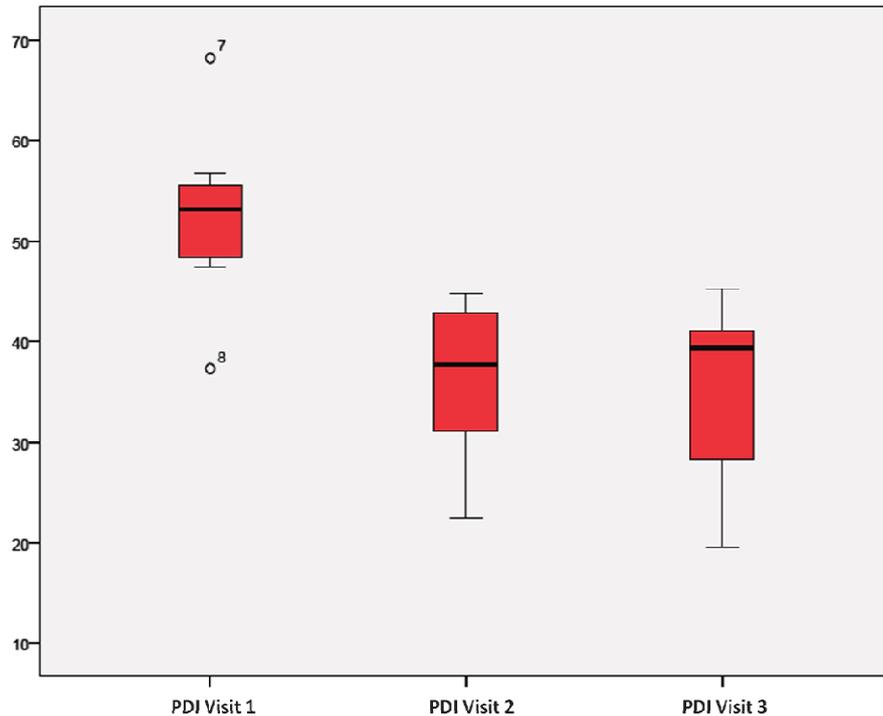


Abbildung 9: BoxPlot PDI

5.3.6 Gesamtauswertung painDETECT

Im Rahmen der statistischen Auswertung der painDETECT Daten, wurde der T-Test bei gepaarten Stichproben angewendet. Dabei werden die Mittelwerte von jedem Fragebogen und *Visit* (s.o.) miteinander verglichen und für jeweils zwei *Visits* ein neuer Mittelwert errechnet. In den nachfolgenden Tabellensind jeweils der Mittelwert, die Standardabweichung, das 95% Konfidenzintervall der Differenz sowie die Signifikanz p für die einzelnen Fragebögen angegeben. Dabei werden die Daten des *Visit 1* und 2(siehe Tab. 3), *Visit 2* und 3(siehe Tab. 4) sowie *Visit 1* und 3(Tab. 5) miteinander verglichen.

Verglichene Fragebögen	Mittelwert	Standardabweichung	95% KI		Signifikanz p
			Untere	Obere	
PD-Q	6.667	8.072	1.538	11.795	.015*
PHQ-D	4.917	5.265	1.571	8.262	.008**
VAS Momentaner Schmerz	3.258	1.797	2.116	4.400	.000**
VAS Maximaler Schmerz	1.317	1.460	.389	2.244	.010**
VAS Durchschnittlicher Schmerz	1.758	1.664	.701	2.815	.004**
VAS Wohlgefühl	1.492	1.975	.237	2.747	.024*
Zerssen	9.250	9.968	.917	17.583	.034*
PDI	16.067	11.870	6.943	25.191	.004**

Tabelle 3: T-Test bei gepaarten Stichproben - Visit 1 versus 2

Legende: *signifikant, **hoch signifikant, n.s. nicht signifikant

Verglichene Fragebögen	Mittelwert	Standardabweichung	95% KI		Signifikanz p
			Untere	Obere	
PD-Q	9.000	11.298	1.822	16.178	.019*
PHQ-D	4.000	7.135	-.533	8.533	.078 n.s.
VAS Momentaner Schmerz	3.292	2.421	1.753	4.830	.001**
VAS Maximaler Schmerz	2.050	1.577	1.048	3.052	.001**
VAS Durchschnittlicher Schmerz	2.675	2.084	1.351	3.999	.001**
VAS Wohlgefühl	1.817	1.604	.797	2.836	.002**
Zerssen	12.750	12.556	2.253	23.247	.024*
PDI	15.911	14.006	5.145	26.677	.009**

Tabelle 4: T-Test bei gepaarten Stichproben - Visit 1 versus 3

Legende: *signifikant, **hoch signifikant, n.s. nicht signifikant

Verglichene Fragebögen	Mittelwert	Standardabweichung	95% KI		Signifikanz p
			Untere	Obere	
PD-Q	2.333	5.742	-1.315	5.982	.187 ^{n.s.}
PHQ-D	-.917	4.481	-3.764	1.931	.493 ^{n.s.}
VAS Momentaner Schmerz	.033	2.412	-1.499	1.566	.963 ^{n.s.}
VAS Maximaler Schmerz	.733	1.056	.062	1.404	.035*
VAS Durchschnittlicher Schmerz	.917	1.415	.017	1.816	.046*
VAS Wohlgefühl	.325	1.695	-7.52	1.402	.520 ^{n.s.}
Zerssen	4.429	4.721	.063	8.795	.048*
PDI	1.038	5.142	-3.262	5.337	.586 ^{n.s.}

Tabelle 5: T-Test bei gepaarten Stichproben - Visit 2 versus 3

Legende: *signifikant, **hoch signifikant, n.s. nicht signifikant

Im Vergleich von *Visit 1* und *2* zeigt sich ein hoch signifikanter Unterschied mit $p \leq 0.01$ bei den Werten im *VAS momentaner Schmerz* ($p = .000$), *VAS Maximaler Schmerz* ($p = .010$) und *VAS durchschnittlicher Schmerz* ($p = .004$). Auch im Vergleich von *Visit 1* und *3* zeigen diese Parameter eine hohe Signifikanz ($p = .001$, bei allen drei Parametern). Der gepaarte T-Test für *Visit 2* und *3* zeigt keine signifikanten Unterschiede ($p > 0.05$) im PD-Q ($p = .187$), PHQ-D ($p = .493$), im *VAS momentaner Schmerz* ($p = .963$), im *VAS Wohlgefühl* ($p = .520$) und im PDI ($p = .586$). Bei $p \leq 0.05$ liegt ein signifikanter Unterschied vor. Wie in Kap. 4.4 erwähnt, gilt eine Schmerzreduktion als effektiv, wenn sich der „momentane Schmerz“ auf der VAS Skala in dem letzten Screening, drei Monate postoperativ, um $>50\%$ reduzierte. Es kann dann von einem erfolgreichen Behandlungsergebnis der PNS gesprochen werden. Bezogen auf das Studienkollektiv, kann bei 7 von 12 Patienten (58%) eine Schmerzreduktion von $\geq 50\%$ auf der *VAS momentaner Schmerz* festgestellt werden und diese Patienten somit als „erfolgreich therapiert“ klassifiziert werden. Bei 5 von 12 Patienten (42%) resultierte eine Schmerzreduktion von $<50\%$.

5.4 STIM Score prä-und postoperativ

Der STIM Score wurde entwickelt, um den prädiktiven Wert der EA als Screeningmethode für periphere Stimulationsverfahren evaluieren zu können. Dieser gliedert sich in einen prä- und postoperativen STIM Score-Wert, der minimal 0 und maximal 15 Punkte beträgt. Betrachtet man das Patientenkollektiv bezüglich ihres Behandlungsergebnisses im *VAS momentaner Schmerz*, drei Monate postoperativ, kann bei der Gruppe mit einer Schmerzreduktion von $\geq 50\%$ ein mittlerer präoperativer STIM Score von 13.14 Punkten statistisch errechnet werden (Standardabweichung = 11.19 – 15.0). Bei den restlichen Patienten entsteht ein mittlerer STIM Score von 10.4 Punkten (Standardabweichung = 8.52 – 12.28) ($p = 0.033$, 95% KI = 0.265 – 5.220, ungepaarter T-Test). Aufgrund dieser Ergebnisse kann ein Cut-Off des STIM Scores bei 11 Punkten bestimmt werden, wodurch die Patienten in zwei prädiktive Gruppen eingeteilt werden können. Dabei besteht die Gruppe I aus Patienten mit einem STIM Score-Wert von ≥ 11 Punkten und einer hohen Wahrscheinlichkeit für ein positives Stimulationsergebnis. Die Gruppe II besteht aus Patienten mit einem STIM Score-Wert von < 11 Punkten. Diese Patienten profitieren mit geringerer Wahrscheinlichkeit von einer Stimulationstherapie. Statistisch resultiert bei einem präoperativen STIM Score ≥ 11 Punkten, ein positiv prädiktiver Wert für eine erfolgreiche Stimulation mittels PNS von 0.75. Die Spezifität des STIM Scores beträgt 0.6 und die Sensitivität 0.85. Im Einzelnen erzielten 9 von 12 Patienten präoperativ ein Ergebnis von ≥ 11 Punkten und 3 von 12 Patienten einen STIM Score-Wert von < 11 Punkten. Postoperativ erreichten ebenfalls 9 von 12 Patienten einen STIM Score-Wert von ≥ 11 Punkten sowie 3 von 12 Patienten einen Wert < 11 Punkten. Die Aufteilung der Patienten in die Gruppen I und II sind prä- und postoperativ identisch, denn es erzielten dieselben Patienten, die präoperativ ≥ 11 Punkte erreichten, auch postoperativ ≥ 11 Punkte. Dabei handelt es sich um die Patienten mit der Nummer 2,3,4,7,8,9,10,11 und 12. Zur Gruppe II zählen die Patienten mit der Nummer 1, 5 und 6. Insgesamt ist die Höhe des prä- und postoperativen STIM Scores bei jedem Patienten ähnlich hoch oder niedrig. Bei vier Patienten (Patientennummer 2, 7, 10 und 11) liegen prä – und postoperativ gleich hohe Werte vor. Bei den restlichen Patienten liegt oft nur eine Differenz von einem Punkt vor (Patientennummer 3, 4, 5, 6, 8 und 9). Die Patienten mit der Nummer 1 und 12 stellen Ausnahmen dar. Hier liegt eine Differenz der prä- und postoperativen Werte von bis zu 4 Punkten vor. Die Tab. 6 zeigt eine Gesamtübersicht über die Zusammensetzung der

erzielten STIM Score-Werte prä- und postoperativ. In der Abb. 10 werden die STIM Score-Werte prä- und postoperativ miteinander verglichen.

Patient			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12										
			Präoperativ	Postoperativ																				
Abdeckung Schmerzareal	keine	0																						
	partiell	3	3	3		3			3	3	3	3		3										
	vollständig	6		6	6		6	6	6		6	6		6										
Therapeutische Breite	Nebenw. an Perzeptionsschwelle	0																						
	Nebenw. ab < 1mA ab P-Schwelle	3	3			3			3		3			3										
	Nebenw. ab > 1mA ab P-Schwelle	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6										
Perzeption	> 3 mA	0	0					0																
	> 2 mA	1		1					1															
	> 1 mA	2		2	2	2		2			2	2												
	< 1 mA	3				3	3			3	3	3	3	3										
Summe		0-15	6	10	14	14	11	12	15	14	9	8	10	9	15	15	12	11	15	15	12	12	15	13

Tabelle 6: Gesamtübersicht STIM Score-Werte prä- und postoperativ

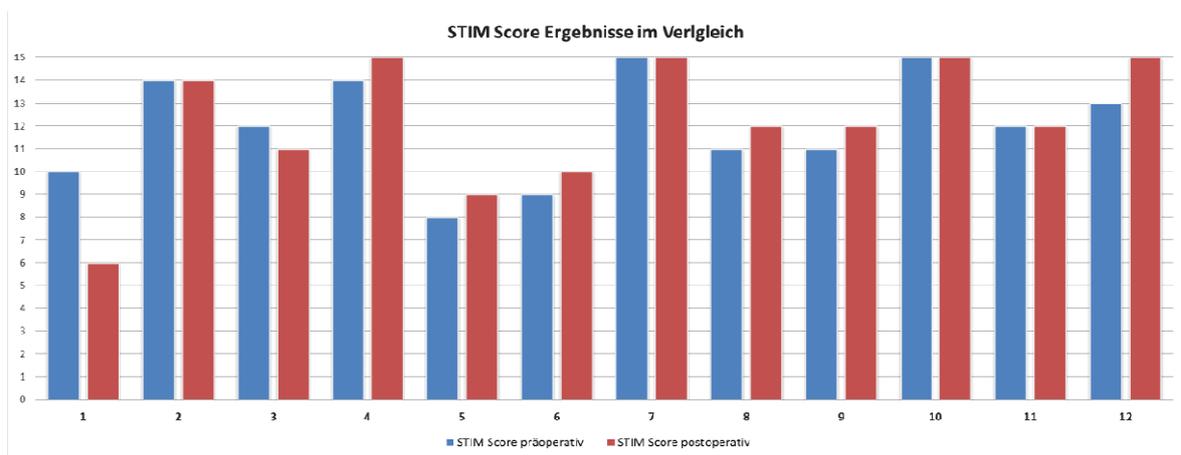


Abbildung 10: Vergleich der STIM Score-Werte prä- und postoperativ

6. Diskussion

6.1 Periphere Nervenstimulation zur Behandlung chronisch neuropathischer Schmerzen

Wesentliche Aspekte bezüglich der Wirkungsmechanismen der PNS und PNFS sind weiterhin ungeklärt. Unbestreitbar sind die Erfolge bezüglich der Schmerzkontrolle und des positiven Einflusses auf Lebensqualität und Krankheitsverlauf bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen.^{122 123} Auch in dieser Studie konnten solche Erfolge anhand der painDETECT Daten belegt werden. Gegenüber ablativen chirurgischen Verfahren, hat die PNS den Vorteil einer geringen Invasivität mit niedriger Nebenwirkungsrate sowie eine prinzipielle Reversibilität. Es besteht die Möglichkeit einer präoperativen Testung sowie einer individuellen Einstellbarkeit und Anpassbarkeit an unterschiedliche Lebensumstände und –situationen. Diese Bedingungen machen die PNS zu der präferierten Behandlungsoption gegenüber anderen invasiven, chirurgischen Maßnahmen zur Behandlung von chronisch neuropathischen Schmerzen, wie zum Beispiel die DBS oder MCS.³⁷⁴¹ Nachteile der PNS sind die weiterhin hohen Materialkosten für Elektroden und Stimulationsgeräte.³⁷ In einer Studie von 2009 wurde der Langzeiteffekt der PNS bezüglich andauernder Schmerzreduktion dargestellt. Es konnte gezeigt werden, dass die Schmerzminderung durch PNS bei einigen Patienten nach 20 Jahren anhält, wobei Stimulationsfrequenz und die Häufigkeit der Anwendungen zum Teil reduziert werden konnten. Solche Langzeitresultate drängen natürlich die Frage nach einer möglichen Ausheilung respektive eines positiven Verlaufes auf die Entwicklung des neuropathischen Schmerzsyndroms durch Anwendung von PNS auf. Hier fehlen jedoch weiterführende wissenschaftliche Untersuchungen, die dieses Phänomen belegen.¹²⁴

Die PNS ist eine Behandlungsoption, die ausschließlich für chronische neuropathische Schmerzen nach einer Nervenverletzung angewandt werden sollte. Bei Schmerzsyndromen anderer Genese konnten in bisherigen Untersuchungen keine effektiven Ergebnisse erzielt werden.¹²⁵ Für das Kollektiv der Patienten mit neuropathischen Schmerzen stellt die PNS eine effektive, erfolgversprechende Therapieoption dar und sollte frühzeitig in Betracht gezogen werden.¹²⁵ Die Komplexität des chronisch neuropathischen Schmerzes ist therapeutisch nur schwer zu erfassen. Die pharmakologische Behandlung stellt eine große Herausforderung dar und bietet trotz umfangreicher Forschung in den letzten Jahren nur

begrenzte Möglichkeiten.⁴¹ Mit Hilfe der elektrischen Nervenstimulation können neuropathische Schmerzen auf verschiedenen Ebenen gelindert werden.

6.2 Elektroakupunktur als Screeningmethode peripherer Stimulationsverfahren

Das Screening erfolgt durch die Anwendung von transkutan applizierter EA und dient als Testmethode peripherer Stimulationsverfahren. Getestet wird, ob durch den Einsatz von EA der Effekt einer PNS simuliert werden kann und somit eine prognostische Aussage über die Wirksamkeit einer PNS getroffen werden kann. Richtungsweisend hierfür ist ein Test-Score, der während des Screenings sowie drei Monate nach der Implantation von Stimulationselektroden, i.R. einer PNS, erhoben wird. Der Score besteht aus einem Punktwert, der sich aus einzelnen Teilpunkten zusammensetzt, welche je nach Ansprechen des Patienten auf die Behandlung vergeben werden.

Der Einsatz von EA als eine perkutane Stimulationsmethode zur Reduktion chronisch neuropathischer Schmerzen, erwies sich in vielerlei Hinsicht als erfolgreich. Akupunktur ist eine etablierte Behandlungsmethode, die von vielen Schmerztherapeuten angewendet wird.¹²⁶ Die verwendeten Nadeln sind atraumatisch und verursachen zu einem nur geringen Risiko Nebenwirkungen wie Infektionen oder Blutungen. Das Material zur Anwendung der Akupunktur ist sehr preiswert, vor allem im Vergleich zu anderweitigen diagnostischen und therapeutischen Ausrüstungen. Eine wichtige Voraussetzung zur korrekten Positionierung der Nadeln und damit für eine erfolgreiche Anwendung der Akupunktur, sind exakte anatomische Kenntnisse.

Der STIM Score, zur Beurteilung eines positiv prädiktiven Wertes der EA, wurde so entwickelt, dass Kriterien berücksichtigt werden, die für einen Behandlungserfolg der PNS wünschenswert sind. Dabei handelt es sich um eine größtmögliche Abdeckung des Schmerzareals, eine große therapeutische Breite der Anwendung sowie eine kleine Perzeptionsschwelle. Die Mitarbeit des Patienten bei der Einstellung der richtigen Stimulationsparameter sowie bei der Evaluierung des Test-Scores ist von zentraler Bedeutung und setzt eine entsprechende *compliance* des Patienten voraus.

Für eine klare Indikations- sowie Kontraindikationsstellung der PNS, anhand des Screenings mit Hilfe des STIM Scores, ist ggf. eine Erweiterung des Scores notwendig.

Patienten, die unter Applikation von EA eine Schmerzminderung erfuhren, konnten auch durch die PNS eine Minderung der Schmerzen erreichen. Anders gestaltete sich dies bei Patienten, bei denen sich die Schmerzen im Screeningtest nicht veränderten. Diese Patienten konnten auch durch eine PNS keine Schmerzreduktion erzielen. Das persönliche Schmerzempfinden sollte ggf. in das Testprotokoll mit aufgenommen werden und aufgrund der großen Aussagekraft bezüglich des Behandlungsergebnisses mit einem vergleichsweise hohen Punktwert belegt werden.

Als Kritikpunkt der perkutanen, elektrischen Stimulationstechnik ist die methodische Variabilität innerhalb der Anwendung der Akupunktur zu erwähnen. Neben der exakten Positionierung der Nadeln, welche weder zu tief, noch zu oberflächlich in das subkutane Gewebe eingeführt werden dürfen, sind als weiterer Aspekt die unterschiedlichen Einstellungen der Stimulationsparameter zu nennen. Diese sind bei der EA zwar objektiv vergleichbar, jedoch bedarf jeder Patient individueller Einstellungen der Parameter für eine optimale Stimulation. Dies bedeutet, dass die Testung und Einstellung der effektivsten Parameter z.T. sehr langwierig ist. Des Weiteren werden durch unterschiedliche Stromstärken, Frequenzen und Impulsgeschwindigkeiten unterschiedliche antinozizeptive Hemmsysteme aktiviert, die teilweise wissenschaftlich noch nicht abschließend geklärt sind, wodurch die Effekte der Akupunktur schwer zu interpretieren sind. Verschiedenste Phänomene wie Stress, Placebo-Effekte und weitere psychologische Faktoren können die akupunkturspezifischen Wirkungen überdecken und imitieren. Auch eine Beteiligung des autonomen Nervensystems bei der Akupunktur wird diskutiert. Unter Anwendung einer standardisierten Testmethode, in der die Einstellungskriterien der Stimulationsparameter weitgehend festgelegt sind und die Untersucher ausreichende Kenntnisse und regelmäßige Praxis in der Behandlung und Durchführung der EA mitbringen, stellt diese Technik jedoch eine valide, wenig invasive, reversible und einfach anwendbare Screeningmethode dar.

6.3 Prädiktiver Wert des STIM Scores bezüglich Effektivität der PNS

In dieser Studie konnte durch die Anwendung perkutaner Nervenstimulation mittels EA eine adäquate Vorhersage über die Wirksamkeit der PNS getroffen werden. Da es sich um eine kleine Studienpopulation handelt, kann anhand dieser Ergebnisse kein endgültiger

Beweis eines positiv prädiktiven Wertes der perkutanen EA für ein Behandlungsergebnis der PNS geliefert werden. Viel mehr stellen diese Ergebnisse die Grundidee einer neuen Screeningmethode dar und sind Ausgangspunkt für weitere Studien. Auf der Grundlage vieler Kritiken, bezüglich der Invasivität neuromodulativer Behandlungsmethoden, entstand die Motivation zur Entwicklung einer Screeningmethode zur Vorhersage der Wirksamkeit der PNS. Hierbei werden intraoperativ Elektroden an periphere Nerven implantiert, ohne im Voraus den Effekt dieser Behandlung vorhersagen zu können. Dies stellt nicht nur eine enorme körperliche Belastung des Patienten durch die Operation dar, sondern ist auch ein erheblicher finanzieller Aufwand, dessen Nutzen vor der Behandlung nicht beurteilbar ist. Diesem Defizit soll die Durchführung einer nicht-invasiven Screeningmethode vor der Operation entgegenwirken. Der Vorhersagewert dieser Screeningmethode wird anhand des präoperativen STIM Scores ermittelt, welcher den Effekt der PNS simulieren soll. Der Effekt der PNS stellt sich in Form des postoperativen STIM Score-Wertes dar. In der Studie konnte anhand der hohen Korrelation der prä- und postoperativen STIM Score-Werte eine Simulation der PNS-Effekte durch Anwendung von perkutaner EA belegt werden. Dadurch ergibt sich die Möglichkeit, auf die Implantation von Testelektroden und die Testphase verzichten zu können und unmittelbar im Anschluss an die positive Screeningtestung ein definitives System implantieren zu können. Neben der Invasivität und der Belastung des Patienten durch das zweizeitige operative Vorgehen, stellen die ausgeleiteten Elektrodenkabel ein nicht unerhebliches Infektionsrisiko dar. Auch logistisch und nicht zuletzt finanziell wäre ein einzeitiges Vorgehen deutlich günstiger. Ob die Screeningmethode mittels EA und STIM Score die Teststimulation mittels Testelektroden ersetzen kann, muss in größeren Kollektiven untersucht werden.

Patienten, die bei der Testung einen hohen präoperativen STIM Score erzielten berichteten, dass sie nach einer zwanzigminütigen Teststimulation mittels EA eine Schmerzreduktion verspürten, die mehrere Stunden anhielt. Dieser Aspekt verspricht einen hohen Behandlungserfolg und ist das wichtigste Kriterium zur Indikationsstellung einer PNS. Der Screening-Test ermöglicht dem Patienten zu erfahren, wie sich eine Stimulation der Nerven unter Applikation von elektrischem Strom anfühlt und welches Nebenwirkungsspektrum ggf. zu erwarten ist, ohne sich dabei einer chirurgischen Intervention unterziehen zu müssen.

Je höher der STIM Score ausfällt, desto effektiver ist die jeweilige Anwendung. Dieser Aspekt kann dadurch belegt werden, dass die Patienten mit einer effektiven Schmerzreduktion von $\geq 50\%$ im *VAS momentaner Schmerz* drei Monate postoperativ, durchschnittlich einen hohen präoperativen STIM Score von 13.14 Punkten erzielten. Dieses Ergebnis zeigt, dass ein hoher präoperativer STIM Score eine hohe Effektivität der Behandlung vorhersagen lässt. Der Score hat also einen hohen positiv prädiktiven Wert bezüglich der Wirksamkeit peripherer Stimulationsverfahren und bietet sich zum Screening vor der Intervention an. Der Cut-Off von 11 innerhalb des STIM Scores, zeigte in diesem Studienkollektiv die höchste Trennschärfe zwischen den Gruppen bezüglich einer positiven Stimulationsantwort und sollte die Basis für folgende Untersuchungen darstellen. Ein niedriger Score-Wert impliziert, dass der Patient mit großer Wahrscheinlichkeit nicht gut von einem peripheren Stimulationsverfahren profitieren wird. Allerdings sind die bisherigen Erfahrungen mit dem STIM Score nicht ausreichend, um einen niedrigen STIM Score als Kontraindikation für die PNS bewerten zu können. Zu beachten ist, dass bei den Patienten mit einem präoperativen STIM Score von < 11 Punkten, trotzdem auch eine signifikante Schmerzreduktion sowie Reduktion krankheitsbezogener Komorbiditäten verzeichnet werden konnte. Viele dieser Patienten erreichten ein als erträglich empfundenes Schmerzniveau.

6.4 Behandlungskontrolle peripherer Stimulationsverfahren durch painDETECT

Die erhobenen painDETECT Daten der Studie zeigen, dass durch die Anwendung einer peripheren Stimulationstherapie eine allgemeine Reduktion der Schmerzsymptomatik erzielt werden konnte. Sowohl die neuropathische Schmerzkomponente im PD-Q Test als auch die verschiedenen Schmerzquantitäten, die auf der VAS abgefragt werden, konnten eine Minderung verzeichnen. Auch die körperlichen Alltagsfähigkeiten sowie psychische Befindlichkeiten verbesserten sich durch die Stimulationstherapie. Zum Teil gaben die Patienten bei der Erhebung der painDETECT Daten zum Zeitpunkt des *Visit 3* (drei Monate postoperativ) eine Verschlechterung der Symptomatik gegenüber den Ergebnissen im *Visit 2* (nach der zweiwöchigen Teststimulation) an. Dies kann dadurch erklärt werden, dass sich die Patienten im Laufe der drei Monate an die Effekte der Stimulation gewöhnen und sie die Empfindungen über die Schwere ihrer Symptomatik nicht mehr mit dem

Ausgangspunkt ihrer Beschwerden vergleichen können. Bei einigen Patienten kommt es umgekehrt zu einer Verbesserung der Schmerzsymptomatik bei längerer Anwendung der PNS, was darauf zurück zu führen ist, dass diese Patienten den Umgang mit dem Stimulationsgerät verbesserten und die für sich effektivsten Stimulationseinstellungen fanden. In diesem Fall können die Patienten die Stimulation entsprechend ihrer aktuellen Schmerzsymptomatik sowie dem täglichen Leben anpassen, was zu einer Reduktion des maximalen Schmerzes und damit auch des durchschnittlichen Schmerzes führt. Die painDETECT Ergebnisse dienen lediglich zur Erfassung der Schmerzsymptomatik der Patienten zu den verschiedenen Zeitpunkten, wodurch die Beschwerden der Patienten vor und nach der Intervention miteinander verglichen werden können. Sie ermöglichen eine retrospektive Erfolgskontrolle der Stimulationsbehandlung und liefern in keiner Weise eine prädiktive Aussage über das Resultat der Behandlung.

Durch den Vergleich der painDETECT Ergebnisse von *Visit 1*, *2* und *3* soll festgestellt werden, ob durch die PNS eine effektive Reduktion der Schmerz- und damit verbundenen Begleitsymptomatik erzielt werden kann. Dabei handelt es sich bei *Visit 1* um Patienten vor der Stimulationsintervention, bei *Visit 2* um Patienten mit Teststimulatoren und bei *Visit 3* um Patienten mit einem definitiven Implantationssystem. Der T-Test mit gepaarten Stichproben zeigt bei *Visit 1* und *2* einen hohen signifikanten Unterschied ($p \leq 0.01$) in den Schmerzquantitäten auf der VAS. Auch bei *Visit 1* und *3* liegt hier ein hoher signifikanter Unterschied vor. Diese Ergebnisse belegen einen schmerzreduzierenden Effekt der PNS im Vergleich zur Ausgangssituation. Im T-Test von *Visit 2* und *3* besteht kein signifikanter Unterschied ($p \geq 0.05$), was bedeutet, dass in der Teststimulation mit Testelektroden ähnliche Effekte wie mit einem definitiven Implantationssystem erzielt werden können.

6.4.1 PD-Q

Die errechneten Mittelwerte implizieren, dass bei den Patienten zum Zeitpunkt des *Visit 1*, mit hoher Wahrscheinlichkeit von $> 90\%$ eine neuropathische Schmerzkomponente vorlag. Bei *Visit 2* und *3* kann aufgrund der Punktwerte keine eindeutige Aussage getroffen werden, ob eine neuropathische Schmerzkomponente bestand. Diese Ergebnisse spiegeln die Natur des PD-Q, gezielt neuropathische Schmerzen zu detektieren, wider und

implizieren, dass durch die PNS eine gute Suppression der neuropathischen Schmerzkomponente erzielt werden kann.

6.4.2 PHQ-D

Die Ergebnisse des PHQ-D zeigen eine klare Tendenz zu einer stabileren psychischen Situation der Patienten unter Teststimulation und definitiver Behandlung. Dieser Verlauf ist als positiver Einfluss der verbesserten Schmerzkontrolle auf die psychische Situation der Patientin zu interpretieren.

6.4.3 VAS

Der VAS Test dient der Ermittlung von Schmerzintensitätsgraden oder Beeinträchtigungsstufen durch den Schmerz. Alle Patienten zeigten eine signifikante Reduktion des momentanen Schmerzes, des maximalen Schmerzes sowie des durchschnittlichen Schmerzes. In absoluten Zahlen war die Reduktion der Schmerzsymptomatik bei den Patienten der Gruppe I, die als „erfolgreich behandelt“ klassifiziert werden (s.o.), etwa doppelt so hoch wie in Gruppe II. Dies unterstreicht den Nutzen des STIM Scores zur Identifikation derjenigen Patienten, die gute Therapieeffekte zu erwarten haben. Der als maximalerträglich angegebene Schmerz sinkt in beiden Gruppen. Die Toleranz gegenüber dem Schmerz, den die Patienten als noch erträglich empfinden, sinkt und wird geringer, je niedriger der momentane Schmerz ist. Hier findet eine Adaptation der Schmerzempfindung auf ein niedrigeres Niveau statt. Die Ergebnisse des VAS Tests deuten insgesamt darauf hin, dass durch die PNS eine Verbesserung der einzelnen Schmerzparameter erfolgt. Der Toleranzbereich gegenüber des „maximal erträglichen Schmerzes“ sinkt, was als Adaptationsmechanismus an den momentanen Schmerz gedeutet wird, da die Patienten das Ausmaß des vorherigen Schmerzes vergessen.

6.4.4 Beschwerdeliste nach Zerssen

Mit der „Beschwerdeliste nach Zerssen“ lässt sich das Vorliegen einer Befindlichkeitsstörung aufgrund körperlicher oder psychischer Belastungen evaluieren.

Die Ergebnisse zeigen, dass durch die Anwendung der PNS die Anzahl bzw. das Ausmaß der subjektiven Beschwerden der Patienten reduziert werden kann. In der Zerssen Skala zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den STIM Score Gruppen.

6.4.5 PDI

Der PDI beschreibt den Grad der subjektiven Beeinträchtigungen des Patienten durch seinen Schmerz. Die Ergebnisse zeigen, dass die PNS eine deutliche Reduktion der Behinderungen des Patienten bewirkte. Diese Verbesserung der Lebensqualität der Patienten war in Gruppe I um 13% größer als in Gruppe II.

7. Schlussfolgerungen

Zusammenfassend ist die EA eine effektive, hoch sensitive Screeningmethode für die PNS. Der während des Screenings erhobene STIM Score ist ein positiv prädiktiver Marker und gibt eine verlässliche prognostische Aussage darüber, ob Patienten von einer PNS profitieren. Um anhand des STIM Score-Wertes eine klare Indikations- oder Kontraindikationsstellung für eine PNS erheben zu können, sind Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven in einem randomisierten Setting notwendig. Vor dem Hintergrund der gezeigten Ergebnisse wird jedoch deutlich, dass die EA eine zuverlässige, kostengünstige und nicht invasive Methode darstellt, um eine prognostische Aussage bezüglich des Nutzens invasiver Stimulationsverfahren treffen zu können.

Literaturverzeichnis

1. Frettloh J, et al. Characterization of chronic pain patients in German pain centers : core data from more than 10,000 patients. *Schmerz* 2009;23(6):576-91.
2. Breivik H, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10(4):287-333.
3. Finnerup NB, et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005;118(3):289-305.
4. Eisenberg E, et al. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Jama* 2005;293(24):3043-52.
5. Stanton-Hicks MD, et al. An updated interdisciplinary clinical pathway for CRPS: report of an expert panel. *Pain Pract* 2002;2(1):1-16.
6. Tronnier V. Neuromodulation bei chronischen Schmerzzuständen, Elektrische Neurostimulation und rückenmarksnahe Opioidapplikation. *Bremen: UNI-MED*, 2003,12-27.
7. Kumar K, et al. The effects of spinal cord stimulation in neuropathic pain are sustained: a 24-month follow-up of the prospective randomized controlled multicenter trial of the effectiveness of spinal cord stimulation. *Neurosurgery* 2008;63(4):762-70.
8. Rushton DN. Electrical stimulation in the treatment of pain. *Disabil Rehabil* 2002;24(8):407-15.
9. Buschmann D, et al. Peripheral nerve stimulation for pain relief in CRPS II and phantom-limb pain. *Schmerz* 1999;13(2):113-20.
10. Stregé DW, et al. Chronic peripheral nerve pain treated with direct electrical nerve stimulation. *J Hand Surg Am* 1994;19(6):931-9.
11. Mobbs RJ, et al. Peripheral nerve stimulation for the treatment of chronic pain. *J Clin Neurosci* 2007;14(3):216-21.
12. Zotterman Y. Touch, pain and tickling: an electro-physiological investigation on cutaneous sensory nerves. *J Physiol* 1939;95(1):1-28.
13. Smith ES, et al. Nociceptors: a phylogenetic view. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol* 2009;195(12):1089-106.
14. Audette JF, et al. The role of acupuncture in pain management. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2004;15(4):749-72.
15. Kenshalo DR, Jr., et al. Responses of primate SI cortical neurons to noxious stimuli. *J Neurophysiol* 1983;50(6):1479-96.
16. Wiech K, et al. Neural networks and pain processing. New insights from imaging techniques. *Anaesthetist* 2001;50(1):2-12.
17. Chung JM, et al. Classification of primate spinothalamic and somatosensory thalamic neurons based on cluster analysis. *J Neurophysiol* 1986;56(2):308-27.

18. Apkarian AV, et al. Differentiating cortical areas related to pain perception from stimulus identification: temporal analysis of fMRI activity. *J Neurophysiol* 1999;81(6):2956-63.
19. Bushnell MC, et al. Thalamic VPM nucleus in the behaving monkey. I. Multimodal and discriminative properties of thermosensitive neurons. *J Neurophysiol* 1993;69(3):739-52.
20. Treede RD, et al. The cortical representation of pain. *Pain* 1999;79(2-3):105-11.
21. Schandry R. Biologische Psychologie - Ein Lehrbuch. Weinheim, Basel, Berlin: BELTZ-Verlag, 2003,304-330.
22. Kürten L. Chronischer Schmerz. Bonn: Bundesministerium für Bildung und Forschung, Referat Öffentlichkeitsarbeit, 2001,A3-B3.
23. Jänning W. Spinal cord stimulation in patients: basic anatomical and neurophysiological mechanisms In: Spinal cord stimulation. An innovative method in the treatment of PVD.(Horsch S, et al.) Darmstadt: Steinkopff Verlag, 1994,37-58.
24. Dubin AE, et al. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest* 2010;120(11):3760-72.
25. Dray A. Chemical activation and sensitization of nociceptors. In: Peripheral Neurons in Nociception: Physio-Pharmacological Aspects. (Besson JM, et al.) Paris: John Libbey Eurotext, 1994,49-70.
26. Silbernagel S, et al. Physiologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2005,627-651.
27. LaMotte RH, et al. Peripheral neural correlates of magnitude of cutaneous pain and hyperalgesia: a comparison of neural events in monkey with sensory judgments in human. *J Neurophysiol* 1983;50(1):1-26.
28. Schaible HG, et al. Time course of mechanosensitivity changes in articular afferents during a developing experimental arthritis. *J Neurophysiol* 1988;60(6):2180-95.
29. Koltzenburg M, et al. Dynamic and static components of mechanical hyperalgesia in human hairy skin. *Pain* 1992;51(2):207-19.
30. Wall PD. Organization of cord cells which transmit sensory information. In: The Skin Senses (Kenshalo DR, ed) 1969;512-533. Springfield: Charles Thomas.
- 31.Coderre TJ, et al. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993;52(3):259-85.
32. Bliss TV, et al. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993;361(6407):31-9.
33. Woolf CJ. Windup and central sensitization are not equivalent. *Pain* 1996;66(2-3):105-8.
34. Sandkuhler J, et al. Induction of long-term potentiation at spinal synapses by noxious stimulation or nerve injury. *Eur J Neurosci* 1998;10(7):2476-80.
35. Melzack R, et al. Central neuroplasticity and pathological pain. *Ann N Y Acad Sci* 2001;933:157-74.

36. Treede RD. Physiologische Grundlagen der Schmerzentstehung und Schmerztherapie. In: Lehrbuch der Schmerztherapie (Zenz M, et al.)*Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft*, 2001,39 - 63.
37. Slavin KV. Peripheral nerve stimulation for neuropathic pain. *Neurotherapeutics* 2008;5(1):100-6.
38. Tölle TR. Challenges with current treatment of neuropathic pain. *European journal of pain Supplements* 2010;4:161-65.
39. Baron R, et al. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010;9(8):807-19.
40. Diener HC. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.*Stuttgart:Georg Thieme Verlag*, 2008;4:654 ff.
41. Ro LS, et al. Neuropathic pain: mechanisms and treatments. *Chang Gung Med J* 2005;28(9):597-605.
42. Chong MS, et al. Diagnosis and treatment of neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:4-11.
43. Melzack R, et al. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965;150:971-979.
44. Head H, et al. The afferent nervous system from a new aspect. *Brain* 1905;28:99-113.
45. Foerster O. Die Leitungsbahnen des Schmerzgefühls und die chirurgische Behandlung der Schmerzzustände. *Berlin, Wien: Urban und Schwarzenberg*, 1927.
46. Noordenboos W. Pain. *Amsterdam: Elevation Publishing Co.*, 1959.
47. Mazars G. La Chirurgie de la douleur. *Paris: Mason*, 1976.
48. Nathan PW, et al. Testing the gate-control theory of pain in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1974;37:1366-1372.
49. Wall PD. The gate control theory of pain mechanisms. A re-examination and re-statement. *Brain* 1978;101(1):1-18.
50. Nathan PW. The gate-control theory of pain. A critical review. *Brain* 1976;99(1):123-58.
51. Campbell JN, et al. Peripheral nerve stimulation in the treatment of intractable pain. *J Neurosurg* 1976;45(6):692-9.
52. Lewith GT, et al. Physiological and psychological explanations for the mechanism of acupuncture as a treatment for chronic pain. *Soc Sci Med* 1984;19(12):1367-78.
53. Mendell LM, et al. Presynaptic Hyperpolarization: A Role for Fine Afferent Fibres. *J Physiol* 1964;172:274-94.
54. Mendell LM, et al. Responses of Single Dorsal Cord Cells to Peripheral Cutaneous Unmyelinated Fibres. *Nature* 1965;206:97-9.
55. Wall PD, et al. Temporary abolition of pain in man. *Science* 1967;155(758):108-9.
56. Sweet WH, et al. Treatment of chronic pain by stimulation of fibers of primary afferent neuron. *Trans Am Neurol Assoc* 1968;93:103-7.

57. Eriksson MB, et al. Long term results of peripheral conditioning stimulation as an analgesic measure in chronic pain. *Pain* 1979;6(3):335-47.
58. Wall PD, et al. Properties of afferent nerve impulses originating from a neuroma. *Nature* 1974;248(5451):740-3.
59. Ignelzi RJ, et al. Excitability changes in peripheral nerve fibers after repetitive electrical stimulation. Implications in pain modulation. *J Neurosurg* 1979;51(6):824-33.
60. Chung JM, et al. Factors influencing peripheral nerve stimulation produced inhibition of primate spinothalamic tract cells. *Pain* 1984;19(3):277-93.
61. Reynolds DV. Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science* 1969;164(878):444-5.
62. Mayer DJ, et al. Pain reduction by focal electrical stimulation of the brain: an anatomical and behavioral analysis. *Brain Res* 1974;68(1):73-93.
63. Melzack R, et al. Analgesia produced by brain stimulation: evidence of a prolonged onset period. *Exp Neurol* 1974;43(2):369-74.
64. Oliveras JL, et al. Behavioral and electrophysiological evidence of pain inhibition from midbrain stimulation in the cat. *Exp Brain Res* 1974;20(1):32-44.
65. Woolf CJ, et al. Antinociceptive effect of peripheral segmental electrical stimulation in the rat. *Pain* 1980;8(2):237-52.
66. Behbehani MM, et al. Evidence that an excitatory connection between the periaqueductal gray and nucleus raphe magnus mediates stimulation produced analgesia. *Brain Res* 1979;170(1):85-93.
67. Melzack R. Prolonged relief of pain by brief, intense transcutaneous somatic stimulation. *Pain* 1975;1(4):357-73.
68. Sandkuhler J, et al. Blockade of GABAA receptors in the midbrain periaqueductal gray abolishes nociceptive spinal dorsal horn neuronal activity. *Eur J Pharmacol* 1989;160(1):163-6.
69. Gebhart GF. Opiate and opioid peptide effects on brain stem neurons: relevance to nociception and antinociceptive mechanisms. *Pain* 1982;12(2):93-140.
70. Akil H, et al. Antagonism of stimulation-produced analgesia by naloxone, a narcotic antagonist. *Science* 1976;191(4230):961-2.
71. Akil H, et al. Enkephalin-like material elevated in ventricular cerebrospinal fluid of pain patients after analgetic focal stimulation. *Science* 1978;201(4354):463-5.
72. Basbaum AI, et al. Endogenous pain control mechanisms: review and hypothesis. *Ann Neurol* 1978;4(5):451-62.
73. Young RF, et al. Release of beta-endorphin and methionine-enkephalin into cerebrospinal fluid during deep brain stimulation for chronic pain. Effects of stimulation locus and site of sampling. *J Neurosurg* 1993;79(6):816-25.
74. Stuart RM, et al. Neurostimulation techniques for painful peripheral nerve disorders. *Neurosurg Clin N Am* 2009;20(1):111-20.

75. Paicius RM, et al. Peripheral nerve field stimulation in chronic abdominal pain. *Pain Physician* 2006;9(3):261-6.
76. Nashold BS, Jr., et al. Long-term pain control by direct peripheral-nerve stimulation. *J Bone Joint Surg Am* 1982;64(1):1-10.
77. Schwedt TJ, et al. Response to occipital nerve block is not useful in predicting efficacy of occipital nerve stimulation. *Cephalalgia* 2007;27(3):271-4.
78. Freynhagen R. painDetect – ein Palmtop basiertes Verfahren für Versorgungsforschung, Qualitätsmanagement und Screening bei chronischen Schmerzen. *Akt Neurol* 2005;32: 273.
79. van Balken MR, et al. Prognostic factors for successful percutaneous tibial nerve stimulation. *Eur Urol* 2006;49(2):360-5.
80. Pomeranz B, et al. Naloxone blockade of acupuncture analgesia: endorphin implicated. *Life Sci* 1976;19(11):1757-62.
81. Mayer DJ, et al. Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxone. *Brain Res* 1977;121(2):368-72.
82. NIH Consensus Conference. Acupuncture. *Jama* 1998;280(17):1518-24.
83. Fisher P, et al. Complementary medicine in Europe. *Bmj* 1994;309(6947):107-11.
84. Woollam CH, et al. Acupuncture in the management of chronic pain. *Anaesthesia* 1998;53(6):593-5.
85. Mayer DJ. Acupuncture: an evidence-based review of the clinical literature. *Annu Rev Med* 2000;51:49-63.
86. Lin JG, et al. Acupuncture analgesia: a review of its mechanisms of actions. *Am J Chin Med* 2008;36(4):635-45.
87. Mayer DJ. Biological mechanisms of acupuncture. *Prog Brain Res* 2000;122:457-77.
88. Irnich D, et al. Neurobiological mechanisms of acupuncture analgesia. *Schmerz* 2002;16(2):93-102.
89. Xie GX, et al. Electroacupuncture analgesia blocked by microinjection of anti-beta-endorphin antiserum into periaqueductal gray of the rabbit. *Int J Neurosci* 1983;18(3-4):287-91.
90. He LF, et al. Effects of iontophoretic etorphine and naloxone, and electroacupuncture on nociceptive responses from thalamic neurones in rabbits. *Pain* 1991;44(1):89-95.
91. He LF. Involvement of endogenous opioid peptides in acupuncture analgesia. *Pain* 1987;31(1):99-121.
92. Chen XH, et al. Analgesia induced by electroacupuncture of different frequencies is mediated by different types of opioid receptors: another cross-tolerance study. *Behav Brain Res* 1992;47(2):143-9.
93. Ernst M, et al. Influence of naloxone on electro-acupuncture analgesia using an experimental dental pain test. Review of possible mechanisms of action. *Acupunct Electrother Res* 1987;12(1):5-22.

94. Willer JC, et al. Comparative effects of electroacupuncture and transcutaneous nerve stimulation on the human blink reflex. *Pain* 1982;14(3):267-78.
95. Cheng RS, et al. Electroacupuncture analgesia could be mediated by at least two pain-relieving mechanisms; endorphin and non-endorphin systems. *Life Sci* 1979;25(23):1957-62.
96. Chapman CR, et al. Naloxone fails to reverse pain thresholds elevated by acupuncture: acupuncture analgesia reconsidered. *Pain* 1983;16(1):13-31.
97. Chapman CR, et al. Evoked potential assessment of acupunctural analgesia: attempted reversal with naloxone. *Pain* 1980;9(2):183-97.
98. Lenhard L, et al. Acupuncture in the prophylactic treatment of migraine headaches: pilot study. *N Z Med J* 1983;96(738):663-6.
99. Basbaum AI, et al. Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annu Rev Neurosci* 1984;7:309-38.
100. Cheng RS, et al. Monoaminergic mechanism of electroacupuncture analgesia. *Brain Res* 1981;215(1-2):77-92.
101. Han CS, et al. The role of central 5-hydroxytryptamine in acupuncture analgesia. *Sci Sin* 1979;22(1):91-104.
102. Tsai HY, et al. Further evidence for possible analgesic mechanism of electroacupuncture: effects on neuropeptides and serotonergic neurons in rat spinal cord. *Jpn J Pharmacol* 1989;49(2):181-5.
103. Bucinskaite V, et al. Effects of repeated sensory stimulation (electro-acupuncture) and physical exercise (running) on open-field behaviour and concentrations of neuropeptides in the hippocampus in WKY and SHR rats. *Eur J Neurosci* 1996;8(2):382-7.
104. Le Bars D, et al. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain* 1979;6(3):283-304.
105. Le Bars D, et al. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). II. Lack of effect on non-convergent neurones, supraspinal involvement and theoretical implications. *Pain* 1979;6(3):305-27.
106. Willer JC, et al. Psychophysical and electrophysiological approaches to the pain-relieving effects of heterotopic nociceptive stimuli. *Brain* 1984;107(4):1095-112.
107. Morgan JI, et al. Stimulus-transcription coupling in the nervous system: involvement of the inducible proto-oncogenes fos and jun. *Annu Rev Neurosci* 1991;14:421-51.
108. Freynhagen R, et al. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006;22(10):1911-20.
109. Bennett MI, et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain* 2007;127(3):199-203.
110. Baron R, et al. A cross-sectional cohort survey in 2100 patients with painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: Differences in demographic data and sensory symptoms. *Pain* 2009;146(1-2):34-40.

111. Freynhagen R, et al. Screening of neuropathic pain components in patients with chronic back pain associated with nerve root compression: a prospective observational pilot study (MIPOPT). *Curr Med Res Opin* 2006;22(3):529-37.
112. Junker U, et al. Paper versus electronic rating scales for pain assessment: a prospective, randomised, cross-over validation study with 200 chronic pain patients. *Curr Med Res Opin* 2008;24(6):1797-806.
113. Baron R, et al. How neuropathic pain is sciatica? The mixed pain concept. *Orthopade* 2004;33(5):568-75.
114. Spitzer RL, et al. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. *Jama* 1999;282(18):1737-44.
115. Lowe B, et al. Comparative validity of three screening questionnaires for DSM-IV depressive disorders and physicians' diagnoses. *J Affect Disord* 2004;78(2):131-40.
116. Revill SI, et al. The reliability of a linear analogue for evaluating pain. *Anaesthesia* 1976;31(9):1191-8.
117. Jamison RN, et al. Comparative study of electronic vs. paper VAS ratings: a randomized, crossover trial using healthy volunteers. *Pain* 2002;99(1-2):341-7.
118. Zerssen D.v. Die Beschwerden-Liste - Manual. *Weinheim: Beltz Test GmbH*, 1976.
119. Dillmann U, et al. Assessing disability in chronic pain patients. *Schmerz* 1994;8(2):100-10.
120. Tait RC, et al. The Pain Disability Index: factor structure and normative data. *Arch Phys Med Rehabil* 1994;75 (10):1082-86.
121. Tait RC. The Pain Disability Index: psychometric and validity data. *Arch Phys Med Rehabil* 1987;68 (7):438-41.
122. Hegarty D, et al. Peripheral nerve stimulation of the thoracic paravertebral plexus for chronic neuropathic pain. *Pain Physician* 2011;14(3):295-300.
123. Stidd DA, et al. Peripheral nerve stimulation for trigeminal neuropathic pain. *Pain Physician* 2012;15(1):27-33.
124. Van Calenbergh F, et al. Long term clinical outcome of peripheral nerve stimulation in patients with chronic peripheral neuropathic pain. *Surg Neurol* 2009;72(4):330-5.
125. Long DM. The current status of electrical stimulation of the nervous system for the relief of chronic pain. *Surg Neurol* 1998;49(2):142-4.
126. Vickers AJ, et al. Acupuncture for Chronic Pain: Individual Patient Data Meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012:1-10.

Anhang

1. Untersuchungsbogen Elektroakupunktur

Untersuchungsdatum:	
Patientenname:	
Alter:	
Schmerzareal:	
Schmerzcharakter:	
Anzahl und Positionierung der Nadeln:	

Stimulationsweg 1:	
Pluspol:	
Minuspol:	

	P1: 80 Hz	Parästhesien	P2: 2 Hz	Parästhesien
Perzeptionsschwelle:				
Schmerzschwelle:				

2. STIM ScoreUntersuchungsbogen

StimScore			
Name:			
Nerv:			
		Präoperativ	Postoperativ
Datum:			
Abdeckung Schmerzareal			
keine	0		
partiell	3		
vollständig	6		
Therapeutische Breite			
Nebenwirkungen an Perzeptionsschwelle	0		
Nebenwirkungen ab < 1mA ab P-Schwelle	3		
Nebenwirkungen ab > 1mA ab P-Schwelle	6		
Perzeption			
> 3 mA	0		
> 2 mA	1		
> 1 mA	2		
< 1 mA	3		
Summe			
	0-15		

Danksagung

Zunächst möchte ich all jenen Dank aussprechen, die mich sowohl während der Erhebung der Daten als auch bei der hier vorliegenden schriftlichen Ausarbeitung unterstützt haben und mir in vielen Momenten zur Seite standen und Mut zusprachen. Besonders möchte ich den Menschen danken, die im Folgenden namentlich erwähnt werden.

Ich möchte mich sehr herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Jan Vesper bedanken, der es mir ermöglichte, diese Studie in dem von ihm geleiteten Zentrum für Neuromodulation in der Neurochirurgischen Klinik der Universität Düsseldorf durchzuführen. Diesen Dank möchte ich auch meinem Betreuer Herrn Dr. med. Philipp Slotty sowie dem Initiator der Studie, Herrn Dr. med. Christian Wille aussprechen. Ich danke Ihnen für die Betreuung und Begutachtung meiner Arbeit. Ihre Hilfe bei inhaltlichen und methodischen Fragen hat zum guten Gelingen meiner Arbeit beigetragen. Vielen Dank auch allen ärztlichen Mitarbeitern sowie dem Pflegepersonal der Neurochirurgischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, die mich herzlich aufgenommen haben, mich bei der Durchführung unterstützten und so manchen wichtigen Hinweis gaben.

Ein besonderer Dank gilt Gilles Schneider. Er hat mich während meiner ganzen Promotionsphase begleitet, stand mir immer mit Rat und Tat bei formalen Fragen zur Seite und verstand es, mich in den richtigen Momenten zu motivieren und mir Mut zu machen.

Meinen Eltern Angelika und Heinrich Pohlmeier danke ich für das sorgfältige Korrekturlesen und ihre beständige Unterstützung.

Ich bedanke mich an dieser Stelle auch bei meiner Schwester und vielen Freunden für ihre kritischen Anregungen, lieben Aufmunterungen sowie für die entgegengebrachte Nachsicht.

Eidesstattliche Versicherung

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Ort und Datum

Unterschrift des Verfassers