

Aus der Klinik für Neurochirurgie  
Funktionelle Neurochirurgie und Stereotaxie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Zentrum für Neuromodulation  
Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. Jan Vesper

Nachweis der Wirksamkeit von rückenmarksnaher *Subsensory Burst Stimulation* zur Behandlung des *Failed Back Surgery* Syndroms

Dissertation

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

vorgelegt von  
Monika Barbara Helene von Knop

2017

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

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Jan Vesper

Zweitgutachter: Priv.-Doz. Dr. (HR) Goran Pavlaković, Ph.D. (USA)

## **Widmung**

Diese Arbeit widme ich meiner Familie Richard, Alexander und Victoria, die leider viel zu oft während meiner Studienzeit und bei der Verfassung der Arbeit auf mich verzichten mussten.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Schu, S., Slotty, P. J., Bara, G., von Knop, M., Edgar, D., Vesper, J. A prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study to examine the effectiveness of burst spinal cord stimulation patterns for the treatment of failed back surgery syndrome. *Neuromodulation*.**2014**;17(5):443-450.

## Zusammenfassung

In dieser Dissertation wurde die Wirksamkeit von rückenmarksnaher *Subsensory Burst Stimulation* zur Behandlung des *Failed Back Surgery* Syndroms (FBSS) untersucht. Dies geschah in Form einer prospektiven, zufallsbasierten, doppelt verblindeten, Placebo kontrollierten Studie.

Das Patientenkollektiv umfasste zwanzig Patienten (7 Männer, 13 Frauen, Altersdurchschnitt 58,6 Jahre, 41 bis 77 Jahre) der Neurochirurgischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, die mit FBSS diagnostiziert wurden. Alle Patienten verfügten über ein bereits 1 bis 1,5 Jahre vor Studienbeginn implantiertes SCS System der Firma *St. Jude Medical*; 4 Patienten erhielten die Stabelektrode *Octrode™* und 16 Patienten die *Slim-line Lamitrode™ S8*.

Nachdem alle Patienten die klassische tonische Stimulation (40 – 50 Hz) im Sinne einer *Baseline* durchlaufen hatten, wurden diese zufallsbasiert den drei zusätzlichen Stimulationsdesigns

- *Burst Stimulation*: Salven von Impulsen (5 *Spikes* mit 500 Hz, 40 mal pro Sekunde),
- 500 Hz tonische Stimulation und
- Placebo Stimulation

unterzogen. Der Wechsel des Stimulationsdesigns erfolgte in wöchentlichen Intervallen, solange bis jeder Patient alle vier Gruppen durchlaufen hatte.

Die Auswertung wurde primär bezüglich der Stärke des momentanen Schmerzes, gemessen auf einer visuellen Analogskala (VAS) und sekundär bezüglich der Qualität des Schmerzes, unter Verwendung des *Short-Form McGill Pain Questionnaire* (SFMPQ-D) vorgenommen.

Es zeigte sich, dass sowohl der niedrigste durchschnittliche VAS Wert  $\pm$  SD ( $4,7 \pm 2,5$ ) als auch der niedrigste durchschnittliche SFMPQ-D Wert  $\pm$  SD ( $19,5 \pm 10,5$ ) unter der *Burst Stimulation* erreicht wurden. Im Vergleich zu den anderen Behandlungsgruppen wies die Behandlungsgruppe mit dem *Burst* Stimulationsdesign eine signifikante (Tukey's Test,  $p < 0,05$ ) Reduktion sowohl der Intensität als auch der Qualität des Schmerzes auf. Keine signifikanten Unterschiede (Tukey's Test,  $p > 0,05$ ) ergaben sich zwischen den Stimulationsdesigns 500 Hz tonische Stimulation und Placebo Stimulation für die oben genannten Durchschnittswerte.

Weiterhin wurde die Beurteilung der Lebensqualität, welche mit Hilfe des *Oswestry Disability Index* (ODI-D) erfasst wurde, in die Auswertung mit einbezogen. Diesbezüglich ergab sich der niedrigste durchschnittliche ODI-D Wert ebenfalls unter der *Burst Stimulation*. Jedoch wurden zwischen den verschiedenen ODI-D Kategorien keine signifikanten Unterschiede (exakter Fisher Test,  $p = 0,1290$ ) festgestellt.

Im Vergleich zu den anderen Stimulationsdesigns (klassische tonische Stimulation (40 – 50 Hz), 500 Hz tonische Stimulation, Placebo Stimulation) wurde bei der Patientenbefragung am Ende der Studie die *Burst Stimulation* von 16 Patienten (80%) signifikant bevorzugt (exakter Fisher Test,  $p = 0,0004$ ). Während der Studie traten keine Komplikationen auf.

## Abkürzungsverzeichnis:

<b>AAOS</b>	<i>American Academy of Orthopaedic Surgeons</i>
<b>AE</b>	<i>Adverse Events</i>
<b>bzgl.</b>	bezüglich
<b>bzw.</b>	beziehungsweise
<b>ca.</b>	circa
<b>CRPS</b>	<i>Complex Regional Pain Syndrome</i>
<b>d. h.</b>	das heißt
<b>EPSP</b>	exzitatorisches postsynaptisches Potential
<b>et al.</b>	<i>et alii</i>
<b>etc.</b>	<i>et cetera</i>
<b>FBSS</b>	<i>Failed Back Surgery Syndrome</i>
<b>GABA</b>	<i>gamma-Aminobutyric acid</i>
<b>HFSCS</b>	<i>High-Frequency Spinal Cord Stimulation</i>
<b>Hz</b>	Hertz
<b>IASP</b>	<i>International Association for the Study of Pain</i>
<b>IPG</b>	<i>implantable pulse generator</i>
<b>kHz</b>	Kilohertz
<b>LTS</b>	<i>low threshold Ca<sup>2+</sup>-Spike</i>
<b>mA</b>	Milliampere
<b>MPQ</b>	<i>McGill Pain Questionnaire</i>
<b>µs</b>	Mikrosekunden
<b>ms</b>	Millisekunden
<b>Ncl.</b>	Nucleus
<b>NeuPSIG</b>	<i>Neuropathic Pain Special Interest Group</i>
<b>NSAIDs</b>	<i>Nonsteroidal anti-inflammatory drugs</i>
<b>ODI-D</b>	<i>Oswestry Disability Index – deutsche Version</i>
<b>pAVK</b>	periphere arterielle Verschlusskrankheit
<b>PCS-D</b>	<i>Pain Catastrophizing Scale – deutsche Version</i>
<b>PDN</b>	<i>Painful diabetic neuropathy</i>
<b>PNS</b>	peripheres Nervensystem
<b>PR</b>	<i>Poor responders</i>
<b>PVAQ-D</b>	<i>Pain Vigilance and Awareness Questionnaire – deutsche Version</i>
<b>SAE</b>	<i>Severe Adverse Events</i>
<b>SCS</b>	<i>Spinal Cord Stimulation</i>

<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>SFMPQ-D</b>	<i>Short-Form McGill Pain Questionnaire</i> – deutsche Version
<b>u. a.</b>	unter anderem
<b>z. B.</b>	zum Beispiel
<b>VAS</b>	Visuelle Analogskala
<b>WDR</b>	<i>Wide Dynamic Range</i>
<b>ZNS</b>	zentrales Nervensystem

## Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1 Patientenübersicht.....	27
Tabelle 2 Schmerz bezogene Behinderung gemessen mit dem <i>Oswestry Disability Index</i> – deutsche Version (ODI-D) .....	33

## Abbildungsverzeichnis:

Abb. 1 Stabelektrode <i>Octrode™</i> ( <i>St. Jude Medical</i> ).....	9
Abb. 2 <i>S-Series™ Steerable Paddle Leads (S8)</i> ( <i>St. Jude Medical</i> ) .....	9
Abb. 3 <i>Epiducer™ Lead Introduction System</i> ( <i>St. Jude Medical</i> ) .....	14
Abb. 4 IPG <i>Eon mini™</i> ( <i>St. Jude Medical</i> ).....	14
Abb. 5 <i>Burst</i> .....	16
Abb. 6 tonische Stimulation mit 500 Hz.....	16
Abb. 7 Studiendesign.....	18
Abb. 8 Mittelwert VAS $\pm$ SD .....	28
Abb. 9 Mittelwert SFMPQ-D $\pm$ SD .....	30
Abb. 10 Mittelwert ODI-D $\pm$ SD .....	32
Abb. 11 Prozentualer Anteil der Patienten eingeteilt in ODI-D Kategorien.....	34

# Inhalt

1	Einleitung.....	1
1.1	Schmerz .....	1
1.1.1	Nozizeptiver Schmerz.....	2
1.1.2	Neuropathischer Schmerz .....	3
1.1.3	<i>Mixed-Pain – Failed Back Surgery Syndrome (FBSS)</i> .....	4
1.2	<i>Gate-Control-Theory</i> .....	5
1.3	Neuromodulation .....	6
1.3.1	Biologischer und physiologischer Hintergrund .....	6
1.3.1.1	„Laterales“ System – „Mediales“ System .....	6
1.3.1.2	Tonische Stimulation – „Burst“ <i>Stimulation</i> .....	7
1.3.2	<i>Spinal Cord Stimulation (SCS)</i> .....	8
1.3.2.1	Technisches Vorgehen.....	8
1.3.2.2	Wirkmechanismen der SCS.....	10
2	Thema und Ziel der Arbeit .....	11
3	Patienten und Methodik .....	12
3.1	Patientenkollektiv.....	12
3.2	Genehmigung durch die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und Einverständniserklärung.....	13
3.3	SCS System .....	13
3.4	Studiendesign.....	15
3.5	Datenerhebung.....	19
3.6	Untersuchung der Patienten .....	20
3.6.1	Angewendete Fragebögen und Skalen.....	21
3.6.1.1	Visuelle Analogskala (VAS).....	21
3.6.1.2	<i>Oswestry Disability Index</i> – deutsche Version (ODI-D) .....	21
3.6.1.3	<i>Short-Form McGill Pain Questionnaire</i> – deutsche Version (SFMPQ-D)..	22
3.6.1.4	<i>Pain Catastrophizing Scale</i> – deutsche Version (PCS-D) .....	23

3.6.1.5	<i>Pain Vigilance and Awareness Questionnaire</i> – deutsche Version (PVAQ-D)	23
3.6.2	Nebenwirkungen	23
3.7	Statistische Analyse	24
3.7.1	Statistische Tests	25
3.7.1.1	Univariate Varianzanalyse	25
3.7.1.2	Tukey's Test	25
3.7.1.3	Exakter Fisher Test	26
3.7.2	Signifikanz der Ergebnisse	26
4	Ergebnisse	27
4.1	Charakterisierung des Patientenkollektivs	27
4.2	Primäres Zielkriterium – Schmerzintensität	28
4.3	Sekundäre Zielkriterien	29
4.3.1	Schmerzqualität	29
4.3.2	Bevorzugtes Stimulationsdesign	31
4.3.3	Sicherheit	31
4.4	Auswertung zusätzlicher Daten	31
4.4.1	Lebensqualität	31
4.4.2	Erleben der Schmerzsituation	34
4.4.3	Gesteigerte Wachsamkeit und Bewusstsein für Schmerzen	34
4.5	Einstellungsparameter	35
5	Diskussion	36
5.1	Thema und Ziel der Arbeit	36
5.2	Patienten und Methodik	37
5.2.1	Patientenkollektiv	37
5.2.2	Studiendesign	37
5.2.3	Datenerhebung	38
5.2.4	Angewendete Fragebögen und Skalen	40
5.3	Ergebnisse	41
5.3.1	Schmerzintensität, Schmerzqualität und Lebensqualität	42

5.3.2	Parästhesien.....	44
5.3.3	Bevorzugtes Stimulationsdesign.....	46
5.3.4	Sicherheit .....	48
6	Schlussfolgerung .....	50
7	Literaturverzeichnis.....	51
	Danksagung .....	
	Eidesstattliche Versicherung.....	

# 1 Einleitung

## 1.1 Schmerz

Schmerz ist eine der häufigsten Erfahrungen, die zum Leben dazu gehört. Er begleitet uns seit unserer frühesten Kindheit und seit Menschengedenken. Da es sich beim Schmerz um eine komplexe und insbesondere auch subjektive Sinneswahrnehmung handelt, stellte es wissenschaftlich lange Zeit eine große Herausforderung dar, eine zufriedenstellende Definition für dieses Phänomen zu finden. Im Jahr 1979 gelang es dem *Subcommittee on Taxonomy* im Auftrag der *International Association for the Study of Pain* (IASP) eine bis heute gültige und anerkannte Definition zu finden (IASP, 1979):

„*Pain is an unpleasant sensory and emotional experience with actual or potential tissue damage or described in terms of such damage.*“ (Deutsche Übersetzung: „Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserebnis, das mit akuter oder potentieller Gewebsschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird.“) (IASP, 1979)

Diese Definition basiert auf den von Melzack und Casey (Melzack et Casey, 1968) beschriebenen drei Dimensionen des Schmerzes: 1. die sensorische-diskriminative, 2. die emotional-anregende und 3. die rational bewertende. Weiterhin konnte auch gezeigt werden, dass Schmerzen und motorische Systeme sich gegenseitig beeinflussen (Avivi-Arber et al., 2011; Borsook, 2007).

Schmerzen lassen sich auf verschiedene Arten unterscheiden: Entsprechend ihrem Entstehungsort werden von den inneren Organen ausgehende Schmerzen als viszerale Schmerzen, wohingegen vom Rumpf, den Extremitäten und vom Kopf ausgehende Schmerzen als somatische Schmerzen bezeichnet werden. Entsprechend der Dauer des Schmerzes lässt sich weiterhin der akute Schmerz vom chronischen Schmerz unterscheiden. Akute Schmerzen dienen als Warn- und Schutzfunktion für den Körper, z. B. durch Einnehmen einer Schonhaltung bei einem verletzten Bein oder das reflexgesteuerte Wegziehen der Hand von der heißen Herdplatte. Chronische Schmerzen haben ihre Warn- und Schutzfunktion für den Organismus verloren. In der Literatur wird chronischer Schmerz über den zeitlichen Kontext definiert. Chronische Schmerzen bestehen über einen Zeitraum von länger als drei oder sechs Monaten fort (O'Halloran et al., 2004). Sie können in nozizeptiver Schmerz, neuropathischer Schmerz und Schmerzen infolge funktioneller Störungen eingeteilt werden (Pschyrembel et al., 2014). Bei der zuletzt genannten Gruppe handelt es sich demnach um Schmerzen, welche nicht durch Verletzungen, sondern durch eine fehlerhafte Regulation von Teilsystemen des Körpers entstehen, wie z. B. reflektorische oder psychosomatische Schmerzen.

## Einleitung

Im Folgenden gehen wir auf den nozizeptiven Schmerz und den neuropathischen Schmerz näher ein:

### **1.1.1 Nozizeptiver Schmerz**

Gemäß der Definition der IASP (Loeser et Treede, 2008) handelt es sich bei nozizeptiven Schmerzen um Schmerzen, welche durch Erregung der Nozizeptoren nach eingetretenen oder drohenden Gewebetraumen entstehen. Dabei ist Nozizeption definiert als „ein akutes oder potentiell Gewebe schädigendes Ereignis, das von den Nozizeptoren in elektrische Generatorpotentiale umgewandelt und weitergeleitet wird“. Demnach sind im Gegensatz zum neuropathischen Schmerz die Strukturen des somatosensorischen PNS und ZNS intakt. Hierzu zählen typischer Weise z. B. postoperative Schmerzen, Entzündungsschmerzen, physikalisch bedingte Schmerzen im unteren Rücken oder muskuläre Sporttraumen (American Academy of Pain Medicine, 2005; Goucke, 2003).

Ganz allgemein lässt sich die Schmerzleitung wie folgt beschreiben: Nozizeptoren können durch mechanische, chemische und thermische Reize erregt werden (Besson et Chaouch, 1987). Die in den Nozizeptoren entstandenen Schmerzimpulse werden über zwei Klassen von Fasern, die A $\delta$ -Fasern und die C-Fasern, deren Zellkörper im Spinalganglion liegen, an das 2. Neuron im Hinterhorn des Rückenmarks weitergeleitet. Dabei handelt es sich bei den A $\delta$ -Fasern um myelinisierte, schnell leitende Fasern und bei den C-Fasern um unmyelinisierte langsam leitende Fasern (Vallbo et al., 1979). Nach Umschaltung im 2. Neuron ziehen deren Axone, nach Durchkreuzen der vorderen Kommissur zur Gegenseite, im Tractus spinothalamicus zum 3. Neuron im Thalamus. Von dort aus gelangt die Information weiter zum somatosensorischen Kortex (S I) und der sekundären somatosensorischen Region (S II) (Samandari et Mai, 2009). Der über A $\delta$ -Fasern geleitete sogenannte erste Schmerz wird in der Haut als stechend und scharf, der über polymodale C-Fasern geleitete sogenannte zweite Schmerz dagegen als dumpf und brennend wahrgenommen (Price et Dubner, 1977; Ochoa et Torebjörk, 1989; Torebjörk et Ochoa, 1980).

Die Weiterleitung der Schmerzimpulse unterliegt der Modulation: So werden die Schmerzimpulse auf Ebene des Rückenmarks durch Interneuronen der Lamina II (substantia gelatinosa) vorwiegend gehemmt (Todd et Koerber, 2005). Als inhibitorische Transmitter werden hauptsächlich GABA, Glycin und Enkephalin ausgeschüttet (Willis et Westlund, 1997). Weiterhin findet ebenfalls eine Modulation der Schmerzimpulse durch descendierende hemmende Bahnen statt (Basbaum et Fields, 1984).

Durch anhaltende nozizeptive Schmerzen kann eine Chronifizierung der Schmerzen, z. B. durch Sensibilisierung der Neuronen oder auch durch eine veränderte Expression von Rezeptoren und Transmittern, hervorgerufen werden. Hierbei sind sowohl die Entstehung

wie auch die Weiterleitung der chemischen und physikalischen Reize durch die peripheren Nozizeptoren verändert. Dies betrifft auch deren zentrale Verarbeitung (Baron, 2000).

### 1.1.2 Neuropathischer Schmerz

Neuropathischer Schmerz ist definiert als „Schmerz, der als direkte Konsequenz einer primären Läsion oder Erkrankung des somatosensorischen Systems entsteht“ (Treede et al., 2008). Man unterscheidet periphere neuropathische Schmerzen von zentralen neuropathischen Schmerzen, je nachdem ob der Schmerz von einer Schädigung des peripheren oder des zentralen Nervensystems ausgeht (Merskey et Bogduk, 1994). Typische neuropathische Schmerzen peripherer Ursache sind z. B. die postherpetische Neuralgie, Phantomschmerzen, Schmerzen nach mechanischer Nervenschädigung (posttraumatische Neuropathie) oder auch die Trigeminusneuralgie. Zentrale neuropathische Schmerzen umfassen z. B. Multiple Sklerose oder Rückenmarksverletzungen (Baron et al., 2010). Läsionen des zentralen Nervensystems sind dabei auf dem gesamten Bereich der Neuraxis möglich, wie etwa am Hirnstamm oder Thalamus (Baron, 2006a; Leijon et al., 1989). Die typische Symptomatik neuropathischer Schmerzen umfasst u. a. Sensibilitätsausfälle, spontane brennende Dauerschmerzen oder einschließende Schmerzattacken. Häufig kommt es auch zu Hypersensibilitäten in Form der Allodynie (Schmerzantwort auf einen nicht nozizeptiven Reiz) und der Hyperalgesie (gesteigerte Schmerzsensitivität auf einen nozizeptiven Reiz). Ein weiteres typisches Kennzeichen des neuropathischen Schmerzes sind Parästhesien (Baron, 2006b).

Unter Parästhesie versteht man ein kribbelndes Gefühl, welches auch unter der klassischen rückenmarksnahen tonischen Stimulation im Niederfrequenzbereich hervorgerufen wird. Dort macht man sich dieses kribbelnde Gefühl insoweit zunutze, da unter der Behandlung mit SCS eine gute Schmerzlinderung erreicht werden kann, wenn das Areal, an welchem Parästhesien vom Patienten wahrgenommen werden, das Schmerzareal des Patienten überlagert (North et al., 1991; Cameron, 2004).

Die Prävalenz für neuropathische Schmerzen wird von der *Neuropathic Pain Special Interest Group* (NeuPSIG) der IASP mit einer Spanne von 3,3 – 8,2% angegeben (Haanpää et al., 2011).

Die Therapie neuropathischer Schmerzen gestaltet sich oft schwierig. Zunächst werden die Patienten konservativ mithilfe medikamentöser, physikalischer und psychologischer/psychotherapeutischer Therapie behandelt. Als Pharmaka kommen Antidepressiva, Antikonvulsiva (mit Wirkung auf Kalzium- oder Natriumkanäle), Opiode sowie topische Therapeutika zum Einsatz, die auch in Kombination eingesetzt werden. Leider können die Patienten meist nicht komplett von ihren Schmerzen befreit werden. Durch die medikamentöse Therapie kann eine Schmerzlinderung von 50 – 80% erreicht werden, wobei ~ 20 – 40% kein ausreichendes

Ansprechen auf die Therapie zeigen oder die Nebenwirkungen nicht mehr ertragen können (Attal et al., 2010; Dworkin et al., 2010; Finnerup et al., 2010).

### **1.1.3 Mixed-Pain – Failed Back Surgery Syndrome (FBSS)**

Viele Patienten beschreiben ein breit gefächertes Schmerzbild, das weder ausschließlich dem nozizeptiven noch dem neuropathischen Schmerz zugeordnet werden kann. Das beschriebene Schmerzbild beinhaltet beide Komponenten – genannt „mixed pain“ (Freyenhagen, 2005; Junker et al., 2004). Ein Schmerzsyndrom, bei welchem sich schon in der Frühphase gemischte neuropathische und nozizeptive Schmerzen zeigen, ist das *Failed Back Surgery Syndrome* (FBSS) (Van Buyten et Linderoth, 2010). Beim FBSS handelt es sich um „anhaltende oder immer wiederkehrende Rücken- und/oder in die Beine ausstrahlende Schmerzen, die nach einer technisch korrekt durchgeführten Operation an der Lendenwirbelsäule auftreten“ (Kumar et al., 1998; Van Buyten et Linderoth, 2010). Insbesondere nach Bandscheibenoperationen (ca. 30%) zeigt sich dieses Syndrom (Javid et Hader, 1998). Die Ursachen für FBSS umfassen u. a. postoperative Fibrose, Arachnoiditis, Nervenverletzungen, Spinalkanalstenosen oder auch ein Rezidivbandscheibenvorfall. Oftmals liegt die Ursache jedoch in einer nicht adäquaten Operation aufgrund einer unzureichenden Diagnostik (Vaccaro et Silber, 2001).

Als Folge ihrer chronischen Rücken- und/oder ausstrahlenden Schmerzen ins Bein leiden die Patienten nicht selten an Depressionen oder haben Beeinträchtigungen in sozialer und ökonomischer Hinsicht. Auch Schlafstörungen sowie Alkohol- und Medikamentenabusus werden verzeichnet (Van Buyten, 2006).

Die Therapie des FBSS besteht zunächst in einer konservativen Therapie. In der medikamentösen Therapie kommen u. a. NSAIDs, Antidepressiva, Antikonvulsiva sowie Schlafmittel zum Einsatz. In der Regel wird diese Therapie durch eine physikalische und eine psychologische Therapie ergänzt (Attal et al., 2006; Kumar et al., 2007). Einige Patienten unterziehen sich auch einer operativen Revision (North et al., 2005a), die jedoch aufgrund des fraglichen Erfolgs kritisch gesehen wird (Kumar et al., 2007). Auch die physikalische Therapie erreicht nach mehr als 12 Monaten ihre Grenzen (Onesti, 2004). Zeigt die konservative Therapie keine ausreichende Wirkung, so kann als neuromodulatives Verfahren die SCS angewendet werden. Diese hat sich bei der Behandlung des FBSS als ein wertvolles therapeutisches Hilfsmittel zur Erleichterung von Schmerzzuständen erwiesen (Taylor et al., 2005; Turner et al., 2004).

## 1.2 *Gate-Control-Theory*

Eine mögliche Theorie zur Erklärung der Entstehung und der Weiterleitung von Schmerz zum Gehirn ist die *Gate-Control-Theory* (Melzack et Wall, 1965). Sie stellt einen Meilenstein der Schmerzforschung dar und revolutionierte die Forschung auf diesem Gebiet (Moayedi et Davis, 2013). Basierend auf der *Gate-Control-Theory* wurde im Jahre 1967 von Shealy et al. (Shealy et al., 1967b) der erste rückenmarksnahe Stimulator zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen eingesetzt.

Die Theorie beschreibt die Modulation der Schmerzimpulse auf spinaler Ebene im Hinterhorn des Rückenmarks durch ein sogenanntes *Gate-Control-System*, bevor diese Impulse nach Umschaltung im 2. Neuron über den Tractus spinothalamicus weiter an das Gehirn geleitet werden. Afferente Nervenfasern mit kleinem Durchmesser (unmyelinisierte C-Fasern, myelinisierte A $\delta$ -Fasern), deren Zellkörper im Spinalganglion liegen, leiten die von den Nozizeptoren aus Haut, Muskeln, Gelenken und inneren Organen aufgenommenen Schmerzimpulse sowohl zu Transmissionszellen (2. Neuron) als auch zu Interneuronen, welche auf die Aktivität der Transmissionszellen hemmend wirken. Afferente Fasern mit dickem Durchmesser (myelinisierte A $\beta$ -Fasern) leiten taktile Informationen (Druck, Berührung, Vibration) zu den Transmissionszellen und den inhibitorischen Interneuronen. Überwiegt die Aktivität der A $\beta$ -Fasern, so ist das „Tor“ geschlossen, und die Übertragung der Schmerzimpulse zum Tractus spinothalamicus wird gehemmt. Überwiegt dagegen die Aktivität der Schmerzfasern, so ist das „Tor“ geöffnet. Je mehr also die Aktivität der A $\beta$ -Fasern die Aktivität der C-Fasern und der A $\delta$ -Fasern überwiegt, umso mehr wird das 2. Neuron bei seiner Übertragung der Schmerzimpulse zum Gehirn gehemmt. Mit dieser Theorie lässt sich somit z. B. erklären, dass das Reiben einer schmerzenden Stelle den Schmerz unterdrücken kann (Kandel et al., 2000).

Die Schmerzweiterleitung kann weiterhin durch descendierende Bahnen am 2. Neuron moduliert werden. Efferente Bahnen aus den Raphekernen und dem periaquäduktalen Grau der Formatio reticularis wirken einerseits hemmend auf das 2. Neuron. Andererseits innervieren sie z. B. über den Transmitter Serotonin in der grauen Substanz des Rückenmarks gelegene Interneuronen. Diese wirken wiederum durch die Freisetzung von Endorphinen über  $\mu$ -Rezeptoren hemmend auf die Schmerzweiterleitung über den Tractus spinothalamicus (Behbehani, 1995; Fields et Basbaum, 1984).

## 1.3 Neuromodulation

Die Therapie chronischer Schmerzen stellt eine große Herausforderung dar. Dies belegen auch die ernüchternden Zahlen der bisher größten telefonischen Datenerhebung in 15 europäischen Ländern und Israel (Breivik et al., 2006). Demnach leidet ungefähr ein Fünftel aller Patienten in Europa an mäßigen bis starken chronischen Schmerzen, alleine in Deutschland ca. 14 Millionen Menschen (17%). Dabei wird unter „chronisch“ verstanden, dass der Schmerz seit mindestens sechs Monaten besteht sowie mindestens zweimal pro Woche im letzten Monat von den Patienten wahrgenommen worden ist. Allerdings befinden sich nur wenige von diesen Patienten in Behandlung eines Spezialisten. Ein Drittel der Patienten wurde zum Zeitpunkt der Befragung sogar überhaupt nicht behandelt; fast die Hälfte erhielt keine ausreichende Schmerztherapie. Dass knapp 60% der Patienten bei der Befragung seit mehr als 20 Jahren an chronischen Schmerzen litten, zeigt, dass konservative Therapien in Form von Medikamenten, Physiotherapie und Psychotherapie bei diesen Patienten offensichtlich keine ausreichende Wirkung erzielen konnten. Sind die konservativen Therapien ausgeschöpft und liegen keine psychologischen bzw. psychiatrischen Kontraindikationen vor, so können invasive Techniken zur Anwendung kommen. Dabei stehen neuromodulative Verfahren im Vordergrund (Dworkin et al., 2008). Zwei Verfahrenstechniken lassen sich in der Neuromodulation unterscheiden: die intrathekale Medikamentenabgabe und die Neurostimulation mittels elektrischer Impulse.

### 1.3.1 Biologischer und physiologischer Hintergrund

#### 1.3.1.1 „Laterales“ System – „Mediales“ System

In Bezug auf die Schmerzweiterleitung gibt es zwei Untersysteme: das „mediale“ und das „laterale“ System (Albe-Fessard et al., 1985). Es konnte gezeigt werden, dass die Schmerzweiterleitung in beiden Systemen parallel erfolgt (Frot et al., 2008).

Das laterale System wird überwiegend durch die sogenannten *Wide Dynamic Range* Neuronen (WDR-Neuronen) getriggert. Diese sind in den Lamina I sowie IV-VI der grauen Substanz des Hinterhorns lokalisiert und projizieren zum Ncl. ventralis posterolateralis und Ncl. ventralis posteromedialis des Thalamus. Vom 3. Neuron im Thalamus erreicht die Information den somatosensorischen Kortex (SI) und die sekundäre somatosensorische Region (SII) sowie die posteriore parietale Region (Craig, 2002; Lopez-Garcia et al., 1994).

Aufgrund der WDR-Neuronen, welche Afferenzen von den A $\delta$ - und den C-Fasern sowie niedrigschwelligen Mechanorezeptoren erhalten (Wallace, 1992), werden über das laterale System die sensorisch-diskriminatorischen Aspekte des Schmerzes übermittelt (Kulkarni et al., 2005; Price, 2002; Rainville et al., 1997).

## Einleitung

Das mediale System wird durch nozizeptor-spezifische Neuronen getriggert. Diese liegen in der Lamina I der grauen Substanz des Hinterhorns und projizieren zum Ncl. medialis dorsalis und Ncl. ventralis posteromedialis des Thalamus. Von dort wird die Information zum anterioren Gyrus cinguli, der anterioren Inselregion und der Amygdala weitergeleitet (Craig, 2002; Lopez-Garcia et al. 1994; Price, 2000).

Über dieses System wird die affektive Komponente des Schmerzes vermittelt ((Kulkarni et al., 2005; Price, 2000; Price, 2002; Rainville et al., 1997).

Während das laterale System von Neuronen bestimmt ist, welche als Reizantwort tonisches Feuern zeigen, ist das mediale System geprägt vom sogenannten „*Burst*“ Feuern (Craig, 2002; Lopez-Garcia et al. 1994; Price, 2000).

### 1.3.1.2 Tonische Stimulation – „*Burst*“ Stimulation

Die Anwendung der *Burst Stimulation* (De Ridder et al., 2010) im Rahmen der SCS beruht auf der Erkenntnis, dass im zentralen Nervensystem (ZNS) Neuronen existieren, welche in Form einer Anhäufung von Impulsen gefolgt von einer Ruhephase (sogenannte *Bursts*) Signale übermitteln, während andere Neuronen in einer tonischen kontinuierlichen Weise ihre Informationen über die Stimuli weiterleiten (Chacron et al., 2004; Oswald et al., 2004). Dabei scheinen tonische Signale und *Burst* Signale in gewissen sensorischen Systemen parallel auftreten zu können (Chacron et al., 2004). Im Thalamus sind alle Neuronen fähig, auf einen exzitatorischen Reiz entweder im tonischen oder *Burst* Modus zu antworten (Jahnsen et Llinás, 1984). Auch im Kortex (Chiu et Weliky, 2001) und im Hippocampus (Fox et Ranck, 1975; Harris et al., 2001; Ranck, 1973) wurde *Burst* Aktivität beobachtet.

Dabei zeigten die an den Pyramidenzellen des Hippocampus beobachteten *Bursts* (Ranck, 1973; Fox et Ranck, 1975) folgende Charakteristika: die *Bursts* erfolgten jeweils über maximal 25 ms und bestanden aus 2 bis 6 Impulsen mit einer Frequenz von ~200 Hz.

Bei den Neuronen im Thalamus, die beide Entladungsmuster zeigen, tritt die Änderung ungefähr alle 100 ms ein. Die geschieht in Abhängigkeit des Membranpotentials, das über spannungsabhängige  $Ca^{2+}$ -Kanäle gesteuert wird. Durch Depolarisation werden die Kanäle inaktiviert und durch Hyperpolarisation wieder die Inaktivierung aufgelöst, so dass eine Aktivierung z. B. mit einem exzitatorischen postsynaptischen Potential (EPSP) möglich wird. Tonische Signalweiterleitung erfolgt, wenn bei einem eintreffenden Signal die Zelle gerade langsam depolarisiert wird. Wird aber dagegen die Zelle bei einem eintreffenden Signal langsam hyperpolarisiert, so werden ein sogenannter *low threshold*  $Ca^{2+}$ -*Spike* (LTS) und die *Burst* Signale ausgelöst (Sherman, 2001a,b).

*Burst* zeigt sich bezüglich der Aktivierung der Großhirnrinde wirkungsstärker als tonische Reizweiterleitung (Lisman, 1997; Sherman, 2001a,b; Swadlow et Gusev, 2001). Gemäß Swadlow und Gusev (Swadlow et Gusev, 2001) liegt dies an der den *Bursts*

vorausgehenden Ruhephase, welche der Dauer der Hyperpolarisation unterliegt, Weiterhin unterstützt *Burst* eine bessere Signalerkennung bei Hintergrundrauschen als tonische Signale, welche eine gewisse Linearität zeigen (Sherman, 2001a).

Das biologische und physiologische Wissen macht man sich bei der Neuromodulation zu nutze. Im Folgenden wird auf die epidurale Rückenmarksstimulation (*Spinal Cord Stimulation*, SCS) als eine Form der Neurostimulation näher eingegangen.

### **1.3.2 Spinal Cord Stimulation (SCS)**

Bei der rückenmarksnahen Stimulation (*Spinal Cord Stimulation*, SCS) handelt es sich um ein seit über 40 Jahren klinisch etabliertes und effektives Verfahren zur Behandlung chronischer neuropathischer Schmerzen an Extremitäten sowie des Rumpfes (Kumar et al., 2007; Kumar et al., 2008; North et al., 2005a; Taylor et al., 2006). Die SCS erwies sich im Vergleich zur konventionellen medizinischen Therapie als kosteneffektiv (Taylor et al., 2006; Kumar et al., 2002; Andréll et al., 2003; Taylor et al., 2010; Kumar et Rizvi, 2013).

Die häufigste Indikation für eine Behandlung mit SCS stellt das FBSS dar (North et al., 1991; Van Buyten et al., 2001). Weiterhin kann die SCS auch erfolgreich bei der CRPS I und II, der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) sowie bei Angina pectoris eingesetzt werden. Dabei sind die Voraussetzungen für eine Implantation gegeben, wenn bei Patienten mit chronischen neuropathischen Schmerzen die konservative Therapie versagt und Kontraindikationen wie z. B. psychische Erkrankungen, Medikamenten-, Alkoholabusus, Koagulopathien aber auch ein sekundärer Krankheitsgewinn durch z. B. Rentenansprüche ausgeschlossen werden können (Cruccu et al., 2007; North et al., 2007a). Beim FBSS sollten für eine erfolgreiche Behandlung mit SCS die in die Extremitäten ausstrahlenden Schmerzen deutlich vorherrschend sein (Van Buyten et Linderoth, 2010).

#### **1.3.2.1 Technisches Vorgehen**

Das Prinzip der SCS besteht darin, dass Elektroden epidural am Rückenmark platziert werden. Dann wird zwischen zwei Kontakten oder einem Kontakt und der Batterie ein Strom geschaltet und ein mit den Elektroden verbundener Generator gibt elektrische Impulse ab.

Ganz allgemein lassen sich zwei verschiedene Elektrodenarten unterscheiden: die Stabelektrode, welche durch Punktion eingebracht werden kann, und die Plattenelektrode, bei welcher ein offenes chirurgisches Verfahren zum Einbringen notwendig ist. Somit wird zur Einbringung der Stabelektrode nur eine Lokalanästhesie benötigt, was den Vorteil mit sich bringt, dass der Patient während der Operation bei Bewusstsein ist (North et al., 2002; North et al., 2005b). Die für eine erfolgreiche Behandlung mit SCS notwendige Parästhesieabdeckung des schmerzhaften Areals durch die Stimulation (Barolat et al., 1993) kann daher

## Einleitung

mit dem Patienten während der Platzierung optimal abgestimmt werden. Die Abbildung Abb. 1 zeigt als Beispiel die Stabelektrode *Octrode*<sup>™</sup> der Firma *St. Jude Medical*. In der Abbildung Abb. 2 ist die *Slim-line* Plattenelektrode *S8* der *S-Series*<sup>™</sup> der Firma *St. Jude Medical* dargestellt.



**Abb. 1: Stabelektrode *Octrode*<sup>™</sup> (*St. Jude Medical*).** (mit freundlicher Genehmigung der Firma *St. Jude Medical*)



**Abb. 2: *S-Series*<sup>™</sup> *Steerable Paddle Leads (S8)* (*St. Jude Medical*).** (mit freundlicher Genehmigung der Firma *St. Jude Medical*)

Im Anschluss an die Elektrodenimplantation findet zunächst eine Testphase von ca. 3 bis 8 Tagen statt. Die Testphase ist dann erfolgreich, wenn eine Schmerzlinderung von mindestens 50% gegeben ist, eine stabile oder reduzierte Einnahme von Analgetika vorliegt und der Patient zufrieden ist. Weiterhin sollte eine zufriedenstellende Parästhesieabdeckung des Schmerzareals bestehen. Nach erfolgreicher Testphase wird der Impulsgenerator in der Bauch- oder Gesäßregion subkutan implantiert (North et al., 2007b).

### 1.3.2.2 *Wirkmechanismen der SCS*

Die neurophysiologischen Wirkmechanismen der SCS sind leider noch nicht vollständig bekannt, jedoch konnten segmental spinale, supraspinale und neurochemische Mechanismen in Studien nachgewiesen werden.

Grundlegende Voraussetzung, um mit SCS eine Schmerzlinderung erreichen zu können, ist eine möglichst optimale Parästhesieabdeckung des schmerzhaften Areals (Barolat et al., 1993). Auch müssen die Hinterstränge weitgehend intakt sein (D`Mello et Dickenson, 2008; Barchini et al., 2012).

Auf segmentaler Ebene scheinen die WDR-Neuronen eine entscheidende Rolle zu spielen, welche bei neuropathischen Schmerzen eine Übererregung zeigen. Durch die SCS-Stimulation lassen sich die übererregten WDR-Neuronen dämpfen (Yakhnitsa et al., 1999). Desweiteren konnte in Tierexperimenten nachgewiesen werden, dass von einer Beeinflussung von A $\beta$ -Fasern durch die SCS ausgegangen werden kann (Meyerson et al. 1995).

Neurochemisch geht die von den WDR-Neuronen gezeigte Übererregbarkeit u. a. einher mit einer gestörten Funktion des spinalen GABA-Systems. Durch die SCS kommt es, parallel zur Dämpfung der übererregten WDR-Neuronen, zu einer Freisetzung von GABA im Hinterhorn und somit auch zu einer Normalisierung der Schmerzschwellen (Stiller et al., 1996; Cui et al., 1997). Auch die Spiegel von Acetylcholin und Serotonin weisen bei der rückenmarksnahen Stimulation Veränderungen auf (Schechtmann et al., 2008; Song et al., 2011). Dabei wird die Freisetzung von Acetylcholin durch eine Aktivierung des muskarinergen M4-Rezeptors vermittelt (Schechtmann et al., 2008).

Eine kürzlich veröffentlichte Studie (Saadé et al., 2015) konnte eine durch die SCS induzierte, bedeutende Beteiligung Schmerz modulierender Zentren des Hirnstamms, wie der Medulla oblongata, der pontinen Kerngebiete sowie der Raphe Kerngebiete entsprechend vorheriger Studien (Saadé et al., 1986; Saadé et al., 1990) bestätigen. Dabei wird der hemmende Einfluss der supraspinalen Zentren auf die Neuronen des Hinterhorns hauptsächlich über die im dorsolateralen Funiculus verlaufenden Fasern vermittelt (Saadé et al., 1986; Saadé et al.; 1990; Saadé et al., 2015).

## 2 Thema und Ziel der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurde nach Einholen eines Ethikvotums ein Patientenkollektiv von 20 Patienten untersucht, bei denen aufgrund eines *Failed Back Surgery* Syndroms ein SCS System bereits vor Registrierung zur Studie implantiert worden war. Zunächst wurden als *Baseline* unter der klassischen tonischen Stimulation (40 – 50 Hz) die Schmerzintensität, die Schmerzqualität, die Lebensqualität und das Erleben der Schmerzsituation anhand der Fragebögen VAS, SFMPQ-D, ODI-D und PCS-D erfasst. Die Patienten wurden randomisiert verschiedenen Therapieabfolgen zugeteilt und im wöchentlichen Turnus entsprechend den drei weiteren Stimulationsdesigns unterzogen (*Burst Stimulation*, 500 Hz tonische Stimulation und Placebo Stimulation). Beim wöchentlichen Kontrollbesuch wurden sodann die Schmerzintensität, die Schmerzqualität und die Lebensqualität mittels der entsprechenden Fragebögen erfasst. Ebenso wurde der Patient um eine subjektive Beurteilung der Stimulation gebeten.

Ziel der Arbeit war, die Wirksamkeit von rückenmarksnaher *Subsensory Burst Stimulation* zur neuromodulativen Behandlung von FBSS Patienten zu untersuchen.

## 3 Patienten und Methodik

### 3.1 Patientenkollektiv

Die ärztlichen Untersuchungen zur Beurteilung der Patienten, ob diese für eine Teilnahme zur Studie zugelassen werden könnten, erfolgten von Februar bis Mai 2013. Für eine mögliche Teilnahme mussten die Patienten die folgenden Aufnahmekriterien erfüllen:

- Patienten, die in der Lage waren, die Einverständniserklärung, um an der Studie teilzunehmen, einzureichen;
- Patient war zwischen 18 und 75 Jahre alt;
- Patient wurde mit FBSS (ICD M 96.1) diagnostiziert;
- Patient besaß seit mindestens drei Monaten ein implantiertes *St. Jude Medical* SCS System und erhielt die klassische tonische Stimulation mit einer Frequenz von 40 bis 50 Hz;
- die Medikation blieb für einen Zeitraum von mindestens vier Wochen vor der Datenerfassung stabil;
- Patient stimmte zu, während des gesamten Studienzeitraums weder zusätzliche Schmerzmedikamente zu nehmen noch die Medikation zu erhöhen;
- Patient beabsichtigte, entsprechend der Studienanforderungen mit der geplanten Behandlung und des Abschlusses aller Kontrolltermine zu kooperieren.

Der Untersuchungszeitraum betrug für jeden einzelnen Patienten vier Wochen und insgesamt zwei Monate (Juni, Juli 2013). Es wurden die Daten von 20 Patienten erfasst. Es handelte sich um 7 männliche und 13 weibliche Patienten. Das mittlere Alter betrug 58,6 Jahre. Der jüngste Patient war 41 Jahre und der älteste 77 Jahre alt.

Ein Patient wurde von der Teilnahme an dieser Studie ausgeschlossen, wenn eines der folgenden Kriterien auf ihn zutraf:

- Patient zeigte Anzeichen einer psychischen Störung, wie es in den DSM-IV-TR Kriterien betreffend psychischer Charakteristika dokumentiert ist;
- Patient litt an einer lebensbedrohlichen schweren Krankheit oder an einer schweren chronischen Krankheit, die keine Indikation für die Studie darstellte;
- Patient wies eine Krankengeschichte mit Drogenmissbrauch oder –abhängigkeit in den letzten sechs Monaten vor der Datenerfassung auf;
- Patient nahm derzeit an einer anderen klinischen Studie teil;

- Patient mit einem Herzschrittmacher, einer intrathekalen Medikamentenpumpe oder einem anderen, zur Neurostimulation dienenden Gerät, außer dem für die Studie erforderlichen rückenmarksnahen Stimulator;
- Patient der nicht beabsichtigte, die derzeitige medikamentöse Schmerzbehandlung beizubehalten.

### **3.2 Genehmigung durch die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und Einverständniserklärung**

Unsere Studie wurde durch die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf schriftlich genehmigt (**Studiennummer: 3856**).

Bevor die Patienten zur Studie angeworben werden konnten, musste von allen Patienten eine unterschriebene Einverständniserklärung eingeholt worden sein. Die potenziellen Patienten wurden genau über den Zweck der Studie und die möglichen Risiken und Vorteile, die bekannt waren oder vernünftig vorhergesagt oder erwartet werden konnten, informiert. Der Versuchsleiter erhielt die vom Patienten original unterschriebene Einverständniserklärung. Ein Duplikat wurde dem Patienten ausgehändigt.

### **3.3 SCS System**

Allen an der Studie teilnehmenden Patienten ist bereits 1 bis 1,5 Jahre vor Studienbeginn ein SCS System der Firma *St. Jude Medical* implantiert worden, mit welchem sie bis Studienbeginn tonisch mit einer Frequenz von 40 – 50 Hz stimuliert worden sind. Dabei erhielten von 20 an der Studie teilnehmenden Patienten 4 Patienten die Stabelektrode *Octrode™* (Modell Nummer 3186) und 16 Patienten die *Slim-line Lamitrode™ S8* (Modell Nummer 3286) der Firma *St. Jude Medical* (siehe auch Unterkapitel 1.3.2 Abb. 1 und 2).

Die Implantation der *Slim-line Lamitrode™ S8* konnte wie die Stabelektrode in Lokalanästhesie minimalinvasiv perkutan erfolgen. Dies war mithilfe des sogenannten *Epiducer™* (*St. Jude Medical*) möglich. Dieser dient im Epiduralraum als Führungskanal. In der folgenden Abbildung Abb. 3 ist der *Epiducer™* (*St. Jude Medical*) dargestellt.



**Abb. 3: Epiducer™ Lead Introduction System (St. Jude Medical).** (mit freundlicher Genehmigung der Firma St. Jude Medical)

Nach erfolgreich absolvierter Testphase wurde allen Patienten als Impulsgenerator (IPG) der *Eon mini™* (St. Jude Medical) in der Gesäß- oder Bauchregion subkutan implantiert. Die Abbildung Abb. 4 zeigt den IPG *Eon mini™* (St. Jude Medical).



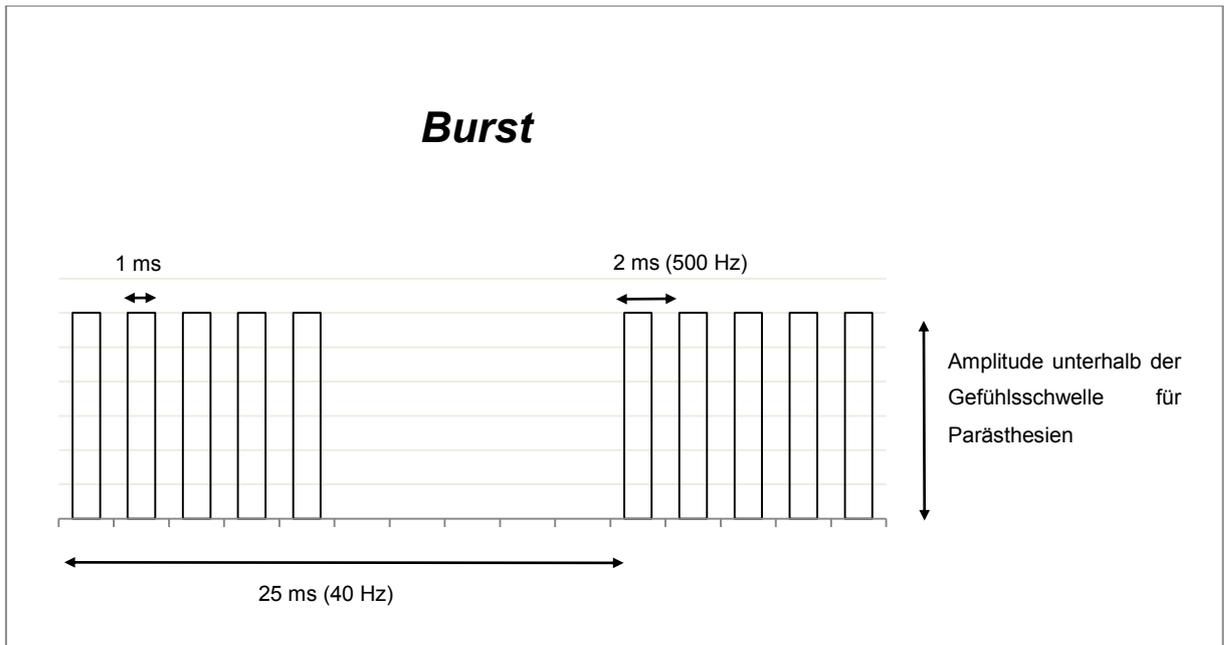
**Abb. 4: IPG *Eon mini™* (St. Jude Medical).** (mit freundlicher Genehmigung der Firma St. Jude Medical)

### 3.4 Studiendesign

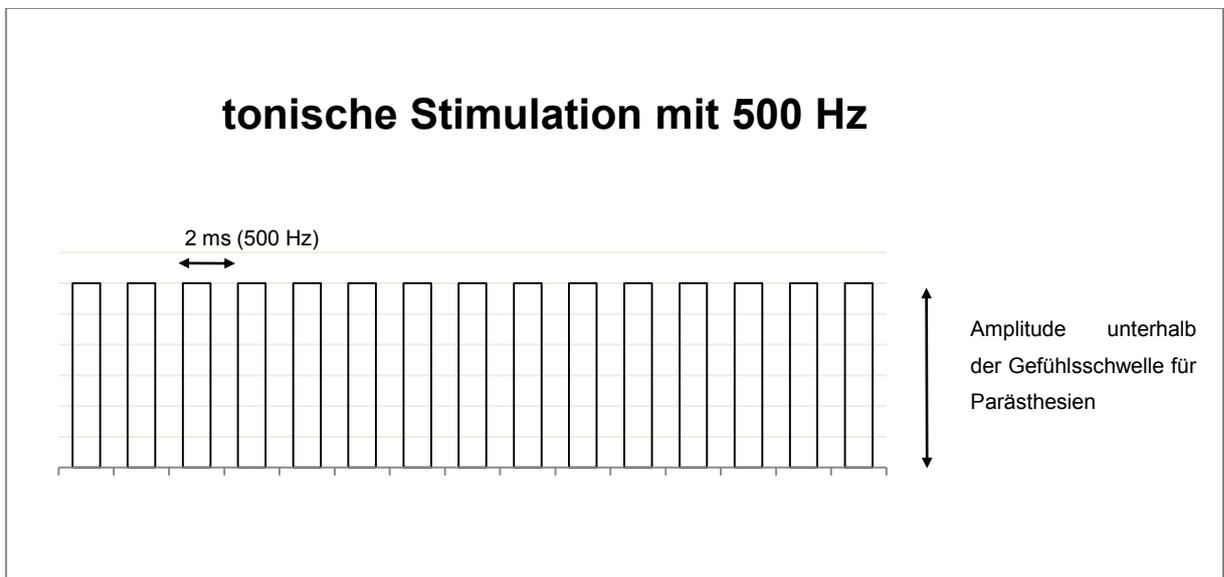
Die Studie war als eine prospektive, randomisierte, doppelt verblindete, Placebo kontrollierte Studie angelegt. Nachdem der Patient die Einverständniserklärung unterschrieben hatte, wurde er nochmals gemäß der Aufnahme-/Ausschlusskriterien überprüft. Im Falle einer Registrierung zur Studie erhielt jeder Patient zunächst für eine Woche weiterhin die klassische tonische Stimulation mit 40 bis 50 Hz mit einer Amplitude unterhalb der Wahrnehmungsschwelle für Parästhesien. Weiterhin wurden für jeden Patienten nochmals die optimalen Einstellungsparameter überprüft sowie die Überdeckung des Schmerzareals durch Parästhesie sichergestellt. Nach Ablauf der Woche fand eine grundlegende Datenerhebung statt, die als *Baseline* der Studie diente.

Im Vergleich zur klassischen tonischen Stimulation (40 – 50 Hz) unterzog sich jeder Patient in zufallsbasierter Reihenfolge drei zusätzlichen Stimulationsdesigns:

- Placebo Stimulation: Der Patient erhielt keine Stimulation.
- *Burst Stimulation*: Die Parameter für dieses Studiendesign wurden wie folgt für jeden Patienten festgelegt: Pulsdauer 1 ms, 5 *Spikes* mit 500 Hz, 40-mal pro Sekunde. Die Amplitude wurde unterhalb des Schwellenwertes für Parästhesien individuell eingestellt. Die *Burst Stimulation* ist in der Abb. 5 dargestellt.
- 500 Hz tonische Stimulation: Die Parameter für dieses Studiendesign wurden wie folgt für jeden Patienten festgelegt: Pulsdauer variabel, Frequenz 500 Hz. Die Amplitude wurde unterhalb des Schwellenwertes für Parästhesien individuell eingestellt. Die tonische Stimulation mit der Frequenz 500 Hz ist in der Abb. 6 dargestellt.



**Abb. 5: *Burst*.** 40 mal pro Sekunde erzeugte plötzliche Amplitudenanhäufungen von 5 Impulsen mit einer Frequenz von 500 Hz und Impulsdauer von 1 ms. Die Amplitude wird auf den größten Wert unterhalb der Gefühlsschwelle für Parästhesien eingestellt. (Schu et al., 2014)



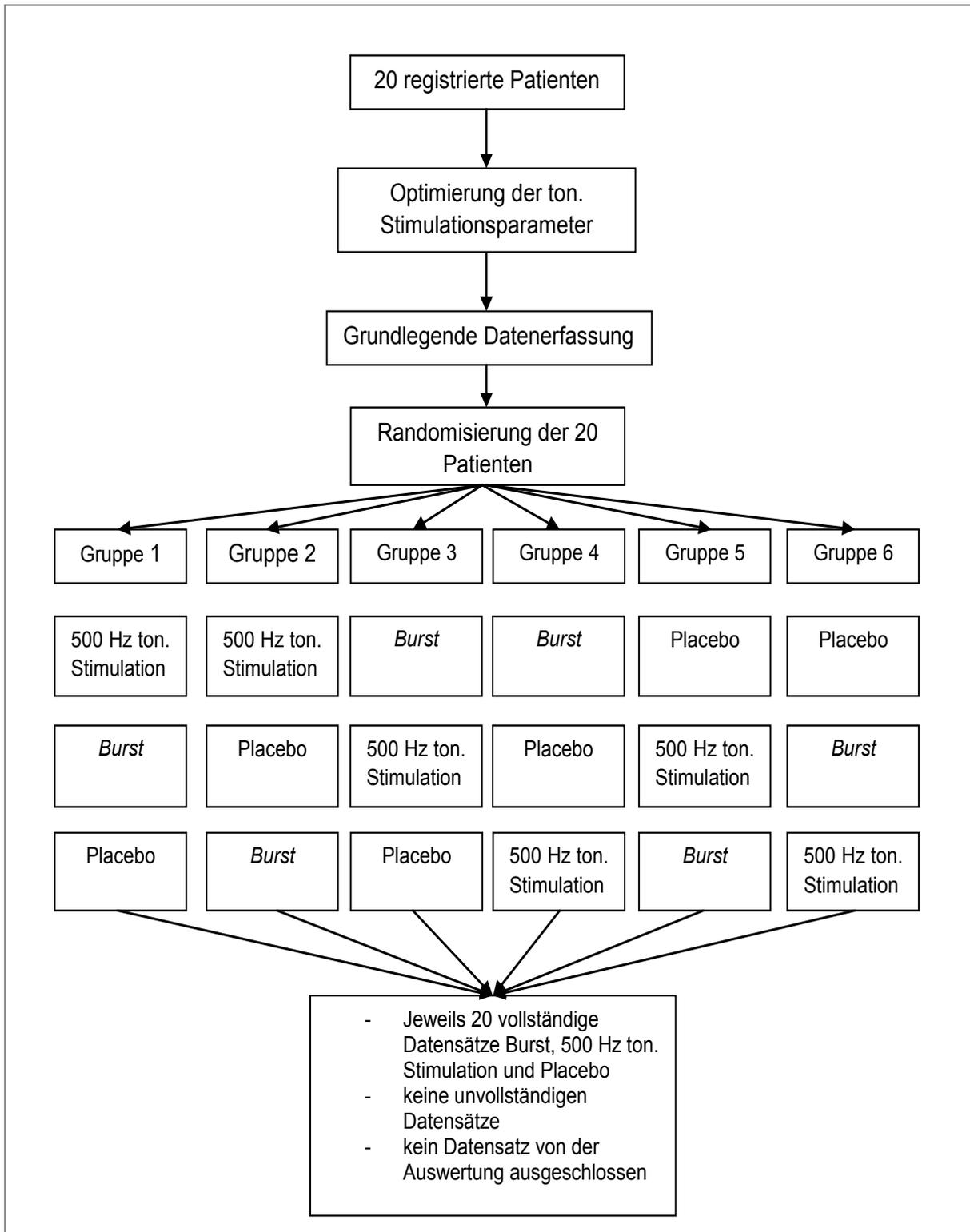
**Abb. 6: tonische Stimulation mit 500 Hz.** regelmäßige Impulse mit einer Frequenz von 500 Hz und einer variablen Impulsdauer. Die Amplitude wird auf den größten Wert unterhalb der Gefühlsschwelle für Parästhesien eingestellt. (Schu et al., 2014)

Für die tonische Stimulation wurde als Frequenz 500 Hz ausgewählt, um im Falle eines positiven Effektes des *Burst* Stimulationsdesigns diesen Effekt den Salven von Impulsen und nicht der Frequenz von 500 Hz zuzuschreiben.

Die maximale Amplitude unterhalb des Schwellenwertes für Parästhesien wurde sowohl für die *Burst Stimulation* als auch für die tonische Stimulation unter 500 Hz beim Patienten in sitzender und liegender Position ermittelt. Desweiteren wurde bei jedem Patienten eine kurzzeitige Parästhesie während der Programmierung hervorgerufen. Dies diente der optimalen Einstellung der Stimulationsparameter und dazu, dass der Patient nicht das Stimulationsmuster erkennen konnte.

Die zufallsbasierte Reihenfolge wurde für jeden Patienten wie folgt ermittelt: Aus den drei zusätzlichen Stimulationsdesigns ergaben sich sechs verschiedene Behandlungssequenzen. Eine unabhängige Studienassistentin, die zuvor keinen Kontakt zu den Patienten hatte, teilte jeder Sequenz jeweils eine andere Farbe zu. Anschließend wurde per Losverfahren eine zufällige tabellarische Anordnung erstellt. Gemäß dieser Anordnung wurden dann verschlossene Umschläge mit jeweils einem farbigen Los vorbereitet. Der behandelnde Arzt öffnete am Tag des ersten Kontrolltermins, an dem auch die Zuteilung zu einer der sechs Behandlungssequenzen vorgenommen wurde, vor dem Patienten den nächsten Umschlag. Das farbliche Los im Umschlag gab nun die dem Patienten zufällig zugeteilte Behandlungssequenz an. Der Patient erhielt unverzüglich das erste entsprechende Stimulationsdesign für eine Woche und nachfolgend, jeweils ebenfalls für eine Woche, die anderen beiden Stimulationsdesigns. Die Datenerfassung erfolgte bei den wöchentlichen Kontrollterminen mittels entsprechender Fragebögen. In der Abbildung Abb. 7 ist das prospektive, randomisierte, doppelt verblindete, Placebo kontrollierte Studiendesign dargestellt.

Der behandelnde Arzt, der Patient sowie die zur Datenerfassung beauftragte Person waren für die Dauer der gesamten Studie „blind“, d. h. sie kannten nicht die Abfolge der Stimulationsdesigns. Um zu verhindern, dass der Patient das jeweilige Stimulationsdesign erkannte, durfte der Patient das Handgerät nicht mit nach Hause nehmen. Weiterhin sollte er seinen implantierten Impulsgenerator täglich elektrisch aufladen. Um die Verblindung sowohl des behandelnden Arztes als auch der zur Datenerfassung beauftragten Person zu gewährleisten, wurden für die Kontrolltermine unterschiedliche Zeitfenster gewählt.



**Abb. 7: Studiendesign.** Die Abbildung zeigt das prospektive, randomisierte, doppelt verblindete, Placebo kontrollierte Studiendesign. Die Patienten wurden randomisiert einer von sechs Behandlungsgruppen zugeteilt, wobei jede Gruppe die folgenden drei Stimulationsdesigns beinhaltet: 500 Hz tonische Stimulation, *Burst Stimulation* und Placebo Stimulation. Jeder Patient wurde jeweils für eine Woche mit den drei unterschiedlichen Designs stimuliert. In der Abbildung wurde die Abkürzung „ton.“ für „tonisch“ verwendet. (Schu et al., 2014)

### 3.5 Datenerhebung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive Datenerhebung.

Zwanzig Patienten, die beabsichtigten an der Studie teilzunehmen, die Einverständniserklärung unterschrieben hatten und die Aufnahmekriterien erfüllten, wurden zur Studie angemeldet. Die Anmeldung eines jeden Patienten erfolgte dabei chronologisch entsprechend dem Aufnahmeprotokoll und der jeweilige Patient erhielt für die Dauer der Studie eine Patientennummer (BS001 – BS020).

Weiterhin wurden die Patienten zufällig einer von sechs Studiengruppen gemäß einem ausgehändigten Umschlag, dem die zufällige Verteilung zu entnehmen war, zugeteilt. Jede Studiengruppe beinhaltete eine andere Abfolge der drei Stimulationsdesigns Placebo Stimulation, 500 Hz tonische Stimulation und *Burst Stimulation* (siehe Kapitel 3.4 Studiendesign), die von jedem Patienten in jeweils einwöchigen Intervallen durchlaufen wurden. Bei den jeweiligen wöchentlichen Kontrollterminen wurden die Daten durch Befragung des Patienten mit Hilfe entsprechender Fragebögen erfasst.

Primäres Zielkriterium zur Beurteilung der Wirksamkeit von *Burst Stimulation* war die vom Patienten sowohl bei der Grunddatenerfassung nach der klassischen tonischen Stimulation als auch bei den ein-, zwei- und dreiwöchigen Kontrollterminen nach der Randomisierung angegebene Schmerzlinderung. Dazu wurde die Schmerzintensität anhand einer VAS erfasst.

Sekundäre Zielkriterien stellten die Schmerzqualität, das vom Patienten bevorzugte Stimulationsdesign und die Sicherheit dar. Die Schmerzqualität wurde mit Hilfe des *Short-Form McGill Pain Questionnaire* in deutscher Fassung (SFMPQ-D) wöchentlich erfasst und das bevorzugte Stimulationsdesign am Ende der Studie erfragt.

Ebenfalls wöchentlich wurden die Lebensqualität des Patienten mittels des *Oswestry Disability Index* in deutscher Fassung (ODI-D) sowie eine subjektive Beurteilung der Stimulation (mögliche Aussagen: sehr zufrieden, zufrieden, weder noch, unzufrieden, sehr unzufrieden) registriert.

Zusätzlich beurteilte der Patient anhand des *Pain Catastrophizing Scale* (PCS-D) und des *Pain Vigilance and Awareness Questionnaire* – jeweils in deutscher Fassung – bei der Grunddatenerfassung das Erleben seiner Schmerzsituation sowie seine Reaktion auf Schmerzen.

Die Daten wurden anhand der entsprechenden Fragebögen in Papierform erhoben und in DIN A4 Ordnern sicher aufbewahrt.

### 3.6 Untersuchung der Patienten

Die ärztlichen Untersuchungen zur Studie erfolgten von Februar bis März 2013. Dazu wurden alle Patienten einbestellt und hinsichtlich der Aufnahme- und Ausschlusskriterien von einem Arzt untersucht und befragt. Zu Beginn der Studie (Juni 2013) wurde der Patient nochmals gemäß der Aufnahme- und Ausschlusskriterien überprüft und nachdem er die Einverständniserklärung unterschrieben hatte, zur Studie registriert. Anschließend wurden für jeden der zwanzig registrierten Patienten nochmals die optimalen Einstellungsparameter, unter der bereits laufenden klassischen tonischen Stimulation mit 40 bis 50 Hz, überprüft sowie die Überdeckung des Schmerzareals durch Parästhesie sichergestellt. Nach Ablauf von einer Woche fand eine grundlegende Datenerhebung statt, die als *Baseline* der Studie diente. Diese Grunddatenerfassung beinhaltete das Folgende:

- Aufnahme- und Ausschlusskriterien,
- allgemeine Information,
- Krankengeschichte,
- begleitende Medikation,
- physische Untersuchung,
- *Short-Form McGill Pain Questionnaire* – deutsche Version (SFMPQ-D),
- *Oswestry Disability Index* – deutsche Version (ODI-D),
- *Pain Catastrophizing Scale* – deutsche Version (PCS-D),
- *Pain Vigilance and Awareness Questionnaire* – deutsche Version (PVAQ-D),
- subjektive Stimulationsbeurteilung.

Anschließend wurde der Patient randomisiert einer der sechs Studiengruppen zugeteilt. Im wöchentlichen Turnus durchlief nun der Patient die weiteren drei Stimulationsdesigns (Placebo Stimulation, 500 Hz tonische Stimulation, *Burst Stimulation*) gemäß der durch die randomisierte Gruppeneinteilung vorgegebenen Reihenfolge. Bei den ein-, zwei- und dreiwöchigen Kontrollterminen nach Randomisierung fand jeweils eine ärztliche Untersuchung statt und es wurden die folgenden Daten erhoben:

- *Short-Form McGill Pain Questionnaire-D* (SFMPQ-D) (inklusive VAS)
- *Oswestry Disability Index-D* (ODI-D)
- subjektive Stimulationsbeurteilung.

Die Selbstbewertung der Patienten war dafür ausgelegt, die Linderung allgemeiner Symptome, die Zufriedenheit, die Lebensqualität, die vom Patienten angegebene Schmerzlinderung und die Verwendung des Stimulationssystems zu dokumentieren.

Am Ende der Studie wurde der Patient aufgefordert anzugeben, welches der vier Stimulationsdesigns er bevorzugt.

### **3.6.1 Angewendete Fragebögen und Skalen**

#### *3.6.1.1 Visuelle Analogskala (VAS)*

Die visuelle Analogskala (VAS) wurde erstmals im Jahre 1921 von M. H. S. Hayes und D. G. Patterson vorgestellt (Hayes et Patterson, 1921). Sie ist heute ein in der Medizin etabliertes, sensibles und zuverlässiges Verfahren, um das subjektive Schmerzempfinden eines Patienten zu bemessen (Huskisson, 1974; Huskisson 1983; Revill et al., 1976; Price et al., 1983).

In der Regel wird die VAS als eine zehn Zentimeter lange kontinuierliche Linie dargestellt. Deren Enden sind mit den beiden möglichen Extremen der zu bemessenden Empfindung beschriftet (Huskisson, 1974; Huskisson, 1983; Hayes et Patterson, 1921; Freyd, 1923; Aitken, 1969). Bei unserer Studie zur Beurteilung der Schmerzintensität mit „keine Schmerzen“ auf der linken Seite und mit „schlimmste vorstellbare Schmerzen“ auf der rechten Seite. Der Patient markiert auf der Linie diejenige Stelle, die seiner Schmerzintensität entspricht. Zur Auswertung wurde von uns eine Skala von null bis zehn zugrunde gelegt. Diese war für den Patienten bei seiner Markierung jedoch nicht ersichtlich.

#### *3.6.1.2 Oswestry Disability Index – deutsche Version (ODI-D)*

Der *Oswestry Disability Index* wurde erstmals 1980 von Fairbank et al. vorgestellt (Fairbank et al., 1980). In einer Studie der *Medical Research Council Group* (Großbritannien) wurde der ODI modifiziert und als Version 2.0 veröffentlicht, die heutzutage zur Beurteilung der Schmerzintensität und der Funktionseinschränkungen bei der Bewältigung des Alltags bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen empfohlen wird (Fairbank et al., 2000; Baker et al., 1989; Meade et al., 1986 und 1995).

Die anerkannte und valide deutsche Version des *Oswestry Disability Index* (Mannion et al., 2006), die bei dieser Studie zur Anwendung kam, wurde entsprechend der von dem *American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) Outcomes Committee* veröffentlichten Richtlinien entwickelt (Beaton et al., 2000; Guillemin et al., 1993). Die psychometrischen Charakteristiken werden genauso gut, wenn nicht besser, als bei der englischen Version wiedergegeben (Mannion et al., 2006).

Dieser Patientenfragebogen (Mannion et al., 2006) beinhaltet die folgenden 10 Themenbereiche: Schmerzstärke, Körperpflege (Waschen, Anziehen etc.), Heben, Gehen, Sitzen, Stehen, Schlafen, Sexuelles, Sozialleben und Reisen. Jeweils sechs Antwortmöglichkeiten stehen in jedem Funktionsbereich zur Verfügung. Diese sind je nach Stärke der Einschränkung gewichtet von null bis 5. Somit sind pro Frage maximal fünf Punkte und insgesamt fünfzig Punkte möglich. Die beim Fragebogen erreichte Punktezahl wird ins Verhältnis zur möglichen Gesamtpunktezahl gesetzt, um einen prozentualen Wert zu ermitteln (Fairbank et al., 2000). Ein höherer prozentualer Wert entspricht einer größeren Beeinträchtigung des Patienten bei der Bewältigung seines Alltags. Ein linearer Zusammenhang scheint jedoch nicht gegeben (Fairbank et al., 2000). Zur Kategorisierung wurde von Fairbank et al. (Fairbank et al., 1980) eine Einteilung in 0-20%, 21-40%, 41-60%, 61-80% und 81-100% vorgeschlagen.

### 3.6.1.3 Short-Form McGill Pain Questionnaire – deutsche Version (SFMPQ-D)

Der von Ronald Melzack entwickelte Fragebogen *McGill Pain Questionnaire* (MPQ) (Melzack, 1975) ist aus drei Subskalen mit Adjektiven zur Beurteilung von Schmerzen aufgebaut. Aus Gründen der Praktikabilität stellte Melzack 1987 den *Short-Form McGill Pain Questionnaire* (SFMPQ) als eine Kurzform des MPQ vor (Melzack, 1987). Für unsere Studie kam eine deutsche Version des SFMPQ (SFMPQ-D) zum Einsatz, welche auf der validierten Übersetzung der englischen Version des MPQ für die Schweiz (Radvila et al., 1987) basiert. Demnach setzt sich der SFMPQ aus vier Subskalen zusammen. Die erste Subskala beinhaltet elf sensorische Komponenten des Schmerzes (klopfend, einschließend, stechend, scharf, umklammernd, pressend, heiß-brennend, stark dumpf schmerzhaft, schwer dumpf schmerzhaft, empfindlich und spaltend) und die zweite Subskala vier affektbetonte Komponenten (ermüdend-erschöpfend, Unwohlsein verursachend, beunruhigend und gemein-peinigend). Die Patienten können angeben, in welcher Stärke von 0 = „gar nicht“ bis 3 = „stark“ sie die einzelnen Charakteristika des Schmerzes in Gesäß/Bein bzw. Fuß empfinden. Weiterhin geben sie in einer visuellen Analogskala, die von „keine Schmerzen“ bis „schlimmste vorstellbare Schmerzen“ reicht, ihre momentane Schmerzintensität an. In der letzten Subskala kann die allgemeine Stärke der Schmerzerfahrung wiedergegeben werden (0 = „schmerzfrei“, 1 = „leicht“, 2 = „unangenehm“, 3 = „beängstigend“, 4 = „fürchterlich“ und 5 = „vernichtend“). Zur Auswertung wurde eine Gesamtsumme über die vier Skalen gebildet, wobei bezüglich der visuellen Analogskala eine Skala von 0 bis 10 zugrunde gelegt wurde.

#### 3.6.1.4 *Pain Catastrophizing Scale – deutsche Version (PCS-D)*

Bei der *Pain Catastrophizing Scale* (PCS) handelt es sich ebenfalls um einen klinisch etablierten Fragebogen zur Selbstbeurteilung. Er wurde 1995 von Sullivan, Bishop und Pivik entwickelt (Sullivan et al., 1995) und 2008 in deutscher Sprache herausgegeben (Meyer et al., 2008). Als kulturelle Adaptation ist die PCS-D zuverlässig und valide (Meyer et al., 2008). Die PCS wird eingesetzt, um zu beurteilen, inwieweit Menschen dazu neigen, während einer aktuellen oder erwarteten Schmerzerfahrung übersteigerte negative Gedanken zu entwickeln (Sullivan et al., 1995 und 2001).

Die PCS-D (Sullivan et al., 1995, Meyer et al., 2008) ist in 13 Aussagen, die mit Schmerz verbundene Gedanken und Gefühle beschreiben, eingeteilt. Die 13 Aussagen lassen sich dabei den drei Subskalen Verstärkung, Nachsinnen und Hoffnungslosigkeit zuordnen. Die Patienten bewerten im Fragebogen das Ausmaß ihrer Gedanken und Gefühle von 0 = „überhaupt nicht“ bis 4 = „die ganze Zeit“. Zur Auswertung werden alle Bewertungen aufaddiert. Es kann eine Summe von 0 bis maximal 52 Punkten erreicht werden, wobei eine Summe größer oder gleich 30 auf ein klinisch relevantes Ausmaß hinweist.

#### 3.6.1.5 *Pain Vigilance and Awareness Questionnaire – deutsche Version (PVAQ-D)*

Mit dem *Pain Vigilance and Awareness Questionnaire* (PVAQ) (Mc Cracken, 1997) beurteilen Patienten ihre gesteigerte Wachsamkeit und das Bewusstsein für Schmerzen, welche mit Schmerzangst und wahrgenommenem Schweregrad des Schmerzes assoziiert sind (Roelofs et al., 2003). Der Fragebogen beinhaltet 16 Aussagen (z. B. „Ich konzentriere mich auf Schmerzempfindungen.“ oder „Ich merke rasch, wenn sich der Schmerz verlagert oder ausdehnt.“). Die zutreffende Häufigkeit dieser Aussagen wird vom Patienten anhand einer Skala von 0 = „niemals“ bis 5 = „immer“ bewertet. Die zur Auswertung berechnete Gesamtsumme der Häufigkeiten kann dabei Werte von 0 bis 80 annehmen. Für unsere Studie haben wir eine deutsche Version des Fragebogens angewendet.

### 3.6.2 Nebenwirkungen

Im Zusammenhang mit unserer Studie wurden die allgemein üblichen Definitionen der „*Adverse Events* (AE)“ sowie der „*Severe Adverse Events* (SAE)“ zugrunde gelegt:

Demnach ist eine Nebenwirkung (AE) jede bei einem Probanden auftretende, unpassende medizinische Erscheinung. Diese Definition schließt nicht mit ein, dass es einen Zusammenhang zwischen der Nebenwirkung und dem zur Untersuchung verwendeten Gerät gibt.

Und eine schwerwiegende Nebenwirkung (SAE) ist jedes Ereignis, bei dem sich einer der folgenden Ausgänge ergibt:

- Tod,
- ein lebensbedrohliches Ereignis,
- stationärer Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des bestehenden Krankenhausaufenthaltes,
- eine anhaltende oder erhebliche Behinderung/Unvermögen.

### 3.7 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte zunächst manuell und die entsprechenden Ergebnisse wurden in Datenbanken erfasst. Für die weitere Auswertung bzw. die Kontrolle der statistischen Ergebnisse erhielten wir Unterstützung von Deborah Edgar (*St. Jude Medical*) mit dem Programm SPSS™ Version 17 für Windows (SPSS Inc., IL, USA).

Die Daten aller an der Studie teilnehmenden Patienten konnten in die Datenanalyse einbezogen werden, wobei die statistische Analyse jederzeit mit dem Ziel erfolgte, dem Patienten die bestmögliche Behandlung zukommen zu lassen. Bei unserer Analyse werden diskrete Variablen mit Häufigkeiten und prozentualen Anteilen und stetige Variablen anhand von Zahlen, Mittelwerten, Minima, Maxima und Standardabweichung (SD) beschrieben.

Zielkriterien waren primär die Schmerzintensität, gemessen mithilfe der VAS, und sekundär die Schmerzqualität, welche mit dem SFMPQ-D bewertet wurde, sowie das vom Patienten bevorzugte Stimulationsdesign.

Zur Auswertung der oben genannten Zielkriterien wurden als statistische Tests die univariate Varianzanalyse, der Tukey's Test sowie der exakte Fisher Test verwendet. Auch bei den mit dem ODI-D erhobenen Daten wurde der exakte Fisher Test herangezogen. Weitere erhobene Daten wurden in summarischer Form statistisch ausgewertet.

Die Sicherheit, eines der sekundären Zielkriterien, wurde unter Verwendung der Häufigkeitsrate von Nebenwirkungen ausgewertet. Diese berechnet sich als die Gesamtzahl der Ereignisse in jeder Kategorie geteilt durch die Gesamtzahl von Patienten. Aufgrund des Patientenkollektivs von 20 Patienten konnten keine Hypothesen getestet werden.

Bei unserer Stichprobengröße von 20 und einer beobachteten Standardabweichung von 2,0 hinsichtlich der drei Stimulationsgruppen wurde die Wahrscheinlichkeit, einen Unterschied von 2,0 auf der VAS zu ermitteln, zu 80% berechnet.

### 3.7.1 Statistische Tests

#### 3.7.1.1 Univariate Varianzanalyse

Die Auswertung des primären und sekundären Zielkriteriums, der Schmerzintensität und der Schmerzqualität, wurde u. a. mithilfe der univariaten Varianzanalyse vorgenommen. Mit dieser kann der Einfluss einer unabhängigen Variable (Faktor), die in  $x$  verschiedenen Stufen (Gruppen) vorliegt, auf die Ausprägungen einer Zufallsvariable überprüft werden. Dazu müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein: Die einzelnen Faktorstufen sind näherungsweise normalverteilt und alle Gruppen besitzen dieselbe Varianz (Varianzhomogenität). Ihre Erwartungswerte dürfen aber verschieden sein (Bosch, 1996; Bosch, 1997).

Mithilfe der univariaten Varianzanalyse werden nun die  $x$  Gruppenmittel – welche eine erwartungstreue und konsistente Schätzfunktion für die Erwartungswerte  $\mu_i$ ,  $i = 1, \dots, x$  darstellen (Bosch, 1996) – der Ausprägungen für die einzelnen Gruppen miteinander verglichen. D. h. man überprüft die sogenannte Nullhypothese

$$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_x .$$

Dies wird durch Vergleich der Varianz zwischen den Gruppen mit der Varianz innerhalb der Gruppen realisiert (Bosch, 1996; Bosch, 1997).

Bei unserer Studie bildet das Stimulationsmuster die unabhängige Variable, welche in Form von den drei Behandlungsgruppen 500 Hz tonische Stimulation, *Burst Stimulation* und Placebo Stimulation vorliegt. Die abhängige Variable ist im Falle des primären Zielkriteriums die Schmerzintensität und im Falle des sekundären Zielkriteriums die Schmerzqualität.

Kommt es zu einer Verwerfung der Nullhypothese, so kann anhand der univariaten Varianzanalyse nicht bestimmt werden, zwischen welchen Gruppen hinsichtlich der Ausprägung signifikante Unterschiede (entsprechend dem gewählten Signifikanzniveau  $\alpha$ ) vorliegen. Man weiß dann lediglich, dass sich mindestens zwei Gruppenmittel signifikant unterscheiden (Bosch, 1996; Bosch, 1997).

#### 3.7.1.2 Tukey's Test

Um zu bestimmen, welche Mittelwerte sich signifikant voneinander unterscheiden, wurde Tukey's Test angewendet. Dieser nach John Tukey benannte Test (Tukey, 1949) vergleicht paarweise alle Gruppenmittelwerte auf Basis der studentischen Variationsbreite. Dabei werden die einzelnen Differenzen der Gruppenmittelwerte um den Standardfehler in Bezug auf die Daten korrigiert (Hinton, 2014).

Bei unserer Studie wurden alle Mittelwerte der drei Behandlungsgruppen 500 Hz tonische Stimulation, *Burst Stimulation* und Placebo Stimulation jeweils miteinander verglichen und folgende Annahmen zugrunde gelegt: Die einzelnen Stichprobenwerte sind innerhalb der

Gruppen sowie zwischen den Gruppen untereinander unabhängig, die einzelnen Faktorstufen sind normalverteilt und alle Gruppen besitzen dieselbe Varianz (Varianzhomogenität). Als Signifikanzniveau wurde  $\alpha = 0,05$  gewählt. Da in unserem Fall in jeder Behandlungsgruppe der Stichprobenumfang gleich ist – nämlich 20 – ist der Konfidenzkoeffizient gleich  $1 - \alpha$ .

### 3.7.1.3 Exakter Fisher Test

Der exakte Fisher Test (Fisher, 1922; Agresti, 1992) ist ein Signifikanztest der zur Auswertung von Kontingenztafeln verwendet wird. Im Vergleich zum Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest kann dieser auch bei einem kleinen Stichprobenumfang angewendet werden und liefert zuverlässige Ergebnisse. Der Fisher Test wurde originär für  $2 \times 2$  Kontingenztafeln entwickelt. Aber auch die Auswertung größerer Kontingenztafeln ist mit diesem Test möglich (Mehta et Patel, 1983). Bei diesem Test werden potentielle Kombinationen von Zellhäufigkeiten in der Kontingenztafel gebildet und die entsprechenden Wahrscheinlichkeiten berechnet und addiert. Diese unterliegen einer hypergeometrischen Verteilung. Die Randsummen bleiben bei Bildung der Kombinationen gleich (Fisher, 1922; Agresti, 1992).

Der Fisher Test eignet sich für kategorisierte Daten (Fisher, 1922). Bei unserer Studie wurde er für die Auswertung des ODI-D Fragebogens angewandt. Die mit diesem Fragebogen gemessene Schmerz bezogene Behinderung liegt dabei kategorisiert vor (minimale Behinderung, mäßige Behinderung, starke Behinderung, invalidisierend, bettlägerig oder übertriebene Symptome). Zur Auswertung wurde von uns ein Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$  gewählt und überprüft, ob sich die Häufigkeiten der ODI Kategorien hinsichtlich der einzelnen Stimulationsmuster signifikant unterscheiden.

Weiterhin wurde dieser Test, ebenfalls mit einem Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$ , von uns für die Auswertung des vom Patienten bevorzugten Stimulationsdesigns herangezogen.

### 3.7.2 Signifikanz der Ergebnisse

Bezüglich des Tukey Tests und des exakten Fisher Tests werden in der vorliegenden Arbeit Irrtumswahrscheinlichkeiten ( $p$ -Werte)  $\leq 0,05$  als signifikant gewertet und im Falle der univariaten Varianzanalyse der  $p$ -Wert  $\leq 0,0001$ .

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Um zu beurteilen, welche Patienten zur Studie zugelassen werden könnten, fanden ärztliche Untersuchungen in der Zeit von Februar bis März 2013 statt. 20 Patienten wurden von der Ethikkommission zur Teilnahme an der Studie zugelassen und registriert. Davon waren 7 (35%) Patienten männlich und 13 (65%) Patienten weiblich. Das mittlere Alter betrug 58,6 Jahre. Der jüngste Patient war 41 Jahre und der älteste Patient 77 Jahre alt (siehe Tabelle 1).

Wie von den Aufnahmekriterien zur Studie u. a. gefordert, besaßen alle Patienten einen mindestens 3 Monate vor Beginn der Studie implantierten, rückenmarksnahen Stimulator der Firma *St. Jude Medical* (in unserem Fall 1 – 1,5 Jahre zuvor). Weiterhin waren alle Patienten mit dem FBSS diagnostiziert, bei vorherrschenden Schmerzen im Bein radikulären Ursprungs, und bei allen Patienten befanden sich die Elektroden an mittleren thorakalen Positionen (Th7-10). Zum Zeitpunkt der Registrierung zur Studie standen alle Patienten unter der klassischen tonischen Stimulation (40 – 50 Hz), die bereits eine verminderte Wirkung zeigte (Erhöhung der Schmerzintensität um ca. ein Punkt auf der VAS), wobei dennoch insgesamt ein angemessenes oder gutes Ansprechen auf die Therapie gegeben war.

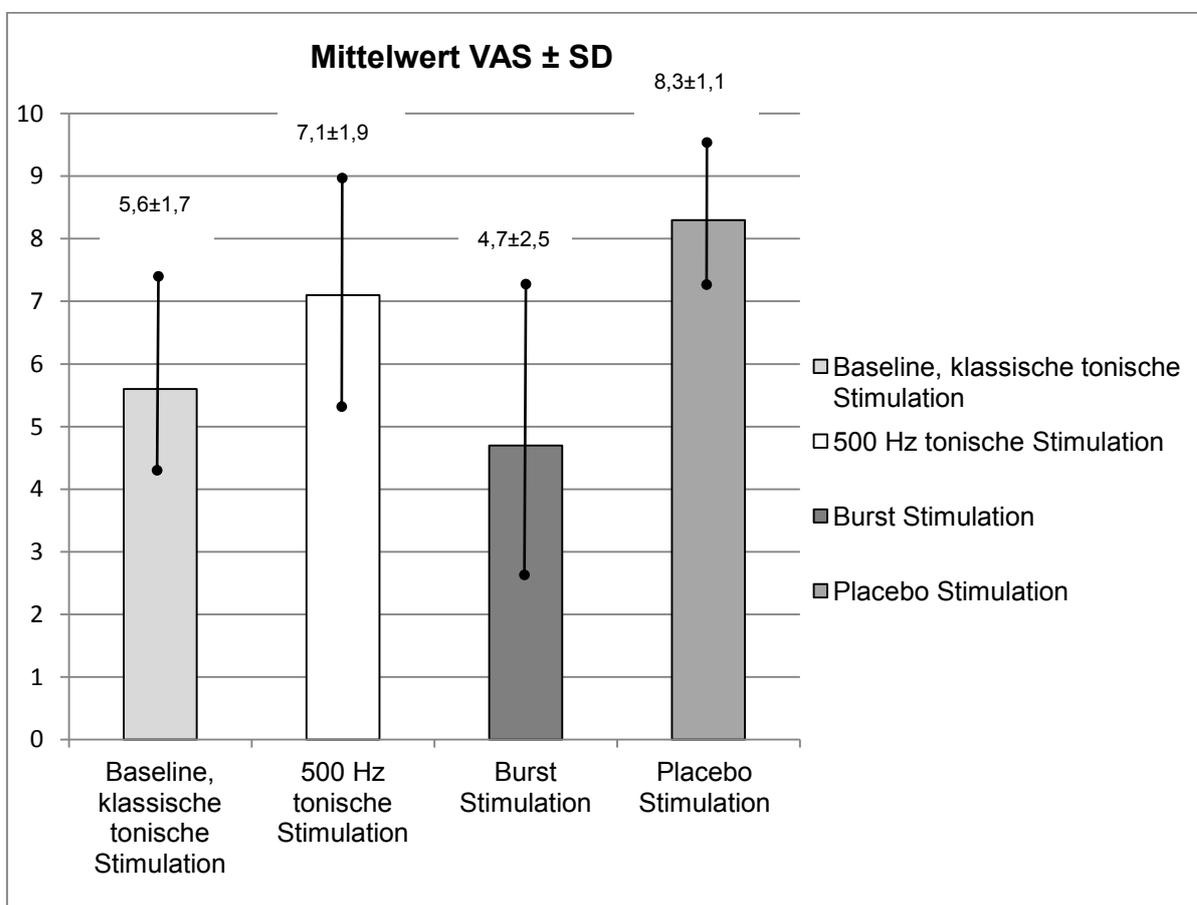
Da alle 20 Patienten eine gute Compliance zeigten und alle für die Studie vorgesehenen Termine entsprechend wahrnahmen, standen uns alle 20 Datensätze zur Auswertung zur Verfügung.

<b>Patientenübersicht</b>	
<u>Geschlecht</u>	
Männlich	7
Weiblich	13
<u>Alter (in Jahren)</u>	
Mittelwert	58,6
<i>Range</i>	41 - 77

**Tabelle 1: Patientenübersicht**

## 4.2 Primäres Zielkriterium – Schmerzintensität

Als primäres Zielkriterium zur Beurteilung der Wirksamkeit von rückenmarksnaher *Subsensory Burst Stimulation* diene die vom Patienten angegebene Schmerzintensität. Diese wurde anhand einer VAS gemessen, der eine Skala von 0 = „keine Schmerzen“ bis 10 = „schlimmste vorstellbare Schmerzen“ zugrunde gelegt wurde. Der auf der VAS angegebene Mittelwert  $\pm$  SD betrug nach Durchlaufen der klassischen tonischen Stimulation bei Erfassung der *Baseline*  $5,6 \pm 1,7$ , sowie jeweils nach einer Woche unter 500 Hz tonischer Stimulation  $7,1 \pm 1,9$ , unter *Burst Stimulation*  $4,7 \pm 2,5$  und unter Placebo Stimulation  $8,3 \pm 1,1$ . Einen Überblick gibt die Abbildung Abb. 8.



**Abb. 8: Mittelwert VAS  $\pm$  SD.** Mittlere Schmerzintensität (visuelle Analogskala, VAS) mit Standardabweichung (SD) (20 Patienten) als *Baseline* unter der klassischen tonischen Stimulation sowie jeweils nach einer Zeitspanne von einer Woche unter 500 Hz tonischer Stimulation, *Burst Stimulation* und Placebo Stimulation (keine Stimulation). Der niedrigste mittlere VAS ergab sich unter der *Burst Stimulation*. Weiterhin zeigte sich im Vergleich zu den anderen Stimulationsdesigns unter der *Burst Stimulation* eine signifikante Reduktion der auf der VAS angegebenen Schmerzintensität (Tukey's Test,  $p < 0,05$ ). Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den mittleren VAS Werten unter 500 Hz tonischer Stimulation und Placebo Stimulation. (Schu et al., 2014)

## Ergebnisse

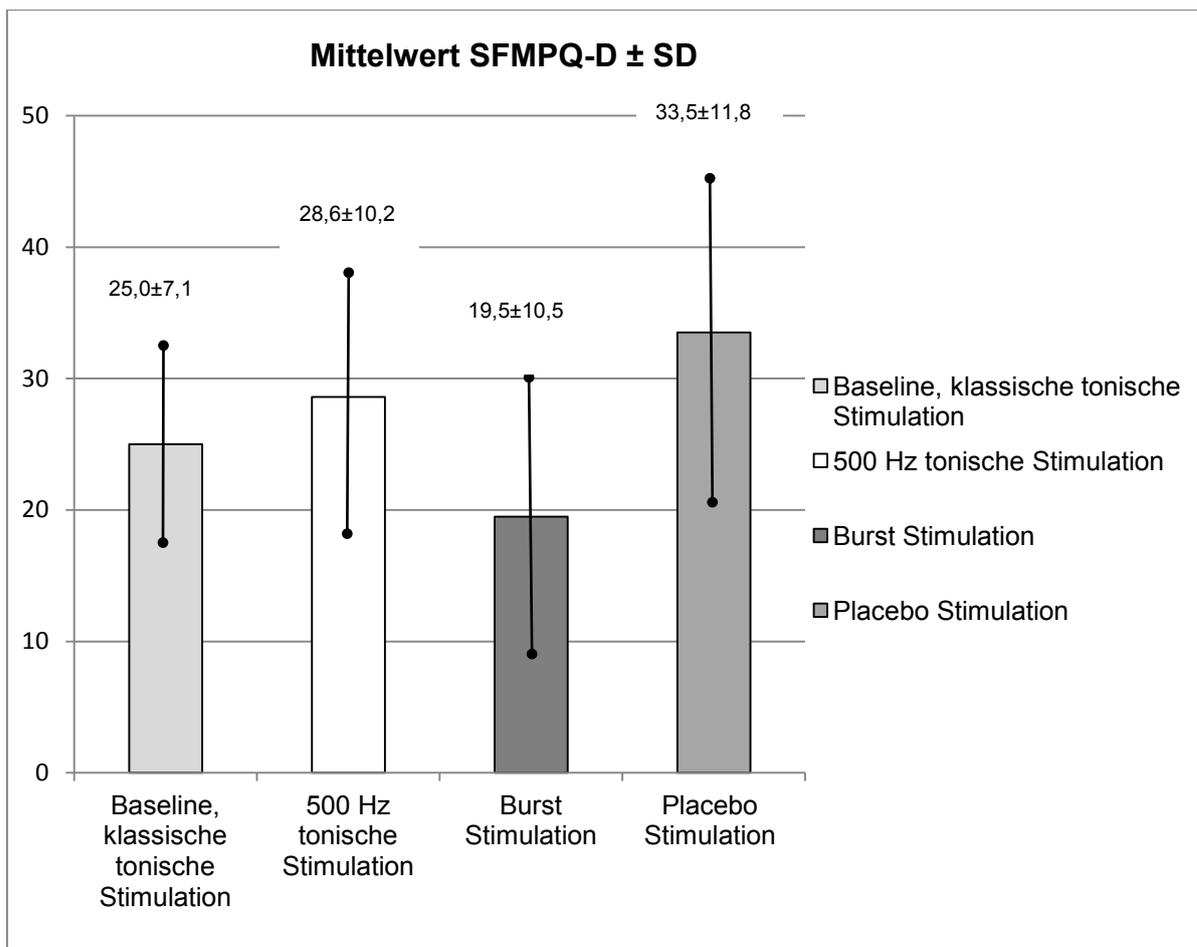
Der niedrigste mittlere VAS Wert ergab sich unter der *Burst Stimulation*. Des Weiteren zeigten sich mithilfe der univariaten Varianzanalyse signifikante Unterschiede der mittleren Schmerzintensität zwischen den einzelnen Stimulationsdesigns ( $F_{2,57} = 19,07$ ,  $p < 0,0001$ ). Die mittlere Schmerzintensität wurde im Vergleich zu den anderen Stimulationsdesigns unter der *Burst Stimulation* signifikant reduziert (Tukey's Test,  $p < 0,05$ ). Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen der mittleren Schmerzintensität unter der 500 Hz tonischen Stimulation und der Placebo Stimulation (Tukey's Test,  $p > 0,05$ ).

### 4.3 Sekundäre Zielkriterien

Als sekundäre Zielkriterien zur Beurteilung der Wirksamkeit von rückenmarksnaher *Subsensory Burst Stimulation* dienten die vom Patienten gemachten Angaben zur Schmerzqualität und dem bevorzugten Stimulationsdesign sowie der Sicherheitsaspekt der Studie.

#### 4.3.1 Schmerzqualität

Die Schmerzqualität wurde von den Patienten anhand des Fragebogens SFMPQ-D beurteilt. Für die Auswertung wurde die gebildete Gesamtsumme der vier Subskalen herangezogen. Der als *Baseline* erfasste Mittelwert SFMPQ-D  $\pm$  SD betrug nach Durchlaufen der klassischen tonischen Stimulation  $25,0 \pm 7,1$  sowie jeweils nach einer Woche unter 500 Hz tonischer Stimulation  $28,6 \pm 10,2$ , unter *Burst Stimulation*  $19,5 \pm 10,5$  und unter Placebo Stimulation  $33,5 \pm 11,8$ . Einen Überblick gibt die Abbildung Abb. 9.



**Abb. 9: Mittelwert SFMPQ-D ± SD.** Mittlere Schmerzqualität (*Short-Form McGill Pain Questionnaire* – deutsche Version, SFMPQ-D) mit Standardabweichung (SD) (20 Patienten) als *Baseline* unter der klassischen tonischen Stimulation sowie jeweils nach einer Zeitspanne von einer Woche unter 500 Hz tonischer Stimulation, *Burst Stimulation* und Placebo Stimulation (keine Stimulation). Der niedrigste Mittelwert SFMPQ-D ergab sich unter der *Burst Stimulation*. Weiterhin zeigte sich im Vergleich zu den anderen Stimulationsdesigns unter der *Burst Stimulation* eine signifikante Reduktion der mittleren Schmerzqualität (Tukey's Test,  $p < 0,05$ ). Es bestanden keine signifikanten Unterschiede der Mittelwerte SFMPQ-D zwischen 500 Hz tonischer Stimulation und Placebo Stimulation. (Schu et al., 2014)

Der niedrigste mittlere Wert der Schmerzqualität ergab sich unter der *Burst Stimulation*. Des Weiteren zeigten sich mithilfe der univariaten Varianzanalyse signifikante Unterschiede der mittleren Schmerzqualität zwischen den drei Stimulationsdesigns 500 Hz tonische Stimulation, *Burst Stimulation* und Placebo Stimulation ( $F_{2,57} = 8,64$ ,  $p = 0,0005$ ). Die mittlere Schmerzqualität wurde im Vergleich zu den anderen drei Stimulationsdesigns unter der *Burst Stimulation* signifikant reduziert (Tukey's Test,  $p < 0,05$ ). Es bestanden keine signifikanten Unterschiede der mittleren Schmerzqualität zwischen der 500 Hz tonischen Stimulation und der Placebo Stimulation (Tukey's Test,  $p > 0,05$ ).

### **4.3.2 Bevorzugtes Stimulationsdesign**

Alle Patienten wurden am Ende der Studie gebeten, ihr bevorzugtes Stimulationsdesign anzugeben. Als mögliches Stimulationsdesign konnte auch die klassische tonische Stimulation genannt werden. Dieses Stimulationsdesign war den Patienten bekannt (nicht verblindet) und diente als *Baseline*, während hingegen den Patienten, nach der randomisierten Zuteilung in Gruppen, die wöchentliche Abfolge der drei weiteren Stimulationsdesigns (500 Hz tonische Stimulation, *Burst Stimulation* und Placebo Stimulation) nicht bekannt war (verblindet). Das Stimulationsdesign der *Burst Stimulation* wurde von 16 Patienten (80%) bevorzugt; 2 Patienten (10%) bevorzugten die 500 Hz tonische Stimulation und 2 Patienten (10%) die klassische tonische Stimulation. Keiner der 20 Patienten bevorzugte die Placebo Stimulation (keine Stimulation). Gemäß dem exakten Fisher Test wurde die *Burst Stimulation* von signifikant mehr Patienten bevorzugt im Vergleich zu der klassischen tonischen Stimulation, der 500 Hz Stimulation und der Placebo Stimulation (exakter Fisher Test,  $p = 0,0004$ ).

### **4.3.3 Sicherheit**

Sowohl unter der klassischen tonischen Stimulation (40 – 50 Hz) als auch unter der 500 Hz tonischen Stimulation, der *Burst Stimulation* und der Placebo Stimulation traten während der Studie keinerlei Nebenwirkungen auf.

## **4.4 Auswertung zusätzlicher Daten**

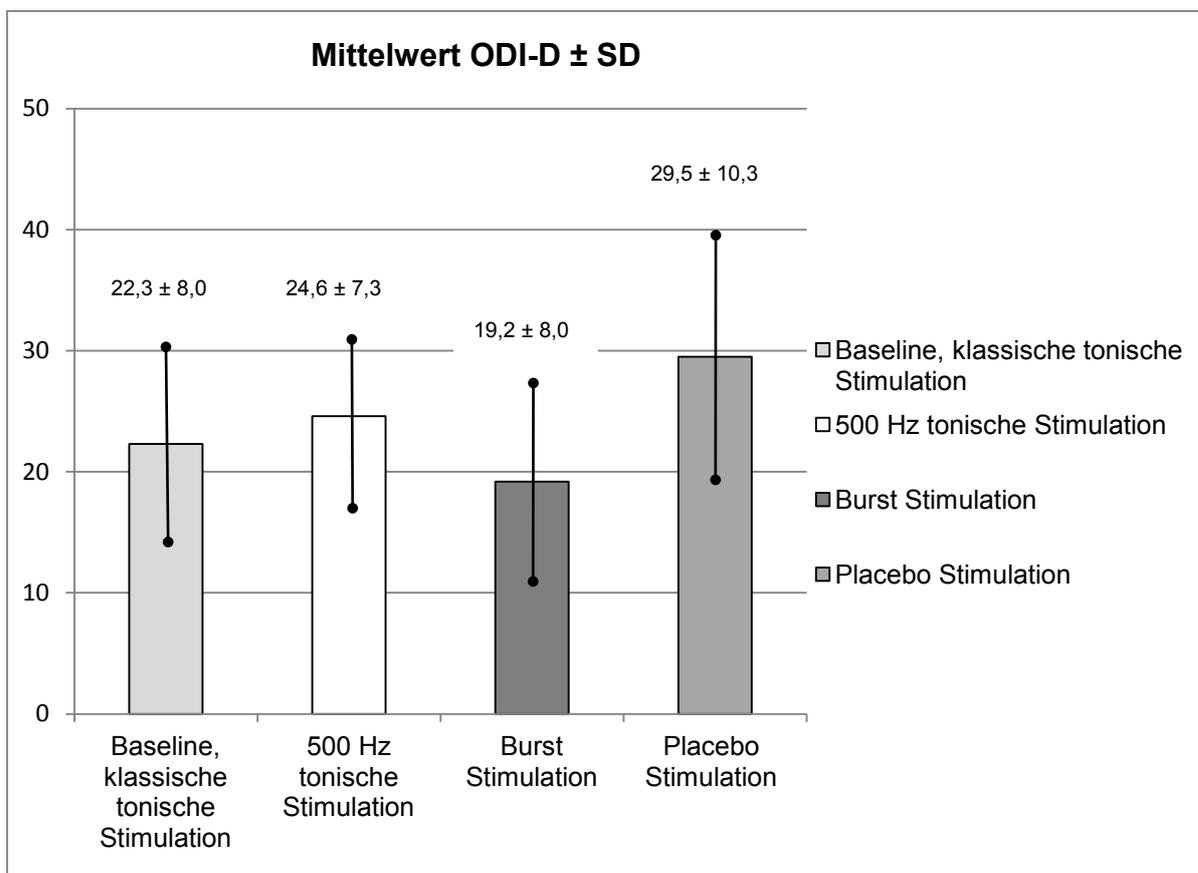
Zur Auswertung wurde ebenfalls die mittels des *Oswestry Disability Index* in deutscher Fassung (ODI-D) erfasste Lebensqualität der einzelnen Patienten herangezogen. Weiterhin beurteilte jeder der Patienten anhand des *Pain Catastrophizing Scale* (PCS-D) und des *Pain Vigilance and Awareness Questionnaire* (PVAQ-D) – jeweils in deutscher Fassung – bei der Grunddatenerfassung das Erleben seiner Schmerzsituation sowie seine Reaktion auf Schmerzen.

### **4.4.1 Lebensqualität**

Die Schmerz bezogene Beeinträchtigung des Patienten bei der Bewältigung des Alltags wurde anhand des Fragebogens ODI-D erfasst (Punktskala von 0 bis 50). Der als *Baseline* erfasste Mittelwert ODI-D  $\pm$  SD betrug nach Durchlaufen der klassischen tonischen Stimulation  $22,3 \pm 8,0$  sowie jeweils nach einer Woche unter 500 Hz tonischer Stimulation  $24,6 \pm 7,3$ , unter *Burst Stimulation*  $19,2 \pm 8,0$  und unter Placebo Stimulation  $29,5 \pm 10,3$ . Der

## Ergebnisse

niedrigste mittlere Wert bei dem ODI-D ergab sich somit unter der *Burst Stimulation*. Einen Überblick gibt die Abbildung Abb. 10.



**Abb. 10: Mittelwert ODI-D ± SD.** Mittlere Schmerz bezogene Behinderung (*Oswestry Disability Index* – deutsche Version, ODI-D) mit Standardabweichung (SD) (20 Patienten) als *Baseline* unter der klassischen tonischen Stimulation sowie jeweils nach einer Zeitspanne von einer Woche unter 500 Hz tonischer Stimulation, *Burst Stimulation* und Placebo Stimulation (keine Stimulation). Der niedrigste Mittelwert ODI-D ergab sich unter der *Burst Stimulation*. (Schu et al., 2014)

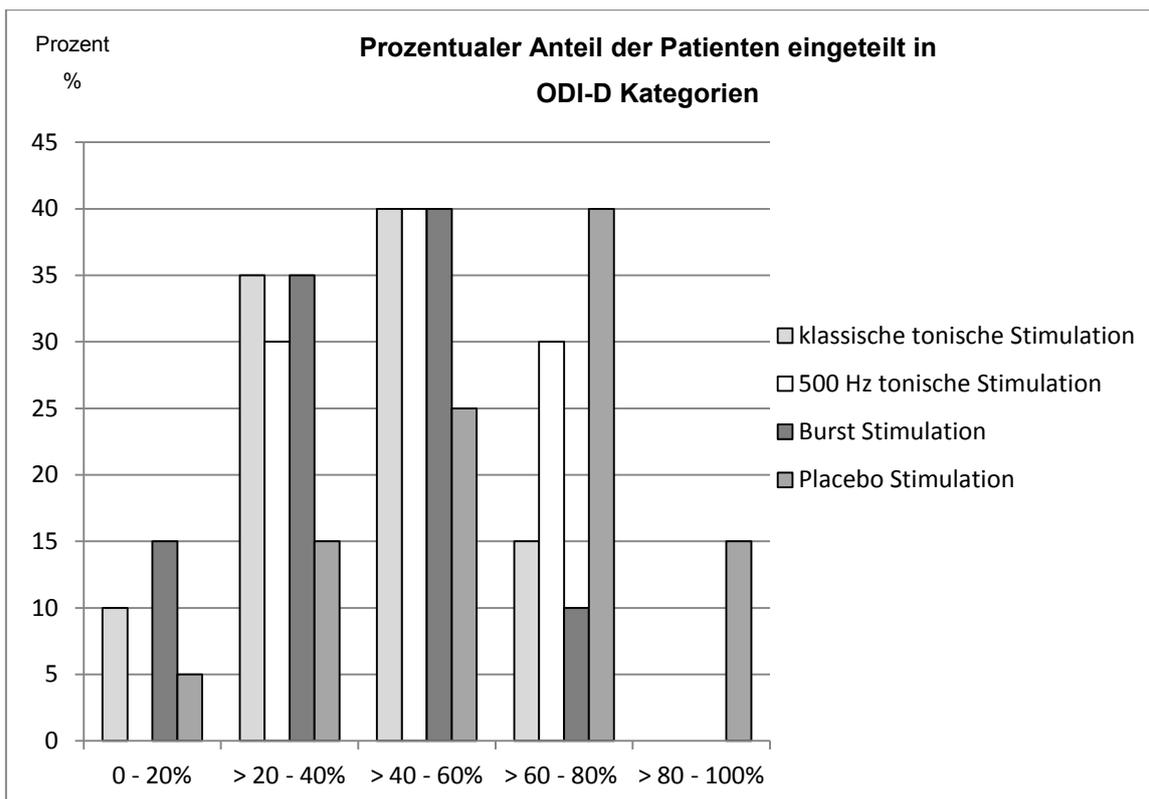
Zur Auswertung der Daten wurde weiterhin eine Einteilung der Patienten in ODI-D Kategorien vorgenommen. Hierbei stehen 0-20% für eine minimale Behinderung, >20-40% für eine mäßige Behinderung, >40-60% für eine starke Behinderung, >60-80% für invalidisierend und >80-100% für bettlägerig oder übertriebene Symptome. Die Ergebnisse der Auswertung werden in der Tabelle 2 sowie der Abbildung Abb. 11 dargestellt.

## Ergebnisse

ODI-D	klassische tonische Stimulation		500 Hz tonische Stimulation		<i>Burst</i> Stimulation		Placebo Stimulation	
	Anzahl N	Prozent %	Anzahl N	Prozent %	Anzahl N	Prozent %	Anzahl N	Prozent %
minimale Behinderung (0-20%)	2	10	0	0	3	15	1	5
mäßige Behinderung (21-40%)	7	35	6	30	7	35	3	15
starke Behinderung (41-60%)	8	40	8	40	8	40	5	25
invalidisierend (61-80%)	3	15	6	30	2	10	8	40
bettlägerig oder übertriebene Symptome (81-100%)	0	0	0	0	0	0	3	15

**Tabelle 2: Schmerz bezogene Behinderung gemessen mit dem Oswestry Disability Index – deutsche Version (ODI-D).** Der prozentuale Wert des ODI-D wurde durch Verdopplung des ODI-Wertes berechnet. Die Tabelle gibt einen Überblick über die Anzahl sowie den prozentualen Anteil der Patienten hinsichtlich der Schmerz bezogenen Behinderung unter der klassischen tonischen Stimulation, der 500 Hz tonischen Stimulation, der *Burst Stimulation* und der Placebo Stimulation. Es liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Kategorien der Behinderung für die verschiedenen Stimulationsdesigns vor (exakter Fisher Test,  $p = 0,1290$ ). (Schu et al., 2014)

Bei jeweils einwöchiger Stimulation der vier unterschiedlichen Stimulationsdesigns zeigte sich, dass unter der klassischen tonischen Stimulation 55% der Patienten eine schwere oder invalidisierende Behinderung aufwiesen. Betreffend diese beiden ODI-D Kategorien zeigte sich unter der *Burst Stimulation* der niedrigste prozentuale Anteil von 50% der Patienten sowie unter der 500 Hz tonischen Stimulation der höchste prozentuale Anteil von 70% der Patienten. Betrachtet man die drei ODI-D Kategorien von 41-100%, so ließen sich unter der klassischen tonischen Stimulation 55% der Patienten diesen Kategorien zuordnen. Der niedrigste prozentuale Anteil von 50% hinsichtlich dieser drei Kategorien wurde unter der *Burst Stimulation* beobachtet, während hingegen der höchste prozentuale Anteil von 80% unter der Placebo Stimulation beobachtet wurde. Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Kategorien der Behinderung für die verschiedenen Stimulationsdesigns liegen nicht vor (exakter Fisher Test,  $p = 0,1290$ ).



**Abb. 11: Prozentualer Anteil der Patienten eingeteilt in ODI-D Kategorien.** Es stehen 0-20% für eine minimale Behinderung, >20-40% für eine mäßige Behinderung, >40-60% für einen starke Behinderung, >60-80% für invalidisierend und >80-100% für bettlägerig oder übertriebene Symptome.

#### 4.4.2 Erleben der Schmerzsituation

Inwieweit Patienten dazu neigen, hinsichtlich einer Schmerzsituation übersteigerte negative Gedanken zu entwickeln, wurde mit dem PCS-D (Punktskizze von 0 bis 52) nach Durchlaufen der klassischen tonischen Stimulation als *Baseline* erfasst. Der Mittelwert lag bei 18,5 (SD ± 13,9). Bei 5 Patienten (20%) ergab sich eine klinisch relevante Punktezahl von 30 oder mehr.

#### 4.4.3 Gesteigerte Wachsamkeit und Bewusstsein für Schmerzen

Die gesteigerte Wachsamkeit und das Bewusstsein für Schmerzen wurden ebenfalls nach Durchlaufen der klassischen tonischen Stimulation als *Baseline* registriert. Der mithilfe des Fragebogens PVAQ-D (Punktskizze von 0 bis 80) erfasste Mittelwert lag bei 35,4 (SD ± 12,2).

## 4.5 Einstellungsparameter

Für die vier verschiedenen Stimulationsdesigns wurden die elektronischen Einstellungen wie folgt vorgenommen (Mittelwert  $\pm$  SD):

- Klassische tonische Stimulation:  
Bei diesem Stimulationsdesign waren die Frequenz, die Pulsdauer und die Amplitude variabel: Frequenz  $47 \pm 16,3$  Hz, Pulsdauer  $381,2 \pm 116,4$   $\mu$ s, Amplitude  $6,1 \pm 3,7$  mA;
- 500 Hz tonische Stimulation:  
Hier wurden alle Patienten mit der gleichen Frequenz stimuliert. Die Pulsdauer und die Amplitude waren variabel: Frequenz 500 Hz, Pulsdauer  $370,8 \pm 135,4$   $\mu$ s, Amplitude  $5,5 \pm 3,6$  mA;
- Burst Stimulation:  
Alle Patienten erhielten die gleiche Frequenz und die gleiche Pulsdauer. Die Amplitude war variabel: Frequenz 500 Hz, Pulsdauer 1 ms, Amplitude  $3,4 \pm 1,7$  mA;
- Placebo Stimulation:  
Die Patienten wurden nicht stimuliert.

## 5 Diskussion

### 5.1 Thema und Ziel der Arbeit

Seit vier Jahrzehnten bietet die *Spinal Cord Stimulation* (SCS; rückenmarksnahe Stimulation) eine wertvolle, effektive therapeutische Alternative, um neuropathische chronische Schmerzzustände, die mit konventionellen Methoden schwer zu behandeln sind, zu lindern (Kumar et al., 2007; Kumar et al., 2008; North et al., 2005a; Taylor et al., 2006). SCS war eine klinische Umsetzung der gängigen *Gate-Control* Theorie zur Unterdrückung von segmentalem Schmerz (Melzack et Wall, 1965) und beinhaltet die elektrische Stimulation von Fasern mit großem Durchmesser, was wiederum nozizeptive Antworten der Spinalneuronen unterdrückt. Auf dem Boden der *Gate-Control* Theorie stimulierten Shealy et al. die dorsalen Säulen des Rückenmarks, welche große afferente Fasern enthalten, zum ersten Mal an einem medikamentös nicht mehr behandelbaren Patienten (Shealy et al., 1967b). Sie beobachteten dann physiologische wie auch verhaltensbiologische Veränderungen für analgetische Wirkungen (Shealy et al., 1967a) nach Implantation des rückenmarksnahen Stimulators. Seit dieser Zeit haben sowohl die intensive wissenschaftliche Auseinandersetzung mit dieser seinerzeit neuen Therapieoption wie auch die immer weiter fortschreitende technische Optimierung der Hardware eine sich konsequent verbesserte Entwicklung auf dem Gebiet der Neuromodulation ermöglicht.

Heutzutage wird die rückenmarksnahe Stimulation nur noch unter Verwendung eines implantierten Impulsgenerators – teils aufladbar und teils nicht wieder aufladbar – angewendet, der tonische Impulse mit unterschiedlicher Frequenz, Impulsbreite und Intensität erzeugt, um eine optimale Schmerzlinderung zu erreichen. In der Vergangenheit musste die SCS obligat Parästhesien in der stimulierten Region generieren, um eine Schmerzunterdrückung zu erreichen (Barolat et al., 1993). Aufgrund dieser, für den Patienten immer spürbaren Parästhesie, ist es bis heute nicht möglich gewesen, obgleich die Technik routinemäßig seit über 40 Jahren verwendet wird, eine randomisierte, doppelt verblindete, Placebo kontrollierte wissenschaftliche Studie durchzuführen, welche die Wirksamkeit von SCS zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen in Bezug auf das *Failed Back Surgery Syndrome* auswertet. Es ist jedoch gezeigt worden (De Ridder et al., 2010), dass Salven von Impulsen (5 *Spikes* mit 500 Hz, 40 mal pro Sekunde) die an die Hinterhornzellen des Rückenmarks abgegeben werden, nicht nur neuropathische Schmerzen mindestens genauso gut und möglicherweise besser als tonischen Impulse unterdrückten, sondern auch ohne Auftreten der obligatorisch notwendigen Parästhesien möglich sind.

Dieser wegweisende neue Therapiemodus ermöglichte uns erstmalig, die Wirksamkeit von rückenmarksnaher *Subsensory Burst Stimulation* zur Behandlung des *Failed Back Surgery*

Syndroms in Form einer prospektiven, randomisierten, doppelt verblindeten, Placebo kontrollierten Studie zu untersuchen. Dazu wählten wir hinsichtlich der tonischen Stimulation mit 500 Hz und der *Burst Stimulation* für jeden Patienten individuell eine Amplitude unterhalb des Schwellenwertes für Parästhesien.

## 5.2 Patienten und Methodik

### 5.2.1 Patientenkollektiv

Das Gesamtkollektiv der vorliegenden Arbeit umfasst 20 Patienten, für die eine Zulassung der Ethikkommission vorlag. Vergleichbare Studien wurden mit einem geringeren Gesamtkollektiv durchgeführt (De Ridder et al., 2010; De Ridder et al., 2013). In einer weiteren vergleichbaren Studie (de Vos et al., 2014) umfasst das Patientenkollektiv 48 Patienten. Jedoch unterteilt sich dieses Kollektiv in Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie, Patienten mit FBSS sowie Patienten mit FBSS, die über die Zeit nur noch schlecht auf die Therapie mit SCS ansprachen (*poor responders*, PR). Die Kollektivgröße der mit FBSS diagnostizierten Patienten betrug 24 und ist somit ebenfalls mit unserer Studie vergleichbar.

Die Geschlechterverteilung ist mit 35% männlichen und 65% weiblichen Patienten nicht ausgewogen. Ein geschlechtsspezifischer Einfluss auf die Ergebnisse kann daher von uns nicht ausgeschlossen werden. Jedoch scheint in Bezug auf SCS das Ergebnis nicht signifikant durch das Geschlecht beeinflusst zu werden (Kumar et al., 2006; Kumar et Wilson, 2007).

### 5.2.2 Studiendesign

Es handelt sich um ein prospektives, randomisiertes, doppelt verblindetes, Placebo kontrolliertes Studiendesign. Allen an der Studie teilnehmenden Patienten wurde 1 bis 1,5 Jahre zuvor ein elektrischer Impulsgenerator implantiert und sie erhielten die klassische tonische Stimulation mit einer Frequenz von 40 – 50 Hz. Bevor die Patienten randomisiert einer von sechs Behandlungsgruppen zugeteilt wurden, wurden unter der klassischen tonischen Stimulation Daten als *Baseline* erhoben. Jede der sechs Behandlungsgruppen hatte eine andere Abfolge der drei Stimulationsdesigns *Burst Stimulation*, 500 Hz tonische Stimulation und Placebo Stimulation. Für die tonische Stimulation wurde als Frequenz 500 Hz ausgewählt, um im Falle eines positiven Effektes des *Burst* Stimulationsdesigns diesen Effekt den Salven von Impulsen und nicht der Frequenz von 500 Hz zuzuschreiben.

Der behandelnde Arzt, der Patient sowie die zur Datenerfassung beauftragte Person waren nach dem Zeitpunkt der Randomisierung für die Dauer der Studie „blind“, d. h. sie kannten nicht die Abfolge der Stimulationsdesigns. Dies war erstens möglich, da unter der *Burst*

*Stimulation* eine Schmerzlinderung ohne Parästhesien gegeben ist (De Ridder et al., 2010), und unter der Placebo Stimulation (keine Stimulation) per se keine Parästhesien auftreten. Weiterhin wurde von uns bei der tonischen Stimulation mit 500 Hz und der *Burst Stimulation* eine Amplitude unterhalb des für den jeweiligen Patienten individuellen Schwellenwertes für Parästhesien gewählt. Zweitens durfte der Patient, um zu verhindern, dass er das jeweilige Stimulationsdesign erkannte, das Handgerät nicht mit nach Hause nehmen. Zudem sollte er seinen implantierten Impulsgenerator täglich aufladen. Um die Verblindung sowohl des behandelnden Arztes als auch der zur Datenerfassung beauftragten Person zu gewährleisten, wurden für die Kontrolltermine unterschiedliche Zeitfenster gewählt.

Als eine Einschränkung des gewählten Studiendesigns ist die jeweils einwöchige Dauer für die einzelnen Stimulationsdesigns *Burst Stimulation*, tonische Stimulation mit 500 Hz und Placebo Stimulation zu sehen. Nach Ablauf der jeweils einwöchigen Stimulation fanden die Kontrolltermine mit Datenerhebung statt. Aufgrund dieser relativ kurzen zeitlichen Abfolge können von uns *Carry-Over* Effekte nicht ausgeschlossen werden. In weiterführenden Studien wären längere zeitliche Behandlungsabfolgen sowie *Wash-Out* Perioden zwischen unterschiedlichen Stimulationsdesigns ein wichtiger Aspekt, um eine bessere Anwendung der Ergebnisse auf die SCS zu ermöglichen und *Carry-Over* Effekte zu vermeiden.

Bei der von De Ridder et al. 2010 (De Ridder et al., 2010) durchgeführten Studie erhielten die Patienten alle für knapp einen Monat das *Burst* Stimulationsdesign. Für dieses hatten sich alle entschieden, nachdem sie in jeweils 4 Sitzungen die klassische tonische Stimulation mit 40 – 50 Hz und die *Burst Stimulation* in randomisierter, für sie in verblindeter Form erhalten hatten. Allerdings besitzt diese Studie kein doppelt verblindetes, Placebo kontrolliertes Studiendesign. Bei der weiteren Studie von De Ridder et al. (De Ridder et al., 2013), welche dieses Studiendesign aufweist, beträgt die jeweilige Stimulationsdauer ebenfalls, wie bei unserer Studie, eine Woche. Bei de Vos et al. (de Vos et al., 2014) beträgt der Stimulationszeitraum für die *Burst Stimulation* zwei Wochen. Die Patienten waren aber bezüglich des Stimulationsdesigns nicht verblindet.

### **5.2.3 Datenerhebung**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive Datenerhebung.

Jeder Patient, der zur Studie registriert wurde, erhielt in chronologischer Reihenfolge für die Dauer der Studie eine Patientennummer (BS001 – BS020).

Nach Durchlaufen der klassischen tonischen Stimulation wurden die Patienten zufällig einer von sechs Studiengruppen zugeteilt, wobei jede Studiengruppe eine andere Abfolge der drei Stimulationsdesigns 500 Hz tonische Stimulation, *Burst Stimulation* und Placebo Stimulation (siehe Kapitel 3.4 Studiendesign) beinhaltete, die von jedem Patienten in jeweils einwöchigen Intervallen durchlaufen wurden.

## Diskussion

Die Grunddatenerfassung, welche als *Baseline* der Studie diente, fand bei jedem Patienten statt, nachdem dieser die klassische tonische Stimulation unter 40 – 50 Hz erhalten hatte. Die hierbei erfassten Daten stellen aus folgenden Gründen eine gute realistische Basis für die Studie dar:

1. Jeder der Patienten verfügte über einen bereits vor 1 bis 1,5 Jahren vor Studienbeginn implantierten Impulsgenerator (*EON mini<sup>TM</sup>*) der Firma *St. Jude Medical* und wurde seit dieser Zeit erfolgreich klassisch tonisch mit einer Frequenz von 40 – 50 Hz stimuliert.
2. Eine Woche vor Erhebung der *Baseline* wurden die Stimulationsparameter unter der klassischen tonischen Stimulation optimiert, und der jeweilige Patient erhielt weiterhin dieses Stimulationsdesign.

Die Patienten unterlagen also während eines langen Zeitraums diesem Stimulationsdesign, bevor die Grunddatenerfassung als *Baseline* durchgeführt wurde. Somit fand diese Datenerhebung unter realen Lebensbedingungen statt. Eine Beeinflussung der Ergebnisse durch fehlende *Wash-Out* Perioden – und dadurch gegebenenfalls möglichen *Carry-Over* Effekten – ist hier also nicht gegeben.

Dagegen wäre eine Beeinflussung der Datenerhebung unter den weiteren drei Stimulationsdesigns (500 Hz tonische Stimulation, *Burst Stimulation* und Placebo Stimulation) bei den ein-, zwei-, und dreiwöchigen Kontrollterminen nach der Randomisierung möglich. Die Patienten unterlagen nur jeweils für einen kurzen Zeitraum von einer Woche diesen Stimulationsdesigns. Weiterhin fanden keine *Wash-Out* Perioden zwischen den unterschiedlichen Stimulationsdesigns statt. Lebensnahe realistische Lebensumstände, wie bei Erhebung der *Baseline*, waren hier somit nicht gegeben.

In weiterführenden Studien sollte, wenn möglich, auf eine Durchführung unter lebensnahen Bedingungen geachtet werden.

In allen drei vergleichbaren Studien (De Ridder et al., 2010; De Ridder et al., 2013; de Vos et al., 2014) erhielten die Patienten nicht so lange die klassische tonische Stimulation wie bei uns. Bei diesen Studien wurden präoperativ erhobene Daten als *Baseline* herangezogen.

Bei der ersten zu *Burst Stimulation* veröffentlichten Studie von De Ridder et al. (De Ridder et al., 2010) wurden die Daten bezüglich der klassischen tonischen Stimulation und der *Burst Stimulation* jeweils nach zwei Sitzungen mit einstündigen Stimulationsdauern erhoben, was ebenfalls keinen lebensnahen Umständen entsprach. Jedoch wurden zur Langzeitbewertung der *Burst Stimulation* nochmal nach einer Dauer von mindestens einem Jahr, und damit einem realistischen Zeitraum, die entsprechenden Daten erfasst. In ihrer weiteren durchgeführten doppelt verblindeten, Placebo kontrollierten Studie (De Ridder et al., 2013)

wurden die Patienten ebenfalls, wie bei unserer Studie, entsprechend dem wöchentlichen Turnus der Stimulationsdesigns befragt. Bei de Vos et al. (de Vos et al., 2014) durchliefen die Patienten sechs Monate die klassische tonische Stimulation, bevor sie nicht verblindet das *Burst* Stimulationsdesign für zwei Wochen erhielten.

### 5.2.4 Angewendete Fragebögen und Skalen

Die **visuelle Analogskala (VAS)**, welche damals zunächst im Bereich der Psychologie eingesetzt worden ist (Freyd, 1923; Aitken, 1969), ist heute in der Medizin ein etabliertes, sensitives, valides und zuverlässiges Verfahren, um das subjektive Schmerzempfinden eines Patienten zu bemessen (Huskisson, 1974; Huskisson 1983; Revill et al., 1976; Price et al., 1983).

In der Regel wird die VAS als eine zehn Zentimeter lange kontinuierliche Linie dargestellt, deren Enden mit den beiden möglichen Extremen der zu bemessenden Empfindung beschriftet sind (Huskisson, 1974; Huskisson 1983; Hayes et Patterson, 1921; Freyd, 1923; Aitken, 1969). Bei unserer Studie zur Beurteilung der Schmerzintensität waren die möglichen Extreme als „keine Schmerzen“ auf der linken Seite und „schlimmste vorstellbare Schmerzen“ auf der rechten Seite gegeben. Der Patient markierte auf der Linie diejenige Stelle, die seiner Schmerzintensität entsprach. Zur Auswertung wurde von uns eine Skala von null bis zehn zugrunde gelegt.

Der Fragebogen **Short-Form McGill Pain Questionnaire (SFMPQ)** (Melzack, 1987), der als Kurzform des *McGill Pain Questionnaire* (Melzack, 1975) entwickelt wurde, dient zur Erfassung der Schmerzqualität sowie der Schmerzintensität mithilfe einer integrierten VAS. In unserer Studie kam eine deutsche Version des SFMPQ (SFMPQ-D) zum Einsatz, welche auf der validierten Übersetzung der englischen Version des MPQ für die Schweiz (Radvila et al., 1987) basiert.

Der **Oswestry Disability Index** wurde erstmals 1980 von Fairbank et al. vorgestellt (Fairbank et al., 1980). Bei dieser Studie kam die anerkannte und valide deutsche Version des *Oswestry Disability Index* (Mannion et al., 2006) zur Anwendung, welche entsprechend der von dem *American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) Outcomes Committee* veröffentlichten Richtlinien entwickelt wurde (Beaton et al., 2000; Guillemin et al., 1993). Die psychometrischen Charakteristiken werden genauso gut, wenn nicht besser, als bei der englischen Version wiedergegeben (Mannion et al., 2006). Dieser Fragebogen wurde in einer Klinik mit vielen an chronischen Rückenschmerzen leidenden Patienten entwickelt (Roland et Fairbank, 2000) und wird zur Anwendung bei Patienten mit Rückenschmerzen empfohlen (Mannion et al., 2006).

Die **Pain Catastrophizing Scale (PCS)**, ein klinisch etablierter Fragebogen zur Selbstbeurteilung, wurde 1995 von Sullivan, Bishop und Pivik entwickelt (Sullivan et al.,

1995) und 2008 in deutscher Sprache herausgegeben (Meyer et al., 2008). Als kulturelle Adaptation ist die PCS-D zuverlässig und valide (Meyer et al., 2008). Sie wird eingesetzt, um zu beurteilen, inwieweit Menschen dazu neigen, hinsichtlich einer Schmerzsituation übersteigerte negative Gedanken zu entwickeln (Sullivan et al., 1995).

Mit dem ***Pain Vigilance and Awareness Questionnaire*** (PVAQ) (McCracken, 1997) beurteilen Patienten ihre gesteigerte Wachsamkeit und das Bewusstsein für Schmerzen, welche mit Schmerzangst und wahrgenommenem Schweregrad des Schmerzes assoziiert sind (Roelofs et al., 2003). McCracken (McCracken, 1997) konnte bei der Auswertung der psychometrischen Eigenschaften an 80 Patienten mit chronischen Schmerzen im unteren Rücken zeigen, dass eine gute interne Konsistenz und eine adäquate *Test-Retest* Zuverlässigkeit vorliegen.

### 5.3 Ergebnisse

Ziel der Arbeit war es, die Wirksamkeit von rückenmarksnaher *Subsensory Burst Stimulation* zur neuromodulativen Behandlung von FBSS Patienten zu zeigen. Dies geschah in Form einer prospektiven, randomisierten, doppelt verblindeten, Placebo kontrollierten Studie mit einem Gesamtkollektiv von 20 Patienten. Für diese lag das Ethikvotum (Studiennummer: 3856) der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf vor. Alle Patienten waren mit FBSS diagnostiziert und verfügten über ein 1 bis 1,5 Jahre zuvor implantiertes SCS System der Firma *St. Jude Medical*. Die bisher zu *Burst Spinal Cord Stimulation* veröffentlichten anderen Studien (De Ridder et al., 2010; De Ridder et al., 2013; de Vos et al., 2014) umfassten mit 12, 15 und 24 (mit FBSS diagnostizierte) Patienten jeweils ein vergleichbar großes Gesamtkollektiv.

Die Geschlechterverteilung ist bei unserer Studie mit 35% männlichen und 65% weiblichen Patienten nicht ausgewogen. Ein geschlechtsspezifischer Einfluss auf die Ergebnisse kann daher von uns nicht ausgeschlossen werden. Jedoch scheint in Bezug auf SCS das Ergebnis nicht signifikant durch das Geschlecht beeinflusst zu werden (Kumar et al., 2006; Kumar et Wilson, 2007). Weiterhin ist aufgrund der in dieser Arbeit vorliegenden Kollektivgröße von 20 Patienten die nicht ausgewogene Geschlechtsverteilung nicht relevant. Ebenso weisen die von De Ridder et al. zu *Burst SCS* veröffentlichten Studien mit 67% männlichen und 33% weiblichen Patienten (De Ridder et al., 2010) sowie mit 27% männlichen und 73% weiblichen Patienten (De Ridder et al., 2013) keine ausgewogene Geschlechtsverteilung auf. Die Studiengruppe FBSS bei de Vos et al. (de Vos et al., 2014) dagegen zeigt mit genau 50% männlichen und 50% weiblichen Patienten ein ausgeglichenes Geschlechtsverhältnis.

Der Altersmittelwert von 58,6 Jahren bei unserer durchgeführten Studie ist vergleichbar mit den oben genannten Kollektiven.

Somit ist ein Vergleich unserer Studie mit den bisher zu *Burst* SCS veröffentlichten Studien möglich.

### 5.3.1 Schmerzintensität, Schmerzqualität und Lebensqualität

Die Auswertung der Daten ergab den niedrigsten mittleren VAS Wert  $\pm$  SD in Höhe von  $4,7 \pm 2,5$  unter der *Burst Stimulation*. Die mittlere Schmerzintensität war im Vergleich zu den anderen Stimulationsdesigns (500 Hz tonische Stimulation  $7,1 \pm 1,9$ , Placebo Stimulation  $8,3 \pm 1,1$ ) unter der *Burst Stimulation* signifikant niedriger (Tukey's Test,  $p < 0,05$ ). Die 500 Hz tonische Stimulation war in Bezug auf eine Schmerzlinderung der Placebo Stimulation nicht überlegen (Tukey's Test,  $p > 0,05$ ).

Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich bezüglich der Schmerzqualität, die von den Patienten anhand des Fragebogens SFMPQ-D beurteilt wurde. Der niedrigste mittlere Wert  $\pm$  SD in Höhe von  $19,5 \pm 10,5$  ergab sich unter der *Burst Stimulation*. Die mittlere Schmerzqualität war im Vergleich zu den anderen Stimulationsdesigns (500 Hz tonische Stimulation  $28,6 \pm 10,2$ , Placebo Stimulation  $33,5 \pm 11,8$ ) unter der *Burst Stimulation* signifikant niedriger (Tukey's Test,  $p < 0,05$ ). Die 500 Hz tonische Stimulation war hinsichtlich einer Verbesserung der Schmerzqualität der Placebo Stimulation nicht überlegen (Tukey's Test,  $p > 0,05$ ).

Die Schmerz bezogene Beeinträchtigung des Patienten im Alltag wurde anhand des Fragebogens ODI-D erfasst und war mit einem Mittelwert  $\pm$  SD in Höhe von  $19,2 \pm 8,0$  unter der *Burst Stimulation* im Vergleich zu den anderen Stimulationsdesigns (500 Hz tonische Stimulation  $24,6 \pm 7,3$ , Placebo Stimulation  $29,5 \pm 10,3$ ) am geringsten bzw. die Lebensqualität damit am höchsten. Auch bei der Einteilung der Patienten in ODI-D Kategorien (siehe Tabelle 2 und Abbildung Abb. 11) zeigte sich, dass die Patienten unter der *Burst Stimulation* am geringsten bei ihrer Bewältigung des Alltags beeinträchtigt sind. Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Kategorien der Behinderung für die verschiedenen Stimulationsdesigns lagen jedoch nicht vor (exakter Fisher Test,  $p = 0,1290$ ). Gemäß De Ridder scheinen (De Ridder et al., 2010) Salven von Impulsen (*Burst Stimulation*: 5 *Spikes* mit 500 Hz, 40 mal pro Sekunde), die an die Hinterhornzellen des Rückenmarks abgegeben werden, neuropathische Schmerzen mindestens genauso gut und möglicherweise besser als tonische Impulse zu unterdrücken. Dies könnte daran liegen, dass die *Burst Stimulation* signifikant mehr Energie pro Sekunde abgibt als tonische Stimulation und/oder weniger zeitliche Integration erforderlich ist, um die Erregungsschwelle eines Neurons zu erreichen (De Ridder et al., 2010). Als ein Ergebnis der geringeren zeitlichen Integration lässt sich festhalten, dass *Burst Stimulation* daher Neuronen aktivieren

## Diskussion

könnte, welche durch tonische Impulse nicht beeinflusst werden (De Ridder et al., 2010; Møller, 2006). Dieses Konzept könnte zu der Tatsache in Beziehung stehen, dass bei der Aktivierung der Großhirnrinde *Burst* Feuern leistungsstärker ist als tonisches Feuern, (Lisman, 1997; Sherman, 2001a,b; Swadlow et Gusev, 2001).

In einer weiteren randomisierten, doppelt verblindeten, Placebo kontrollierten, von De Ridder et al. (De Ridder et al., 2013) durchgeführten Studie, wurden die Stimulationsdesigns *Burst Stimulation*, klassische tonische Stimulation und Placebo Stimulation in einwöchigen Intervallen bei einem Patientenkollektiv von 15 Personen verglichen. Dabei zeigte sich, dass hinsichtlich aller angewendeten Schmerzmaßstäbe (PVAQ: „*Attention to pain*“, „*Attention to changes in pain*“; VAS: „*Pain now*“, „*Least pain (last 7 days)*“; „*Worst pain (last 7 days)*“) die *Burst Stimulation* im Vergleich zur Placebo Stimulation signifikant bessere Ergebnisse lieferte. Weiterhin war die klassische tonische Stimulation der Placebo Stimulation in einigen angewendeten Schmerzmaßstäben überlegen. Die größten Unterschiede bei der Studie von De Ridder et al. (De Ridder et al., 2013) zeigten sich in den Punktwerten des Fragebogens PVAQ. Unter der *Burst Stimulation* wurden die Werte hinsichtlich der Beachtung des Schmerzes sowie von Veränderungen des Schmerzes verbessert, während dagegen unter der klassischen tonischen Stimulation und der Placebo Stimulation sich diese Werte verschlechterten. Somit könnte gemäß De Ridder et al. (De Ridder et al., 2013) die Hauptwirkung der *Burst Stimulation* auf einem die Aufmerksamkeit modulierenden Effekt beruhen.

Die Studie von de Vos et al. (de Vos et al., 2014) wertete *Burst* SCS bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie (PDN), mit FBSS sowie mit FBSS diagnostizierte Patienten, die im Laufe der Zeit nicht mehr auf die klassische tonische Stimulation ansprachen (*poor Responder*, PR), aus. Nach sechs Monaten klassischer tonischer Stimulation erhielten alle Patientengruppen für zwei Wochen das *Burst* Stimulationsdesign. Die Patienten waren jedoch hinsichtlich der *Burst* SCS nicht verblindet. Im Durchschnitt zeigte sich bei den Patientengruppen PDN und FBSS durch die *Burst Stimulation* im Vergleich zur präoperativen Ausgangssituation und zur klassischen tonischen Stimulation eine statistisch signifikante Schmerzreduktion. Bei der Gruppe PR konnten nur drei Patienten (25%) signifikant von der *Burst Stimulation* im Vergleich zur klassischen tonischen Stimulation profitieren. Dass bei knapp der Hälfte der Patienten mit FBSS ihre Schmerzen in den Füßen nicht durch die *Burst Stimulation* gelindert werden konnten, was bei den PDN Patienten der Fall war, lag wohl an der Position der Plattenelektrode. Diese wurde Patienten mit FBSS mit dem Ziel der Schmerzreduzierung primär im Rücken und in den Beinen eingesetzt (de Vos et al., 2014).

Die Ergebnisse unserer Studie bestätigen die Ergebnisse der oben genannten Studien von De Ridder et al. und de Vos et al. (De Ridder et al., 2010; De Ridder et al., 2013; de Vos et

al., 2014). Unter der *Burst Stimulation* – scheint gemäß unserer Ergebnisse – für mit FBSS diagnostizierte Patienten der beste Effekt auf eine alle Facetten betreffende Schmerzlinderung und Patientenzufriedenheit gegeben zu sein. Weiterhin zeigte sich, dass sowohl hinsichtlich der Schmerzlinderung als auch hinsichtlich der Schmerzqualität die tonische Stimulation mit einer Frequenz von 500 Hz der Placebo Stimulation nicht überlegen war, was uns zu der Annahme führte, dass jegliche Verbesserung der diesbezüglichen Werte auf einem Placebo Effekt beruhen könnte.

Bei unserer Studie lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Kategorien der Behinderung, gemessen mit dem Fragebogen ODI-D, für die verschiedenen Stimulationsdesigns vor. Dies könnte darin begründet sein, dass der Fragebogen ODI-D ein wohl zu wenig sensitives Messinstrument ist, um Veränderungen des Schmerzes innerhalb einer kurzen Periode von einer Woche zu messen. Sowohl bezüglich der Schmerzlinderung als auch bezüglich der Schmerzqualität konnten nämlich signifikante Unterschiede gemessen werden.

### **5.3.2 Parästhesien**

Unter der klassischen rückenmarksnahen tonischen Stimulation im Niederfrequenzbereich wird ein kribbelndes Gefühl, genannt Parästhesie, hervorgerufen. Um unter der Behandlung mit SCS eine gute Schmerzlinderung zu erreichen, ist es gemeinhin akzeptiert, dass das Areal, an welchem Parästhesien vom Patienten wahrgenommen werden, das Schmerzareal des Patienten überlagert (North et al., 1991; Cameron, 2004). Dabei stellte es unter SCS immer eine Herausforderung dar, das Areal bzgl. der Parästhesien so zu wählen, dass es für den Patienten möglichst ertragbar war. Denn sowohl Positionsänderungen des Patienten wie auch unterschiedliche Liquormengen auf verschiedenen Wirbelkörperetagen führen zu Bewegungen des Rückenmarks in unterschiedlicher Ausprägung (He et al., 1994; Holsheimer et al., 1995; Cameron et Alo, 1998; Olin et al., 1998). Bei einem Bewegungswechsel des Patienten verändert sich der Abstand der stimulierenden Elektroden zu den Nervenfasern der Hintersäule, was oftmals eine unangenehme Über- oder Unterstimulation zur Folge hat. Im Allgemeinen erreichen Patienten, welche fähig sind, die Stimulationseinstellungen entsprechend selbst zu steuern, eine gute Überlagerung des Schmerzareals mit Parästhesien und haben einen entsprechend guten Komfort. Jedoch würden unserer Meinung nach die meisten Patienten es bevorzugen, wenn durch ihre Behandlung keinerlei unangenehme Gefühle hervorgerufen werden würden. Weiterhin war es aufgrund der erforderlichen und auftretenden Parästhesien während der Behandlung mit SCS nicht möglich, eine Placebo kontrollierte klinische Studie durchzuführen.

Heutzutage sind zwei Möglichkeiten einer neuromodulativen Behandlung frei von Parästhesien bekannt:

## Diskussion

Eine Möglichkeit stellt die hochfrequente tonische SCS (HFSCS) dar, wobei die Amplitude unterhalb der Gefühlsschwelle für Parästhesien eingestellt wird. In einer europäischen Multicenterstudie (Van Buyten et al., 2013) konnte gezeigt werden, dass es unter der HFSCS (bis zu 10 kHz) bei mehr als 70% der Patienten mit chronischen Schmerzen im unteren Rücken zu einer signifikanten Schmerzlinderung kam, ohne dass Parästhesien hervorgerufen wurden.

Eine randomisierte, doppelt verblindete, Placebo kontrollierte Studie, welche 5 kHz HFSCS mit der Placebo Stimulation verglich, ergab gleichwertige Ergebnisse für die „*Patients Global Impression of Change*“, den auf der visuellen Analogskala angegebenen Wert und den EQ-5D Index (Perruchoud et al., 2013). Allerdings könnte es möglich gewesen sein, dass die Behandlungsabfolge und nicht die Art und Weise der Stimulation das Ergebnis bestimmte (Perruchoud et al., 2013).

Die zweite Möglichkeit einer Parästhesie freien Behandlung ist die von De Ridder et al. vorgestellte *Burst Stimulation* (De Ridder et al., 2010). Dabei handelt es sich um hochfrequente Salven von Impulsen (5 *Spikes* mit 500 Hz, 40 mal pro Sekunde). Gemäß oben genannter Studie könnten aufgrund der hochfrequenten Impulse selektiv A $\beta$ -Fasern und nicht A $\delta$ -Fasern oder C-Fasern aktiviert werden.

Dabei würde die Schmerzunterdrückung entsprechend der *Gate Control Theory* stattfinden (De Ridder et al., 2010; Koga et al., 2005; Sundar et Gonzalez-Cueto, 2006). Da A $\beta$ -Fasern mit der Erzeugung von Parästhesien in Verbindung gebracht werden (Ochoa et Torebjörk, 1980), könnte das Nichtvorhandensein von Parästhesien daran liegen, dass unter der *Burst Stimulation* niedrigere Amplituden als bei der tonischen Stimulation zum Einsatz kommen, die zu einer unterschwelligen Stimulation der A $\beta$ -Fasern führen (De Ridder et al., 2010). Somit käme es bereits vor Erreichen der klinischen Schwelle für Parästhesien zu einer Schmerzunterdrückung (De Ridder et al., 2010).

Dank der unter der *Burst Stimulation* wohl vorhandenen Schmerzunterdrückung ohne das Hervorrufen von Parästhesien war es für uns möglich, die Wirksamkeit dieses Stimulationsdesigns für die Behandlung des FBSS in einer Placebo kontrollierten Studie zu untersuchen. Bezüglich SCS war aufgrund der obligatorisch bei der Behandlung auftretenden Parästhesien (Barolat et al., 1993) ein Placebo kontrolliertes Studiendesign bisher nicht möglich. Bei unserer Studie wurde sowohl bei der tonischen Stimulation mit 500 Hz als auch bei der *Burst Stimulation* jeweils die Amplitude unter dem für jeden einzelnen Patienten individuellen Schwellenwert für Parästhesien gewählt. Während bei De Ridder et al. (De Ridder et al., 2010) der Mittelwert der Amplitude unter der *Burst Stimulation* bei 0,6 mA (*Range* 0,05 – 1,6 mA) lag, betrug der Mittelwert  $\pm$  SD der Amplitude für dieses Stimulationsdesign bei uns hingegen  $3,4 \pm 1,7$  mA. Die bei uns vorhandene höhere Amplitude unter der *Burst Stimulation* rührt daher, dass jeder Patient individuell auf

Schmerzen sowie Schmerzunterdrückung reagiert. Unsere Ergebnisse scheinen auch zu bestätigen, dass eine niedrigere Amplitude unter der *Burst Stimulation* die Ursache für eine Schmerzunterdrückung ohne Parästhesien sein könnte. *Burst* Feuern führt wohl bei einer unterschwelligen Aktivierung der A $\beta$ -Fasern zu einer Schmerzunterdrückung.

Die Ergebnisse der Studie von de Vos et al. (de Vos et al., 2014) hingegen bestätigten sich bei uns nicht. De Vos et al. wählten bei der *Burst Stimulation* pauschal eine Amplitude von 90% des Schwellenwertes für Parästhesien. Mehrere Patienten berichteten von Parästhesien, wenn sie sich in Rückenlage befanden. Teilweise seien diese sehr unangenehm gewesen.

Bei unserer Studie hingegen berichtete keiner der 20 Patienten bei den wöchentlichen Kontrollterminen, dass Parästhesien aufgetreten seien. Im Gegensatz zu de Vos et al. wurde bei uns die Amplitude sowohl bei der 500 Hz tonischen Stimulation als auch bei der *Burst Stimulation* individuell auf den Patienten angepasst. Bei der Einstellung der Amplitude zum jeweils neu eingestellten Stimulationsdesign musste der Patient verschiedene Positionen (Rückenlage, Sitzen, gebeugt) einnehmen und auch laufen. Die Amplitude wurde dann so unterhalb des Schwellenwertes für Parästhesien eingestellt, dass der Patient in keiner erdenklichen Position Parästhesien verspürte. Dies war aufgrund unseres doppelt verblindeten, Placebo kontrollierten Studiendesigns auch erforderlich.

### 5.3.3 Bevorzugtes Stimulationsdesign

Die Patienten wurden am Ende der Studie hinsichtlich ihres bevorzugten Stimulationsdesigns befragt. Dabei entschieden sich 80% der Patienten für die *Burst Stimulation*, 10% für die klassische tonische Stimulation und 10% für die 500 Hz tonische Stimulation. Somit wurde die *Burst Stimulation* im Vergleich zu den anderen drei Stimulationsdesigns (klassische tonische Stimulation, 500 Hz tonische Stimulation, Placebo Stimulation) von signifikant mehr Patienten bevorzugt (exakter Fisher Test,  $p = 0,0004$ ). Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Befragung weiterhin hinsichtlich der Reihenfolge der Stimulationsdesigns nach Randomisierung verblindet.

Die Entscheidung von 80% der Patienten für das *Burst* Design steht im Einklang mit den bei dieser Studie erhaltenen Ergebnissen mithilfe der entsprechenden Fragebögen zur Selbstevaluation. Sowohl die mittlere Schmerzintensität als auch die mittlere Schmerzqualität waren unter der *Burst Stimulation* im Vergleich mit der tonischen Stimulation und der Placebo Stimulation signifikant niedriger und die Lebensqualität war erhöht.

Dass sich zwei der Patienten für die 500 Hz tonische Stimulation entschieden, könnte daran liegen, dass auch bei diesem Design die Amplitude unterhalb der Gefühlsschwelle für Parästhesien gewählt worden war und sich individuell für dieses Stimulationsdesign eine

## Diskussion

gute Schmerzunterdrückung zeigte (VAS Werte: 3 und 4). Allerdings könnten auch *Carry-Over* Effekte diese Entscheidung beeinflusst haben.

Ebenso entschieden sich zwei der Patienten für die klassische tonische Stimulation. Obwohl bei diesem Stimulationsdesign die Amplitude jeweils nicht unter der Gefühlsschwelle für Parästhesien gewählt worden war, schienen diese beiden Patienten dies nicht als belastend empfunden zu haben. Gegebenenfalls konnten sie ihre Stimulationseinstellungen sehr gut selbst handhaben. Weiterhin könnten auch ein Gewohnheitseffekt sowie das Festhalten an Altbewährtem eine Rolle gespielt haben. Aber auch *Carry-Over* Effekte sind nicht auszuschließen.

Inwiefern jeweils größere Zeitfenster bzgl. der einzelnen Stimulationsdesigns 500 Hz tonische Stimulation, *Burst Stimulation* und Placebo Stimulation mit zusätzlichen *Wash-Out* Perioden zu anderen Entscheidungen der Patienten geführt hätten, bleibt noch zu untersuchen.

Bei den beiden von De Ridder et al. (De Ridder et al., 2010; De Ridder et al., 2013) bisher zur *Burst Stimulation* durchgeführten Studien wurden ebenfalls die Patienten zu ihrem bevorzugten Stimulationsdesign befragt. In beiden Studien wurden bei jedem einzelnen Patienten zunächst die optimalen Stimulationsparameter mithilfe der klassischen tonischen Stimulation sowie der Überdeckung der Schmerzareale mit Parästhesien in einer ersten Sitzung bestimmt. Bei der ersten Studie (De Ridder et al., 2010) erfolgten dann an jeweils verschiedenen Tagen jeweils zwei Probeläufe von einer Stunde in den Stimulationsmodi der klassischen tonischen Stimulation und der *Burst Stimulation*. Die Patienten waren hinsichtlich der Reihenfolge der Stimulationsdesigns verblindet. Im Anschluss an die Probeläufe konnten die Patienten entscheiden, mit welchem der beiden Designs sie weiter stimuliert werden möchten. In der zweiten Studie (De Ridder et al., 2013) erhielten die Patienten nach der ersten Sitzung jeweils für den Zeitraum von einer Woche die klassische tonische Stimulation, die Placebo Stimulation und die *Burst Stimulation*. Die Patienten waren ebenfalls hinsichtlich der Reihenfolge der Stimulationsdesigns verblindet. In beiden Studien bevorzugten alle Patienten die *Burst Stimulation*.

Im Gegensatz zu unserer durchgeführten Studie erhielten die Patienten bei den oben genannten Studien nicht die 500 Hz tonische Stimulation. Auch wurden alle Patienten aufgrund der Anforderungen im belgischen Gesundheitswesen mit einem externen Generator und nicht mit einem implantierten *EON mini<sup>TM</sup>* Generator der Firma *St. Jude Medical* stimuliert.

Bei der Studie von de Vos et al. (de Vos et al., 2014) hingegen entschieden sich bei einem Gesamtkollektiv von 48 Patienten lediglich 26 (54%) für die *Burst Stimulation*. In der Gruppe der Patienten mit FBSS waren es sogar nur 50%. De Vos et al. führen das darauf zurück, dass ihre Patienten bereits sechs Monate lang klassisch tonisch stimuliert wurden, bevor sie

für zwei Wochen die *Burst Stimulation* erhielten. Dadurch seien sie wohl darauf konditioniert gewesen, dass eine Schmerzlinderung nur eintreten könne, wenn auch Parästhesien vorhanden wären. Auch hätte bei vielen Patienten nach Durchlaufen der klassischen tonischen Stimulation der Wunsch bestanden, auch unter der *Burst Stimulation* die Amplitude selbst verstellen zu können, was jedoch nicht möglich gewesen sei.

Diese Annahme können wir nicht bestätigen. Alle an unserer Studie teilnehmenden Patienten waren bereits schon 1 bis 1,5 Jahre vor Studienbeginn mit einem SCS System von *St. Jude Medical* implantiert worden und erhielten auch in dieser Zeitspanne die klassische tonische Stimulation. Nach einem so langen Stimulationszeitraum hätte bei unseren Patienten gemäß de Vos et al. ebenfalls eine Konditionierung in Bezug auf Parästhesien stattfinden müssen. Aber bei unserer Studie zeigte sich, wie bereits erwähnt worden ist, dass sich 80% unserer Patienten für die *Burst Stimulation* entschieden. Die Abweichung des Ergebnisses hinsichtlich der Präferenz des Stimulationsdesigns der Studie von de Vos et al. (de Vos et al., 2014) zu den beiden Studien von De Ridder et al. (De Ridder et al., 2010; De Ridder et al., 2013) und unserer Studie könnte daran liegen, dass bei de Vos et al. die Patienten bzgl. des Studiendesigns nicht verblindet waren. Ein weiterer Grund könnten die von den Patienten unter der *Burst Stimulation* verspürten Nebenwirkungen gewesen sein. Bei ersterer der beiden Studien von De Ridder et al. (De Ridder et al., 2010) liegt zwar auch kein doppelt verblindetes, Placebo kontrolliertes Studiendesign vor, jedoch waren die Patienten für die randomisierte Reihenfolge der vier Probestimulationen (zwei in der klassischen tonischen Stimulation und zwei in der *Burst Stimulation*) verblindet. Auch wurden unsere Patienten im Vorfeld der Studie eingehend aufgeklärt. Dies beinhaltete insbesondere eine Aufklärung darüber, dass eine Schmerzlinderung bzw. ein gutes Stimulationsergebnis (ebenso eine verbesserte Schmerzqualität und Lebensqualität) nicht unbedingt an ein Auftreten von Parästhesien während der Stimulation gekoppelt sei.

### **5.3.4 Sicherheit**

Während der Durchführung der Studie traten sowohl unter der klassischen tonischen Stimulation (40 – 50 Hz) nach Optimierung der Einstellungsparameter als auch unter der 500 Hz tonischen Stimulation, der *Burst Stimulation* und der Placebo Stimulation keinerlei Nebenwirkungen auf. Dies ist darauf zurückzuführen, dass allen an der Studie teilnehmenden Patienten bereits 1 bis 1,5 Jahre vor Studienbeginn ein SCS System der Firma *St. Jude Medical* implantiert worden ist und diese bereits seit dieser Zeit bis zum Beginn der Studie klassisch tonisch mit einer Frequenz von 40 – 50 Hz stimuliert worden sind. Nebenwirkungen treten in der Regel zum Zeitpunkt der Implantation, in einem kurzen zeitlichen Zusammenhang mit der Implantation oder innerhalb des ersten Jahres nach der

## Diskussion

Implantation ein. Somit wurden von uns auch bei der Durchführung der Studie keine Nebenwirkungen erwartet.

Auch bei De Ridder et al. (De Ridder et al., 2010; De Ridder et al., 2013) werden bei beiden Studien keinerlei Nebenwirkungen erwähnt. Im Gegensatz zu unserer Studie und zur Studie von de Vos et al. (de Vos et al., 2014) wurden jedoch die Patienten aufgrund der Anforderungen im belgischen Gesundheitswesen mit einem externen Generator und nicht mit einem implantierten Generator stimuliert.

Hingegen berichten de Vos et al. (de Vos et al., 2014) von unter der *Burst Stimulation* aufgetretenen Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Schwindelanfällen und dem Gefühl von schweren Beinen.

## 6 Schlussfolgerung

Anhand dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die rückenmarksnahe *Subsensory Burst Stimulation* ein effektives und sicheres therapeutisches Hilfsmittel zur Behandlung für mit dem *Failed Back Surgery Syndrome* (FBSS) diagnostizierte Patienten darstellt. Im Vergleich zu der 500 Hz tonischen Stimulation und der Placebo Stimulation führte die *Burst Stimulation* zu einer signifikanten Verbesserung der Schmerzintensität als auch der Schmerzqualität. Auch die Schmerz bezogene Beeinträchtigung des Patienten bei der Bewältigung des Alltags konnte unter der *Burst Stimulation* mehr als unter der 500 Hz tonischen Stimulation und der Placebo Stimulation reduziert werden. Am Ende der Studie entschieden sich signifikant mehr Patienten für die *Burst Stimulation* als ihr bevorzugtes Stimulationsdesign. Während der Durchführung der Studie traten unter allen genannten Stimulationsdesigns keinerlei Nebenwirkungen auf.

Die Untersuchung der Wirksamkeit von rückenmarksnahe *Subsensory Burst Stimulation* wurde von uns in Form einer prospektiven, zufallsbasierten, doppelt verblindeten und Placebo kontrollierten Studie durchgeführt.

Obwohl es sich bei der SCS um ein seit mehr als 40 Jahren klinisch etabliertes Verfahren handelt, war es während dieser ganzen Jahre nicht möglich, verblindete, Placebo kontrollierte Studien durchzuführen. Denn das Fühlen von Parästhesien stellte bisher eine notwendige Bedingung zur Erzielung einer guten Schmerzreduktion dar. Als erstes konnten De Ridder et al. in einer randomisierten, doppelt verblindeten, Placebo kontrollierten Studie zeigen, dass mit der Parästhesie freien *Burst Stimulation* hinsichtlich aller angewendeten Schmerzmaßstäbe signifikant bessere Ergebnisse im Vergleich zur Placebo Stimulation erzielt wurden. Somit lässt sich aus unserer Studie zusammen mit der Studie von De Ridder et al. ((De Ridder et al., 2013) folgern, dass randomisierte und Placebo kontrollierte Studien mit der rückenmarksnahen *Subsensory Burst Stimulation* bei mit FBSS diagnostizierten Patienten durchführbar sind, und dass für kurze Untersuchungszeiträume die *Burst Stimulation* der Placebo Stimulation überlegen ist.

Als weiterführenden wichtigen Schritt könnte eine Multicenter Studie durchgeführt werden, die die *Burst Stimulation* mit der klassischen tonischen Stimulation bei FBSS Patienten, welche bisher noch niemals SCS erhalten haben, vergleicht. Denkbar wären auch ähnliche Studien für andere neuropathische Schmerzsyndrome wie zum Beispiel das komplexe regionale Schmerzsyndrom der unteren oder oberen Extremität (CRPS) sowie der unspezifische, postoperativ auftretende Rückenschmerz (*low back pain*).

## 7 Literaturverzeichnis

- Agresti, A. A Survey of Exact Inference for Contingency Tables. *Statistical Science* **1992**;7(1):131–153.
- Aitken, R. C. B. Measurement of feelings using visual analogue scales. Proceedings of the Royal Society of Medicine **1969**;62(10):989-993.
- Albe-Fessard, D., Berkley, K. J., Kruger, L., Ralston, H. J. 3rd, Willis, W. D. Jr. Diencephalic mechanisms of pain sensation. *Brain Res* **1985**;356(3):217-296.
- American Academy of Pain Medicine. Management of chronic pain syndromes: issues and interventions. *Pain Med* **2005**;6(1):1-20.
- Andréll, P., Ekre, O., Eliasson, T. et al. Cost-effectiveness of spinal cord stimulation versus coronary artery bypass grafting in patients with severe angina pectoris - long-term results from the ESBY study. *Cardiology* **2003**;99:20-24.
- Attal, N., Cruccu, G., Baron, R., Haanpää, M., et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* **2010**;17(9):1113-e88.
- Attal, N., Cuccu, G., Haanpää, M., Hansson, P., Jensen, T. S. et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* **2006**;13:1153-1169.
- Avivi-Arber, L., Martin, R., Lee, J. C., Sessle, B. J. Face sensorimotor cortex and its neuroplasticity related to orofacial sensorimotor functions. *Arch Oral Biol* **2011**;56:1440–1465.
- Baker, D., Pysent, P. B., Fairbank, J. C. The Oswestry Disability Index revisited. In: Roland, M., Jenner, J., eds. *Back Pain: New Approaches to Rehabilitation and Education*. Manchester, UK: Manchester University Press **1989**:174-186.
- Barchini, J., Tchachaghian, S., Shamaa, F., Jabbur, S. J. et al. Spinal segmental and supraspinal mechanisms underlying the pain-relieving effects of spinal cord stimulation: an experimental study in a rat model of neuropathy. *Neuroscience* **2012**;215:196-208.
- Barolat, G., Massaro, F., He, J., Zeme, S., Ketcik, B. Mapping of sensory responses to epidural stimulation of the intraspinal neural structures in man. *J Neurosurg* **1993**;78(2):233-239.
- Baron, R. Diagnostik und Therapie neuropathischer Schmerzen. *Deutsches Ärzteblatt* **2006a**; Jg. 103, Heft 41:2720-2730.
- Baron, R. Mechanisms of disease: neuropathic pain - a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol* **2006b**;2:95-106.
- Baron, R. Neuropathic pain. The long path from mechanisms to mechanism-based treatment. *Anaesthetist* **2000**;49(5):373-386.
- Baron, R., Binder, A., Wasner, G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms and treatment. *Lancet Neurol* **2010**;9:807-819.
- Basbaum A. I., Fields, H. L. Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways pathways and endorphin circuitry. *Annu Rev Neurosci* **1984**;7:309-338.
- Beaton, D. E., Bombardier, C., Guillemin, F., Ferraz, M. B. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine* **2000**;25:3186-3191.
- Behbehani, M. M. Functional characteristics of the midbrain periaqueductal gray. *Prog Neurobiol* **1995**;46:575-605.
- Besson, J. M., Chaouch, A. Peripheral and spinal mechanisms of nociception. *Physiol Rev* **1987**;67:67-186.
- Borsook, D. Pain and motor system plasticity. *Pain* **2007**;132:8-9.
- Bosch, K. Großes Lehrbuch der Statistik. R. Oldenburg Verlag GmbH, München **1996**;Kap. 11:489-495.
- Bosch, K. Elementare Einführung in die angewandte Statistik. *Friedr. Vieweg & Sohn Verlagsgesellschaft mbH, Braunschweig/Wiesbaden* **1997**;Kap. 5:91-98.
- Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R., Gallacher, D. et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* **2006**;10(4):287-333.

- Cameron, T. Safety and efficacy of spinal cord stimulation for the treatment of chronic pain: a 20-year literature review. *J Neurosurg* **2004**;100(3 Suppl. Spine):254-267.
- Cameron, T., Alo, K. M. Effects of posture on stimulation parameters in spinal cord stimulation. *Neuromodulation* **1998**;1:177-183.
- Chacron, M. J., Longtin, A., Maler, L. To burst or not to burst? *J Comput Neurosci* **2004**;17(2):127-136.
- Chiu, C., Weliky, M. Spontaneous activity in developing ferret visual cortex in vivo. *J Neurosci* **2001**;21(22):8906-8914.
- Craig, A. D. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* **2002**;3:655-666.
- Cruccu, G., Aziz, T. Z., Garcia-Larrea, L., Hansson, P., Jensen, T. S., Lefaucheur, J.-P., Simpson, B. A., Taylor, R. S. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* **2007**;14(9):952-970.
- Cui, J. G., O'Connor, W. T., Ungerstedt, U., Meyerson, B. A., Linderoth, B. Spinal cord stimulation attenuates augmented dorsal horn release of excitatory amino acids in mononeuropathy via a GABAergic mechanism. *Pain* **1997**;73:87-95.
- De Ridder, D., Vanneste, S., Plazier, M., van der Loo, E., Menovsky, T. Burst spinal cord stimulation: toward paraesthesia-free pain suppression. *Neurosurgery* **2010**;66:986-990.
- De Ridder, D., Plazier, M., Kamerling, N., Menovsky, T., Vanneste, S. Burst spinal cord stimulation for limb and back pain. *World Neurosurg* **2013**;80:642-649. [Epub Jan 12, 2013].
- de Vos, C. C., Bom, M. J., Vanneste, S. et al. Burst spinal cord stimulation evaluated in patients with failed back surgery syndrome and painful diabetic neuropathy. *Neuromodulation* **2014**;17(2):152-159.
- D'Mello, R., Dickenson, A. H. Spinal cord mechanisms of pain *Br J Anaesth* **2008**;101:8-16.
- Dworkin, R. H., O'Connor, A. B., Audette, J., et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* **2010**;85:3-14.
- Dworkin, R. H., Turk, D. C., Wyrwich, K. W., Beaton, D., Cleeland, C. S., et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain* **2008**;9(2):105-121.
- Fairbank, J. C., Couper, J., Davies, J. B., et al. The Oswestry low back pain questionnaire. *Physiotherapy* **1980**;66:271-273.
- Fairbank, J. C., Pysent, P. B. The Oswestry Disability Index. *Spine* **2000**;25:2940-2952.
- Fields, H. I., Basbaum, A. I. Endogenous pain control mechanisms. In: Wall, P. D., Melzack, R. eds. *Textbook of Pain. Edinburgh: Churchill Livingstone* **1984**;142-152.
- Finnerup, N. B., Sindrup, S. H., Jensen, T. S. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* **2010**;150:573-581.
- Fisher, R. A. On the interpretation of  $\chi^2$  from contingency tables, and the calculation of P. *Journal of the Royal Statistical Society* **1922**;85(1):87-94.
- Fox, S. E., Ranck, J. B. Localization and anatomical identification of theta and complex spike cells in dorsal hippocampal formation of rats. *Exp Neurol* **1975**;49:299-313.
- Freyd, M. The graphic rating scale. *Journal of Educational Psychology* **1923**;14:83-102.
- Freyhagen, R. "Mixed-Pain" als neue Rationale: Pie in the Sky or Pie on the Plate? *Psychoneuro* **2005**;31:103-105.
- Frot, M., Mauguiere, F., Magnin, M., Garcia-Larrea, L. Parallel processing of nociceptive A- $\delta$  inputs in SII and midcingulate cortex in humans. *J Neurosci* **2008**;28:944-952.
- Goucke, C. R. The management of persistent pain. *Med J Aust* **2003**;178:444-447.
- Guillemin, F., Bombardier, C., Beaton, D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol* **1993**;46:1417-1432.
- Haanpää, M., Attal, N., Backonja, M. et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* **2011**;152:14-27.

- Harris, K. D., Hirase, H., Leinekugel, X., Henze, D. A., Buzsáki, G. Temporal interaction between single spikes and complex spike bursts in hippocampal pyramidal cells. *Neuron* **2001**;32(1):141-149.
- Hayes, M. H. S., Patterson D. G. Experimental development of the graphic rating method. *Psychological Bulletin* **1921**;18:89-99.
- He, J., Barolat, G., Holsheimer, J., Struijk, J. J. Perception threshold and electrode position for spinal cord stimulation. *Pain* **1994**;59:55-63.
- Hinton, P. R. Statistics Explained, Third edition. *Routledge London and New York* **2014**;Chapter 13:136ff.
- Holsheimer, J., Barolat, G., Struijk, J. J., He, J. Significance of the spinal cord position in spinal cord stimulation. *Acta Neurochir Suppl* **1995**;64:119-124.
- Huskisson, E. C. Measurement of pain. *Lancet* **1974**;ii:1127-1131.
- Huskisson, E. C. Visual analogue scales. In: Melzack R. (Ed.). *Pain Measurement and Assessment, Raven Press, New York, 1983*;33-37
- IASP. Pain terms: A list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain* **1979**;6(3):249-252.
- Jahnsen, H., Llinás, R. Electrophysiological properties of guinea-pig thalamic neurones: an in vitro study. *J Physiol* **1984**;349:205-226.
- Javid, M. J., Hader, E. J. Long-term follow-up review of patients who underwent laminectomy for lumbar stenosis: a prospective study. *J Neurosurg* **1998**;89:1-7.
- Junker, U., Baron, R., Freynhagen, R. Chronische Schmerzen: Das „mixed pain concept“ als neue Rationale. *Deutsches Ärzteblatt* **2004**;101:1115-1116.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M. *Principles of Neural Science (4th edition ed.)*. New York: McGraw-Hill. **2000**;482-486.
- Koga, K., Furue, H., Rashid, M. H., Takaki, A., Katafuchi, T., Yoshimura, M. Selective activation of primary afferent fibers evaluated by sine-wave electrical stimulation. *Mol Pain* **2005**;1:13.
- Kulkarni, B. Bentley, D. E., Elliott, R., Youell, P. Watson, A., Derbyshire, S. W. G., Frackowiak, R. S. J., Friston, K. J., Jones A. K. P. Attention to pain localization and unpleasantness discriminates the functions of the medial and lateral pain systems. *Eur J Neurosci* **2005**;21:3133-3142.
- Kumar, K., Hunter, G., Demeria, D. Spinal cord stimulation in treatment of chronic benign pain: challenges in treatment planning and present status, a 22-year experience. *Neurosurgery* **2006**;58:481-496; discussion 481-496.
- Kumar, K., Malik, S., Demeria, D. Treatment of chronic pain with spinal cord stimulation versus alternative therapies: cost-effectiveness analysis. *Neurosurgery* **2002**;51:106-115; discussion 115-116.
- Kumar, K., Rizvi, S. Cost-effectiveness of spinal cord stimulation therapy in management of chronic pain. *Pain Med* **2013**;14:1631-1649.
- Kumar, K., Toth, C., Nath, R. K., Laing, P. Epidural spinal cord stimulation for treatment of chronic pain - some predictors of success. A 15-year experience. *Surg Neurol* **1998**;50(2):110-120.
- Kumar, K., Taylor, R. S., Jacques, L., Eldabe, S. et al. Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: A multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *Pain* **2007**;132(1-2): 179-188.
- Kumar, K. Taylor, R. S., Jacques, L., Eldabe, S. 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):762-770; discussion 770.
- Kumar, K., Wilson, J. R. Factors affecting spinal cord stimulation outcome in chronic benign pain with suggestions to improve success rate. *Acta Neurochir Suppl* **2007**;97:91-99.
- Leijon, G., Boivie, J., Johansson, I. Central post-stroke pain - neurological symptoms and pain characteristics. *Pain* **1989**;36:13-25.
- Lisman, J. E. Bursts as a unit of neural information: making unreliable synapses reliable. *Trends Neurosci* **1997**;20:38-43.

- Loeser, J. D., Treede, R. D. The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. *Pain* **2008**;137(3):473-477.
- Lopez-Garcia, J. A., King, A. E. Membrane properties of physiologically classified rat dorsal horn neurons in vitro: correlation with cutaneous sensory afferent input. *Eur J Neurosci* **1994**;6:998-1007.
- Mannion, A. F., Junge, A., et al. Development of a German version of the Oswestry Disability Index. Part 1: cross-cultural adaptation, reliability, and validity. *Eur Spine J* **2006**;15(1):55-65.
- Mc Cracken, L. M. "Attention" to pain in persons with chronic pain: a behavioural approach. *Behav Ther* **1997**;28:271-284.
- Meade, T. W., Browne, W., Mellows, S., et al. Comparison of chiropractic and outpatient management of low back pain: a feasibility study. *J Epidemiol Commun Health* **1986**;40:12-17.
- Meade, T. W., Dyer, S., Browne, W., et al. Randomized comparison of chiropractic and hospital outpatient management for low-back-pain: results from extended follow-up. *BMJ* **1995**;311:349-351.
- Mehta, C. R., Patel, N. R. A Network Algorithm for Performing Fisher's Exact Test in  $r \times c$  Contingency Tables. *Journal of the American Statistical Association* **1983**;78(382): 427-434.
- Melzack, R., Casey, K. L. Sensory, motivational and central control determinants of pain: a new conceptual model. In: *The Skin Senses*, edited by Kenshalo D. Springfield, IL: C C. Thomas, **1968**:423-439.
- Melzack, R., Wall, P. D. Pain mechanisms: a new theory. *Science* **1965**;150(3699): 971-979.
- Melzack, R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* **1975**;1:275-299.
- Melzack, R. The Short-Form McGill Pain Questionnaire. *Pain* **1987**;30:191-197.
- Merskey, H., Bogduk, N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndroms and definitions of pain terms (second ed.). *Seattle: IASP Press* **1994**;Pain Terms:212.
- Meyer, K., Sprott, H., Mannion, A. F. Cross-cultural adaptation , reliability and validity of the German version of the Pain Catastrophizing Scale. *Journal of Psychosomatic Research* **2008**;64:469-478.
- Meyerson, B. A., Ren, B., Herregodts, P., Linderoth, B. Spinal cord stimulation in animal models of mononeuropathy: effects on withdrawal response and flexor reflex. *Pain* **1995**;61:229-243.
- Møller, A. Neural plasticity and disorders of the nervous system. *Cambridge, UK: Cambridge University Press* **2006**;2:59,60.
- Moayedi, M., Davis, K. D. Theories of pain: from specificity to gate control. *Journal of Neurophysiology* **2013**;109(1):5-12.
- North, R. B., Ewend, M. G., Lawton, M. T., Piantadosi, S. Spinal cord stimulation for chronic, intractable pain: superiority of "multi-channel" devices. *Pain* **1991**;44(2):119-130.
- North, R. B., Kidd, D. H., Farrokhi, F., Piantadosi, S. A. Spinal cord stimulation versus repeated lumbosacral spine surgery for chronic pain: a randomized, controlled trial. *Neurosurgery* **2005a**;56:98-106; discussion 106-107.
- North, R. B., Kidd, D. H., Olin, J. C., Sieracki, J. M. Spinal cord stimulation electrode design: a prospective, randomized, controlled trial comparing percutaneous with laminectomy electrodes - part I: technical outcomes. *Neurosurgery* **2002**;51(2):381-389; discussion 389-390.
- North, R. B., Kidd, D. H., Petrucci, L., Dorsi, M. J. Spinal cord stimulation electrode design: a prospective, randomized, controlled trial comparing percutaneous with laminectomy electrodes: part II-clinical outcomes. *Neurosurgery* **2005b**;57(5):990-995.
- North, R. B., Kidd, D. H., Shipley, J., Taylor, R. S. Spinal cord stimulation versus reoperation for failed back surgery syndrome: a cost effectiveness and cost utility analysis based on a randomized, controlled trial. *Neurosurgery* **2007a**;61(2):361-368; discussion 368-369.

- North, R. B., Shipley J., Prager, J., et al. Practice parameters for the use of spinal cord stimulation in the treatment of chronic neuropathic pain. *Pain Med* **2007b**;8(4):200-275.
- Ochoa, J. L., Torebjörk, H. E. Paraesthesiae from ectopic impulse generation in human sensory nerves. *Brain* **1980**;103:835-853.
- Ochoa, J. L., Torebjörk, H. E. Sensations evoked by interneural microstimulation of C nociceptor fibres in human skin nerves. *Journal of Physiology* **1989**;415:583-599.
- O'Halloran, J., Miller, G. C., Britt, H. Defining chronic conditions for primary care with ICPC-2. *Fam Pract* **2004**;21(4):381-386.
- Olin, J. C., Kidd, D. H., North, R. B. Postural changes in spinal cord stimulation perceptual thresholds. *Neuromodulation* **1998**;1:171-175.
- Onesti, S. T. Failed back syndrome. *Neurologist* **2004**;10(5) 259-264.
- Oswald, A. M., Chacron, M. J., Doiron, B., Bastian, J., Maler, L. Parallel processing of sensory input by bursts and isolated spikes. *J Neurosci* **2004**;24(18):4351-4362.
- Perruchoud, C., Eldabe, S., Batterham, A. M. et al. Analgesic efficacy of high-frequency spinal cord stimulation: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Neuromodulation* **2013**;16:363-369.
- Price, D. D. Central neural mechanisms that interrelate sensory and affective dimensions of pain. *Mol Interv* **2002**;2:392-403.
- Price, D. D. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science* **2000**;288:1769-1772.
- Price, D. D., Dubner, R. Mechanisms of first and second pain in the peripheral and central nervous systems. *J Invest Dermatol* **1977**;69(1):167-171.
- Price, D. D., McGarth, P. A., Rafii, A., Buckingham, B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain* **1983**;17:45-56.
- Pschyrembel, W., et al. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. 266. Auflage. *Walter de Gruyter GmbH, Berlin/Boston* **2014**:1913.
- Radvila, A., Adler, R. H., Galeazzi, R. L., Vorkauf, H. The development of a German language (Berne) pain questionnaire and its application in a situation causing acute pain. *Pain* **1987**;28(2):185-195.
- Rainville, P., Duncan, G. H., Price, D. D., Carrier, B., Bushnell, M. C. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* **1997**;277:968-971.
- Ranck, J. B. Studies on single neurons in dorsal hippocampal formation and septum in unrestrained rats. Part I. Behavioral correlates and firing repertoires. *Exp Neurol* **1973**;41:461-555.
- Revill, S. I., Robinson, J. O., Rosen, M., Hogg, M. I. The reliability of a linear analogue scale for evaluating pain. *Anaesthesia* **1976**;31:1191-1198.
- Roelofs, J., Peters, M. L., Mc Cracken, L., Vlaeyen, J. W. The Pain Vigilance and Awareness Questionnaire (PVAQ). further psychometric evaluation in fibromyalgia and other chronic pain syndroms. *Pain* **2003**;101:299-306.
- Roland, M., Fairbank, J. C. The Roland-Morris Disability Questionnaire and the Oswestry Disability Questionnaire. *Spine* **2000**;25(24):3115-3124.
- Saadé, N. E., Atweh, S. F., Jabbur, S. J., Wall, P. D. Effects of lesions in the anterolateral columns and dorsolateral funiculi on self-mutilation behavior in rats. *Pain* **1990**;42(3):313-321.
- Saadé, N. E., Barchini, J., Tchachaghian, S., Chamaa, F. The role of the dorsolateral funiculi in the pain relieving effect of spinal cord stimulation: a study in a rat model of neuropathic pain. *Exp Brain Res* **2015**;233(4):1041-1052.
- Saadé, N. E., Tabet, M. S., Soueidan, S. A., Bitar, M. et al. Supraspinal modulation of nociception in awake rats by stimulation of the dorsal column nuclei. *Brain Res* **1986**;369(1-2):307-310.
- Samandari, F., Mai, J. K. Curriculum. Funktionelle Anatomie für Zahnmediziner. *Quintessenz Verlags-GmbH, Berlin* **2009**; Kap. 25: 512, 514.

- Schechtmann, G., Song, Z., Ultenius, C., Meyerson, B. A., Linderoth, B. Cholinergic mechanisms in the pain relieving effect of spinal cord stimulation in a model of neuropathy. *Pain* **2008**;139:136-145.
- Schu, S., Sloty, P. J., Bara, G., von Knop, M., Edgar, D., Vesper, J. A prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study to examine the effectiveness of burst spinal cord stimulation patterns for the treatment of failed back surgery syndrome. *Neuromodulation* **2014**;17(5):443-450.
- Shealy, C. N., Mortimer, J. T., Reswick, J. B. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesth Analg* **1967b**;46(4):489-491.
- Shealy, C. N., Taslitz, N., Mortimer, J. T., Becker, D. P. Electrical inhibition of pain: experimental evaluation. *Anesth Analg* **1967a**;46(3):299-305.
- Sherman, S. M. Tonic and burst firing: dual modes of thalamocortical relay. *Trends Neurosci* **2001a**;24:122-126.
- Sherman, S. M. A wake-up call from the thalamus. *Nat Neurosci* **2001b**;4:344-346.
- Song, Z., Meyerson, B. A., Linderoth, B. Spinal 5-HT receptors that contribute to the pain-relieving effects of spinal cord stimulation in a rat model of neuropathy. *Pain* **2011**;152:1666-1673.
- Stiller, C. O., Cui, J. G., O'Connor W. T., Brodin, E. et al. Release of gamma-aminobutyric acid in the dorsal horn and suppression of tactile allodynia by spinal cord stimulation in mononeuropathic rats. *Neurosurgery* **1996**;39:367-375.
- Sullivan, M. J. L., Bishop, S., Pivik, J. The Pain Catastrophizing Scale: Development and Validation. *Psychol Assess* **1995**;7:524-532.
- Sullivan, M. J. L., Thorn, B., Keefe, F. J., Martin, M., Bradley, L. A., Lefebvre, J. C. Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain. *Clin J Pain* **2001**;17:52-64.
- Sundar, S., Gonzalez-Cueto, J. A. On the activation threshold of nerve fibers using sinusoidal electrical stimulation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* **2006**;1:2908-2911.
- Swadlow, H. A., Gusev, A. G. The impact of "bursting" thalamic impulses at a neurocortical synapse. *Nat Neurosci* **2001**;4:402-408.
- Taylor, R. S., Ryan, J., O'Donnell, R., Eldabe, S., Kumar, K., North, R. B., The cost-effectiveness of spinal cord stimulation in the treatment of failed back surgery syndrome. *Clin J Pain* **2010**;26:463-469.
- Taylor, R. S., Van Buyten, J. P., Buchser, E. Spinal cord stimulation for chronic back and leg pain and failed back surgery syndrome: a systematic review and analysis of prognostic factors. *Spine* **2005**;30:152-160.
- Taylor, R. S., Van Buyten, J. P., Buchser, E. Spinal cord stimulation for complex regional pain syndrome: a systematic review of the clinical and cost-effectiveness literature and assessment of prognostic factors. *Eur J Pain* **2006**;10(2):91-101.
- Todd, A. J., Koerber, H. R. Neuroanatomical substrates of spinal nociception. In: McMahon, S. D., Koltzenburg, M., eds. *Wall and Melzack. Textbook of pain. Edinburgh: Churchill Livingstone* **2005**:73-90.
- Torebjörk, H. E., Ochoa, J. L. Specific sensations evoked by activity in single identified sensory units in man. *Acta Physiol Scand* **1980**;110(4):445-447.
- Treede, R. D., Jensen, T. S., Campbell, J. N. Cruccu, G., Dostrovsky, J. O., Griffin, J. W., Hansson, P., Hughes, R., Nurmikko, T., Serra, J. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* **2008**;70(18):1630-1635.
- Tukey, J. Comparing Individual Means in the Analysis of Variance. *Biometrics* **1949**;5(2):99-114.
- Turner, J. A., Loeser, J. D., Deyo, R. A., Sanders, S. B. Spinal cord stimulation for patients with failed back surgery syndrome or complex regional pain syndrome: a systematic review of effectiveness and complications. *Pain* **2004**;108:137-147.
- Vaccaro, A. R., Silber, J. S. Post-traumatic spinal deformity. *Spine* **2001**;26(24 Suppl.):S111-118.

## Literaturverzeichnis

- Vallbo, A. B., Hagbarth, K. E., Torebjörk, H. E., Wallin, B. G. Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves. *Physiol Rev.* **1979**; 59(4):919-957.
- Van Buyten, J. P.. Neurostimulation for chronic neuropathic back pain in failed back surgery syndrome. *J Pain Symptom Manage* **2006**;31(4 Suppl.):25-29.
- Van Buyten, J. P., Al-Kaisy, A., Smet, I., Palmisani, S., Smith, T. High-frequency spinal cord stimulation for the treatment of chronic back pain patients: results of a prospective multicenter European clinical study. *Neurostimulation* **2013**;16:59-65, discussion 65-66.
- Van Buyten, J. P., Linderöth, B. "The failed back surgery syndrome": Definition and therapeutic algorithms – An update. *Eur J Pain* **2010**;4:273-286.
- Van Buyten, J. P., Van Zundert, J., Vueghs, P., Vanduffel, L. Efficacy of spinal cord stimulation: 10 years of experience in a pain centre in Belgium. *Eur J Pain* **2001**;5(3):299-307.
- Wallace, K. G. The pathophysiology of pain. *Crit Care Nurs Q* **1992**;15:1-13.
- Willis, W. D., Westlund, K. N. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *J Clin Neurophysiol* **1997**;14(1):2-31.
- Yakhnitsa, V., Linderöth, B., Meyerson, B. A. Spinal cord stimulation attenuates dorsal horn neuronal hyperexcitability in a rat model of mononeuropathy. *Pain* **1999**;79(2-3):223-233.

Danksagung

## **Danksagung**

Ein besonderes Wort des Dankes geht an meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Jan Vesper für die Vergabe des interessanten Themas. Ich habe mich sehr gefreut, mich mit dieser Thematik befassen zu dürfen. Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Dr. Stefan Schu für die gute Betreuung bedanken. Beide Herren standen mir jederzeit für Fragen zur Verfügung und unterstützten mich mit hilfreichen Ratschlägen und konstruktiver Kritik.

Bedanken möchte ich mich auch bei meiner Familie. Meinem Mann, meinen Eltern und meiner Schwester bin ich für die große Unterstützung während meiner Studienzeit sowie während der Verfassung dieser Arbeit zu tiefstem Dank verpflichtet.

Nicht zuletzt geht ein herzliches Dankeschön an meine beiden Kinder Alexander und Victoria, die zwar noch zu jung sind, um alles zu begreifen, aber leider viel zu oft auf mich verzichten mussten.

Eidesstattliche Versicherung

## **Eidesstattliche Versicherung**

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