

Aus der Klinik für Neurochirurgie
der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. D. Hänggi

Die Rolle temporärer Blockade des Hinterstrang-Ganglions via
PRT für die DRG-Stimulation

Dissertation

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

vorgelegt von

Hanna Sievert

2021

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Philipp J. Slotty

Zweitgutachter: PD Dr. Jörg Felsberg

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Sievert, H., Piedade, G.S., McPhillips, P., Vesper, J., Slotty, P.J., (2021), The role of periradicular infiltration in dorsal root ganglion stimulation for chronic neuropathic pain. *Acta Neurochirurgica*.

Zusammenfassung

Die Therapie chronischer neuropathischer Schmerzen stellt bis heute eine Herausforderung dar. Wegen seiner wichtigen Funktion in der Modulation der Schmerzweiterleitung, sowie einer für Interventionen gut zugänglichen anatomischen Lage, ist die Stimulation des Spinalganglions (DRG) eine geeignete Methode zur Linderung chronischer neuropathischer Schmerzen. Ausschlaggebend für den Erfolg der Stimulation ist dabei die Auswahl des richtigen spinalen Niveaus. Zusätzlich ist die Anzahl der Elektroden durch den Impulsgeber limitiert. Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob die periradikuläre Therapie (PRT) in einem präoperativen Protokoll zur Identifizierung des korrekten spinalen Niveaus für die DRG-Stimulation im Hinblick auf die Abdeckung des schmerzhaften Bereichs geeignet ist und ob aus der PRT-Testung eine prognostische Schlussfolgerung hinsichtlich der Wirksamkeit der DRG-Stimulation gezogen werden kann. Hierfür wurden Daten von 31 Patienten in einer retrospektiven Kohorte und von 20 Patienten in einer prospektiven Kohorte erhoben. Neben der Ermittlung der Schmerzursache, -lokalisierung und -ausprägung, wurden die Ergebnisse der PRT und der Stimulation anhand von Fragebögen evaluiert und die Patienten innerhalb der ersten 12 Monate nach Elektrodenimplantation zu Schmerz und gesundheitsbezogener Lebensqualität befragt. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der Schmerzstärke anhand der VAS in beiden Patientenkohorten, sowie eine Verbesserung der Schmerzintensität (SF-MPQ-Werte) und allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36 Werte) der prospektiven Kohorte durch die DRG Stimulation nach erfolgreicher PRT-Testung. Der Mittelwert der Parästhesie-Abdeckung des schmerzhaften Gebietes lag bei den Patienten nach einer positiven PRT-Testung zum letzten Messzeitpunkt bei 65,8%. Insgesamt erreichten 47,4% der Patienten eine anhaltende Schmerzlinderung von mehr als 50% in der letzten Nachbeobachtung. Der positive prädiktive Wert einer erfolgreichen PRT Testung für eine anhaltende signifikante Schmerzlinderung lag bei 50%. Es konnte gezeigt werden, dass die PRT Testung ein hilfreiches Instrument zur Bestätigung des richtigen Stimulationsniveaus präoperativ darstellt.

Um die Hypothese eines prädiktiven Wertes der PRT zu untermauern, bedarf es zukünftig einer prospektiven kontrollierten randomisierten Studie. Ebenso sollte die PRT-Testung mit einem anderen Verfahren, wie z.B. der Radiofrequenz-Stimulation verglichen werden.

Abstract

The therapy of chronic neuropathic pain remains a challenge today. The dorsal root ganglion (DRG) offers a promising new target for neuromodulation due to its important role in the development and maintenance of chronic pain, as well as its anatomically convenient accessibility. Targeting the correct spinal level is essential for a successful pain treatment. Furthermore, the number of electrodes is limited to 4 by the implantable pulse generator and each additional electrode increases the risk of surgical complications, such as infection or dislocation.

The study was designed to investigate whether periradicular therapy (PRT) in a preoperative protocol is eligible for identifying the correct spinal level for DRG stimulation in terms of covering the painful area and whether a prognostic conclusion can be drawn from the PRT testing regarding the efficacy of DRG stimulation. Data were collected from 31 patients in a retrospective cohort and 20 patients in a prospective cohort. In addition to identifying the source, localization, and severity of pain, the results of the PRT and trial phase were evaluated using questionnaires and patients were interviewed about pain and health-related quality of life within the first 12 months after lead implantation. There was a significant reduction in pain intensity measured by VAS in both patient cohorts, as well as an improvement in pain intensity and general health-related quality of life of the prospective cohort by DRG stimulation after successful PRT testing. The mean value of paresthesia coverage of the painful area was 65.8% in patients with DRG stimulation after positive PRT testing at the last assessment point. Overall, 47.4% of patients achieved a sustained pain reduction of more than 50% at the last follow-up. The positive predictive value of successful PRT testing for sustained significant pain relief was 50%. It can be confirmed that DRG stimulation after successful PRT testing provides sustained significant pain reduction, as well as good coverage of the painful area. Therefore, PRT testing is a helpful tool to confirm the correct level for stimulation preoperatively.

In order to support the hypothesis of a predictive value of preoperative PRT performance, a prospective controlled randomised trial is required in the future. PRT testing should also be compared with another testing method such as radiofrequency stimulation in the future to find the best predictive method for DRG stimulation.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AE	<i>adverse events</i>
AP	Aktionspotenzial
CRPS	<i>complex regional pain syndrom</i> , Komplexes regionales Schmerzsyndrom
DRG	<i>dorsal root ganglion</i> , Spinalganglion, Hinterstrangganglion
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
EoT	<i>end of trial</i> , Ende der Testphase
FBSS	<i>failed back surgery syndrome</i> , Postnukleotomie- Postdiskektomie- oder Postdiskotomie Syndrom
FU	<i>follow up</i>
Ggf.	gegebenenfalls
IPG	Implantierter Impulsgenerator
M	Mittelwert
Nr.	Nummer
PAP	<i>post-amputation pain</i> , Postamputationsschmerz
PRT	Periradikuläre Therapie
PSN	Primär sensorisches Neuron
RF	Radiofrequenz
RM	Rückenmark
RTPM	Retrogrades transforaminales Parästhesie Mapping
s.	siehe
SCS	<i>spinal cord stimulation</i> , epidurale Rückenmarksstimulation
SD	Standardabweichung
SF-36	<i>Short Form</i> Fragebogen zum Gesundheitszustand
SF-MPQ	<i>Short Form McGill Pain Questionnaire</i>
SGC	Satellit-Gliazellen
SMP	<i>sympathetically maintained pain</i> , sympathisch unterhaltener Schmerz
u.a.	unter anderem
VAS	Visuelle Analog Skala
Vgl.	Vergleich
Z.n.	Zustand nach

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Filterfunktion der primär sensorischen Neurone im DRG	7
Abb. 2: Entstehung von chronischen neuropathischen Schmerzen	9
Abb. 3: Therapiealgorithmus zur Behandlung neuropathischer Schmerzen	14
Abb. 4: Radiofrequenz Stimulation	24
Abb. 5: Ablauf der Datenerhebung	30
Abb. 6: Proclaim™ DRG Neurostimulator System mit IPG und Elektrode	32
Abb. 7: Impuls Generator Proclaim™ Abbott Neurological	32
Abb. 8: Elektrodenkabel mit 4 Kontakten	33
Abb. 9: Elektrodenplatzierung in der unteren Brustwirbelsäule, Bildung von Kabelschlaufen	35
Abb. 10: Elektrodenplatzierung mit Kabelschlaufen	35
Abb. 11: Implantierte Elektroden und IPG	36
Abb. 12: Häufigkeiten der Diagnosen für die Indikation zur DRG Stimulation der retrospektiven Kohorte	40
Abb. 13: Flussdiagramm Ergebnisse retrospektive Kohorte	42
Abb. 14: Retrospektive Kohorte Darstellung implantierte und aktivierte Elektroden	44
Abb. 15: Entwicklung der VAS-Mittelwerte während des Studienverlaufes	45
Abb. 16: Vergleich der Entwicklung der VAS-Mittelwerte für die allgemeinen Schmerzen zu den Messzeitpunkten für die Patienten Kohorte mit und ohne präoperativer PRT	47
Abb. 17: Vergleich der Entwicklung der VAS-Mittelwerte für die regionale Schmerzen zu den Messzeitpunkten für die Patienten Kohorte mit und ohne präoperativer PRT	47
Abb. 18: Prozentuale Parästhesieabdeckung des Schmerzareales durch die DRG Stimulation mit und ohne PRT Testung	48
Abb. 19: Häufigkeiten der Diagnosen zur Indikation für die DRG Stimulation in der prospektiven Kohorte	49
Abb. 20: Flussdiagramm Ergebnisse prospektive Kohorte	50
Abb. 21: Ergebnis der Schmerzreduktion anhand der VAS und der Abdeckung des schmerzhaften Gebietes mit Parästhesien am Ende der Studienzeit	54
Abb. 22: Entwicklung der VAS-Werte für die durchschnittlichen Schmerzen zu den Messzeitpunkten	58
Abb. 23: Entwicklung der MPQ-Mittelwerte der einzelnen Test-Komponenten zu den Messzeitpunkten	59
Abb. 24: Entwicklung der Mittelwerte der einzelnen SF-36-Komponente	60

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Deskriptive Statistik zur retrospektiven Kohorte.....	41
Tabelle 2: Kreuztabelle PRT präoperativ durchgeführt und <i>end of trial</i> Ergebnis	42
Tabelle 3: Häufigkeitstabelle platzierte Trial Elektroden im Vergleich zum zuvor getesteten PRT-Niveau	43
Tabelle 4: Schmerzangaben zum Zeitpunkt der Baseline	52
Tabelle 5: Entwicklung Mittelwerte von VAS, SF-MPQ & SF-36 zu den Messzeitpunkten	52
Tabelle 6: Prospektive Kohorte Patienten Daten, PRT und DRG Niveaus, Stimulationsergebnis.....	56
Tabelle 7: Mittelwerte der einzelnen SF-MPQ Komponenten zu den Messzeitpunkten.....	59
Tabelle 8: Mittelwerte der einzelnen SF-36-Komponenten zu den Messzeitpunkten	61

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Abstract	II
Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
Inhaltsverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 Theoretische Grundlagen	4
1.1.1 Einteilung Schmerz	4
1.1.2 Schmerzleitung peripher	4
1.1.3 Schmerzleitung zentral	5
1.1.4 Sensibilisierung und Desensibilisierung	5
1.1.5 Spinalganglion	6
1.1.6 Neuropathische Schmerzen	8
1.1.7 Chronische Schmerzen	11
1.1.8 Chronische neuropathische Schmerzsyndrome	11
1.1.9 Zentraler neuropathischer Schmerz	13
1.2 Therapiekonzept bei neuropathischen Schmerzen	13
1.3 Neurostimulationsverfahren zur Schmerztherapie	15
1.3.1 Spinal Cord Stimulation	16
1.3.2 Dorsal Root Ganglion Stimulation	17
1.3.3 Vergleich von DRG Stimulation und SCS	19
1.4 Präoperative Testmethoden für die DRG Stimulation	20
1.4.1 Periradikuläre Therapie	22
1.4.2 Radiofrequenz-Stimulation	22
1.5 Zielsetzung	25
2 Material und Methoden	26
2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv	26
2.2 Indikationsstellung zur DRG und Kontraindikationen	27

2.3	Datenerhebung und Untersuchungsablauf der prospektiven Studie	28
2.4	Präoperative Testung und Stimulationssystem	31
2.4.1	Temporäre Spinalnervenzwurzelblockade (PRT)	31
2.4.2	DRG-Stimulations-System	31
2.5	Operatives Prozedere	33
2.6	Eingesetzte Testverfahren zur Erfassung des Outcomes	36
2.6.1	VAS	37
2.6.2	SF-36	37
2.6.3	Short Form McGill Pain Questionnaire	37
2.7	Statistische Analyse	38
2.7.1	Friedman-Test	38
2.7.2	Wilcoxon-Test	39
2.7.3	Mann-Whitney-U-Test	39
2.7.4	Pearson Chi-Quadrat Test	39
2.8	Signifikanz der Ergebnisse	39
3	<i>Ergebnisse</i>	40
3.1	Retrospektive Daten	40
3.1.1	Deskriptive Analyse	40
3.1.2	Prüfung der Hypothese 1a: Es gibt einen signifikanten Unterschied der Schmerzstärke auf der VAS nach der Stimulation im Vergleich zu vor der Stimulation	44
3.1.3	Prüfung der Hypothese 1b: Die Gruppe mit PRT-Testung hatte eine bessere Schmerzlinderung nach Elektrodenimplantation als die Gruppe ohne PRT-Testung	45
3.2	Prospektive Daten	49
3.2.1	Deskriptive Analyse	49
3.2.2	Prüfung der Hypothese 2a: Es gibt einen signifikanten Unterschied der Schmerzstärke (VAS), der Schmerzintensität (SF-MPQ) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36) nach Elektrodenimplantation nach erfolgter PRT-Testung im Vergleich zu vor der Stimulation	57
3.2.3	Prüfung der Hypothese 2b: Eine positive PRT-Testung führt zu einem positiven <i>End of Trial</i> -Ergebnis, sowie einer signifikanten Schmerzlinderung im Vergleich zu einer negativen PRT-Testung	62
3.3	Zusammenfassung	63
4	<i>Diskussion</i>	66
4.1	Diskussion der Methoden	66

4.2	Limitationen	67
4.3	Diskussion der Ergebnisse	68
4.4	Diskussion der PRT als geeignete Testmethode.....	72
4.5	Aspekt der Patienten Compliance bei der PRT-Testung und DRG Stimulation.....	75
4.6	Schlussfolgerung.....	76
4.7	Ausblick.....	77
5	<i>Literaturverzeichnis</i>	78
6	<i>Anhang</i>	81
	<i>Danksagung.....</i>	<i>i</i>

1 Einleitung

Chronische Schmerzen sind ein weit verbreitetes Gesundheitsproblem in Deutschland. Ungefähr jeder 10. Erwachsene ist laut Studien in seinem Alltag durch chronische Schmerzen beeinträchtigt (1). Es existieren bereits verschiedene Studien zur Ermittlung der Prävalenz, Dauer und auch möglichen Folgen von chronischen Schmerzen, jedoch variieren die Zahlen je nach Versuchsmethode und Schwerpunkt. Beispielsweise berichtete die Deutsche Schmerzgesellschaft in einer Pressemitteilung 2012, dass 17 Prozent der Deutschen an nicht tumorbedingten chronischen Schmerzen leide (2). Die Deutsche Schmerzliga e.V. schätzt, dass etwa 12 bis 15 Millionen Menschen in Deutschland unter chronischen, länger andauernden oder wiederkehrenden Schmerzen leiden und das ein Drittel dieser Personen durch ihre Schmerzen stark beeinträchtigt sind (3). Die Prävalenz chronischer Schmerzen mit neuropathischen Eigenschaften liegt schätzungsweise zwischen 6,9% bis 10% in der Allgemeinbevölkerung (4). Chronischer Schmerz wird heute als multifaktorielles Geschehen gesehen mit Beeinträchtigung der körperlichen, psychischen und sozialen Funktionen und damit auch der Lebensqualität (5). Antriebslosigkeit und ängstliche Verstimmung, sowie Konzentrationsstörungen als Folge der Schmerzen belasten die Situation am Arbeitsplatz und das Privatleben (5).

Neben der individuellen Beeinträchtigung des einzelnen Betroffenen in der Lebensqualität, wirkt sich die Erkrankung chronischer Schmerzen auch auf das Gesundheitssystem aus. Es entstehen direkte Kosten, durch die Inanspruchnahme medizinischer Leistungen und indirekte Kosten durch vorübergehende oder dauerhafte Ausfälle bei der Arbeit (1). In Deutschland sowie in anderen Industrienationen sind Schmerzen ein häufiger Grund für Fehlzeiten, Krankschreibungen und Frühberentung (1). Patienten mit chronisch Schmerzen haben mehr Krankheitstage im Vergleich zur Gesamtbevölkerung und die Anzahl der Tage steigt mit dem Chronifizierungsgrad der Schmerzen (6). Dies verursacht nicht nur Kosten durch die Arbeitsfehltage und verminderte Effektivität bei der Arbeit, sondern bedeutete auch ein Verlust an fachlicher Kompetenz durch die Arbeitszeitverminderung dieser Personen (7). Laut einer Veröffentlichung des Deutschen Bundestages (Drucksache 15/2295, 2003) schätzte eine Expertengruppe in einem durch die deutsche Bundesregierung beauftragten Gutachten die durch chronische Schmerzen bedingten volkswirtschaftlichen Kosten auf jährlich 21 bis 29 Milliarden Euro (1). Diese ermittelten Kosten unterschätzen jedoch wahrscheinlich die tatsächlichen Gesamtkosten, da bis jetzt nur ungenaue gesundheitsökonomische

Zahlen der einzelnen Schmerzsyndrome vorliegen, von denen auf die Gesamtkosten geschlossen werden (1). Durch eine verbesserte Schmerzbehandlung könnte neben dem primären Ziel der Schmerzlinderung und Verbesserung der Lebensqualität, ein Teil dieser Kosten für die Gesellschaft eingespart werden. Die Therapie chronischer Schmerzen ist bis heute jedoch nur unbefriedigend.

Chronische Schmerzen stellen ein eigenes Krankheitsbild dar, welches unabhängig von dem ursprünglichen Auslöser weiterbesteht und nicht mehr mit einer monokausalen Therapie zugänglich ist (5). Es erfolgt eine Kombination aus medikamentöser Therapie, Physiotherapie und Psychotherapie mit dem Ziel der Verbesserung der Lebensqualität. Die medikamentöse Therapie bei chronischen Schmerzen ist oftmals nur unzureichend und die Patienten beklagen eine zu geringe Schmerzlinderung (6). In einer 2013 durchgeführten Querschnittsstudie waren 24,2% der Teilnehmer mit der aktuellen Schmerzbehandlung unzufrieden (8). 64% der in einer europaweiten Studie 2005 befragten Personen mit chronischen Schmerzen gaben an, dass die medikamentöse Schmerztherapie zeitweise und besonders bei Aktivität nicht ausreichend war (7). Die Patienten, bei denen die konservativen Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft sind, können von interventionellen Verfahren wie der Neuromodulation profitieren (9). Bei der Neuromodulation wird über implantierte Systeme reversibel die elektrische Aktivität im zentralen und peripheren Nervensystem verändert (9). Die Grundlage für die Entwicklung der Neurostimulation bildete zunächst die von Melzack und Wall (1965) entwickelte „Gate Control Theorie“, „nach der durch die Stimulation myelinisierter A β -Fasern die Weiterleitung nozizeptiver Impulse auf der Segmentebene des Rückenmarks zum Gehirn blockiert werden kann" (10). 1967 wurde die erste Sondenimplantation zur epiduralen Rückenmarksstimulation durchgeführt und seitdem wird Neurostimulation auf den verschiedenen Ebenen des zentralen und peripheren Nervensystems angewendet (9). Seit 1998 existieren Leitlinien zur Behandlung chronischer Schmerzen die neuromodulative Verfahren beinhalten (11). Die aktuelle S3-Leitlinie von 2011 zur Neuromodulation bei neuropathischen Schmerzen umfasst u.a. die epidurale Rückenmarksstimulation (SCS), die periphere Nerven Stimulation, die periphere Nervenfeldstimulation, die tiefe Hirnstimulation und die Motorcortexstimulation (10).

Ein relativ neuer Ansatzpunkt der Neurostimulation ist das Spinalganglion (dorsal root ganglion, DRG). Wegen seiner wichtigen Funktion in der Modulation der Schmerzweiterleitung, sowie einer für Interventionen gut zugänglichen anatomischen Lage, ist die DRG-Stimulation eine geeignete Methode zur Neuromodulation (12, 13).

Die DRG Stimulation erhielt die erste behördliche Zustimmung im November 2011 und wurde in den letzten Jahren zur Therapie chronischer Schmerzen eingesetzt (14). Eines der Vorteile der DRG-Stimulation ist die präzise Abdeckung auch von diskreten Schmerzregionen in Arealen, die mit der herkömmlichen SCS schwierig zu erreichen sind. Ferner wurde in Studien gezeigt, dass eine stabile Schmerzabdeckung über 15 Monate hinaus erreicht werden kann. Kombiniert mit den fehlenden Lageempfindlichkeiten (Unterschiede in der Schmerzintensität im Stehen gegenüber im Liegen), stellt die DRG-Stimulation eine wichtige Erweiterung des Portfolios der neuromodulativen Methoden dar und hat zurecht in kurzer Zeit große Verbreitung gefunden (13, 15).

Essenziell für die präzise Wirkung der DRG Stimulation ist jedoch die exakte Platzierung der Elektrode basierend auf der Dermatомуzuordnung des Spinalganglions. Zusätzlich besteht noch eine somatotope Gliederung innerhalb des DRG (16). Darüber hinaus ist die Elektrodenanzahl durch die Ports des Impulsgenerators auf 4 begrenzt und das Risiko für operative Komplikationen, wie Infektionen oder Disklokationen, steigt mit der Anzahl der eingebrachten Elektroden. Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche DRG-Stimulation ist daher die exakte präoperative Ermittlung des zu stimulierenden spinalen Niveaus (13).

Derzeit orientieren sich Operateure bei der Zielauswahl häufig ausschließlich an der Schmerzausbreitung in Bezug zu den Dermatomen. Dies ist jedoch häufig nicht ausreichend, da der Schmerzbereich nicht zwangsläufig auf die Dermatомgrenzen beschränkt ist. Zudem weisen Dermatome oft eine individuelle Verteilung und Überlappung auf (13).

In der Literatur wurde die selektive Radiofrequenzstimulation (RF) des DRG als eine Methode zur Vorhersage des korrekten Stimulationsniveaus diskutiert. Bisher wurden nur zwei Fallstudien zur RF-Stimulation vor der DRG-Stimulation veröffentlicht und es wurde noch kein präoperatives Standardverfahren für die DRG-Stimulation festgelegt, sodass die präoperative DRG-Auswahl nicht einheitlich gehandhabt wird (13). Eine häufig verwendete Alternative ist eine CT-gesteuerte periradikuläre Infiltrationstherapie (PRT). Bislang gibt es keine gesicherten Daten, welche die PRT-Ergebnisse mit den DRG-Stimulations-Ergebnissen vergleichen (13). Ziel dieser Studie ist es, die Rolle der PRT bei der präoperativen Beurteilung des korrekten spinalen Niveaus für die DRG-Stimulation im Hinblick auf die Abdeckung des schmerzhaften Bereichs und der Schmerzreduktion zu ermitteln. Als einfaches und risikoarmes radiologisches

Standardverfahren könnte die präoperative PRT Testung eine korrekte Platzierung der Elektroden ermöglichen und damit zu einer besseren Schmerzabdeckung und einem optimierten Stimulationsergebnis beitragen (17). Sollte sich die präoperative PRT darüber hinaus als geeignete Vorhersagemethode für das spätere Ansprechen auf die DRG Stimulation erweisen, kann bei den Patienten mit einer guten Schmerzabdeckung durch die PRT die Indikation für eine Elektrodenimplantation präoperativ bestätigt werden.

1.1 Theoretische Grundlagen

1.1.1 Einteilung Schmerz

Unter Nozizeption versteht man die Aufnahme, Weiterleitung und zentrale Verarbeitung von Signalen (potenziell) gewebsschädigender Ereignisse, die dann als Schmerz interpretiert werden (18).

Schmerzen lassen sich nach dem Ort der Schmerzentstehung in somatische und viszerale Schmerzen einteilen. Somatische Schmerzen stammen aus oberflächlichen Nozizeptoren in Haut und Muskeln, sowie aus tiefer liegenden in Gelenken und Sehnen. Viszerale Schmerzen entstehen durch chemische Reize, Dehnung viszeraler Hohlorgane und Spasmen der glatten Muskulatur von Organen (19).

Bei Nervenschädigungen kommt es zu neuropathischen Schmerzen, die sowohl im vegetativen als auch im somatischen Nervensystem lokalisiert sein können. Die somatischen Schmerzbahnen verlaufen mit den Spinal- bzw. Hirnnerven, die viszerale Schmerzbahnen mit den vegetativen Nerven (20). Man unterscheidet des Weiteren nach der Zeitdauer des Schmerzes. Der akute Schmerz wird durch eine Verletzung oder Gewebsschädigung ausgelöst, wobei die Intensität mit dem auslösenden Reiz korreliert. Hierbei ist eine Lokalisation des Schmerzes auszumachen und der Schmerz hat eine Warn- und Schutzfunktion. Dem gegenüber steht der chronische Schmerz, bei dem oft mehrere Organsysteme betroffen sind und die Intensität des Schmerzes nicht mehr mit dem auslösenden Ereignis korreliert. Die Warn- und Schutzfunktion geht hier verloren (18).

1.1.2 Schmerzleitung peripher

Schmerzen werden in der Peripherie durch Nozizeptoren wahrgenommen. Diese sind freie Nervenendigungen, die aufgrund einer hohen Erregungsschwelle normalerweise nur durch noxische Reize erregt werden können (21). Wird ein Nozizeptor durch einen Reiz aktiviert, kommt es zur Änderung seines Membranpotentials. Dies generiert ein

Aktionspotential, welches als nozizeptiver Impuls Richtung Rückenmark weitergeleitet wird (18). Die Weiterleitung der nozizeptiven Information von der Peripherie in das Hinterhorn des Rückenmarks findet über zwei Nervenfasernarten statt. Die myelinisierten A δ -Fasern haben eine hohe Leitungsgeschwindigkeit und führen zu einer genauen Schmerzlokalisation und einem scharfen, stechenden Schmerzempfinden. Die unmyelinisierten C-Fasern leiten den Schmerz langsamer und führen zu einem schlecht lokalisierbaren, anhaltenden, dumpfen Schmerzempfinden (21).

1.1.3 Schmerzleitung zentral

Die A δ - und C-Fasern stellen die dendritischen Axone von pseudounipolaren Neuronen dar, welche im Spinalganglion liegen. Ihre axonischen Axone ziehen über die Hinterwurzel des Spinalnervs in das Hinterhorn des Rückenmarks, wo die Informationen auf das nächste Neuron umgeschaltet werden (20). Zusätzlich nehmen Interneurone Einfluss auf die Verschaltung der Neurone (18). Von hier erfolgt die Weiterleitung über thalamo-kortikale Fasern zum sensorischen Cortex, wo eine genaue Lokalisierung des Schmerzes stattfindet. Die emotionale Bewertung und Verarbeitung des Schmerzreizes erfolgt durch Faserbahnen zum limbischen System und Frontalhirn, sowie die vegetativen Schmerzreaktionen über Fasern zum Hypothalamus und Hirnstamm (19).

1.1.4 Sensibilisierung und Desensibilisierung

Sowohl peripher als auch zentral kann es im Schmerzleitungssystem zu Sensibilisierungs- und Desensibilisierungsprozessen kommen. Physiologische und biochemische Veränderungen in den peripheren Nerven, im Rückenmark und im Kortex nehmen Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung (18).

1.1.4.1 Periphere Sensibilisierung

Bei der peripheren Sensibilisierung kommt es durch Entzündungen und andere pathologischen Gewebsveränderungen zu einer Steigerung der Empfindlichkeit von Nozizeptoren. Dadurch ist eine geringere Depolarisation nötig, um ein Aktionspotential auszulösen und es kommt zur Zunahme der Reizantwort. Folge ist eine auf das Areal der vorherigen Schädigung begrenzte verstärkte Schmerzempfindung. Neben diesen peripher sensibilisierenden Mechanismen existieren auch hemmende, desensibilisierende Membranrezeptoren, wie die peripheren Opioidrezeptoren. Über diese können sowohl von Immunzellen ausgeschüttete Endorphine, sowie therapeutisch eingesetzte Opioide eine Nozizeptorsensibilisierung verhindern (18), (21).

1.1.4.2 Zentrale Sensibilisierung

Die Membraneigenschaften der Neurone im Spinalganglion und im Hinterhorn beeinflussen die Freisetzung von Neurotransmittern nach einem Aktionspotential und so die Schmerzweiterleitung. Änderungen dieser Membraneigenschaften, wie Erregungsschwelle und Ruhemembranpotential, beeinflussen die Stärke der Erregung und so die Schmerzempfindung (21). Bei der zentralen Sensibilisierung kommt es präsynaptisch zu einer veränderten Speicherung und Freisetzung von Neurotransmittern. Eine anhaltende Aktivierung der postsynaptischen Rezeptoren der Hinterhornneurone führt zu einer Veränderung der Ionenkanäle, der Generierung intrazellulärer Proteine und der Genexpression. Daraus resultiert eine vermehrte Expression von nozizeptiven Rezeptorproteinen und eine herabgesetzte Schmerzschwelle. Neben der Änderung von Membraneigenschaften kommt es zu einer spinalen Reorganisation, mit Ausbildung von Synapsen zwischen den verschiedenen Hinterhornneuronen, wodurch das Schmerzgeschehen aufrechterhalten wird (18), (21). Zentral existieren jedoch auch hemmende Mechanismen (18). Schmerzimpulse können durch zentrale absteigende Bahnen unterdrückt werden. Diese entspringen dem zentralen Hohlengrau des Mesencephalons und werden durch Opioidrezeptoren aktiviert. Die absteigenden hemmenden Bahnen ziehen im dorsolateralen Seitenstrang des Rückenmarks und enden direkt oder indirekt über inhibitorische Neurone an den Hinterhornneuronen (20). Die Aktivierung von inhibitorischen Neuronen auf segmentaler Ebene führt zur Ausschüttung von inhibitorischen Neurotransmittern und damit zur Hemmung der Schmerzweiterleitung (21).

1.1.5 Spinalganglion

1.1.5.1 Anatomie und Physiologie

Das Spinalganglion (Hinterstrangganglion, *dorsal root ganglion*, DRG) liegt in der knöchernen Struktur des Foramen intervertebrale und ist von einer Dura-Hülle umgeben. Es enthält die Somata von ca. 15.000 primär sensorischen Neuronen (PSN), welche autonome und sensomotorische Informationen aus der Peripherie modellieren und an das zentrale Nervensystem weiterleiten (22). Da die PSN einen Axon Hügel besitzen, der sich T-förmig in zwei Axone aufteilt, nennt man sie pseudo-unipolare Nervenzellen. Ein Ast des Axons der pseudounipolaren Nervenzelle zieht von der T-Verbindung in die Peripherie im primär sensorischen Nerv, der andere Ast zieht in der Hinterwurzel des

Spinalnerv zum Hinterhorn des Rückenmarks (RM). Die PSN übertragen Informationen von einer Vielzahl von peripheren Rezeptoren, wie Schmerz-, Thermo-, Chemorezeptoren und Propriozeptoren. Die PSN im DRG können als „gatekeeper“ für elektrische Impulse dienen, welche von peripheren Nozizeptoren zum Hinterhorn des Rückenmarks ziehen. Die sensiblen Informationen können hier vor Eintritt in die Hinterwurzel gefiltert und gegebenenfalls verstärkt oder gehemmt werden (s. Abb. 1) (12, (23), (24).

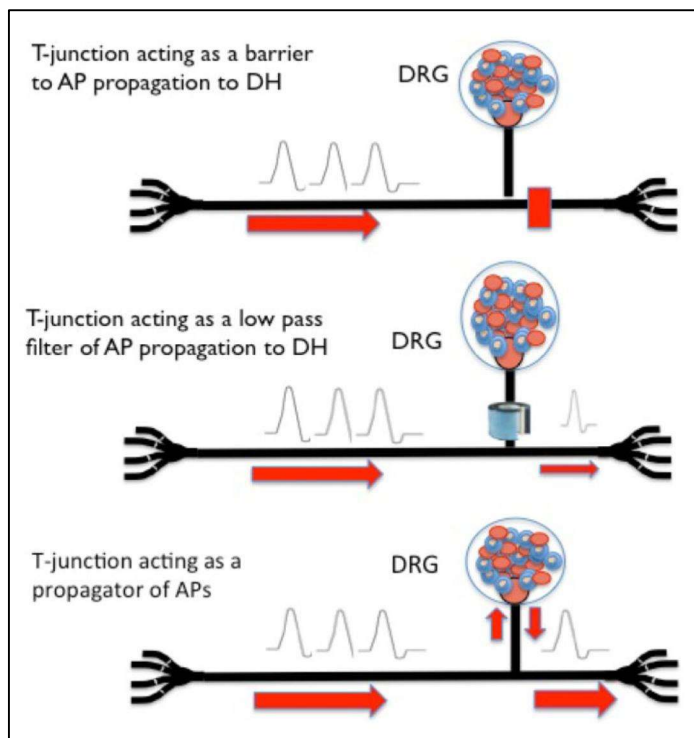


Abb. 1: Filterfunktion der primär sensorischen Neurone im DRG

AP = Aktionspotential, DH = Hinterhorn

Die T-Verbindung wirkt entweder als 1) eine Barriere für die Ausbreitung von Aktionspotentialen zum Hinterhorn des Rückenmarks, 2) ein Filter für die Ausbreitung von Aktionspotentialen zum Hinterhorn, oder 3) ein aktiver Teilnehmer an der Ausbreitung (12). Mit freundlicher Genehmigung von John Wiley and Sons.

1.1.5.2 Gliazellen

Die Neurone im DRG werden durch eine Hülle von Satellit-Gliazellen (SGC) voneinander isoliert. Diese interagieren nicht miteinander, reagieren jedoch auf periphere und zentrale Prozesse wie Nozizeption, periphere afferente Faserverletzung und Entzündung. SGC tragen Rezeptoren für eine Vielzahl an neuroaktiven Substanzen

(Zytokine, ATP, Bradykinin etc.) und Neurotransmitter. Sie erhalten dadurch Signale von anderen Zellen und können auf Veränderungen in ihrer Umgebung reagieren (12). Man nimmt an, dass Gliazellen eine wichtige Rolle bei pathologischen Prozessen von Schmerz und Entzündung spielen. Als ansässige Immunzellen des Nervensystems werden sie bei einer Verletzung oder Entzündung schnell aktiviert und setzen Moleküle frei, die zur Sensibilisierung der Neurone beitragen (25).

1.1.5.3 Rolle des DRG in der Schmerzweiterleitung und Entstehung chronischer Schmerzen

Die Membraneigenschaften der Neurone im Spinalganglion und im Hinterhorn beeinflussen die Freisetzung von Neurotransmittern nach einem Aktionspotential, welches peripher durch einen Schmerzreiz ausgelöst und zum DRG weitergeleitet wurde. Änderungen dieser Membraneigenschaften, wie Erregungsschwelle und Ruhemembranpotential, beeinflussen die Stärke der Erregung der PSN und so die Schmerzempfindung (21). Tiermodelle zum Thema chronischer Schmerzen haben gezeigt, dass hierbei pathophysiologische Prozesse im DRG ablaufen. Dazu gehören veränderte elektrophysiologische Membraneigenschaften, veränderte Expression von Membranproteinen und veränderte Expression von Genen, die zur Übererregbarkeit der Neurone führen (24), (26). Es gibt verschiedene Ionenkanalveränderungen, die zu diesem Phänomen beitragen. Dazu zählen Veränderungen der Natrium-, Kalium- und Kalzium-Ionenkanäle. Diese Veränderungen begünstigen spontane Aktionspotentiale und pathologische Entladungen und führen so zu neuropathischen Schmerzen (s. Abb. 2) (12).

1.1.6 Neuropathische Schmerzen

Neuropathische Schmerzen entstehen im Vergleich zum Nozizeptorschmerz durch eine Schädigung oder Erkrankung des somatosensorischen Systems. Je nach Läsionsort wird zwischen peripheren und zentralen neuropathischen Schmerzen unterschieden, wobei im chronischen Schmerzverlauf nicht selten Mischformen auftreten (27). Diabetische und postoperative Neuropathien sind Beispiele für periphere neuropathische Schmerzen. Schmerzen durch Multiple Sklerose oder nach Rückenmarksverletzungen zählen zu den zentralen neuropathischen Schmerzen (28). Mit einer Prävalenz von 6,9% bis 10% der Allgemeinbevölkerung ist dies keine seltene Schmerzerkrankung (4). Hierbei sind die Schmerzen gekennzeichnet durch einen brennenden, elektrisierenden oder

einschießenden Schmerzcharakter. Die Schmerzen werden oft begleitet von einer übertriebenen Schmerzreaktion auf einen milden Schmerzreiz (Hyperalgesie), Missempfindungen (Dysästhesie) und Schmerzen bei (eigentlich nicht-schmerzhafter) Berührung (Allodynie) (21).

1.1.6.1 Pathophysiologie

Nach einer peripheren Nervenläsion kommt es zu einer Übererregbarkeit von afferenten A δ - und C-Fasern durch Veränderung des Membranpotentials. Als Folge werden in den DRG-Neuronen vermehrt Natriumkanäle exprimiert. Dies begünstigt die Generierung von spontanen Aktionspotentialen und pathologischen Entladungen, was zur zentralen Sensibilisierung beiträgt (12, (25), (29). Des Weiteren konnte man nach chronischer Nervenschädigung verminderte Kalzium-Strömungen im DRG-Neuron feststellen. Durch den verminderten Kalzium-Einstrom wird die Zelle destabilisiert und es werden leichter Aktionspotentiale ausgelöst (12). Diese Änderungen der Membranaktivitäten und spontanen Entladungen führen zu einer vermehrten Erregbarkeit der DRG-Neurone und so zu einem chronisch neuropathischen Schmerz (s. Abb. 2).

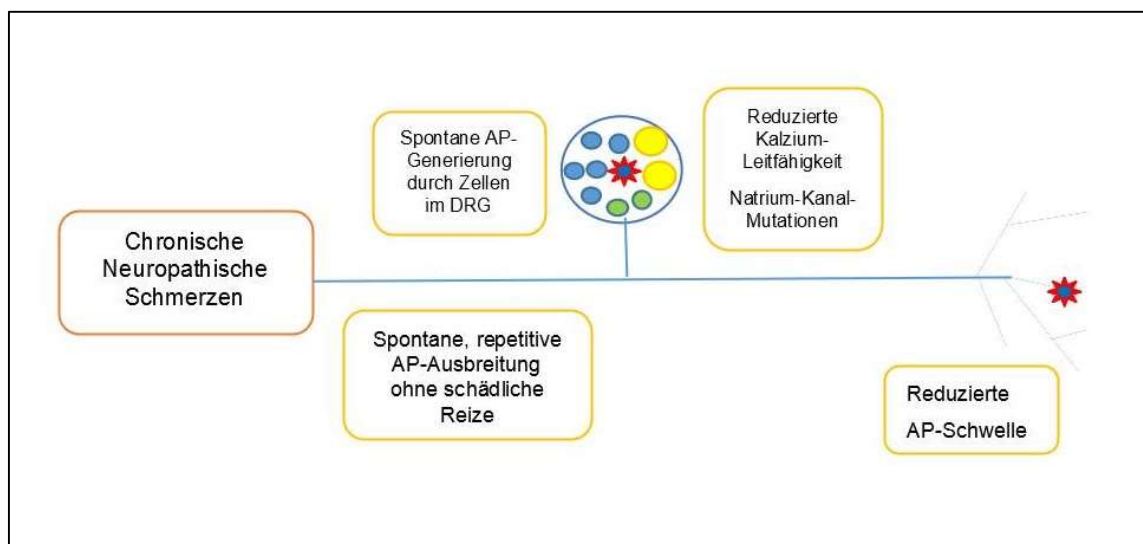


Abb. 2: Entstehung von chronischen neuropathischen Schmerzen

Eigene Arbeit; AP= Aktionspotential

1.1.6.2 Deafferenzierung

Deafferenzierung beschreibt den sensiblen Zustand nach kompletter Durchtrennung oder starker Schädigung eines peripheren sensiblen Nervens. Als Folge nimmt durch den fehlenden afferenten Input die Anzahl an inhibitorischen Interneuronen auf Rückenmarksebene und insbesondere im DRG ab. So nimmt die Hemmung der zentralen Schmerzleitung ab und in der Region, die durch die Nervenläsion vermindert sensibel versorgt wird, steigt das Schmerzempfinden. Die Verminderung an inhibitorischen Neuronen ist verbunden mit einem Anstieg an Rezeptoren für die exzitatorischen Neurotransmitter im DRG, was die zentral vermittelte Schmerzverstärkung fördert (29). Zusätzlich wird angenommen, dass es bei der peripheren Nervenschädigung zu einem Abbau der C-Fasern im Rückenmark kommt. Als Folge sprießen A β -Fasern des Berührungsempfinden fälschlicherweise in die Regionen aus, die zuvor durch die C-Fasern innerviert wurden. Dies führt zur Aktivierung von nozizeptiven Neuronen bei Mechanorezeptor-Aktivierung. Dadurch werden nicht-schmerzhaft Berührungsreize als Schmerzreize interpretiert und es kommt zur Allodynie (29).

1.1.6.3 Sympathisch unterhaltener Schmerz

Man geht davon aus, dass nach einer peripheren Nervenschädigung sympathische Neurone aussprossen und es zur Verbindung zwischen efferenten sympathischen Neuronen und afferenten nozizeptiven Neuronen kommt (29). Diese Verbindung wird als "sympathisch-afferente Kopplung" bezeichnet. Hierbei exprimieren nozizeptive afferente Fasern adrenerge Rezeptoren, welche durch die Noradrenalin-Freisetzung bei der Aktivität des sympathischen Nervensystems aktiviert werden und so zur Schmerzverstärkung beitragen (21). Bei emotionalem Stress kommt es zu einer erhöhten sympathischen Aktivität, welche über die sympathisch-afferente Kopplung zu einer Verstärkung der Schmerzsymptomatik führt (29).

Der sympathisch unterhaltene Schmerz (SMP) kann bei jeder Form von neuropathischen Schmerzen eine Rolle bei der Aufrechterhaltung der Schmerzen spielen. Der SMP ist ein wichtiger Bestandteil beim CRPS, sowie bei der Zoster- und Postzosterneuralgie, bei der Trigeminusneuralgie, sowie beim Phantomschmerz (21).

1.1.7 Chronische Schmerzen

1.1.7.1 Definition

Chronische Schmerzen sind definiert als Schmerzen, die seit mindestens drei Monaten bestehen und den betroffenen Patienten physisch (Mobilität und Funktion), psychisch-kognitiv (Befindlichkeit, Stimmung und Denken) und sozial beeinträchtigen (1, 3). Der ursprüngliche Auslöser, wie eine Gewebsschädigung, liegt zum Teil nicht mehr vor (21). Zu den häufigsten chronischen Schmerzerkrankungen gehören Rücken- und Kopfschmerzen. Weitere Formen chronischer Schmerzen sind z. B. die Gruppe von neuropathischen Schmerzen, Arthrose- und entzündlichen Schmerzen, viszeralen Schmerzen und Tumorschmerzen (1). Unabhängig von der Ursache führt jeder Schmerzzustand je nach Dauer und Intensität zu strukturellen und funktionellen Veränderungen in schmerzleitenden, -verarbeitenden und -kontrollierenden Nervensystemanteilen. Es kann also im zeitlichen Verlauf chronischer Schmerzen zum Auftreten neuropathischer Schmerzkomponenten mit entsprechend negativen Konsequenzen hinsichtlich Erkrankungsschwere und Therapierbarkeit kommen (27).

1.1.8 Chronische neuropathische Schmerzsyndrome

1.1.8.1 Mononeuropathien

Bei den Mononeuropathien liegen Schädigungen einzelner peripherer Nerven vor. In dem zugehörigen Dermatom kommt es zu brennenden, einschießenden Schmerzen und Sensibilitätsstörungen. Zusätzlich kann eine schlaffe Lähmung der versorgten Muskulatur auftreten. Zu den Ursachen von Mononeuropathien gehören die Nervenengpass-Syndrome, iatrogene Nervenschädigungen, diabetische Mononeuropathie, sowie die akute Zosterneuralgie und Postzosterneuralgie (21).

1.1.8.2 Polyneuropathien

Die Polyneuropathie ist die Folge einer Schädigung mehrerer peripherer Nerven durch einen systemischen Prozess (18). Mit 30% aller Polyneuropathien, ist die diabetische Neuropathie die häufigste. 25% aller Diabetiker entwickeln in ihrem Leben eine Polyneuropathie. Weitere häufige Ursachen können Alkoholabusus, sowie entzündliche Erkrankungen und Chemotherapien sein (18). Bei der Polyneuropathie kann es zu motorischen Symptomen, wie Paresen und Atrophien, sowie zu eingeschränktem Vibrations- und Lageempfinden mit Gangunsicherheit kommen. Des Weiteren treten Parästhesien und Dysästhesien auf, mit einem schmerzhaften Hitze- oder Kältegefühl von

Fuß- oder Handinnenflächen. Zusätzlich kann es zu vegetativen Begleiterscheinungen wie Ödembildung oder Hautrötung kommen (21).

1.1.8.3 Postamputationsschmerz und Deafferenzierungsschmerzen

Der Phantomschmerz oder auch Postamputationsschmerz (*post-amputation pain*, PAP) wird in der amputierten Extremität verspürt. Bei der Amputation kommt es zur kompletten Durchtrennung der Nerven, was zu einer Deafferenzierung des Areal führt. Beim Deafferenzierungsschmerz kommt es zu brennenden, elektrisierenden oder einschießenden Schmerzen, begleitet von Allodynie, Dysästhesie und Hyperalgesie (21). Deafferenzierungsschmerzen treten jedoch nicht nur nach Amputationen auf. Auch bei anderen operativen Eingriffen kann es zur Nervenverletzung oder -durchtrennung, sowie zur Nervenwurzelschädigung kommen. Beispiele hierfür wären Thorakotomien, Mastektomien oder Herniotomien (21).

1.1.8.4 Failed-Back-Surgery-Syndrom

Der englische Ausdruck "*failed back surgery syndrome*" (FBSS) entspricht den deutschen Begriffen Postnukleotomie-, Postdiskektomie- oder Postdiskotomie Syndrom. Dieses Syndrom beschreibt den Zustand von anhaltenden Schmerzen im Rücken und der unteren Extremität nach Operation im Wirbelsäulenbereich. Die Ursache der neuropathischen Schmerzen beim FBSS sind entweder direkte mechanische, chemische oder physikalische Verletzungen von Nervenwurzeln oder eine die Nervenwurzel komprimierende Narbe. Schätzungsweise erleiden 30% der Patienten nach Bandscheibenoperationen ein FBSS (30). Beim FBSS liegt häufig ein „*mixed-pain*“, eine Kombination aus mechanischem, physiologischem und neuropathischem Schmerz vor.

1.1.8.5 Komplexes regionales Schmerzsyndrom

Das komplexe regionale Schmerzsyndrom („*complex regional pain syndrom*“, CRPS) tritt meist nach Traumen auf und zeigt im Verlauf eine hohe Tendenz zur Chronifizierung und Generalisierung an der betroffenen Extremität, unter Entwicklung „komplexer“ (motorischer, sensibler und autonomer) Störungen (18). Das CRPS wird in zwei Arten unterteilt. Das CRPS Typ I tritt meist Stunden bis Tage nach einem Trauma, wie einer Fraktur oder einem operativen Eingriff auf, ohne dass eine Nervenläsion festgestellt werden kann. Das CRPS Typ II tritt in Folge einer Nervenläsion auf. Es wird vermutet, dass sich die Nerven nach der Schädigung über ihr früheres Dermatom hinaus ausbreiten. Die entstehenden Veränderungen des nozizeptiven Systems werden auf eine

Kombination von Deafferenzierung, ektopischen Erregungen, Zentralisierung und sympathisch unterhaltenem Schmerz zurückgeführt, was zu einem regionalen und nicht Dermatome spezifischen Schmerzsyndrom führt (29). Die Symptome des CRPS sind sehr variabel mit sensiblen, motorischen und autonomen Störungen. Der Schmerz wird begleitet von Allodynie, Hyperalgesie und Dysästhesien. Es kann zusätzlich zur Kraftminderung und Beeinträchtigung der Feinmotorik kommen. Auch autonome Störungen wie Rötungen, Minderdurchblutungen und Ödeme können auftreten (18).

1.1.9 Zentraler neuropathischer Schmerz

Zentrale neuropathische Schmerzen entstehen durch eine primäre Läsion oder Dysfunktion im zentralen Nervensystem (21). Es kommt hierbei zu Schmerzen und Missempfindungen ohne einen vorhandenen peripher korrelierenden Schmerzreiz (18). Die Ursache von zentralen neuropathischen Schmerzen können Läsionen im Thalamus z.B. in Form von Ischämien oder Blutungen sein. Extrathalamische Ursachen können z.B. Rückenmarktraumen oder -tumore, sowie spinale Infarkte und Blutungen sein. Bei ein bis drei Prozent der Schlaganfallpatienten kommt es in Folge zu zentralen neuropathischen Schmerzen (21). Die Schmerzsymptomatik tritt meist wenige Wochen nach der Schädigung oder auch erst nach Jahren auf. Es entwickelt sich ein brennender Dauerschmerz mit zusätzlichen einschließenden Schmerzattacken. Oft besteht ein sensibles Halbseitensyndrom mit Hypästhesie und Parästhesien, sowie Störung der Motorik (18). Eine komplette Schmerzfremheit ist bei zentralen neuropathischen Schmerzen selten erreichbar, da durch die zentrale Läsion die Modulationsmöglichkeiten der Schmerzleitung und -wahrnehmung begrenzt sind (18).

1.2 Therapiekonzept bei neuropathischen Schmerzen

Zu den therapeutischen Optionen bei neuropathischen Schmerzen zählen eine angepasste Pharmakotherapie, Physio- und Ergotherapie, Psychotherapie, sowie interventionelle Therapien, wie diagnostische und therapeutische Infiltrationen (27). Mittlerweile haben auch neuromodulative Ansätze, früher austherapierten Patienten vorbehalten, einen festen Platz innerhalb des Behandlungsregimes und werden, zumindest in den Leitlinien der amerikanischen Fachgesellschaften, noch vor dem Einsatz starker Opioide empfohlen. Zu den neuromodulativen Therapieverfahren gehören z.B. die Neurostimulation des Spinalganglions, ferner die Rückenmarkstimulation (SCS) oder die pharmakologische Neuromodulation mittels intrathekaler Pumpen. So können

konservativ atherapierte Schmerzsyndrome, wie FBSS und auch Patienten mit CRPS erfolgreich behandelt werden (27).

Chronische Schmerzpatienten sollten möglichst frühzeitig in einem multimodalen Setting betreut werden (s. Abb. 3).

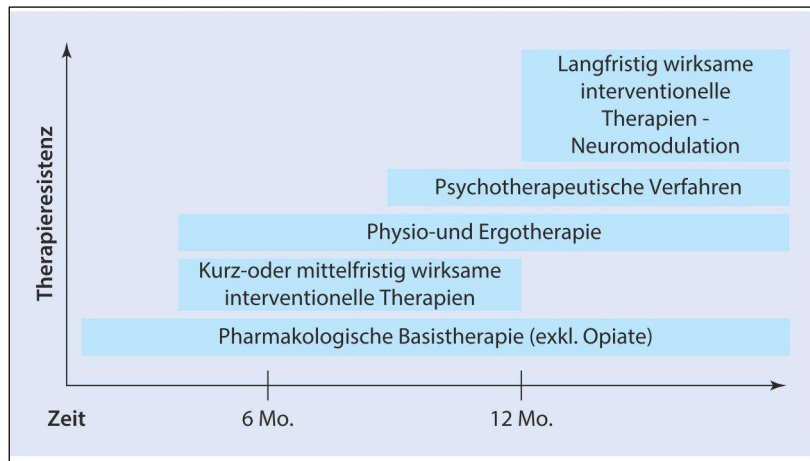


Abb. 3: Therapiealgorithmus zur Behandlung neuropathischer Schmerzen

Mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature: Springer Nature, Behandlungsalgorithmus beim neuropathischen Schmerzsyndrom, C. Wille, aus Minimalinvasive Wirbelsäulen Chirurgie, Jerosch 01/2019, S. 29 (27)

Die Grundlage für den Erfolg eines multimodalen Therapiekonzepts mit Psychotherapie und sozialer Integration ist zunächst eine ausreichende und wirksame Schmerzkontrolle (5). Bei der Behandlung chronischer Schmerzen sollte die Schmerzkontrolle individuell erfolgen, angepasst an die Wünsche und Ziele des Patienten mit dem Fokus auf eine verbesserte Lebensqualität (5). Patienten mit chronischen Schmerzen zeigten bereits in früheren Untersuchungen eine höhere Einschränkung in allen Dimensionen der Lebensqualität des SF-36 (schmerzbezogener Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität, s. Kapitel 2.6.2), als alle anderen Patienten mit anderen chronischen Erkrankungen (5). Beeinträchtigung des Soziallebens und frühzeitige Berentung verschlechtern die von der Krankheitslast ohnehin beeinträchtigte Lebensqualität noch weiter. Gerade zur Vermeidung von sozialen Komplikationen, wie Arbeitsplatzverlust und Frühverrentung, ist eine konsequente und zeitnahe Versorgung der Betroffenen erforderlich (27).

Im Rahmen der tiefen Hirnstimulation zur Therapie des idiopathischen M. Parkinson wurde ein sog. sekundäres Therapieversagen beschrieben. Hierbei können bei zu spätem Einsatz, wenn der Betroffene bereits zu weit im krankheitsbedingten sozialen Rückzug fortgeschritten ist, zwar die primären Therapieziele wie Verbesserung der motorischen Symptomkontrolle und Medikamentenreduktion erreicht werden, sekundäre Ziele, wie Verbesserung der Lebensqualität, werden jedoch verfehlt (27). Gleiches ist für chronische Schmerzpatienten anzunehmen. Demnach sollte nach Ausschöpfung des konservativen, kausalen, sowie kurz- bzw. mittelfristig wirksamen interventionellen Therapiespektrums bei betroffenen Patienten spätestens nach einem Jahr die neuromodulativen Therapieoptionen evaluiert und bei Eignung angeboten werden, um eine Verbesserung der Lebensqualität erreichen zu können (27).

1.3 Neurostimulationsverfahren zur Schmerztherapie

Bislang können nur 30% bis 40% der Patienten mit neuropathischen Schmerzen mit einer medikamentösen Schmerztherapie zufriedenstellend behandelt werden. Nach Ausschöpfung des konservativen, multimodalen Therapiekonzeptes, steht ein breites Spektrum an interventionellen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Dabei sind läsionelle chirurgische Verfahren, wie die DRG Ablation, heute in den Hintergrund getreten und es kommen vor allem neuromodulative und neurostimulative Verfahren zum Einsatz (30). Neurostimulation umfasst das Anbringen von Strom an das Nervensystem, um eine erwünschte therapeutische Antwort hervorzurufen. Die SCS, eines der am häufigsten genutzten Formen der Neurostimulation, stellt eine etablierte therapeutische Option für eine Vielfalt an neurologischen Erkrankungen dar, einschließlich der Behandlung von chronischen Schmerzsyndromen (31). Das Ziel der Neurostimulationstherapie bei chronischen Schmerzen ist neben der Schmerzlinderung die Verbesserung der Lebensqualität und Alltagsbewältigung der Betroffenen, sowie darüber hinaus die Senkung der Kosten der Gesundheitsversorgung und Verringerung der Opioid-Belastung des Patienten (31).

Die konventionelle SCS wird bereits seit 1967 erfolgreich zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen am Rumpf und an den Extremitäten eingesetzt (13). Allerdings sind die Ergebnisse bei bestimmten Patientengruppen nicht gänzlich zufriedenstellend (27). So ist die Stimulation bestimmter Körperregionen wie Fuß, Leistengegend oder anderen komplex innervierten Körperstellen nur schwer möglich.

Das Spinalganglion bietet als hoch organisierte anatomische Struktur, die eine kritische Rolle in der Entstehung und Unterhaltung chronischer Schmerzen darstellt, einen relativ neuen Ansatzpunkt für die Neuromodulation (27).

1.3.1 Spinal Cord Stimulation

Die SCS ist ein neuromodulatorisches Verfahren zur Behandlung von Patienten mit chronischen und konservativ nicht ausreichend therapierbaren Schmerzen. Die SCS wurde bereits 1967 eingeführt und revolutionierte die Behandlung u.a. von CRPS und FBSS (29). Das allgemeine Prinzip der SCS und DRG Stimulation ist ähnlich: Sie erzeugen ein elektrisches Feld in und um ein neuronales Ziel mit der Absicht, neuronale Bahnen zu aktivieren, um die Wahrnehmung von Schmerz zu verringern. Die Herangehensweise ist jedoch sehr unterschiedlich (16). Die SCS stimuliert epidural die Hinterstränge des Rückenmarks und hemmt so die zentrale Schmerzweiterleitung für alle Nervenfasern unterhalb der Elektrode. Hierfür werden ein bis zwei Elektroden perkutan bis in den Epiduralraum eingeführt, wo sie in den Zielbereich vorgeschoben und dann Niveau für Niveau getestet werden, um das ideale Segment für die Stimulation zu identifizieren. Die Platzierung erfolgt in der Regel so nahe wie möglich an der Mittellinie über den Hintersträngen, in einigen Fällen (z.B. isoliert einseitige chronische Ischialgie) wird die Elektrode lateralisiert implantiert. Bei der SCS kann eine einzelne, gut platzierte Mittellinienelektrode den unteren Rücken und das Gesäß bilateral sowie den Großteil der beiden unteren Extremitäten abdecken (16). Dabei rekrutiert die SCS multiple Fasern, die in das Hinterhorn ziehen und führt zu Aktionspotentialen, die sich ortho- und antidrom ausbreiten. So werden potenziell mehrere Dermatome und Strukturen außerhalb des Hinterhorns rekrutiert, so wie auch primär sensible Neurone im DRG (15).

Bereits 2003 wurde eine Expertenempfehlung zur Neuromodulation bei chronischen Schmerzen publiziert, die aufgrund der damals eingeschränkten Studienlage nur das Niveau einer S1-Leitlinie erreichte. 2010 wurde eine S3-Leitlinie entwickelt, die 2013 überarbeitet wurde (10, 30). Diese beinhaltet Empfehlungen zur SCS bei CRPS, FBSS, Angina pectoris und pAVK. Des Weiteren bestehen Indikationen für radikuläre Schmerzen im Bereich der oberen und unteren Extremität, Polyneuropathien, Phantom- und Stumpfschmerzen und viszerale Schmerzen bei chronischer Pankreatitis (10).

Basierend auf den Leitlinien gibt es viele Erkrankungen bei denen die SCS sehr gut wirkt und andere, bei denen die Linderung nicht so gut oder nicht so sicher vorherzusagen ist.

Gerade bei fokalen Schmerzzuständen, wie beim CRPS, Phantomschmerz und Verletzungen oder Erkrankungen des peripheren Nervensystems, zeigten sich nur eingeschränkte positive Effekte. Schmerzlokalisationen wie Rumpf-, Leisten-, Knie-, Fuß-, Hand- und Sakralbereiche konnten durch die SCS nicht immer zuverlässig erfasst werden, was zu unerwünschten Parästhesien oder fehlender Schmerzlinderung führte (31). Der Mangel an Präzision mit der SCS ist auf die Verteilung der Energie durch den Liquor, lageabhängige Veränderungen der Stimulation, Gliederung des sensiblen spinalen Inputs und Elektrodendislokation postoperativ zurückzuführen. In manchen Fällen können diese Herausforderungen durch verbesserte OP-Techniken und Systemprogrammierung ausgeglichen werden. Jedoch bleiben sehr fokale Schmerzregionen schwierig mit der SCS zu behandeln (26).

1.3.2 Dorsal Root Ganglion Stimulation

Die DRG Stimulation bietet eine effektive Alternative zur SCS, da sie eine präzise, zielgerichtete Stimulation ermöglicht. Wegen seiner wichtigen Rolle in der Schmerzleitung und der Entstehung chronischer Schmerzen, sowie der anatomisch günstigen Zugänglichkeit, ist das DRG ein geeigneter Angriffspunkt für die Neuromodulation (13). Das DRG kann sowohl von außerhalb des Neuroforamens als auch vom Epiduralraum nach lateral durch das Neuroforamen erreicht werden (12). Das DRG hat eine sehr konstante anatomische Position im lateralen Epiduralraum zwischen den medialen und lateralen Aspekten des Pedikels (12). Das DRG war bisher Angriffspunkt für die Applikationen von Steroiden, für chirurgische Ablation (Ganglionektomie), Radiofrequenzablation, gepulste Radiofrequenz-Therapie und Neuromodulationsverfahren (12). Nach der erstmals berichteten DRG Rhizotomie im Jahr 1911 folgte 63 Jahre später der erste Versuch der perkutanen DRG Radiofrequenz-Ablation zur Behandlung chronischer Schmerzen. Es stellte sich jedoch im weiteren Verlauf dieses Behandlungsansatzes heraus, dass die einfache Zerstörung eines DRG keine vollständige Schmerzreduktion erreichen kann und zudem mit sehr vielen Komplikationen einhergeht. Man geht davon aus, dass bei der Entstehung von chronischen Schmerzen der sensorische Input aus der Peripherie auf verschiedenen Ebenen im ZNS Synapsen bilden und auch die Informationen zwischen den DRG verschaltet sind. Diese vermutete Kommunikation zwischen den DRG wird auch als "*cross-talk*" bezeichnet. Bei der Stimulation von einem spezifischen DRG wurden von

Patienten Parästhesien in Arealen verspürt, die nicht kongruent waren mit dem der Nervenwurzel zugehörigen Dermatome. Beispielsweise wurden bei der S1 Stimulation Parästhesien im gesamten Fuß verspürt, anstatt nur der Fußaußenkante und dem lateral-posterioren Teil des Beines.

Bei chronischen Schmerzen wird durch dieses "cross-talk" die sensorische Überschneidung verstärkt (29). Daraus folgt, dass für die optimale Wirkung der DRG Stimulation die Identifizierung und Quantifizierung des Beitrags jedes angrenzende DRGs zum Schmerzempfinden erforderlich ist und die Auswahl des spinalen Niveaus für die Stimulation allein anhand den Dermatomen nicht ausreichend ist (29).

1.3.2.1 Wirkungsweise DRG-Stimulation

Obwohl die DRG-Stimulation bereits in der klinischen Anwendung ist, ist wenig über ihre Wirkungsmechanismen bekannt (32). Es bleibt unklar, wie genau die DRG-Stimulation den therapeutischen Nutzen hervorruft oder die Aktivität von primär sensorischen Neuronen moduliert. Eine Hypothese ist, dass die DRG Stimulation die *T-Junction*-Filterung in nozizeptiven Neuronen, die nach einer Nervenverletzung abgeschwächt ist, wieder herstellt, indem sie die Weiterleitung von Schmerzsignalen aus der Peripherie hemmt (33, 34). Ein zusätzlicher oder alternativer Mechanismus der DRG Stimulation besteht darin, dass die Erzeugung von ektopischen Entladungen und die Erregbarkeit von nozizeptiven Neuronen im DRG durch Modulation der Expression und der Funktion von Ionen-Kanäle abnimmt (32, 34). Beispielsweise zeigte sich, dass nach einer chronischen Nervenschädigung der Kalzium-Einstrom in das DRG-Neuron reduziert ist. Durch den verminderten Kalzium-Einstrom wird die Zelle destabilisiert und es werden leichter Aktionspotentiale ausgelöst. Dies führt zu einer erhöhten sensorischen Erregbarkeit der Neurone (12). Studien ergaben, dass die Stimulation des DRG zu einem erhöhten Kalzium-Einstrom in die DRG-Neurone führt und damit die Frequenz an Aktionspotentialen und deren Übertragungsgeschwindigkeit senkt (12). Die DRG Stimulation erzeugt eine anhaltende Hyperpolarisation innerhalb des Somas, die die Produktion von ektopischer Aktivität, die sonst am Ruhemembranpotential beobachtet wurde, verhindert. Daher scheint die DRG-Stimulation über ein scheinbares Paradoxon zu funktionieren, bei dem die direkte Anregung des Stammes und des Somas durch die Stimulation einen Hyperpolarisationseffekt erzeugt, der Schmerzsignale von der Peripherie und ektopische Aktivität der Somata blockiert (33).

Bei der Stimulation werden vor allem die pathologisch, im Rahmen der chronischen Schmerzen veränderten Neurone beeinflusst. Es wird vermutet, dass die DRG-Stimulation bevorzugt die Neurone rekrutiert, die aufgrund von neuropathologischen, schmerzinduzierten Vorgängen andere Membraneigenschaften haben und dadurch der Schwellenwert für die Generierung von Aktionspotenzialen gesunken ist (35). Bei der DRG Stimulation wird die niedrigste Stimulationsschwelle ausgewählt, die ausreichend ist für eine suffiziente Schmerzlinderung. Diese niedrige Stimulationsschwelle erfasst vermutlich nur die Neurone, mit pathologisch verändertem Membranpotenzial und niedriger Exzitationsschwelle. Die gesunden Neurone werden durch die niedrige Stimulationsschwelle in ihren Membraneigenschaften weniger beeinflusst.

Diese Selektivität zusätzlich zu der somatotopischen Gliederung des DRG scheint für die lokalisierte Behandlung verantwortlich zu sein, die mit der DRG-Stimulation möglich ist (35).

1.3.3 Vergleich von DRG Stimulation und SCS

Einer der Hauptunterschiede zwischen der DRG-Stimulation und der herkömmlichen SCS ist die Möglichkeit, bestimmte Körperregionen gezielt zu stimulieren, indem fokale Bereiche des Rückenmarks moduliert werden, anstelle der relativ unspezifischen Stimulation der RM-Hinterstränge (31). Mit der DRG Stimulation kann durch die präzise anatomische Bestimmung des zugeordneten DRG eine auf das Schmerzprofil des Patienten abgestimmte Therapie erfolgen. Die Stimulation des somatotopisch organisierten Spinalganglions kann zur Parästhesieabdeckung von einzelnen Dermatomen und, aufgrund der Somatotopie innerhalb des DRG, Subdermatomen führen (15). Im Gegensatz dazu werden bei der SCS breite Bereiche der Hinterstränge, einschließlich Fasern, die keine Rolle bei der Schmerzwahrnehmung spielen, stimuliert und dadurch flächige Parästhesien erzeugt (35).

Die 2016 veröffentlichte St. Jude Medical ACCURATE IDE-Studie war die erste große prospektive, randomisierte, kontrollierte klinische Studie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der DRG-Stimulation im Vergleich zur SCS bei 152 Probanden mit CRPS Typ I oder peripherer Kausalgie (CRPS Typ II) der unteren Extremität (26). Diese Studie zeigte, dass die DRG-Stimulation eine langfristige, nachhaltige Schmerzlinderung ermöglicht, die nach 3 und 12 Monaten der Ergebnisse der SCS überlegen war (13). Darüber hinaus zeigte die Studie, dass die DRG-Stimulation im Vergleich zur traditionellen tonischen SCS eine höhere Stimulationsspezifität für schmerzhafte

Bereiche, eine geringere Variation der Stimulationsintensität bei Haltungsänderung und bei einigen Patienten die Fähigkeit, parästhesiefrei Analgesie zu erzeugen, bietet (26, 33). Des Weiteren hatten mit der DRG Stimulation behandelte Patienten weniger Missempfindungen durch die Stimulation in nicht-schmerzhaften Arealen als die Patienten, die mit einer SCS Therapie behandelt wurden. Dies deutet darauf hin, dass im Vergleich zur SCS mit der DRG Stimulation eine präzisere Wirkung durch eine größere anatomische Genauigkeit der Stimulation möglich ist (26).

Die Elektroden werden bei der DRG Stimulation im Epiduralraum im dorsalen Anteil des Foramen intervertebrale platziert. Durch diese Lage sind im Vergleich zur SCS effektive Stimulationen im Mikroamperebereich möglich, was die Überlebensdauer der Generatorbatterie verlängert (27). Im Vergleich zur SCS beträgt der Energieverbrauch bei der DRG-Stimulation nur etwa 10 % (27). Während Lageänderungen des Patienten bei der SCS zu signifikanten Änderungen der Stimulationsintensität führen können, tritt dies bei der DRG-Stimulation deutlich seltener auf und muss bei der Programmierung nicht so stark berücksichtigt werden (31).

Pro implantierbaren Pulsgenerator (IPG) können maximal vier Elektroden eingesetzt werden (31). Bei mehr als drei betroffenen Dermatomen geht die Schmerzreduktion, die durch die DRG Stimulation erzielt werden kann, deutlich zurück (16). Während man bei der SCS den Abdeckungsbereich erhöhen kann, indem man die Impulsbreite des Signals erhöht oder mehrere Elektrodenkontakte aktiviert, ist dies bei der DRG Stimulation nur eingeschränkt möglich. Eine zunehmende Pulsbreite kann die Stimulation innerhalb des Dermatoms verteilen. Eine zunehmende Amplitude kann die Intensität der Stimulation erhöhen. Es kann jedoch notwendig sein, zusätzliche Elektroden auf anderen Ebenen zu platzieren, um eine ausreichende Abdeckung des schmerzhaften Areals zu erreichen (16).

1.4 Präoperative Testmethoden für die DRG Stimulation

Die DRG Stimulation ist eine Möglichkeit, segmentale Stimulationen in Zielregionen des Körpers durchzuführen, die bisher mit der SCS nicht möglich waren. Ausschlaggebend für die erfolgreiche Stimulation ist jedoch die passende Selektion der Patienten und der Stimulationslokalisation, da im Vergleich zur SCS eine einzelne Elektrode nur eine spezifische Region abdecken kann. Hierbei ist die Reichweite jeder Elektrode theoretisch auf die Fasern beschränkt, die sich speziell in dem zu stimulierenden DRG befinden. Der gesamte Erfolg oder Misserfolg der DRG Stimulation beruht daher auf der Wahl des

richtigen DRG für die Stimulation (16). Die aktuelle Methode zur Auswahl des geeigneten DRG zur Stimulation basiert weitgehend auf der Verteilung der Schmerzen bezogen auf die Dermatome anhand der klinischen Untersuchung und Anamnese. Die Elektroden werden dann auf den spinalen Niveaus platziert, die den Dermatomen des schmerzhaften Gebietes entsprechen. Dies ist in Anbetracht der Tatsache, dass der Schmerz nicht zwangsläufig Dermatom bezogen ist und Dermatome oft eine individuelle Verteilung und Überlappung aufweisen, sowie bei chronischen neuropathischen Schmerzen das zuvor beschriebene „*cross talk*“ Phänomen eine wichtige Rolle spielt, nicht ideal. Zusätzlich ist die Anzahl an Elektroden durch die Anschlüsse am IPG limitiert. Im Idealfall könnte man beispielsweise bei einem Patienten mit Fußschmerzen Elektroden über den DRG L4, L5 und S1 platzieren, welche für die Innervation des Fußes zuständig sind. Das derzeit einzige kommerziell erhältliche Gerät, das für die DRG Stimulation zugelassen ist (Axiom™; Abbott, Chicago, IL, USA), ist jedoch auf 4 Leitungen pro internen Impulsgeber beschränkt. Bei einem Patienten mit beidseitigen Fußschmerzen müsste man daher entscheiden, welches der drei Dermatome im Fuß nicht stimuliert wird (16). Bei vielen Schmerzmustern scheint zudem mehr als eine Option für die Stimulationshöhe wirksam zu sein. Zudem steigt das operative Komplikationsrisiko mit jeder zusätzlich eingebrachten Elektrode. Daher gilt es vor Elektrodenimplantation das richtige Stimulationsziel mittels Testung verschiedener spinaler Niveaus zu detektieren (31). In der Literatur wurde in diesem Zusammenhang das retrograde transforaminale Parästhesie-Mapping (s. Abschnitt 1.4.2.1) und die selektive Radiofrequenz-Stimulation (s. Abschnitt 1.4.2.2) des DRGs als Verfahren zur präoperativen Testung von Zielstrukturen für die Neuromodulation diskutiert (29). Jedoch reichte die Datenlage bislang noch nicht aus, ein Standardverfahren zur präoperativen Ermittlung der Stimulationshöhe zu etablieren (13). Hierfür sind Studien mit größeren Stichproben mit verschiedenen neuropathischen Schmerzsyndromen erforderlich. In dieser Studie wurde anhand einer größeren Stichprobe mit heterogenen Schmerzsyndromen die Wahl des richtigen Stimulations-Niveaus für die DRG Stimulation anhand einer präoperativen periradikulären Therapie untersucht. Obwohl die PRT im Vergleich zur Radiofrequenz-Stimulation ein schnell und sicher durchführbares Routineverfahren in der Radiologie ist, wurde ein Nutzen der PRT zur Testung der Stimulationshöhe und die Auswirkungen auf das Stimulationsergebnis bisher nicht strukturiert untersucht.

1.4.1 Periradikuläre Therapie

Die selektive Nervenwurzelblockade ist eines der ältesten spinalen Verfahren und kann sowohl diagnostisch als auch therapeutisch, als periradikuläre Therapie (PRT), eingesetzt werden (9). Ziel der Blockade ist es, die im Wirbelkanal epidural verlaufende Nervenwurzel samt DRG unter Durchleuchtung bzw. Computertomographie- Kontrolle mit einem Lokalanästhetikum, häufig in Kombination mit einem Glukokortikoid, zu umfluten und dadurch das entsprechende Dermatom zu anästhesieren (9). Die Lokalanästhetika wirken hierbei membranstabilisierend und blockieren reversibel die Fortleitung von Nervenaktionspotentialen hauptsächlich über eine Blockade des neuronalen Natriumkanals mit konsekutiver Hemmung des Natriumeinstroms. Weiterhin kommt es zu Veränderungen der Kalium- und Kalziumionenleitfähigkeit (36). Dadurch wird sowohl die Weiterleitung von nozizeptiven Schmerzinformationen gehemmt. Mit Hilfe der PRT ist nicht nur eine neuroanatomische Zuordnung der Schmerzafferenz möglich, sondern gleichzeitig kann auch bei Therapieresistenz die Indikation einer neuromodulativen Therapiemaßnahme geprüft werden. In dieser Studie diente die radikuläre Blockade mit einem Lokalanästhetikum der Auswahl der geeigneten Interventionshöhen für die DRG Stimulation (27). Präoperativ können so vor einer geplanten DRG Stimulation die verschiedenen spinalen Niveaus getestet werden, die anhand der Schmerzausbreitung entlang der Dermatome für die Stimulation in Betracht kommen. Der Patient kann direkt nach der PRT angeben, ob eine ausreichende Schmerzabdeckung vorhanden ist. Ist dies nicht der Fall, kann die PRT auf einem anderen angrenzenden spinalen Niveau wiederholt werden, bis das optimale Niveau zur Schmerzabdeckung detektiert ist. Die PRT ist schnell und sicher durchführbar und ein Routineverfahren in der Radiologie (9). Aktuell wurde noch keine Studie zur Effektivität einer präoperativen PRT zur Zielauswahl für die DRG Stimulation, sowie zum prädiktiven Wert der PRT Testung für die DRG Stimulation durchgeführt.

1.4.2 Radiofrequenz-Stimulation

Eine weitere Methode zur Zielauswahl für die DRG-Stimulation ist die perkutane Radiofrequenz-Stimulation (RF-Stimulation). Hierbei wird über eine Stimulationskanüle transforaminal das DRG des entsprechenden Niveaus getestet. Dabei werden 50 Herz über die aktive Spitze der Stimulationskanüle an das benachbarte DRG abgegeben und die Energie langsam erhöht, bis der Patient ein Taubheitsgefühl oder Parästhesien verspürt. So können die DRG mehrerer Ebenen getestet werden und der Patient kann

angeben, auf welcher Ebene die schmerzenden Bereiche am besten abgedeckt werden (31). Die Ebenen mit der größten Übereinstimmung werden anschließend für die Elektrodenplatzierung ausgewählt.

1.4.2.1 Retrogrades transforaminales Parästhesie Mapping

Zuidema et al. beschrieben erstmals in ihrer Fallstudie 2014 eine präoperative Vorgehensweise für drei Patienten mit refraktären Leistenschmerzen unter Verwendung des retrograden transforaminalen Parästhesie Mappings (RTPM) mittels RF-Stimulation (37). Im Rahmen der RTPM wurde unter Durchleuchtung eine Nadel retrograd transforaminal nahe des ipsilateralen DRG platziert (37). Anschließend wurde das DRG mit einer niedrigen Stimulation mit 50 Herz und einer Amplitude unter 0,4 Milliampere stimuliert. Die Patienten wurden gebeten, den Ort und den Prozentsatz der Abdeckung des schmerzhaften Areales zu beschreiben. Die „Parästhesiekartierung“ wurde am Ganglion von L1 gestartet und bei unvollständiger Parästhesieabdeckung des schmerzhaften Bereichs bis auf Höhe T11 und L3 ausgeweitet (37). Daraufhin wurde zum einen die Korrelation zwischen dem Stimulationsergebnis der präoperativen RTPM und der intraoperativen DRG-Stimulation ermittelt und zum anderen die postoperative Reduktion der Leistenschmerzen, gemessen am visuellen Analogskalenwert (VAS), evaluiert (37). Die drei Fälle zeigten, dass präoperatives RTPM als Hilfsmittel zur intraoperativen DRG-Elektroden-Platzierung eingesetzt werden könnte, da es eine gute Korrelation zwischen RTPM und DRG Stimations-Parästhesieabdeckung zu geben scheint (37). Laut Zuidema et al. sei die RTPM eine kurze, einfache und sichere Methode, welche auch ökonomische Vorteile bringen könnte, da es die OP-Zeit verkürze und Materialkosten spare (37). Der Autor schlussfolgert, dass die RTPM als perioperatives Standardverfahren vor einer DRG-Stimulation eingeführt werden sollte. Hierfür fehlen jedoch Studien mit einer größeren Patientenkohorte mit verschiedenen neuropathischen Schmerzsyndromen (37). Des Weiteren ist anzumerken, dass das RTPM aktuell kein diagnostisches Standardverfahren zu sein scheint, da in den Fachjournalen nur wenig Daten hierzu veröffentlicht wurde.

1.4.2.2 Selektive sensorische Stimulation mittels Radiofrequenz-Stimulation

In einer Fallreihe stellten Hunter et al. 2017 vier Patienten mit Postamputations-Schmerz der unteren Extremitäten vor, deren Schmerzmuster nicht der typischen Verteilung der Dermatome entsprachen. Die zu stimulierenden DRGs wurden mittels RF-Stimulation präoperativ erfasst und die Schmerzen erfolgreich mittels DRG Stimulation behandelt

(29). Die Zielregion für die Platzierung der RF-Kanülen wurde mittels Durchleuchtung aufgefunden und die Kanüle transforaminal anterograd platziert (s. Abb. 4). Mit niedriger Stimulation (50 Hz) wurde sensibel getestet und der Patient gebeten, zu berichten, wo und ab wann die Stimulation zu spüren war, ob die schmerzhafteste Stelle abgedeckt wurde und wenn ja, in welchem Ausmaß. Auf diese Weise wurden dann drei bis vier DRG bei jedem Patienten getestet (29). Die Studie ergab, dass durch die Stimulierung von individuellen DRG mit RF zur Bestimmung des entsprechenden, für den Schmerz verantwortlichen Niveaus, eine verbesserte Treffgenauigkeit während der Testphase erreicht werden konnte. Aufgrund der Ähnlichkeiten von PAP zu anderen neuropathischen Schmerzsyndromen, die ebenfalls schwer mit SCS zu therapieren sind (CRPS, Postzosterneuralgie, Intercostalneuralgie), schlägt der Autor vor, die präoperative RF Testung als Standard-Algorithmus bei der DRG Stimulation einzuführen, um die Erfolgsraten der Stimulation zu erhöhen (29). Hierfür werden jedoch prospektive, randomisierte Studien mit größeren Stichproben mit unterschiedlichen Schmerzentitäten benötigt (29).

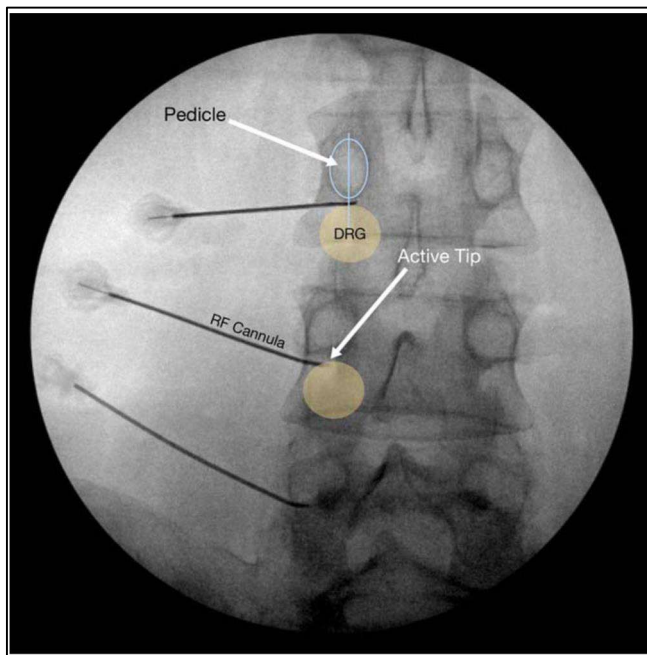


Abb. 4: Radiofrequenz Stimulation

Durchleuchtungsansicht der RF-Nadel, die unter dem jeweiligen Pedikel angeordnet ist, um die Nadelspitze angrenzend an jedes DRG zu positionieren. Mit freundlicher Genehmigung von John Wiley and Sons;(29)

1.5 Zielsetzung

Ziel dieser Studie war es, die Rolle der periradikulären Infiltrationstherapie (PRT) bei der präoperativen Beurteilung des korrekten spinalen Niveaus der DRG-Stimulation hinsichtlich der Therapieoptimierung zu ermitteln. Des Weiteren wurde überprüft, ob durch eine präoperative PRT eine prognostische Aussage über die Wirksamkeit der DRG-Stimulation bei Patienten mit chronischen neuropathischen Schmerzen getroffen werden kann. Ein prädiktiver Wert der PRT für das Ansprechen auf eine spätere DRG Stimulation ist naheliegend, wurde bisher aber nicht systematisch untersucht. Langfristig soll diese Studie einen Beitrag zur präzisen, zielgerichteten Stimulation ermöglichen, um zum einen das Behandlungsergebnis zu verbessern und zum anderen die OP-Zeit und die Patientenbelastung zu vermindern. Dafür wurde zunächst retrospektiv die Patientenkohorte auf PRT-Testung und Stimulationsergebnis untersucht, bei denen bereits eine DRG-Stimulation in der neurochirurgischen Klinik durchgeführt wurde. Anschließend wurde eine prospektive Kohorte gezielt zur PRT-Testung, Testphase und Stimulationsergebnis untersucht. Als Arbeitshypothesen wurden folgende angenommen:

1. Retrospektive Kohorte

- a) Es gibt einen signifikanten Unterschied der Schmerzstärke (VAS) nach der DRG-Stimulation im Vergleich zu vor der Stimulation
- b) Die Gruppe mit einer präoperativen PRT-Testung hatte eine bessere Schmerzlinderung und Abdeckung des schmerzhaften Bereiches nach Elektrodenimplantation als die Gruppe ohne PRT-Testung

2. Prospektive Kohorte

- a) Es gibt einen signifikanten Unterschied der Schmerzstärke (VAS), der Schmerzintensität (SF-MPQ) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36) nach Elektrodenimplantation nach PRT-Testung im Vergleich zu vor der Stimulation
- b) Eine positive PRT-Testung führt zu einem positiven *End of Trial*-Ergebnis, sowie einer signifikanten Schmerzlinderung im Vergleich zu einer DRG-Stimulation nach negativer PRT-Testung

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Bei der Studie handelt es sich um eine Kombination aus einer retrospektiven Studie und einer prospektiven, einarmigen Studie zur Bewertung der Ergebnisse von Patienten, bei denen die Implantation eines Proclaim DRG-Stimulations-Systems (Abbott™) erfolgt ist, wobei präoperative PRT-Testung, Studien- und Langzeit-Stimulationsergebnisse hinsichtlich Schmerzlinderung und Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität berücksichtigt wurden.

Im retrospektiven Teil der Studie wurden 31 in der Abteilung für Neuromodulation der Neurochirurgischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität mit einer DRG-Stimulation versorgten Patienten im Zeitraum von 2013 bis 2016 bezüglich einer präoperativen temporären Blockade gescreent und die Ergebnisse tabellarisch erfasst.

Bei der Analyse der Daten hat sich gezeigt, dass eine genauere Dokumentation des präoperativen Vorgehens, sowie eine Befragung hinsichtlich der Lebensqualität zusätzlich zur Schmerzbefragung notwendig ist, um die Fragestellung zu prüfen.

Nach erfolgtem Antrag auf Beratung durch die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf zur Durchführung eines medizinisch-wissenschaftlichen Vorhabens, wurden von dieser keine ethischen oder rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung der Studie geäußert. Alle Studienelemente wurden von der Ethikkommission genehmigt und es wurde die Ethik Nummer 5532 erteilt. Jeder Patient gab vor Beginn der Studienaktivitäten eine schriftliche, informierte Zustimmung.

Anschließend wurden im prospektiven Teil der Untersuchung 20 Patienten im Zeitraum von 2016 bis 2018 systematisch bzgl. demographischer Basisdaten, Schmerzcharakteristika, sowie Art und genaue Lokalisation erfasst und die Ergebnisse der präoperativen PRT Testung dokumentiert. Bei einem positiven Ansprechen auf die PRT und durchgeführter DRG-Stimulation, wurde im Anschluss die genaue Lokalisation der implantierten Elektroden, die später aktivierten Elektroden sowie das Ansprechen auf die Stimulation erfasst. Als zusätzliche Outcome-Parameter, wurde das Fragebogen Instrument neben der visuellen Analog-Skala für Schmerzen (VAS), wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des SF-36-Fragebogens, sowie Daten zu sensorischer, affektiver und totaler Schmerzintensität mittels des Short Form Mc Gill Pain Questionnaires (SF-MPQ) im postoperativen Verlauf erhoben. (13)

2.2 Indikationsstellung zur DRG und Kontraindikationen

Die untersuchten Patienten wurden wegen therapieresistenten neuropathischen Schmerzen unterschiedlicher Genese in der Neurochirurgischen Klinik behandelt. Vor Beginn der Stimulationsbehandlung und Aufnahme in die Studie wurden bereits konservative Maßnahmen, wie medikamentöse Therapie, physikalische Therapiemaßnahmen, sowie lokale Anästhesieverfahren ohne zufriedenstellende Schmerzreduktion durchgeführt.

Die Indikationsstellung zur DRG-Stimulation und die Selektion geeigneter Patienten für die Studie wurde durch einen Facharzt des Zentrums für Neuromodulation durchgeführt. Präoperativ fand eine ausführliche Aufklärung über das operative Procedere mit möglichen Risiken und Komplikationen, sowie über die Gerätefunktion und spätere Handhabung des Stimulationssystems durch einen qualifizierten Mitarbeiter statt.

Indikationen für die DRG Stimulation stellen momentan folgende Erkrankungen dar: chronische postchirurgische Schmerzsyndrome, chronische Schmerzen nach Hüft- oder auch Knie-Prothesen-Implantationen, Phantomschmerzen, CRPS der unteren und oberen Extremitäten, chronische Schulterschmerzen, Post-Zoster-Neuralgien, sowie Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie der Füße (27).

Im Folgenden sind die Ein- und Ausschlusskriterien für die Aufnahme in die Studie aufgelistet.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">• Patienten mit einer Indikation zur DRG-Stimulation aufgrund einer chronischen Schmerzerkrankung• Unterschriebene Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie• Alter > 18 Jahren• keine Kontraindikationen zur PRT sowie DRG-Stimulation• psychische Stabilität• ausreichendes Verständnis für das System und die Risiko- und Nutzen-Abwägung	<ul style="list-style-type: none">• Patienten mit bekannten Unverträglichkeiten gegen Lokalanästhetika welche im Rahmen der PRT verabreicht werden• Patienten mit Kontraindikationen für eine PRT respektive DRG, wie nicht korrigierbare Blutungsneigung, umfangreiche spinale Voroperationen oder andersartige Pathologien im OP- und Zugangsbereich• Laufendes oder angeregtes gesetzliches Betreuungsverfahren, nicht einwilligungsfähige Patienten

	<ul style="list-style-type: none"> • Unzureichend therapierte Vorerkrankungen, die sich auf das Ergebnis des Verfahrens auswirken könnten, z. B. Infektionsrisiken, Diabetes oder andere systemische Erkrankungen
--	--

2.3 Datenerhebung und Untersuchungsablauf der prospektiven Studie

Nach Indikationsstellung zur DRG-Stimulation wurden die Patienten einen Tag vor der OP zur DRG-Stimulations-Planung stationär aufgenommen und die Laborparameter zum Ausschluss einer internistischen Kontraindikation für die PRT und die DRG Stimulation überprüft. Es erfolgte nach ausführlicher Aufklärung über die Studie und der Einwilligung seitens des Patienten zur Teilnahme die *Baseline* Befragung zum aktuellen Schmerzzustand mittels VAS, SF-36 und SF-MPQ. Anhand der VAS wurde der durchschnittliche, maximale und minimale Schmerz ermittelt. Am selben Tag oder in den folgenden Tagen wurde eine PRT des klinisch vermutlich betroffenen DRG durchgeführt und das PRT Ergebnis mit dem abzudeckenden Schmerzareal abgeglichen. Waren das PRT-Ergebnis und die Schmerzregion nicht kongruent, wurde eine weitere PRT eines anderen, meist benachbarten spinalen Niveaus durchgeführt. Die PRT Testung wurde als positiv bewertet, wenn die Patienten in dem entsprechenden schmerzhaften Gebiet mit einer Schmerzlinderung angesprochen haben. Eine vollständige Schmerzlinderung musste für eine positive Bewertung der PRT Testung nicht vorliegen, da es hierbei darum ging, die geeignete Ebene für die Stimulation zu finden und keine vollständige Schmerzlinderung mit der PRT zu erreichen. (13) Am Tag nach der PRT Testung erfolgte die Platzierung von ein bis drei Elektroden, basierend auf den individuellen Schmerzen und den Ergebnissen der PRT Testung. Zunächst wurden die Elektrodenkabel mit Hilfe von Verlängerungen ausgeleitet und mit einem externen Stimulator verbunden. Während der anschließenden Test-Phase (3 bis 7 Tage) wurde die Schmerzreduktion durch die DRG-Stimulation getestet. Dies konnte je nach postoperativem Zustand und Patientenwunsch ambulant oder stationär erfolgen. Am Ende der Testphase (*end of trial*, EoT) erfolgte eine erneute Evaluation des Schmerzzustandes mittels VAS, SF-36 und SF-MPQ. Bei einer Schmerzreduktion größer als 50%, wurde das EoT Ergebnis als positiv gewertet, bei einer Schmerzreduktion um weniger als 50%, aber objektivierbarer funktioneller Verbesserung wurde das Ergebnis ebenfalls als positiv gewertet. Bei

positivem EoT Ergebnis folgte die Implantation des Impulsgebers (IPG). Der Ablauf der Datenerhebung ist in Abb. 5 dargestellt.

Bei Patienten mit einem erhöhten Operationsrisiko sowie Patienten mit einem deutlich positiven PRT-Ergebnis gemäß der Erfahrung des verantwortlichen Chirurgen, wurde eine *all in one* Operation durchgeführt. Hierbei wird auf eine Testphase verzichtet und bei der Operation direkt der IPG implantiert. (13)

Nach der Implantation des permanenten Stimulationssystems, wurde der Patient bei den ambulanten Kontroll-Untersuchungen im Rahmen der regulären Wiedervorstellung zur postoperativen Verlaufskontrolle innerhalb einer Woche, sowie ein, drei, sechs und zwölf Monate postoperativ mittels VAS, SF-36 und SF-MPQ erneut befragt (s. Abb. 5). Das Ergebnis der DRG Stimulation wurde nach zwölf Monaten evaluiert. Es wurde das Vorhandensein von Parästhesien in dem zuvor schmerzhaften Bereich sowie der Prozentsatz des schmerzhaften Bereichs, der mit Parästhesien abgedeckt war, dokumentiert. Patienten mit einer Schmerzlinderung von mindestens 50% unter DRG-Stimulation wurden als responsiv eingestuft. (13)

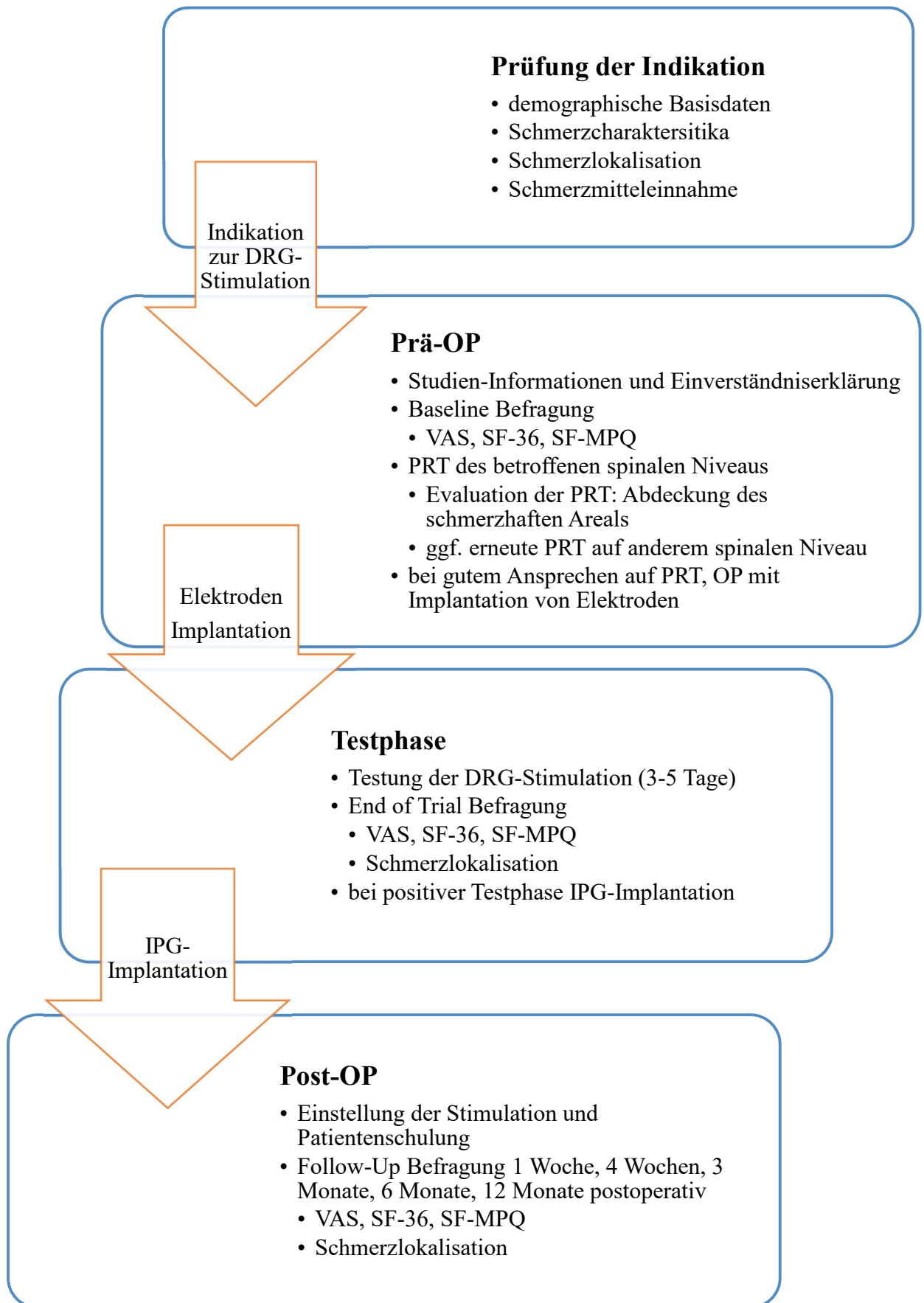


Abb. 5: Ablauf der Datenerhebung

2.4 Präoperative Testung und Stimulationssystem

2.4.1 Temporäre Spinalnervenwurzelblockade (PRT)

Zur präoperativen PRT Testung wurden in der Klinik für Radiologie des Uniklinikum Düsseldorf pro getestetem spinalem Niveau 2,5 mg/mL Bupivacain injiziert. Bei zervikalen Wurzeln wurden maximal 2 mL injiziert, während bei lumbalen Wurzeln in der Regel 3 mL verwendet wurden. (13) Bupivacain hat eine Eliminationshalbwertszeit von 143 Minuten nach epiduraler Verabreichung. (13, 38) Die Elektrodenplatzierung erfolgte mit einem Abstand von mindestens 24 Stunden, sodass keine analgetische Wirkung der PRT mehr vorhanden war. Die PRT Testung wurde als positiv bewertet, wenn der Patient auf die Blockade in dem entsprechenden schmerzhaften Gebiet mit einer Taubheit oder Schmerzreduktion angesprochen hat. Waren das PRT-Ergebnis und die Schmerzregion nicht kongruent oder die Schmerzregion nicht ausreichend abgedeckt, wurde eine weitere PRT eines anderen, meist benachbarten spinalen Niveaus durchgeführt. Nach erfolgreicher PRT-Testung wurde die Elektrodenplatzierung für die *Trial*-Phase oder in einem *all in one* Verfahren durchgeführt. Negative PRT-Ergebnisse wurden nicht als Ausschlusskriterium für die DRG-Studie angesehen. (13)

2.4.2 DRG-Stimulations-System

Derzeit ist in der EU, in den USA und Australien nur ein Gerät für die DRG-Implantation zugelassen und wird mit einem MRT-fähigen internen Pulsgenerator (Proclaim DRG; Abbott Neurological, St. Jude Medical, Minneapolis, MN, USA) hergestellt (s. Abb. 6, Abb. 7, Abb. 8). (31) Das Neurostimulationssystem Axium von der Abbott Unternehmensgruppe (damals St. Jude Medical) erhielt die erste behördliche Zustimmung (CE Kennzeichnung) in Europa im November 2011 zur Behandlung chronischer, therapierefraktärer Schmerzen. (14) Die Zulassung zur Behandlung vom komplexen regionalen Schmerzsyndrom Typ I und II erfolgte im Februar 2016 in den USA. (39)



Abb. 6: Proclaim™ DRG Neurostimulator System mit IPG und Elektrode

IPG mit einer angeschlossenen Elektrode mit 4 Kontakten an der Elektroden Spitze. Es können 4 Elektroden an einen IPG angeschlossen werden, sodass eine Stimulation von bis zu vier DRGs simultan erfolgen kann. Eigene Aufnahme.



Abb. 7: Impuls Generator Proclaim™ Abbott Neurological

Eigene Aufnahme

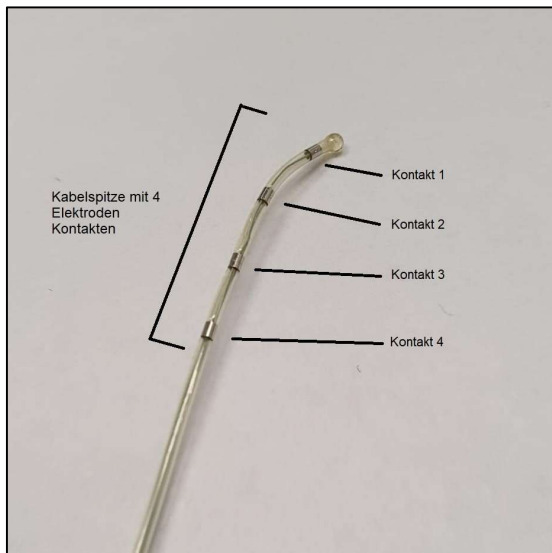


Abb. 8: Elektrodenkabel mit 4 Kontakten

Eigene Aufnahme

2.5 Operatives Prozedere

Als relativ neues Verfahren gibt es für die DRG Stimulation noch keine eindeutige Empfehlung bezüglich des Anästhesieverfahrens. Der Eingriff kann, als Entscheidung des Operateurs in Abstimmung mit dem Patienten in Lokalanästhesie, Analgosedierung oder Vollnarkose durchgeführt werden.

Ähnlich wie die traditionelle SCS rechnet man die DRG Stimulation den minimalinvasiven Verfahren zu. (40) Im hiesigen Zentrum werden die Eingriffe unter Vollnarkose durchgeführt. Unter optimalen Bedingungen dauert der Eingriff ca. 20 Minuten pro implantierte Elektrode. Zum Einbringen der Elektroden wird unter ständiger Durchleuchtung eine Nadel in den Epiduralraum positioniert. Anschließend wird die Elektrode über einen *Introducer* eingeführt und dorsal des Duraschlauches in Richtung des Zielpedikels geführt. (27) Die Endposition der Elektrode im Neuroforamen ist erreicht, wenn die Kontakte 2 und 3 unter der Mitte des Pedikels liegen (s. Abb. 8, Abb. 9). (27) Um die Position der Elektrode im Neuroforamen zu stabilisieren werden Kabelschlaufen zur Zugentlastung im Epiduralraum gebildet (s. Abb. 9, Abb. 10). Anschließend werden die Elektroden an der Muskelfaszie verankert und die Führung und Nadel entfernt. Über ein Verlängerungskabel wird ein externer Teststimulator angeschlossen und der Schrittmacher programmiert. (13)

Bei einer *all in one* OP wird der implantierte Impulsgenerator (IPG) (s. Abb. 7) in einer subkutanen Tasche am oberen Gesäß, unteren Rücken, in der Flanken- oder Bauchregion platziert und die Elektrode angeschlossen (s. Abb. 11). Wird der IPG erst nach einer postoperativen Testphase implantiert, wird über ein Verlängerungskabel zunächst ein externer Teststimulator angeschlossen und der Schrittmacher anschließend mit Hilfe des wachen Patienten programmiert. Es findet ein Parästhesiemapping statt, indem der Strom langsam erhöht wird und der Patient angibt, ab wann er eine Parästhesie spürt. Eingestellt wird das System dann entweder unterhalb oder gerade auf der Parästhesieschwelle. Postoperativ wird sich an die optimale Stimulation herangetastet und der Patient kann nach Schulung und regelmäßiger fachmännischer Kontrolle die Stimulation über ein Handprogrammiergerät je nach Schmerzbelastung anpassen (14). Die Testphase der Stimulation erfolgt für ca. 3 bis 12 Tage. Während dieser Zeit sollte der Patient ein Schmerztagebuch führen, um den Therapieeffekt zu dokumentieren (27). Die Besonderheit der Testphase stellt die Möglichkeit dar, die Stimulation zu Hause unter den eigenen realen Lebensbedingungen zu testen (27).

Neben den Komplikationen, die bei ähnlichen rückenmarksnahen Therapieverfahren auftreten können, sind insbesondere die Elektroden Dislokation und das Liquorverlustsyndrom, welches mit Kopfschmerzen einhergehen kann, zu erwähnen (27).

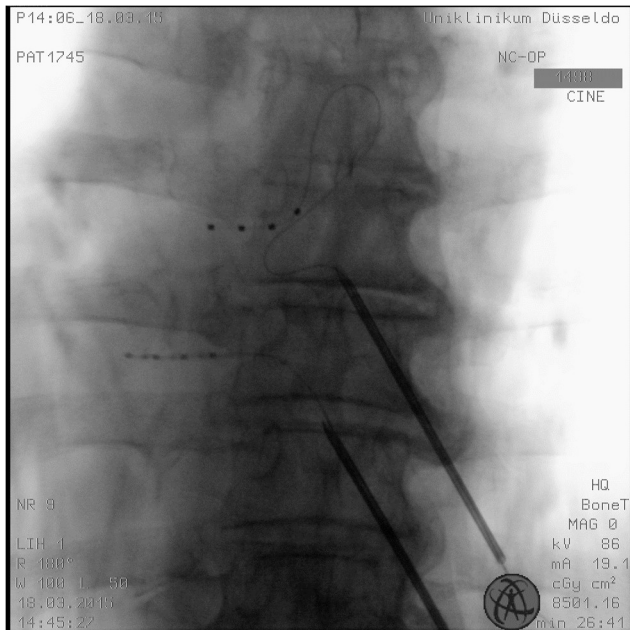


Abb. 9: Elektrodenplatzierung in der unteren Brustwirbelsäule, Bildung von Kabelschlaufen

Intraoperatives Röntgenbild; die obere Elektrode ist bereits korrekt platziert, bei der unteren Elektrode sieht man einen Intermediärzustand zwischen finaler Platzierung der Elektrode im Foramen und Anlage der Schlaufen; eigene Aufnahme

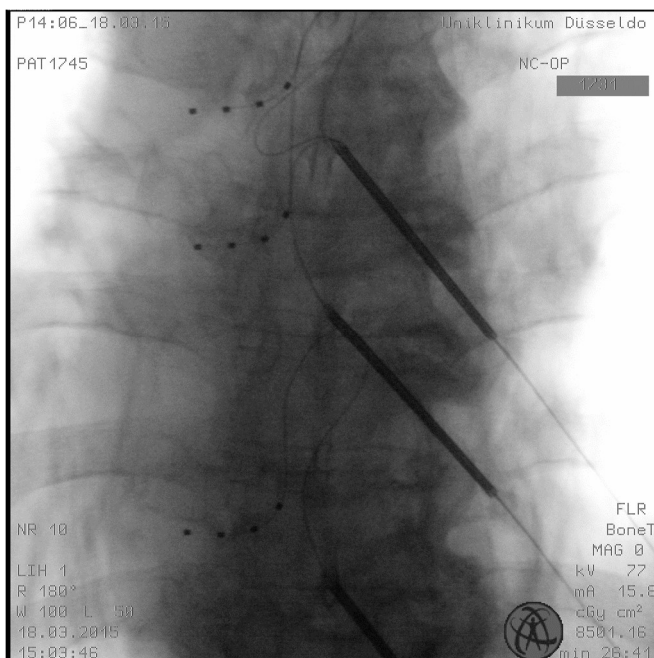


Abb. 10: Elektrodenplatzierung mit Kabelschlaufen

Intraoperatives Röntgenbild; Finale Elektrodenlage und epidurale Schlaufen zur Dislokationsprävention, die Punktionsnadeln sind noch in situ; eigene Aufnahme

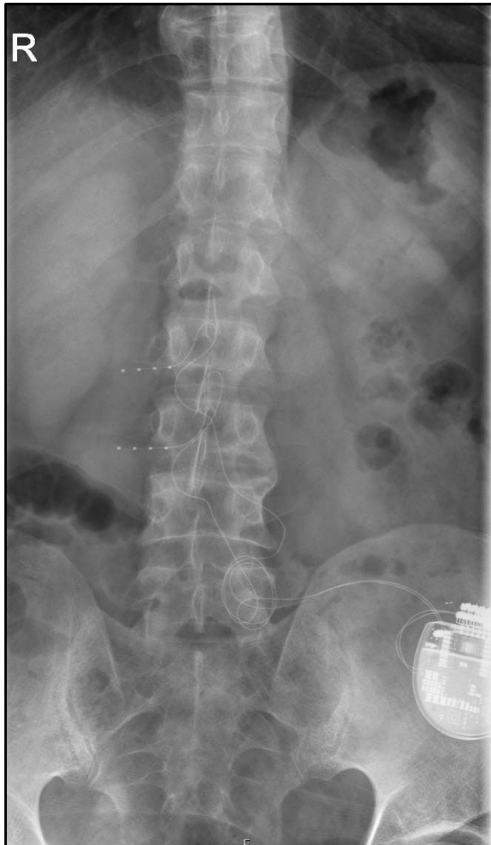


Abb. 11: Implantierte Elektroden und IPG

Postoperatives Röntgenbild mit 2 implantierten Elektroden, epiduralen Kabelschlaufen zur Dislokationsprävention und implantiertem IPG; eigene Aufnahme

2.6 Eingesetzte Testverfahren zur Erfassung des Outcomes

In der retrospektiven Kohorte wurde die subjektive Schmerzstärke mit der visuellen Analogskala (VAS) gemessen. Sowohl der Gesamtschmerz der Testperson als auch der Schmerz in bestimmten Körperregionen wurden zu Beginn und bei jedem Folgebesuch ausgewertet. Zusätzlich wurde das Vorhandensein von Parästhesien in der Schmerzregion sowie der Prozentsatz des schmerzhaften Bereiches, der von Parästhesien abgedeckt ist, dokumentiert.

In der prospektiven Kohorte wurde die subjektive Schmerzreduktion ebenfalls mit der VAS gemessen. Die Kurzform des McGill-Schmerzfragebogens wurde zusätzlich verwendet, um Daten zur sensorischen, affektiven und gesamten Schmerzintensität zu erheben. Das Fragebogeninstrument wurde zudem um den *short form-36* Fragebogen ergänzt, um die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu messen und so Hinweise nicht nur zur Effizienz der durchgeführten Schmerztherapie, sondern auch

zur Lebenssituation, zu Erfolg der Rehabilitation sowie der psychischen oder sozialen Wiedereingliederung von Patienten mit chronischen Schmerzen zu erhalten.

2.6.1 VAS

Die Visuelle Analog Skala (VAS) besteht aus einer 10 cm langen Linie, deren Endpunkte die Schmerzzustände "Kein Schmerz" und "stärkste vorstellbare Schmerzen" definieren. (41) Die Patienten können hier die Stärke ihrer durchschnittlichen Schmerzen und auch ihrer maximalen Schmerzen markieren. Es wurde die VAS der „Praxishilfe-Schmerzskalen“ Version 1.0 verwendet (s. Anhang). Hierbei steht 0 für „Keine Schmerzen“ und 10 für den „maximal vorstellbaren Schmerz“.

2.6.2 SF-36

Der *short form* 36-Fragebogen (SF-36) ist ein krankheitsübergreifendes Messinstrument, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität über acht verschiedene Dimensionen zu erfassen: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden. Er umfasst Fragen zum Ist-Zeitpunkt, zum Verlauf der letzten 4 Wochen und zum Vergleich mit dem Vorjahr. (18) Die Werte werden in Prozent angegeben, wobei 100% den „Idealwert“ darstellt und 0% den niedrigsten zu erreichenden Wert. (Fragebogen s. Anhang)

2.6.3 Short Form McGill Pain Questionnaire

Mit dem SF-MPQ lassen sich Daten zu sensorischer, affektiver und totaler Schmerzintensität erheben. (42) Für die Kurzfassung des MPQ wurde ein kleines repräsentatives Set an Wörtern aus den sensorischen und affektiven Kategorien des Standard MPQ ausgewählt. Zusätzlich wurde der *Present Pain Intensity* Index und die VAS hinzugefügt, um Indices für die gesamte Schmerzintensität zu erhalten. (42) Demnach unterteilt sich der SF-MPQ in einen sensorischen und affektiven Schmerzindex, sowie in die aktuelle Schmerzintensität und in die Gesamtbeurteilung der Schmerzintensität. Der maximale erreichbare Wert ist 60, der minimale Wert 0. (Fragebogen s. Anhang)

2.7 Statistische Analyse

Zunächst wurden die Patientendaten pseudoanonymisiert in einer Tabelle mittels Microsoft Excel 2016® erfasst und anschließend mit IBM™ SPSS™ Statistics Version 24 ausgewertet. Bei dem Versuchsdesign handelte es sich um verbundene Stichproben, da dieselben Patienten zu mehreren Zeitpunkten während der Nachbeobachtung befragt wurden. Folglich wurden statistische Tests verwendet, die auf verbundene Stichproben ausgerichtet sind.

Zunächst wurde das Alter der Patienten und die Ergebnisse der VAS-Werte der Follow-Up Untersuchungen mit Hilfe des Shapiro-Wilks-Testes auf Normalverteilung getestet. Aufgrund der teilweisen nicht normalverteilten Daten wurde die statistische Analyse im Folgenden mit nicht-parametrischen Tests durchgeführt.

2.7.1 Friedman-Test

Mit dem Friedman-Test wurde untersucht, wie sich die Werte (VAS, SF-MPQ, SF-36) zu den verschiedenen Messzeitpunkten zwischen den verbundenen Erfassungszeitpunkten unterschieden und ob sich signifikante Unterschiede ergaben. Der Friedman-Test ist das nichtparametrische Äquivalent der einfaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung. Er wird angewendet, wenn die Voraussetzungen für ein parametrisches Verfahren nicht erfüllt sind. (43) Bei nicht-parametrischen Verfahren müssen die Daten nicht normalverteilt und lediglich ordinalskaliert sein. Der Friedman-Test ist geeignet für kleine Stichproben und Daten mit Ausreißern. (43) Die anschließenden Paarvergleiche wurden anhand des Wilcoxon-Tests manuell durchgeführt. Ebenso wurde eine Anpassung des Signifikanzniveaus zur Korrektur der α -Fehlerkumulierung durchgeführt. Die Bonferroni-Korrektur teilt das α -Fehlerniveau (hier 0,05) durch die Anzahl der durchgeführten Vergleiche und vergleicht jeden einzelnen Test mit diesem korrigierten Niveau.

Als Varianzanalyse-Test kann der Friedman-Test nur die Daten von Fällen auswerten, bei denen die Daten für alle Messzeitpunkte vorhanden sind. Demnach werden in der statistischen Auswertung mit dem Friedman-Test nicht die Fälle berücksichtigt, bei denen es zu Explantation oder Revision der Elektroden kam und dadurch Daten zu Messzeitpunkten fehlen. Ebenso gehen die Patientendaten nicht mit ein, bei denen Nachuntersuchungen nicht wahrgenommen wurden.

2.7.2 Wilcoxon-Test

Als Post hoc Test, für den Nachweis von signifikanten Unterschieden zwischen den einzelnen Messzeitpunkten, wurde der Wilcoxon Matched Pairs Test durchgeführt. Der Wilcoxon Matched Pairs Test ist ein non-parametrisches Pendant zum t-Test für abhängige Gruppen. (43) Hierbei gehen alle Daten, die für den jeweiligen Messzeitpunkt vorhanden sind, mit in die Auswertung ein. (43)

2.7.3 Mann-Whitney-U-Test

Um zu vergleichen, ob es einen signifikanten Unterschied der postoperativen Schmerzen in der retrospektiven Kohorte zwischen der Gruppe mit präoperativer PRT im Vergleich zur Gruppe ohne PRT, bzw. in der prospektiven Kohorte zwischen der Gruppe mit positiver erster PRT Testung im Vergleich zur Gruppe mit negativer erster PRT Testung gibt, wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Der Mann-Whitney-U-Test testet, ob die zentralen Tendenzen zweier unabhängiger Stichproben verschieden sind. Er wird verwendet, wenn die Voraussetzungen für einen t-Test für unabhängige Stichproben nicht gegeben sind. (43)

2.7.4 Pearson Chi-Quadrat Test

Der Pearson Chi-Quadrat-Test wird verwendet, um einen Zusammenhang zwischen zwei kategorialen Variablen zu ermitteln. Hierzu werden die beobachteten Häufigkeiten mit theoretisch erwarteten Häufigkeiten verglichen und anschließend die Stärke und die Richtung des Zusammenhangs ermittelt. (43) Der Test wurde verwendet, um zu ermitteln, ob es einen statistischen Zusammenhang zwischen dem Ergebnis der präoperativen PRT Testung und dem *end of trial* Ergebnis in der retrospektiven Kohorte gibt.

2.8 Signifikanz der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit werden Irrtumswahrscheinlichkeiten (p-Werte) ≤ 0.05 als signifikant gewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Retrospektive Daten

3.1.1 Deskriptive Analyse

3.1.1.1 Demographische Daten

Die retrospektive Stichprobe umfasste 31 Patienten im Alter von 27 bis 84 Jahren ($M=55.3$ Jahre, SD 15.1). 16 Patienten waren männlich (51.6%) und 15 weiblich (48.4%). Die häufigste Diagnose zur Indikation der DRG Stimulation stellten posttraumatische/postoperative Neuropathien dar mit 8 betroffenen Patienten, gefolgt von FBSS, Postherniotomie-Schmerz und CRPS Typ 1 mit jeweils 5 betroffenen Patienten (s. Abb. 12). Die häufigsten Schmerzlokalisationen waren mit jeweils 25.8% die untere Extremität und die Leiste. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer bis zur Implantation lag bei 5.3 Jahren. Bei Aufnahme (*Baseline*) gaben die Patienten durchschnittlich auf der VAS ihre maximalen Schmerzen bei 9.3 an, sowie ihren „durchschnittlichen“ Schmerz bei 6.7 (s. Tabelle 1).

Ergebnisse des 1-Wochen-, 4 Wochen-, 3 Monats-, 6 Monats- und 12 Monats-*Follow up* (FU) waren bei 11 von den 31 Patienten vollständig vorhanden. Bei 3 von diesen 11 Patienten ist eine PRT präoperativ dokumentiert.

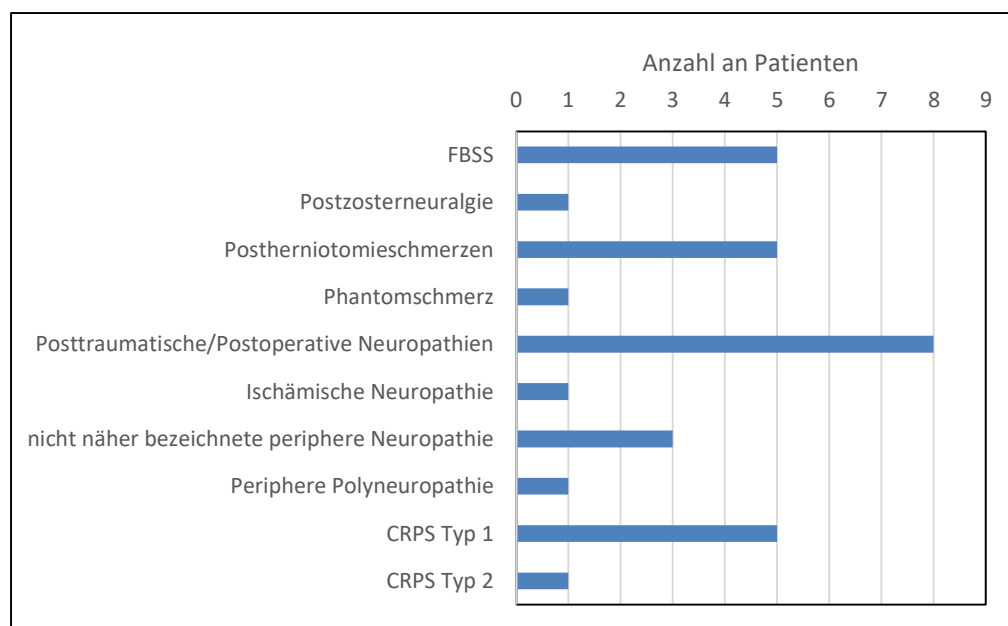


Abb. 12: Häufigkeiten der Diagnosen für die Indikation zur DRG Stimulation der retrospektiven Kohorte

		Alter des Patienten in Jahren	Erkrankungsdauer bis zur Implantation in Jahren	VAS Baseline maximaler Schmerz	VAS Baseline durchschnittlicher Schmerz
N	Gültig	29	24	22	26
	Fehlend	2	7	9	5
	Mittelwert	55,3	5,3	9,3	6,7
	Standardabweichung	15,1	8,1	1,1	1,5
	Minimum	27	1	7	3,7
	Maximum	84	40	10	9,1

Tabelle 1: Deskriptive Statistik zur retrospektiven Kohorte

N= Anzahl an Patienten mit vorhandenen Daten

3.1.1.2 Studienverlauf

3.1.1.2.1 Adverse Events

Im Verlauf der Studie kam es zu verschiedenen Adverse Events (AE). Eine Revisions-OP wegen eines Systemdefektes musste bei 5 Patienten durchgeführt werden. Eine Explantation des Stimulators aufgrund fehlender Schmerzlinderung erfolgte bei 2 Patienten, wobei bei diesen Patienten präoperativ keine PRT durchgeführt wurde. Des Weiteren erfolgte eine Explantation wegen Infektion und eine Explantation wegen eines Systemdefektes. Darüber hinaus verließen zwei Patienten die Studie aus persönlichen Gründen.

3.1.1.2.2 Präoperative PRT-Testung

Bei 15 der 31 Patienten war eine Dokumentation einer präoperativ durchgeführten PRT vorhanden. Davon wurde bei 11 Patienten ein spinales Niveau getestet, bei 3 Patienten zwei und bei einem Patienten drei. Bei 10 von den 15 Patienten konnte die erste PRT ein positives Ergebnis erzielen (s. Abb. 13). Bei zwei Patienten mit einer ersten positiven PRT Testung wurde eine zweite PRT durchgeführt, welche ebenfalls positiv war. Bei einem Patienten war die erste PRT Testung negativ, die zweite jedoch positiv. Insgesamt konnte bei 10 von 15 getesteten Patienten eine positive PRT-Testung präoperativ durchgeführt werden (s. Abb. 13). Von den 10 Patienten mit positivem Ergebnis der ersten durchgeführten PRT ergab auch die Testphase bei 8 Patienten ein positives *end of trial* (EoT) Ergebnis. Die Testphase der anderen beiden Patienten verlief negativ. Die Testphase der beiden Patienten, die eine positive zweite PRT-Testung erhielten, verlief positiv (s. Abb. 13).

In Tabelle 2 sind die EoT Ergebnisse mit der vorhandenen/nicht vorhandenen PRT-Testung gegenübergestellt. Es ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen präoperativer Testung und EoT Ergebnis (Chi-Quadrat nach Pearson=1.169, p=0.557).

		PRT präoperativ durchgeführt		Gesamt
		ja	nein	
Outcome End of Trial	positiv	11	11	22
	negativ	3	2	5
	Ohne Trial Phase (all in one OP)	1	3	4
Gesamt		15	16	31

Tabelle 2: Kreuztabelle PRT präoperativ durchgeführt und *end of trial* Ergebnis

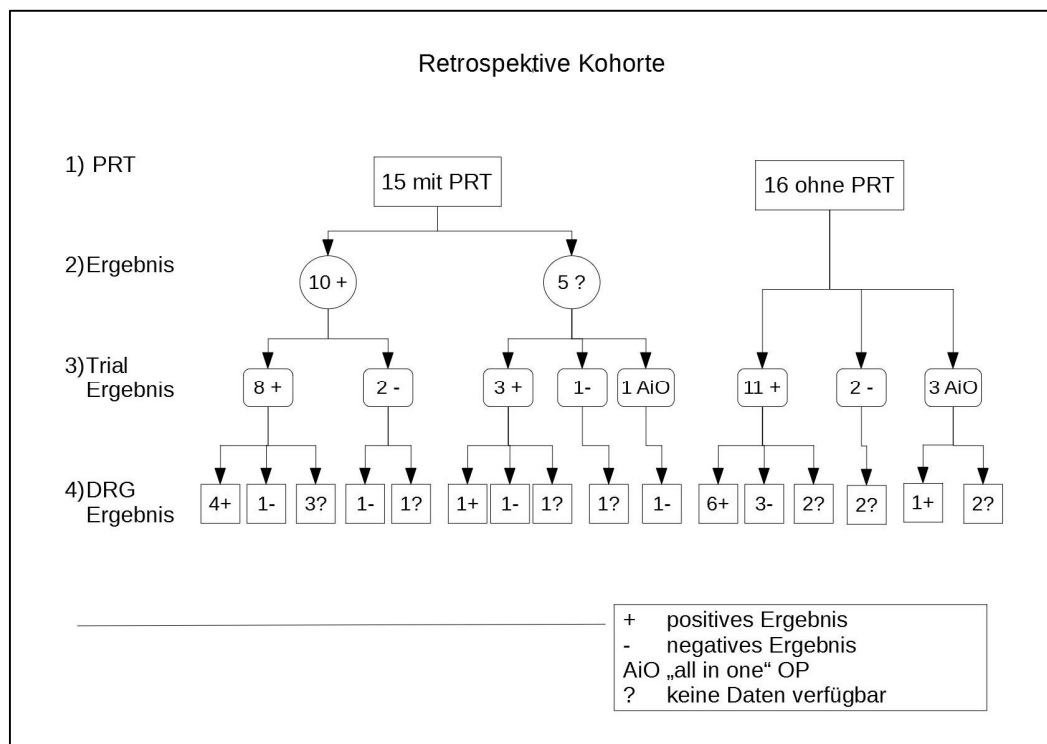


Abb. 13: Flussdiagramm Ergebnisse retrospektive Kohorte

Im Vergleich zu den präoperativ getesteten spinalen Niveaus mittels PRT wurden bei 5 Patienten die gleichen spinalen Niveaus wie in der PRT-Testung zur Platzierung der Elektroden gewählt, bei 6 Patienten wurden zusätzliche Elektroden eingebracht, bei einem Patienten weniger und bei drei Patienten wurden andere spinale Niveaus für die Stimulation ausgewählt als zuvor in der PRT getestet (s. Tabelle 3).

	Häufigkeit (Anzahl an Patienten)	Prozent
Trial Elektroden gleiches Niveau wie PRT	5	33,3
zusätzliche Elektroden	6	40,0
weniger Elektroden	1	6,7
andere spinale Niveaus für Elektroden	3	20,0
Gesamt	15	100,0

Tabelle 3: Häufigkeitstabelle platzierte Trial Elektroden im Vergleich zum zuvor getesteten PRT-Niveau

3.1.1.2.3 Verhältnis von Trial Elektroden zu implantierten Elektroden

In der Kohorte mit PRT-Testung war das EoT Ergebnis bei 11 Patienten positiv, bei 3 Patienten negativ und bei einem Patienten wurde eine *all in one* Operation durchgeführt. Bei 9 Patienten wurden die gleichen Elektroden implantiert wie in der *Trial Phase* zuvor getestet. Bei zwei Patienten wurden im Vergleich zu den *Trial*-Elektroden andere Elektroden implantiert. Bei 4 Patienten gab es keine Informationen über die implantierten Elektroden. In der Folge wurden bei 11 Patienten alle implantierten Elektroden aktiviert, bei 2 Patienten wurden nicht alle Elektroden aktiviert. Bei den restlichen 2 Patienten fehlten die Informationen über die Aktivierung der Elektroden (s. Abb. 14).

In der Kohorte ohne PRT-Testung war das EoT Ergebnis bei 11 Patienten positiv, bei 2 negativ und bei 3 Patienten wurde eine *all in one* Operation durchgeführt. Bei 8 Patienten wurden die gleichen Elektroden, welche zuvor in der *Trial Phase* getestet wurden, implantiert. Bei 3 Patienten wurden andere Elektroden implantiert als zuvor getestet. Bei 5 Patienten gab es keine Informationen über die implantierten Elektroden.

Anschließend wurden bei 12 Patienten alle implantierten Elektroden aktiviert. Bei 4 Patienten gab es keine Informationen über die Aktivierung der implantierten Elektroden (s. Abb. 14).

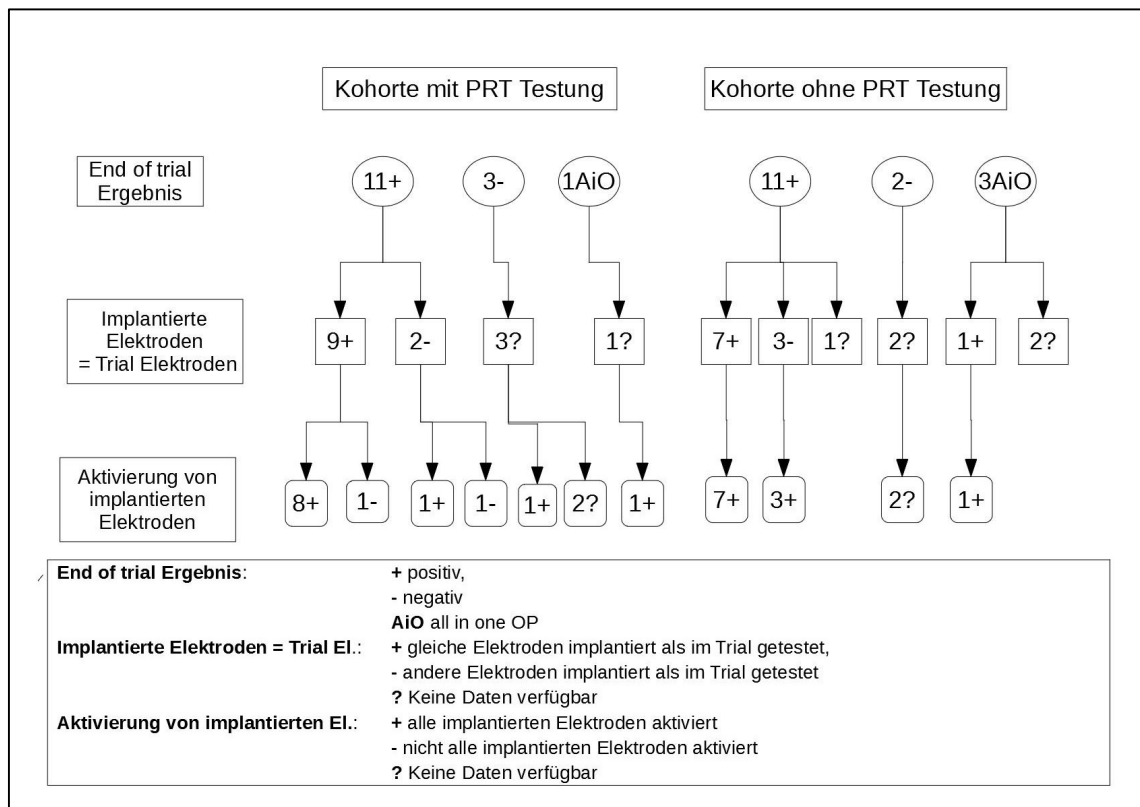


Abb. 14: Retrospektive Kohorte Darstellung implantierte und aktivierte Elektroden

3.1.2 Prüfung der Hypothese 1a: Es gibt einen signifikanten Unterschied der Schmerzstärke auf der VAS nach der Stimulation im Vergleich zu vor der Stimulation

3.1.2.1 Friedman Test und Wilcoxon Test der allgemeinen Schmerzen

Die VAS-Mittelwerte der einzelnen Messzeitpunkte unterscheiden sich nach dem Friedman Test signifikant. Nach Bonferroni-Korrektur ($0.05/6=0.0083$) liegt das Signifikanzniveau bei 0,0083 und mit diesem Signifikanzniveau ist der Unterschied der VAS-Mittelwerte der einzelnen Messzeitpunkte nicht mehr signifikant ($0.048 > 0.0083$). Der Wilcoxon Matched Pairs Test für die verschiedenen Messzeitpunkte ergab, dass die Mittelwerte der VAS-Werte für den **allgemeinen Schmerz** aller Messzeitpunkte signifikant kleiner waren als der Mittelwert der VAS-Werte für allgemeine Schmerzen zum Zeitpunkt der Baseline Erhebung. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass es zu einer signifikanten Schmerzlinderung der allgemeinen Schmerzen nach der Implantation gekommen ist (s. Abb. 15).

3.1.2.2 Friedman Test und Wilcoxon Test der regionalen Schmerzen

Die VAS-Mittelwerte für **regionale Schmerzen** unterscheiden sich zu den einzelnen Messzeitpunkten signifikant. Nach Bonferroni-Korrektur ($0.05/6=0.0083$) bleibt ein signifikanter Unterschied zum Niveau 0.0083 bestehen ($0.001 < 0.0083$).

Der Wilcoxon-Test zeigte, dass alle mittleren VAS Werte der schmerzhaften Regionen signifikant kleiner waren im Vergleich zum allgemeinen Schmerz zum Zeitpunkt der Baseline. Es kam somit zu einer signifikanten Schmerzlinderung im Schmerzgebiet (s. Abb. 15).

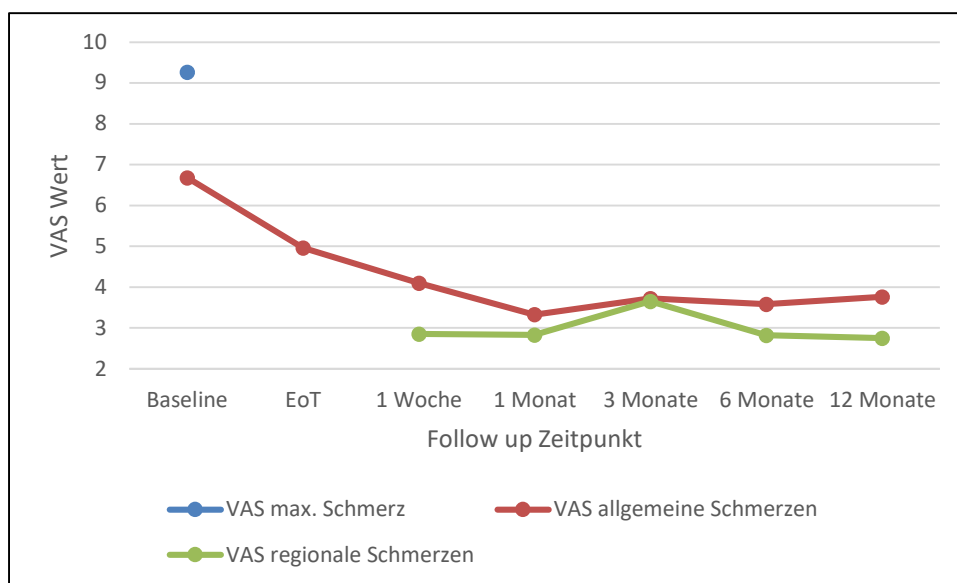


Abb. 15: Entwicklung der VAS-Mittelwerte während des Studienverlaufes

EoT= end of trial, max.= maximaler

3.1.3 Prüfung der Hypothese 1b: Die Gruppe mit PRT-Testung hatte eine bessere Schmerzlinderung nach Elektrodenimplantation als die Gruppe ohne PRT-Testung

3.1.3.1 Wilcoxon Test der allgemeinen Schmerzen der Patienten mit PRT

Aufgrund der geringen Patientenzahl mit vollständigen Daten zu allen Messzeitpunkten in den beiden Patientenkohorten, wurde auf eine Tendenzanalyse mittels Friedman-Test verzichtet und direkt ein Paarvergleich mit dem Wilcoxon Test durchgeführt.

Der Wilcoxon Test zum Vergleich der VAS-Werte für allgemeine Schmerzen der Kohorte mit PRT ergab, dass der Median der VAS-Werte beim EoT, nach einer Woche

und nach 3 Monaten signifikant kleiner waren als zum Zeitpunkt der Baseline. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass unterschiedlich viele Daten zu den verschiedenen Messzeitpunkten vorhanden waren.

3.1.3.2 Wilcoxon Test für die regionalen Schmerzen der Patienten mit PRT

Der Wilcoxon-Test zum Vergleich der VAS-Werte für die **regionalen Schmerzen** zu den verschiedenen Messzeitpunkten **für die Patienten mit durchgeführter PRT** ergab, dass der Median der regionalen Schmerzen nach einer Woche, 4 Wochen, 3 Monate und 6 Monate signifikant kleiner war als der Median der allgemeinen Schmerzen zum Zeitpunkt der Baseline.

Hierbei muss berücksichtigt werden, dass unterschiedlich viele Daten zu den jeweiligen Messzeitpunkten vorhanden waren.

3.1.3.3 Vergleich der VAS-Werte von der Kohorte mit und ohne PRT anhand des Mann-Whitney-U-Testes

Um zu vergleichen, ob es einen signifikanten Unterschied der postoperativen Schmerzen in der Gruppe mit präoperativer PRT im Vergleich zur Gruppe ohne PRT gibt, wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den mittleren VAS-Werten für die allgemeinen Schmerzen der beiden Gruppen zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten (s. Abb. 16). Ebenso ergab sich kein signifikanter Unterschied für die VAS-Werte der regionalen Schmerzen im Vergleich der beiden Gruppen (s. Abb. 17).

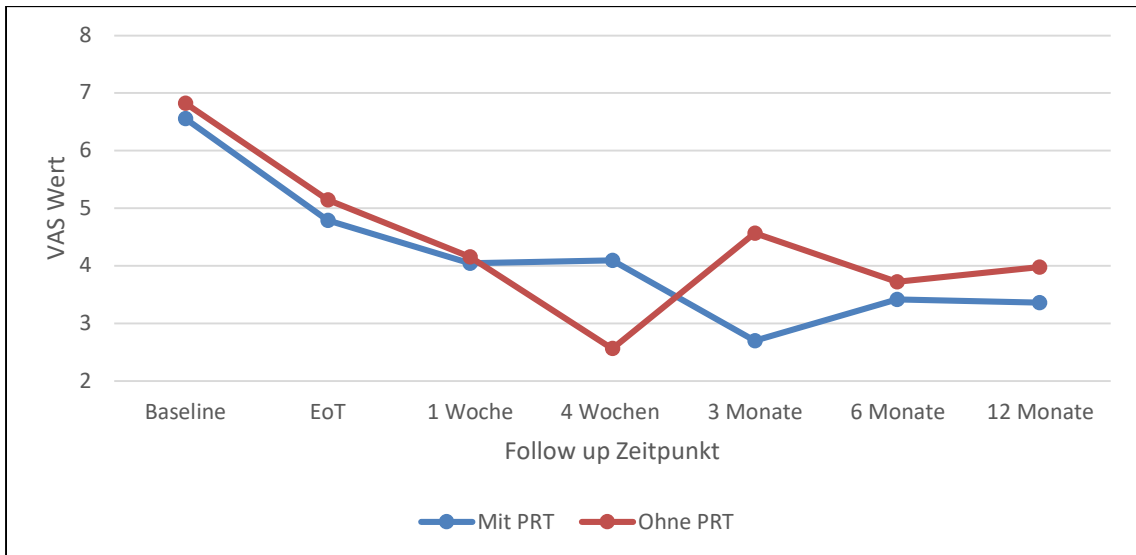


Abb. 16: Vergleich der Entwicklung der VAS-Mittelwerte für die allgemeinen Schmerzen zu den Messzeitpunkten für die Patienten Kohorte mit und ohne präoperativer PRT

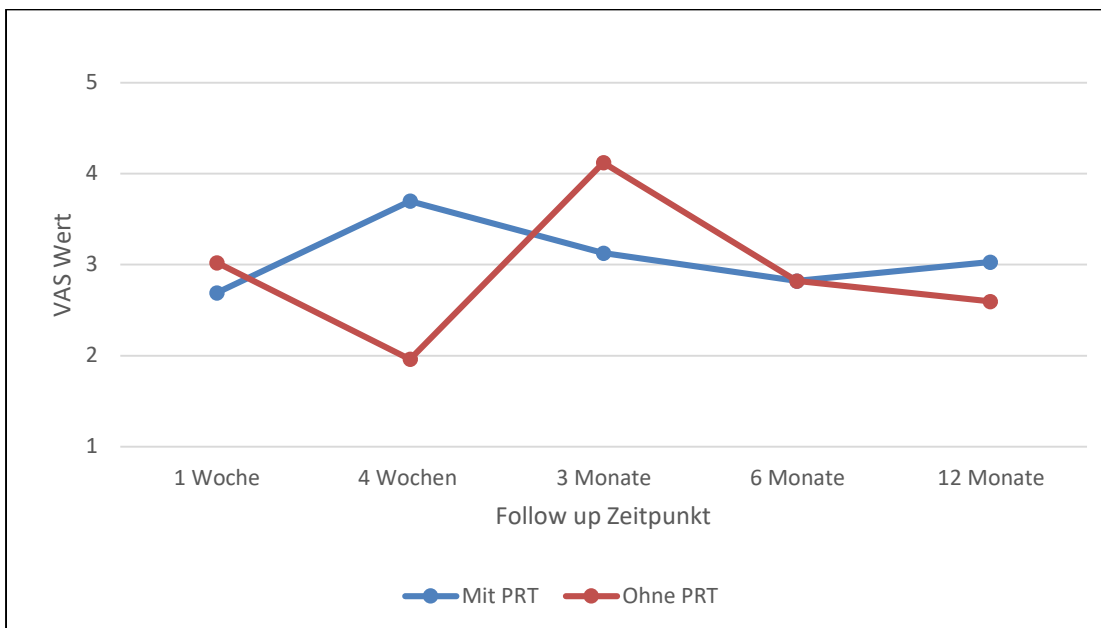


Abb. 17: Vergleich der Entwicklung der VAS-Mittelwerte für die regionale Schmerzen zu den Messzeitpunkten für die Patienten Kohorte mit und ohne präoperativer PRT

3.1.3.4 Vergleich der Abdeckung des schmerzhaften Arealen mit Kribbelparästhesien mit und ohne PRT anhand des Mann-Whitney-U-Testes

Des Weiteren wurde verglichen, ob ein Unterschied in der Abdeckung des Schmerzareales mit Kribbelparästhesien durch die Stimulation zwischen der Kohorte mit PRT und ohne PRT vorlag. Dieser Aspekt wurde ebenfalls zu den FU Zeitpunkten erhoben und gibt einen Anhalt für die Größe/Fläche der Schmerzabdeckung gemessen in Prozent. Der hierzu durchgeführte Mann-Whitney-U-Test ergab keinen signifikanten Unterschied der Abdeckung des schmerzhaften Arealen mit Kribbelparästhesien zwischen den beiden Patienten-Gruppen (s.

Abb. 18).

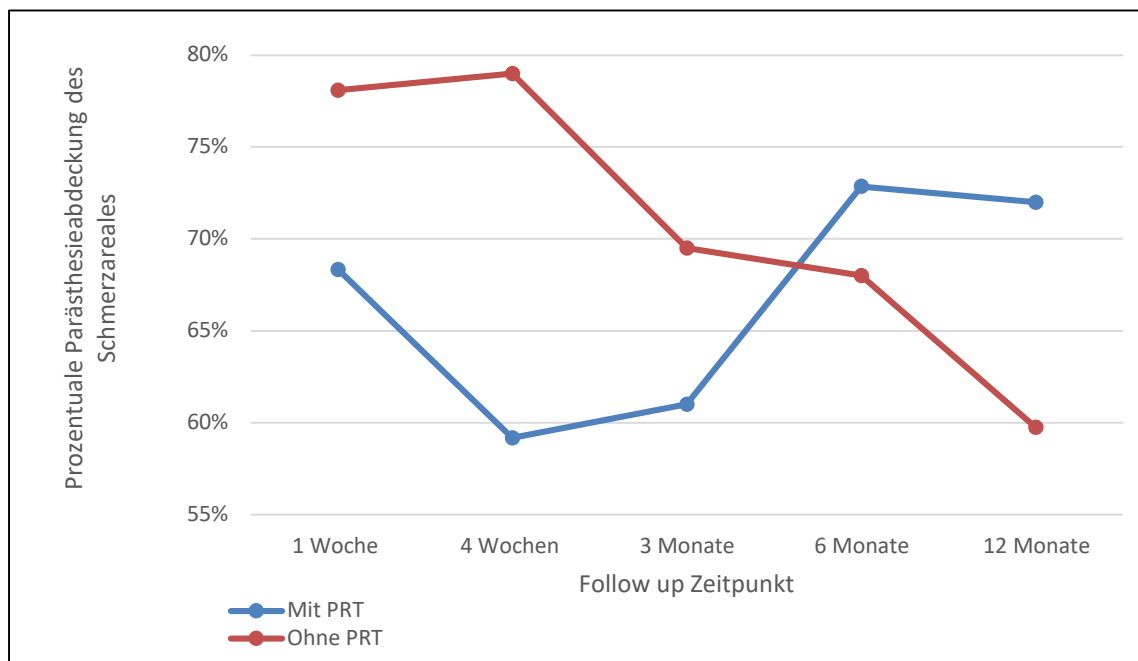


Abb. 18: Prozentuale Parästhesieabdeckung des Schmerzareales durch die DRG Stimulation mit und ohne PRT Testung

3.2 Prospektive Daten

3.2.1 Deskriptive Analyse

3.2.1.1 Demographische Daten

Im Zeitraum von 2016 bis 2018 wurden 20 Patienten erfasst, welche für eine DRG Stimulation getestet wurden und in die Teilnahme der Studie einwilligten. Davon waren 11 männliche (55%) und 9 weibliche (45%) Patienten. Das mittlere Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation betrug 54,9 Jahre (SD 16,9 Jahre; Min. 27 Jahre; Max. 82 Jahre). Die häufigste Diagnose für die Indikation der DRG Stimulation stellten mit 65% posttraumatische/postoperative Schmerzen dar, die zweithäufigste Diagnose war CRPS Typ I mit 20% (s. Abb. 19). Die häufigste Schmerzlokalisierung war das Bein mit 55%, bei 15% der Patienten war die Leiste betroffen. Der mittlere Zeitraum chronischer Schmerzen bis zur Implantation betrug 3,7 Jahre (SD 3,5 Jahre; Min. 0,5 Jahre; Max. 15 Jahre). (13)

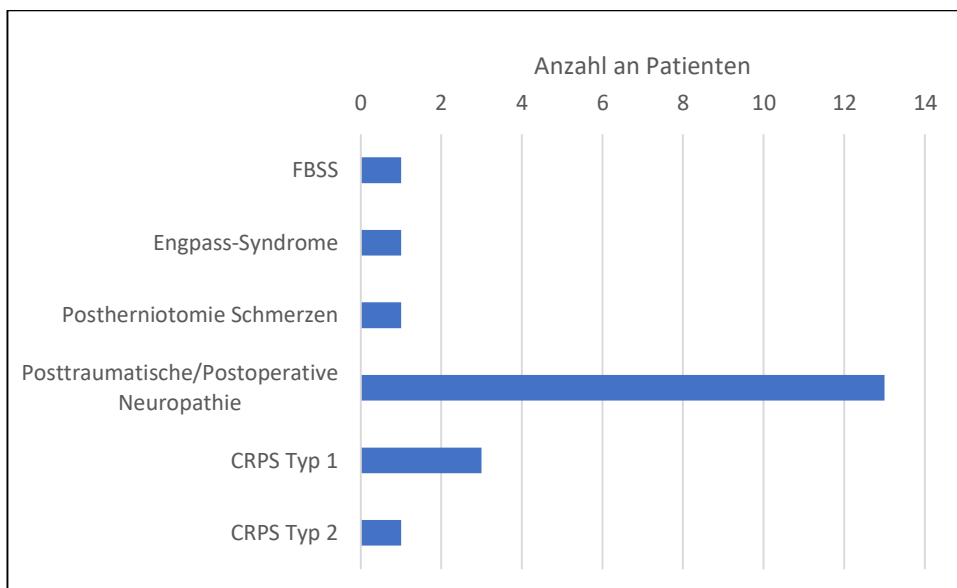


Abb. 19: Häufigkeiten der Diagnosen zur Indikation für die DRG Stimulation in der prospektiven Kohorte

3.2.1.2 Studienverlauf

3.2.1.2.1 Präoperative PRT-Testung

Die präoperative PRT Testung wurde bei allen Patienten durchgeführt, es wurden keine Komplikationen beobachtet. Anschließend wurde bei 4 Patienten eine zweite PRT angeschlossen. Die Ergebnisse sind in Abb. 20 dargestellt. Patienten mit mindestens einem positiven Ergebnis wurden als auf die PRT responsiv eingestuft. Von den insgesamt 20 untersuchten Patienten war die PRT in 18 Fällen (90%) kongruent mit der Schmerzregion. (s. Abb. 20) (13)

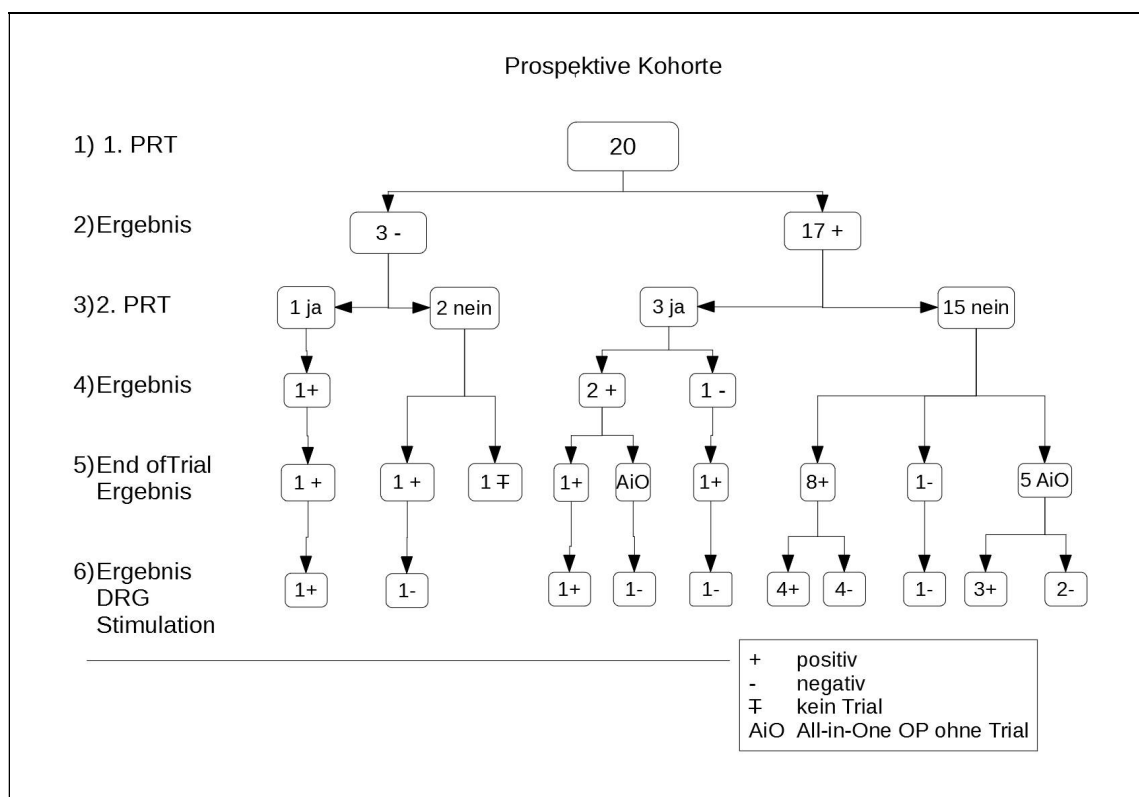


Abb. 20: Flussdiagramm Ergebnisse prospektive Kohorte

3.2.1.2.2 Testphase, Elektrodenimplantation und Messzeitpunkte

Bei 19 Patienten wurde eine DRG-Trial-Stimulation durchgeführt. Nach negativer PRT Testung wurde bei einer Patientin (Patient Nr. 20) entschieden, eine SCS anstatt einer DRG Stimulation durchzuführen. Der zweite Patient mit inkongruentem PRT Ergebnis (Patient Nr. 14) erhielt eine Trial-Stimulation, da die Schmerzregion eindeutig mit einem sehr spezifischen Dermatome zusammenhing. Die Trial-Stimulation verlief positiv, sodass

eine IPG-Implantation folgte. Die Ergebnisse der *Trial* Phase sind in Abb. 20 und Tabelle 6 dargestellt. Im Mittel wurden 1.35 spinale Niveaus bei der PRT getestet, wohingegen in der *Trial* Phase der Mittelwert an platzierten Elektroden bei 2.73 lag und nach der *Trial* Phase im Mittel 1.81 Elektroden implantiert wurden. Bei 11 Patienten wurden die Elektroden für die *Trial* Phase auf den gleichen spinalen Niveaus platziert, wie zuvor in der PRT positiv getestet. Bei 6 Patienten wurden im Vergleich zu den zuvor mittels PRT getesteten spinalen Niveaus zusätzliche Elektroden platziert. Bei 15 Patienten wurden die *Trial* Elektroden, welche zuvor in der *Trial* Phase getestet wurden, implantiert, bei 2 Patienten wurden als Folge der *Trial*-Ergebnisse zusätzliche Elektroden implantiert (Patient 8 und 10, s. Tabelle 6). (13)

Von den 18 Patienten mit positiver PRT Testung wurde bei sechs Patienten eine *all in one* Implantation durchgeführt.

Zu den Messzeitpunkten waren jeweils unterschiedlich viele Fragebögen-Daten vorhanden. Bei 9 Patienten waren alle Fragebögen-Daten für die Zeitpunkte Baseline, ein, drei, sechs und zwölf Monate vorhanden. Daten zur Abdeckung des schmerzhaften Bereichs mit Parästhesien durch die Stimulation am Ende der Studienzeit lagen für 12 Patienten vor, alle mit einem früheren positiven PRT-Ergebnis. (13)

3.2.1.2.3 Adverse Events

Während des Studienzeitraumes wurden auftretende Komplikationen und AE dokumentiert. Bei 6 Patienten kam es zu keinen AEs. Aufgrund von Systemdefekten, wie Kabeldefekt/ -ruptur oder Elektrodendislokation/-defekt erfolgte bei 7 Patienten eine Revisions-OP. Ein Patient starb vor dem Ende der Studie ohne Zusammenhang mit dem DRG-System oder der Operation, die übrigen 18 implantierten Patienten wurden über einen Zeitraum von 12 Monaten beobachtet. (13)

3.2.1.2.4 Deskriptive Auswertung der Schmerzausprägung zum Zeitpunkt der Baseline und Entwicklung über die Studienzeit

Die Ausgangswerte, welche die Patienten bei Aufnahme vor der PRT Testung für Schmerzstärke (VAS), -intensität (MPQ-total) und allgemeiner gesundheitsbezogener Lebensqualität (SF-36 *overall*) angegeben haben, sind in Tabelle 4 aufgezeigt. Die Entwicklung der Mittelwerte der VAS-, SF-MPQ- und SF-36-Werte zu den Messzeitpunkten sind in Tabelle 5 und Tabelle 6 dargestellt.

	Baseline VAS maximaler Schmerz	Baseline VAS minimaler Schmerz	Baseline VAS durchschnittlicher Schmerz	Baseline MPQ- total	Baseline SF- 36 Overall
Mittelwert	8,7	6,4	7,5	29,9	36,4
Minimum	2,7	1,9	2,7	13,9	8,8
Maximum	10,0	10,0	10,0	48,9	69,3

Tabelle 4: Schmerzangaben zum Zeitpunkt der Baseline

Messzeitpunkte	M VAS	M MPQ total	M SF-36 overall
Baseline	7,5	29,9	36,4
EoT	4,7	19,6	38,8
1 Woche	4,1	13,9	47,4
4 Wochen	4,4	16,0	48,0
3 Monate	5,6	19,8	42,4
6 Monate	4,7	19,0	43,6
12 Monate	5,7	21,4	38,4

Tabelle 5: Entwicklung Mittelwerte von VAS, SF-MPQ & SF-36 zu den Messzeitpunkten

M= Mittelwert, SF-36 overall= SF-36 Komponente *allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Bei 9 Patienten lag zum letzten Messzeitpunkt eine mehr als 50-prozentige Schmerzreduktion im Vergleich zum maximalen Schmerz bei der Baseline gemessen anhand der VAS Werte vor. Bei 10 Patienten lag die Schmerzreduktion bei weniger als 50 Prozent und ein Patient hat keine DRG Stimulation erhalten (Patient Nr. 20) (s. Abb. 20, Tabelle 6). Die durchschnittliche Reduktion der Schmerzstärke betrug 33% (SD= 52,9). Ohne den Ausreißer-Wert von Patient 12 (Zunahme des VAS-Wertes um 141% zum letzten Messzeitpunkt) lag die durchschnittliche Reduktion der Schmerzstärke bei 43% (SD= 32,8) (s. Abb. 21). Insgesamt erreichten 47,4% der Patienten eine anhaltende signifikante Schmerzlinderung (> 50% Schmerzlinderung im Vergleich zum maximalen Schmerz bei der Baseline) in der letzten Nachbeobachtung. Im Vergleich zum

durchschnittlichen Schmerz bei der *Baseline* konnte eine über 50-prozentige Schmerzlinderung bei 32% der Patienten erreicht werden. (13)

Von den sechs Patienten mit einer *all in one* Implantation berichteten zwei Patienten über eine anhaltende Schmerzlinderung von mehr als 50 Prozent unter DRG-Stimulation.

Unter den 13 Patienten, bei denen eine *Trial* Phase durchgeführt wurde, waren die Ergebnisse von 12 Probanden (92%) positiv. Diese Probanden hatten im letzten FU in 50% der Fälle eine Schmerzreduktion von mehr als 50 Prozent im Vergleich zum maximalen Schmerz bei der *Baseline* unter DRG-Stimulation. Im speziellen Fall des Patienten Nr. 13 mit kongruentem PRT-Ergebnis, aber unzureichendem *Trial*-Ergebnis war die Implantation einer DRG-Elektrode im Segment S1 aufgrund einer Fibrose technisch nicht möglich. Dem Patienten wurde eine Elektrode im Segment L5 platziert und nach signifikanter funktioneller Verbesserung während der *Trial*-Phase anschließend implantiert. In diesem speziellen Fall wurde keine signifikante Schmerzlinderung nach 12 Monaten erreicht. (13)

3.2.1.2.5 Deskriptive Auswertung der Parästhesie-Abdeckung des schmerzhaften Bereiches

Daten zur Abdeckung des schmerzhaften Bereiches mit Parästhesien zum letzten Messzeitpunkt lagen für 12 Patienten vor, alle mit einem früheren positiven PRT-Ergebnis. Bei dem Patienten mit negativer PRT Testung liegen keine Daten zur Parästhesieabdeckung vor, ebenso bei dem Patienten mit negativem Trial Ergebnis. Der Mittelwert der Abdeckung des schmerzhaften Bereiches mit Parästhesien lag zum letzten Messzeitpunkt bei 65,8% Abdeckung. Zwei Drittel der Patienten berichteten über eine Abdeckung des Zielbereiches von mindestens 50%. (13) 6 Patienten erreichten eine 100-prozentige Abdeckung des schmerzhaften Gebietes (s. Abb. 21). Bei vier dieser Patienten konnte ebenfalls eine Schmerzreduktion von mehr als 50% erreicht werden. Bei einem Patienten konnte lediglich 41% Schmerzreduktion erzielt werden und bei einem Patienten nur 13% im Vergleich zu den maximalen Schmerzen bei der Baseline. Bei zwei Patienten konnte nach 12 Monaten keine Schmerzabdeckung (0%) erreicht werden. Hier lag auch keine Schmerzreduktion, sondern eine Steigerung der Schmerzstärke um 3% bei dem einen und 140% bei dem anderen Patienten vor (s. Abb. 21 und Tabelle 6). Der Patient Nr. 12 mit einer deutlichen Steigerung der subjektiven Schmerzstärke zum letzten Messzeitpunkt, erhielt initial eine *all in one* OP wegen des guten Ansprechens auf die PRT. Im Verlauf erfolgte jedoch eine Revision der L4 -Elektrode, sowie eine Neuanlage

der L3 Elektrode bei einer Elektroden-Dislokation. Am Ende des Studienzeitraumes wünschte der Patient eine Elektroden-Explantation bei fehlender signifikanter Schmerzlinderung und subjektiv gesteigertem Restless-Legs-Syndrom. Bei Patient Nr. 15 mit 3-prozentiger Steigerung der Scherzstärke am Ende der Studienzeit kam es ebenfalls zu einer Revisions-OP bei Defekt eines Elektrodenkabels.

Bei den Patienten mit positivem Trial Ergebnis lag die durchschnittliche Abdeckung mit Parästhesien bei 71,3%. Hierbei lagen Daten von 8 der 12 Patienten vor. In der Gruppe der Patienten mit einer *all in one* OP lag die durchschnittliche Abdeckung bei 55%. Hier fehlten die Daten für einen der 5 Patienten diesbezüglich.

Bei den 7 Patienten mit zusätzlich implantierten Elektroden als Konsequenz aus den PRT-Ergebnissen (Patient Nr. 2, 5, 6, 8, 9, 10 und 17) erreichten 85% eine Abdeckung von mindestens 50%, wobei für Patient 8 keine Daten verfügbar waren (s. Abb. 21). Die durchschnittliche Abdeckung lag bei 67,1%.

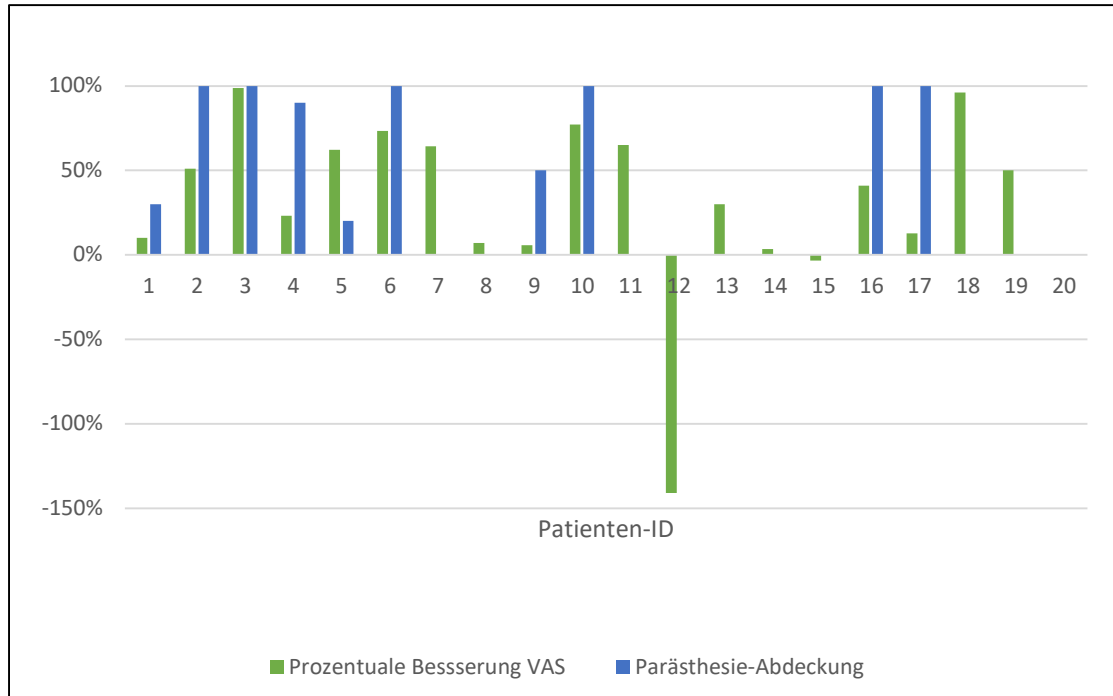


Abb. 21: Ergebnis der Schmerzreduktion anhand der VAS und der Abdeckung des schmerzhaften Gebietes mit Parästhesien am Ende der Studienzeit

Pat-ID	Alter	Schmerz Lokalisation	1. PRT Niveau	Ergebnis	2. PRT Niveau	Ergebnis 2	Trial Elektroden	End of Trial Ergebnis	Implantierte Elektroden	VAS Baseline	VAS 1 Monat	VAS 3 Monate	VAS 6 Monate	VAS 12 Monate	Parästhesie-Abdeckung
1	58	L5 li	S1 li	positiv	S1 li	negativ	S1 li	positiv	S1 li	10	4,7	9,6	10	9	30%
2	41	Daumen re	C7 re	positiv	C6 re	positiv	C6, C7 re	positiv	C6, C7 re	10		7	4,9		100%
3	27	S1 li	S1 li	positiv			S1 li	positiv	S1 li	7,8		0	0	0,1	100%
4	52	C6 re	C6 re	positiv			C6 re	positiv	C6 re	8,6	4,7	7	6,3	6,6	90%
5	29	Fuß li	L5 links	positiv			L5 li, S1 li	all in one	L5 li, S1 li	7,9	1		2	3	20%
6	56	L3, L4 re	L3 re, L4 re	positiv			L2 re, L3 re, L4 re	positiv	L2, L3, L4 re	7,6	5,2	6,8	3,5	2,1	100%
7	64	Leiste L2 re, L3 li	L2 re	positiv			L2 re	positiv	L2 re	9,8	7,1	7,1	0,5	3,5	-
8	44	li Hüfte, li Bein	L4 li	positiv			L4 li, L5 li	positiv	L4, L5, S1 li	10		9,4	9,8	9,3	-
9	42	OE re, lumbaler Rücken, UE re	L5 re, C8 re	L5 pos, C8 neg			L5,S1 re	positiv	L5 re, S1 re	8,9	6,5		7,8	8,4	50%
10	35	Flanke, Oberschenkel re	Th9 re	negativ	Th11 re	positiv	Th9 re, Th10 re	positiv	Th9 re, Th10 re, Th11 re	8,3	5,2	5,3	3,4	1,9	100%
11	77	re Knie	L3 re, L4 re	positiv			L3 re, L4 re	all in one		9,7	8,8	8	3,6	3,4	-
12	68	L3/L4 re	L3 re	positiv			L3 re, L4 re	all in one		2,7	2	6,1		6,5	0
13	45	L5, S1 li	S1 li	positiv				negativ		10				7	-
14	80	L4 re, L3 re	L3,L4 re	negativ			L3 re, L4 re	positiv	L3, L4 re	8,6	5,6	6,6	6,7	8,3	-
15	51	Th12, L1 li	Th12, L1	positiv			Th12, L1li	positiv	Th12, L1li	9	7,3	9,3		9,3	0

16	69	L3, L4 re	L3, L4 re	positiv			L3 re, L4 re	all in one	L3, L4 re	10	2	1,6	2,9	5,9	100%
17	82	L2 li	L2 li	positiv	L2, L3 li	positiv	L2, L3 li	all in one	L2, L3 li	7,9	6,6	4,6	4,5	6,9	100%
18	49	S2 bds		positiv				positiv		9,2	0	0,4			-
19	79	Leiste		positiv				all in one		10	0	0	5		-
20	49	Th9, Th12	Th9, Th 12	negativ						7,9					-

Tabelle 6: Prospektive Kohorte Patienten Daten, PRT und DRG Niveaus, Stimations-Ergebnis

C= Segment im zervikalen Abschnitt des Rückenmarks (Pars cervicalis medullae spinalis)

Th= Segment im thorakalen Abschnitt des Rückenmarks (Pars thoracica medullae spinalis)

L= Segment im lumbalen Abschnitt des Rückenmarks (Pars lumbalis medullae spinalis),

S= Segment im sakralen Abschnitt des Rückenmarks (Pars sacralis medullae spinalis)

Re= rechts, li= links, bds= beidseits

OE= obere Extremität, UE= untere Extremität

Neg= negativ, pos= positiv

- = keine Daten vorhanden

3.2.2 Prüfung der Hypothese 2a: Es gibt einen signifikanten Unterschied der Schmerzstärke (VAS), der Schmerzintensität (SF-MPQ) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36) nach Elektrodenimplantation nach erfolgter PRT-Testung im Vergleich zu vor der Stimulation

3.2.2.1 Zentrale Tendenz mittels Friedman Test für VAS-Werte

Als erstes wurde der Friedman Test für die VAS-Werte angewendet, um eine zentrale Tendenz der Entwicklung der Schmerzstärke zu ermitteln. Bei den 9 Patienten mit vollständigen Daten zu allen Messzeitpunkten besteht ein signifikanter Unterschied der VAS-Werte für durchschnittliche Schmerzen zwischen den Messzeitpunkten Baseline und dem ein Monats-, 3 Monats-, 6 Monats- und 12 Monats-FU. Auch nach Bonferroni-Korrektur des Signifikanz-Niveaus ($0.05/6=0.008$) bleibt ein signifikanter Unterschied. Zwischen den VAS-Werten der FU-Messzeitpunkte und dem *minimalen Schmerz* der Baseline besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0.72$).

3.2.2.2 Wilcoxon Test zum Paarvergleich der VAS-Messwerte

Die VAS-Werte aller Messzeitpunkte sind signifikant kleiner als der VAS-Wert für *maximale Schmerzen* zum Zeitpunkt der Baseline. Zwischen den Messzeitpunkten nach der Implantation ergab sich kein signifikanter Unterschied der Schmerzintensität anhand der VAS-Werte.

Im Vergleich zu den *durchschnittlichen Schmerzen* auf der VAS-Skala zum Zeitpunkt der Baseline sind die VAS-Werte der Schmerzen nach einem Monat, 6 Monaten und 12 Monaten signifikant kleiner. Zwischen den Messzeitpunkten nach der Implantation besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den VAS-Werten, was bei gleichbleibender Stimulation zu erwarten ist.

Die Entwicklung der VAS-Werte für die durchschnittlichen Schmerzen ist in Abb. 22 dargestellt.

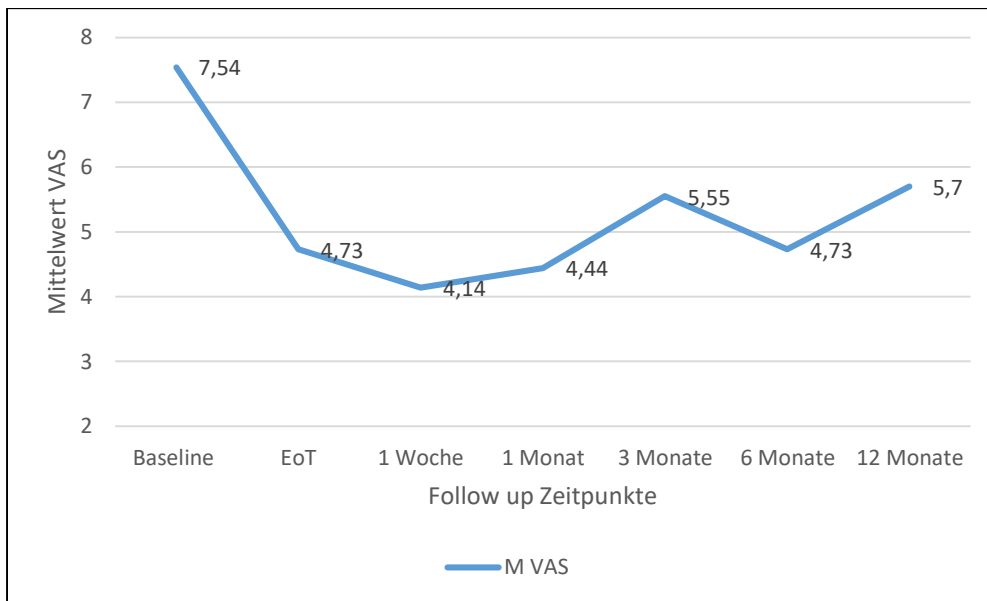


Abb. 22: Entwicklung der VAS-Werte für die durchschnittlichen Schmerzen zu den Messzeitpunkten

EOT= *end of trial*, M= Mittelwert

3.2.2.3 Wilcoxon Test zum Paarvergleich der SF-MPQ-Messwerte

Beim Vergleich der Punktzahlen der totalen SF-MPQ-Werte (maximal erreichbarer Wert 60, minimal 0) der Messzeitpunkte zeigte sich, dass die *totalen SF-MPQ-Werte* für einen Monat, 3 Monate und 6 Monate nach Implantation signifikant kleiner waren als der *totale SF-MPQ-Wert* der Baseline. Demnach ist die Gesamtbeurteilung der Schmerzintensität nach einem Monat, 3 und 6 Monaten nach Implantation signifikant geringer als vor der DRG Stimations-Implantation. Zwischen den Messzeitpunkten nach der Implantation konnte erwartungsgemäß kein signifikanter Unterschied der totalen MPQ-Werte festgestellt werden.

Die Entwicklung der Mittelwerte für die Komponenten des SF-MPQ ist in Abb. 23 und Tabelle 7 veranschaulicht.

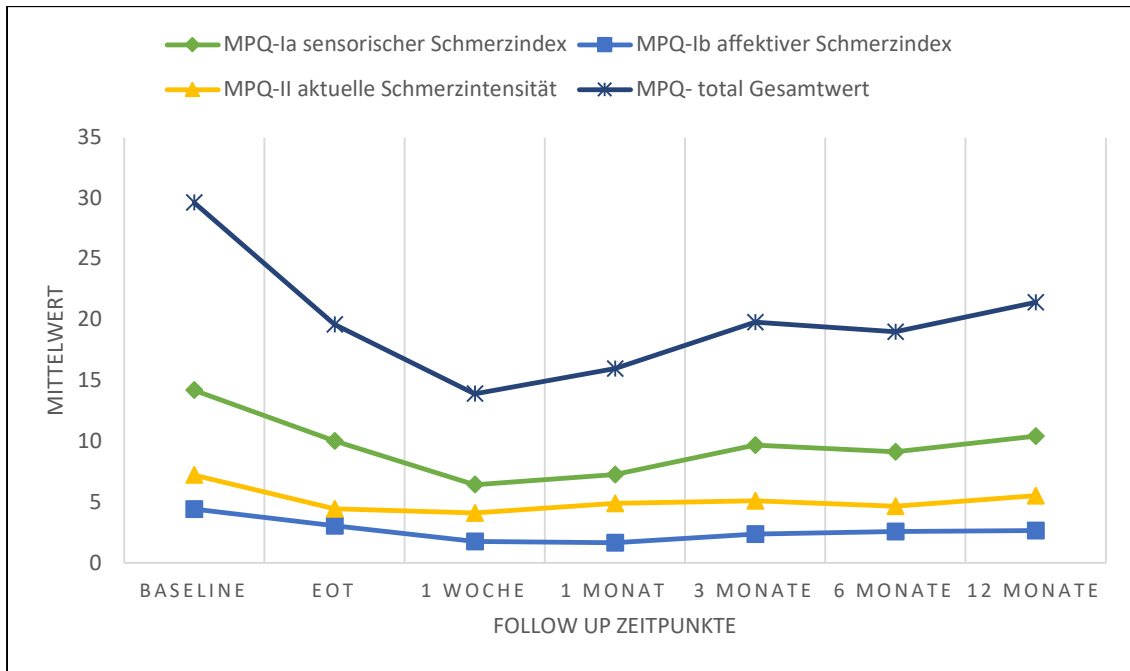


Abb. 23: Entwicklung der MPQ-Mittelwerte der einzelnen Test-Komponenten zu den Messzeitpunkten

Messzeitpunkte	MPQ-Ia sensorischer Schmerzindex	MPQ-Ib affektiver Schmerzindex	MPQ-1a+1b	MPQ-II aktuelle Schmerzintensität	MPQ-III Gesamtbeurteilung der Schmerzintensität	MPQ-total Gesamtwert
Baseline	14,2	4,4	18,6	7,2	3,8	29,7
EoT	10,0	3,0	13,1	4,5	2,1	19,6
1 Woche	6,4	1,8	8,2	4,1	1,6	13,9
1 Monat	7,3	1,7	10,4	4,9	2,2	16,0
3 Monate	9,7	2,4	12,1	5,1	2,6	19,8
6 Monate	9,1	2,6	7,1	4,7	2,6	19,0
12 Monate	10,4	2,7	13,1	5,5	2,8	21,4

Tabelle 7: Mittelwerte der einzelnen SF-MPQ Komponenten zu den Messzeitpunkten

3.2.2.4 Wilcoxon Test zum Paarvergleich der SF-36-Messwerte

Die Ergebnisse des Fragebogens hinsichtlich der Kategorie *allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität* wiesen nach einem Monat einen signifikanten Anstieg in den Messwerten im Vergleich zur Baseline auf (s. Tabelle 8). Ebenso war die

Lebensqualität nach einem Monat signifikant größer als nach 3 Monaten nach Implantation (s. Tabelle 8). Die *allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität* unterschied sich zwischen den anderen Messzeitpunkten nicht signifikant.

Die Kategorie *körperliche Funktionsfähigkeit* hat sich zwischen den Messzeitpunkten nicht signifikant verändert. Ebenso ergab sich keine signifikante Verbesserung der Kategorien *Rollenbeschränkungen durch körperliche Gesundheit* und der *Rollenbeschränkung durch emotionale Probleme*. Nach einem Monat waren die Werte der Kategorie *Vitalität (Energie/Müdigkeit)* signifikant größer als bei der *Baseline* (s. Tabelle 8). Nach einem Monat post-operativ waren die Werte für die Kategorie *Vitalität* signifikant größer als nach 3 Monaten (s. Tabelle 8). Die Werte für das *emotionale Wohlbefinden* waren nach einem Monat postoperativ signifikant besser als bei der *Baseline* (s. Tabelle 8). Nach einem Monat war zudem das *emotionale Wohlbefinden* signifikant besser als nach 3 Monaten und nach 12 Monaten (s. Tabelle 8). Die *soziale Funktionsfähigkeit* war nach 12 Monaten signifikant größer als zur *Baseline* (s. Tabelle 8). Die Werte für die Kategorie *Schmerz* waren zu allen FU Zeitpunkten signifikant besser als zum Zeitpunkt der *Baseline* (s. Tabelle 8). Die FU Untersuchungen ergaben keine signifikante Verbesserung der Kategorie *allgemeiner Gesundheitszustand*.

Die Entwicklung der Mittelwerte der einzelnen SF-36 Komponenten ist in Abb. 24 dargestellt.

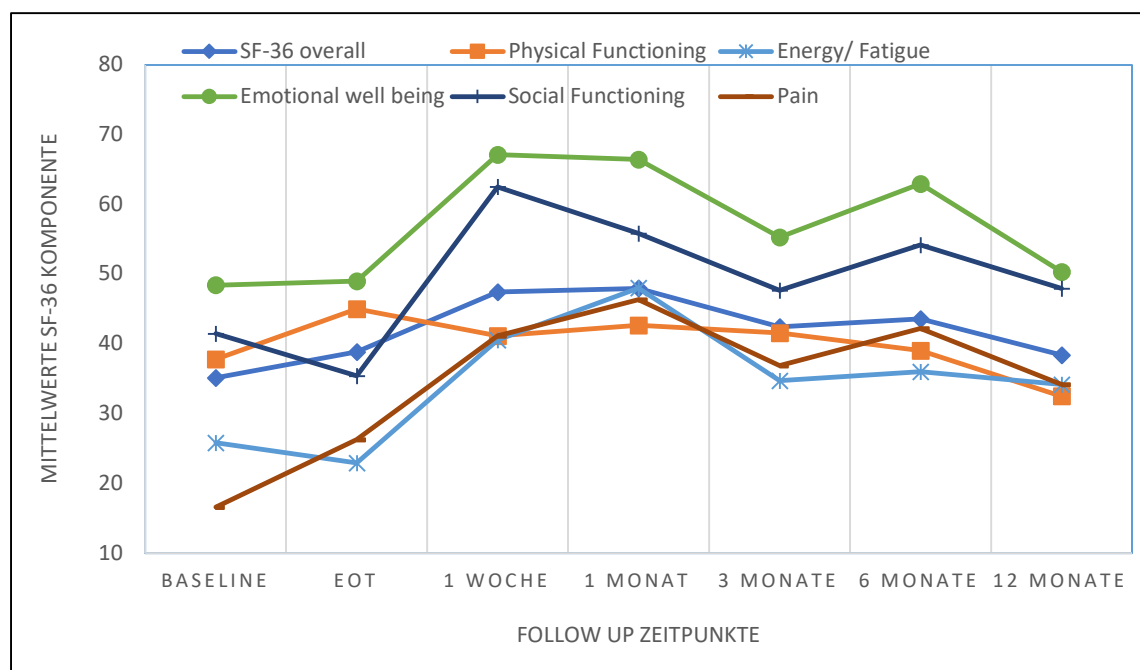


Abb. 24: Entwicklung der Mittelwerte der einzelnen SF-36-Komponente

Messzeitpunkte	allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität	körperliche Funktionsfähigkeit	Rollenbeschränkung durch körperliche Gesundheit	Rollenbeschränkung durch emotionale Probleme	Vitalität	emotionales Wohlbefinden	soziale Funktionsfähigkeit	Schmerz	allgemeiner Gesundheitszustand
Baseline	35,1	37,8	11,8	35,1	25,8	48,4	41,5	16,6	47,7
End of Trial	38,8	45,0	18,8	30,6	22,9	49,0	35,4	26,3	42,9
1 Woche	47,4	41,1	13,9	59,3	40,6	67,1	62,5	41,1	55,0
1 Monat	48,0	42,7	20,0	48,9	48,0	66,4	55,8	46,3	54,3
3 Monate	42,4	41,6	25,0	39,6	34,7	55,3	47,7	36,9	48,4
6 Monate	43,6	39,0	18,3	44,4	36,0	62,9	54,2	42,2	50,7
12 Monate	38,4	32,5	22,9	44,4	34,2	50,3	47,9	34,2	45,4

Tabelle 8: Mittelwerte der einzelnen SF-36-Komponenten zu den Messzeitpunkten

3.2.3 Prüfung der Hypothese 2b: Eine positive PRT-Testung führt zu einem positiven End of Trial-Ergebnis, sowie einer signifikanten Schmerzlinderung im Vergleich zu einer negativen PRT-Testung

3.2.3.1 Mann-Whitney-U-Test zur Ermittlung der zentralen Tendenz der postoperativen Schmerzentwicklung in Abhängigkeit vom PRT-Ergebnis

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den VAS-Werten, totalen MPQ-Werten und SF-36-overall-Werten zu den verschiedenen Messzeitpunkten bei den Patienten mit positivem PRT Ergebnis im Vergleich zu der Gruppe mit negativem PRT - Ergebnis. Die beiden zentralen Tendenzen zwischen der Gruppe mit positivem und negativem PRT Ergebnis unterscheiden sich nicht signifikant. Hierbei ist anzumerken, dass die Anzahl an Patienten in der Gruppe mit negativem PRT Ergebnis nur sehr gering ist ($n=2$) und daher keine Aussage zur Hypothese 2b getroffen werden kann.

Bezüglich eines Zusammenhanges des EoT-Ergebnisses und dem Ergebnis der PRT Testung zeigte sich kein Unterschied in der zentralen Tendenz der EoT SF-MPQ-total- und SF-36-overall Werte zwischen der Gruppe mit positiver PRT-Testung und negativer PRT Testung (Mann-Whitney-U-Test EoT SF-MPQ-total: $U = 5.000$, $p = 1.0$; Mann-Whitney-U-Test EoT SF-36 overall: $U= 2.000$, $p= 0.5$). Hierbei ist anzumerken, dass für den Zeitpunkt EoT in der Gruppe mit positiver PRT Testung Daten von 11 Patienten und in der Gruppe mit negativer PRT Testung von einem Patienten vorhanden waren. Demnach ist die Hypothese, dass eine positive PRT-Testung auch zu einem positiven EoT-Ergebnis anhand der vorliegenden Daten nicht zu testen.

3.3 Zusammenfassung

Für die retrospektive Datenanalyse lagen Daten von 31 Patienten vor. Bei 15 der 31 Patienten wurde präoperativ eine PRT durchgeführt, bzw. war eine PRT-Dokumentation vorhanden.

Der Wilcoxon-Test für die VAS-Werte *allgemeiner Schmerz* aller untersuchten Patienten ergab, dass die Mittelwerte der VAS-Werte für den *allgemeinen Schmerz* aller Messzeitpunkte nach der Implantation signifikant kleiner waren als der Mittelwert der VAS-Werte für *allgemeine Schmerzen* zum Zeitpunkt der *Baseline*. Es kam demnach zu einer signifikanten Schmerzlinderung der *allgemeinen Schmerzen* nach der Implantation. Anschließend zeigte der Wilcoxon-Test für die VAS-Werte der *regionalen Schmerzen* aller untersuchten Patienten, dass alle mittleren VAS Werte der schmerzhaften Regionen nach Implantation signifikant kleiner waren im Vergleich zum *allgemeinen Schmerz* zum Zeitpunkt der *Baseline*. Es kam somit zu einer signifikanten Schmerzlinderung im schmerzhaften Gebiet nach Implantation.

Um die Schmerzlinderung nur für die Patienten mit präoperativer PRT zu ermitteln, wurde ein Wilcoxon-Test zum Vergleich der VAS-Werte für *allgemeine Schmerzen* dieser Patienten-Kohorte durchgeführt. Dieser ergab, dass der Median der VAS-Werte für *allgemeine Schmerzen* beim EoT, nach einer Woche und nach 3 Monaten signifikant kleiner waren als zum Zeitpunkt der *Baseline*. Der Wilcoxon-Test für die VAS-Werte der *regionalen Schmerzen* zeigte ebenfalls signifikant kleinere Werte nach einer Woche, 4 Wochen, 3 Monate und 6 Monate als der Median der allgemeinen Schmerzen zum Zeitpunkt der *Baseline*. Es kam somit zu einer signifikanten Schmerzlinderung der allgemeinen und regionalen Schmerzen innerhalb der ersten 3, bzw. 6 Monate nach Implantation in der Patientenkohorte mit PRT.

Zum Vergleich der Schmerzreduktion der Patienten Kohorte mit und ohne PRT wurde ein Mann-Whitney-U-Test für die VAS-Werte der *allgemeinen Schmerzen* durchgeführt. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied der zentralen Tendenz zwischen den mittleren VAS-Werten der beiden Gruppen zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten. Des Weiteren konnte kein signifikanter Unterschied in der Abdeckung des schmerzhaften Areales mit Parästhesien nach Stimulation zwischen den beiden Patientengruppen festgestellt werden.

Aufgrund der hohen Anzahl fehlender oder unvollständiger Daten können aus dem retrospektiven Studienteil neben dem positiven Behandlungsansprechen auf die DRG-Stimulation nur sehr eingeschränkte Schlussfolgerungen gezogen werden.

Für die prospektive Datenerhebung erfolgte bei allen 20 Patienten präoperativ eine PRT und bei 19 der Patienten anschließend eine Trial-Phase und Elektrodenimplantation. Ein Patient sprach nicht auf die PRT Testung an, sodass keine DRG Stimulation erfolgte. Bei 11 Patienten wurden die Test-Elektroden auf dem gleichen Niveau platziert, auf dem sie zuvor mit der PRT positiv getestet wurden. Bei 6 Patienten wurden zusätzliche Elektroden platziert. Die durchschnittliche Reduktion der Schmerzstärke anhand der VAS zum letzten Messzeitpunkt betrug 43% (SD= 32,8). Insgesamt erreichten 47,4% der Patienten eine anhaltende Schmerzlinderung von mehr als 50% in der letzten Nachbeobachtung. Daten zur Abdeckung des schmerzhaften Bereichs mit Parästhesien zum letzten Messzeitpunkt lagen für 12 Patienten vor, alle mit einem früheren positiven PRT-Ergebnis. Bei dem Patienten mit negativer PRT Testung liegen keine Daten zur Parästhesie-Abdeckung vor, ebenso bei dem Patienten mit negativem Trial Ergebnis. Der Mittelwert der Parästhesie-Abdeckung lag bei 65,8%. Zwei Drittel der Patienten berichteten über eine Abdeckung des Zielbereiches von mindestens 50%. Bei den 7 Probanden mit zusätzlich implantierten Elektroden als Folge der PRT-Ergebnisse erreichten 85% eine Parästhesie-Abdeckung des Zielbereichs von mindestens 50%.

Hinsichtlich der Schmerzintensität anhand der VAS konnte eine signifikante Besserung der Schmerzstärke nach 1, 3, 6 und 12 Monaten nach der Implantation im Vergleich zu den *maximalen Schmerzen* bei der *Baseline* festgestellt werden. Ebenso war die Schmerzstärke nach einem Monat, 6 Monaten und 12 Monaten signifikant kleiner als der *durchschnittliche Schmerz* bei der *Baseline*. Die Gesamtbeurteilung der Schmerzintensität anhand des *totalen SF-MPQ-Wertes* war nach 1, 3 und 6 Monaten nach Implantation signifikant kleiner als bei der *Baseline*. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, welche mit dem SF-36 gemessen wurde, konnte ein solcher Effekt ebenfalls teilweise nachgewiesen werden. Die *allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität (overall SF-36)* war nach einem Monat nach Implantation signifikant größer als zum Zeitpunkt der *Baseline*. Ebenso war die Lebensqualität nach einem Monat signifikant größer als nach 3 Monaten nach Implantation. Nach Evaluation der verschiedenen Komponenten des SF-36 zeigte sich eine signifikante Besserung der *Vitalität (Energie/Müdigkeit)* nach einem Monat im

Vergleich zur *Baseline*. Hierbei waren die Werte jedoch nach einem Monat signifikant besser als nach 3 Monaten nach der Implantation. Das *emotionale Wohlbefinden* war nach einem Monat postoperativ signifikant besser als bei der *Baseline*. Wie bei der *Vitalität* waren die Werte jedoch nach einem Monat signifikant besser als nach 3 Monaten und nach 12 Monaten postoperativ. Die *soziale Funktionsfähigkeit* war nach 12 Monaten signifikant größer als zur *Baseline*. Der Schmerz war zu allen FU Zeitpunkten signifikant besser als zum Zeitpunkt der *Baseline*.

Keine signifikante Besserung zeigte sich für die *körperliche Funktionsfähigkeit*, der *Rollenbeschränkungen durch körperliche Gesundheit*, der *Rollenbeschränkung durch emotionale Probleme* und des *allgemeinen Gesundheitszustandes*.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der zentralen Tendenz der VAS-Werte, totalen MPQ-Werte und SF-36-overall-Werte zu den verschiedenen Messzeitpunkten bei den Patienten mit positivem ersten PRT Ergebnis im Vergleich zu der Gruppe mit negativem PRT -Ergebnis. Bezüglich eines Zusammenhanges des EoT-Ergebnisses und dem Ergebnis der PRT Testung zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der zentralen Tendenz der EoT SF-MPQ-total- und SF-36-overall Werte zwischen der Gruppe mit positiver PRT-Testung und negativer PRT. Hierbei ist anzumerken, dass die Anzahl an Patienten in der Gruppe mit negativem PRT Ergebnis nur sehr gering ist (n=2) und daher keine Aussage zur Hypothese 2b getroffen werden kann.

Der positive prädiktive Wert einer erfolgreichen EoT Testung für eine anhaltende signifikante Schmerzlinderung erreichte in dieser Studie 50%. Der positive prädiktive Wert einer erfolgreichen PRT Testung für eine anhaltende signifikante Schmerzlinderung erreichte ebenfalls 50%. Da bei nur zwei Patienten die PRT Testung negativ war und anschließend nur bei einem dieser Patienten eine *Trial* Phase und Implantation folgte, kann auf der Grundlage dieser Daten keine Aussage über den negativen prädiktiven Wert getroffen werden, sowie nur eine eingeschränkte Aussage über den positiven prädiktiven Wert.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Methoden

Das kleine Patientenkollektiv begründete sich dadurch, dass die DRG Stimulation eine relativ neue Methode der Schmerztherapie ist und eine enge Indikationsstellung erfolgt. Erst nach frustraner konservativer Therapie, kommt dieses invasive Verfahren zum Einsatz.

Im Vergleich zu den in der Vergangenheit durchgeführten Fallstudien von Zuidema et al. 2014 zum retrograden transforaminalen Parästhesie Mapping mit 3 Patienten mit Leistenschmerzen und Hunter et al. 2017 zur Radiofrequenzstimulation mit 4 Patienten mit Postamputationsschmerzen der unteren Extremität, konnte jedoch mit 20 Teilnehmern eine erheblich größere Anzahl an Patienten prospektiv untersucht werden. Ebenso war die Auswahl, der in dieser Studie untersuchten Patienten nicht auf eine Grunderkrankung oder eine bestimmte Lokalisation der Schmerzen beschränkt. Somit gibt die Studie ein repräsentatives Bild der Patientenpopulation mit neuropathischen Schmerzen wieder.

Das prospektive Studiendesign ermöglichte die Analyse eines längerfristigen Stimulationsergebnisses nach erfolgreicher PRT-Testung. Mit 12 Monaten war der Beobachtungszeitraum deutlich länger als die 12 Wochen Beobachtungszeit der Fallstudie von Zuidema et al. und 5 bis 7 Tage Beobachtung der *Trial*-Phase von Hunter et al.

Um einen vollständigen Eindruck des Stimulationsergebnisses zu erhalten, wurde in die Bewertung des Stimulationserfolges die Schmerzintensität anhand des SF-MPQ und die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 mit einbezogen. Bei den zuvor genannten Fallstudien wurde hingegen der Fokus nur auf die Schmerzreduktion gelegt. Zuidema et al. 2014 schreiben zwar, dass sie zusätzlich zum VAS auch einen „*Quality of life score*“ erhoben hätten, in den Ergebnissen wird jedoch nicht auf den Aspekt der Verbesserung der Lebensqualität eingegangen, sondern nur auf die Reduktion des VAS-Scores. Bei Hunter et al. 2017 wird die richtige Elektrodenplatzierung und der Erfolg der Stimations-Testphase nur anhand der Schmerzreduktion bewertet. Dabei liefert gerade die Verbesserung der Lebensqualität sichere Hinweise nicht nur auf die Effizienz einer durchgeführten Schmerztherapie, sondern auch auf die Erfolgchancen einer Rehabilitation sowie sozialen Wiedereingliederung von Patienten mit chronischen Schmerzen. In der ACCURATE Studie zum Vergleich von DRG Stimulation und SCS

wurde sogar zusätzlich zum SF-36 die POMS (*profile of mood states scale*) zur Bewertung der Auswirkung der DRG Stimulation auf die Lebensqualität eingesetzt. Diese misst die Stimmungszustände des Patienten. Ein weiteres Instrument, das in der ACCURATE Studie zum Einsatz kam, war die Zufriedenheits-Skala. Die Probanden wurden anhand dieser Skala am Ende der Testphase und nach 3, 6 und 12 Monaten befragt. Dabei bewerteten sie ihre Zufriedenheit mit der Schmerzlinderung und der Therapie im Allgemeinen, die Wahrscheinlichkeit, sich der Therapie erneut zu unterziehen und die subjektive Veränderung ihrer Schmerzen seit der Baseline auf einer jeweiligen numerischen Bewertungsskala. Die Bewertung der Zufriedenheit stellt neben der Schmerzreduktion und Verbesserung der Lebensqualität einen neuen Aspekt für die Evaluation des Stimulationsergebnisses dar und könnte in zukünftigen Studien einen Zugewinn an Informationen bieten.

4.2 Limitationen

Im Vergleich zu vorherigen Fallstudien war die Patientenzahl dieser Arbeit deutlich größer, für eine statistische Normalverteilungsannahme jedoch nicht ausreichend. Zusätzlich wurde die Auswertung durch viele fehlende FU-Daten beschränkt. Eine größere Patientenkohorte wäre wünschenswert, ebenso eine vollständigere Datenerhebung. Trotz persönlicher Befragung zu den Nachsorgeterminen in der neurochirurgischen Klinik, sowie postalischer Befragungen und telefonischer Erinnerungen, konnten nicht alle Ergebnisse zu den jeweiligen Messzeitpunkten eingeholt werden. Gerade die Abdeckung des schmerzhaften Gebietes mit Kribbelparästhesien zum letzten Messzeitpunkt konnte nur bei 12 Patienten erhoben werden. Gegebenenfalls ist eine andere Methode der Datenerhebung zu erwägen. Ein Online-Fragebogen, den die Patienten von zu Hause aus beantworten können, könnte die Vollständigkeit der Daten verbessern. Ein EDV-gestütztes System, bei dem die Patienten über ein *Tablet* während des stationären Aufenthaltes und den Nachsorge-Terminen die Fragebögen ausfüllen könnten, würde eventuell darüber hinaus zur vollständigeren Dokumentation beitragen.

Ebenso wäre es sinnvoll, ein Testverfahren direkt im Anschluss an die PRT zu etablieren. Eine Befragung zu aktuellen Schmerzen auf der VAS, sowie zur Schmerzabdeckung durch eine Visualisierung der Abdeckung des Schmerzareales in einer Köperskizze würde den PRT-Erfolg vollständiger dokumentieren. In dieser Studie wurde das PRT Ergebnis

anhand der Abdeckung des schmerzhaften Areales durch Befragung der Patienten im Anschluss an die PRT, in manchen Fällen jedoch auch erst am Folgetag evaluiert. Das prospektive Studiendesign ermöglichte eine Analyse eines längerfristigen Stimulationsergebnisses nach erfolgreicher PRT-Testung. Jedoch ließen sich als einarmige Studie keine Vergleiche mit dem Stimulationsergebnis und den Scherzabdeckungsraten einer Kontrollgruppe anstellen, die sich keiner präoperativen PRT unterzogen hat. Um die Hypothese eines prädiktiven Wertes der PRT und die Verbesserung des Stimulation-Ergebnisses durch eine präoperative PRT Testung zu untermauern, ist zukünftig eine prospektive kontrollierte Studie durchzuführen, mit randomisierter Zuteilung der Patienten in eine Gruppe mit PRT Testung und eine Gruppe ohne PRT-Testung. So könnte das Stimulationsergebnis der Patienten mit PRT-Testung mit einer Kontroll-Gruppe ohne PRT-Testung und Elektrodenplatzierung lediglich anhand der Schmerzausbreitung in Bezug auf die Dermatome verglichen werden. Auf diesem Weg ließe sich der positive Effekt der PRT Testung auf das Stimulationsergebnis, welches die Ergebnisse dieser Studie nahelegen und auch ein potenzieller Vorhersagewert der PRT Testung für das Stimulation-Ergebnis verifizieren. Ebenso könnte die PRT-Testung zukünftig mit einem anderen Verfahren, wie der Radiofrequenz-Stimulation verglichen werden.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

Für das retrospektive Gesamtkollektiv konnte eine signifikante Schmerzlinderung nach der DRG Stimulation über 12 Monate festgestellt und somit die Hypothese 1a bestätigt werden. Jedoch hatte die Patientenkohorte mit PRT-Testung nicht signifikant weniger Schmerzen als die Kohorte ohne PRT-Testung. Auch die Parästhesie-Abdeckung des schmerzhaften Areales erwies sich in der Gruppe mit PRT Testung nicht signifikant besser als in der Gruppe ohne PRT Testung. Damit muss die Hypothese 1b, dass bei der Gruppe mit präoperativer PRT eine bessere Schmerzlinderung postoperativ erzielt werden konnte als bei der Gruppe ohne PRT, verworfen werden.

Dabei ist zu hinterfragen, welche weiteren Faktoren Einfluss auf das Outcome der Stimulation genommen haben. Diese sind zum Teil aufgrund des retrospektiven Designs nicht mehr erfassbar. Bei Patienten mit kleinen, klar einem Dermatome zuzuordnenden Schmerzarealen wurde überwiegend auf eine präoperative Verifikation des Dermatoms

mittels PRT verzichtet. Dies kann zu einer Verzerrung der Ergebnisse zu Ungunsten der komplexeren, mittels PRT evaluierten Fälle geführt haben.

Um einen potenziellen Einflussfaktor des zugrundeliegenden Schmerzmusters, der Schmerzintensität und -komplexität auf die Stimulationsergebnisse zu vermeiden, sollte zukünftig eine randomisierte Zuordnung der Patienten in eine Gruppe mit PRT Testung und in eine Kontrollgruppe ohne PRT Testung erfolgen.

In der prospektiven Kohorte wurde bei allen Patienten mit Indikation für eine DRG Stimulation eine PRT-Testung durchgeführt. Die Hypothese 2a konnte bestätigt werden, denn es zeigte sich eine signifikante Besserung der Schmerzstärke (VAS), Schmerzintensität (SF-MPQ) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36) nach erfolgreicher PRT-Testung. Zwischen den drei Kategorien ließ sich jedoch ein Unterschied im Stimulationsergebnis feststellen. So besserte sich der Schmerz gemessen anhand der VAS signifikant zu allen Messzeitpunkten im Vergleich zum maximalen Schmerz vor der Stimulation und im Vergleich zum durchschnittlichen Schmerz vor der Stimulation nach einem, sechs und zwölf Monaten. Die durchschnittliche Reduktion der Schmerzstärke anhand der VAS zum letzten Messzeitpunkt betrug 43%. Insgesamt erreichten 47,4% der Patienten eine anhaltende Schmerzlinderung von mehr als 50% im Vergleich zum maximalen Schmerz bei der *Baseline* in der letzten Nachbeobachtung. Im Vergleich zum durchschnittlichen Schmerz bei der *Baseline* konnte eine über 50-prozentige Schmerzlinderung bei 32% der Patienten erreicht werden. Im Vergleich hierzu konnte mit dem retrograden transforaminalen Parästhesie Mapping und anschließender DRG Stimulation in der Fallstudie von Zuidema et al. ebenfalls eine Reduktion der VAS-Schmerzwerte um 88.8% bis 100% bis zu zwölf Wochen nach Implantation festgestellt werden. Hunter et al. beobachteten ihre vier Patienten nach RF-Stimulation für bis zu sieben Tage im Rahmen der *Trial*-Phase und evaluierten das Stimulationsergebnis ebenfalls anhand der prozentualen Schmerzlinderung. Alle vier Patienten hatten ein positives *Trial* mit mehr als 50% Schmerzlinderung. In beiden Studien wurden keine Angaben zu der Signifikanz der Schmerzlinderung gemacht.

Auch die Schmerzintensität (SF-MPQ) war in den ersten sechs Monaten nach Implantation signifikant kleiner als zum Zeitpunkt der *Baseline*. Die *allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität (overall SF-36)* besserte sich allerdings nur kurzfristig innerhalb des ersten Monats signifikant gegenüber der *Baseline*, eine signifikante Besserung zu den späteren Messzeitpunkten gegenüber der *Baseline* konnte nicht festgestellt werden. Die Ergebnisse der körperlichen und psychischen Aspekte des

SF-36 verhielten sich gleichermaßen innerhalb des Beobachtungszeitraumes. Die Werte für die Kategorie *Schmerz* waren zu allen FU Zeitpunkten signifikant besser als zum Zeitpunkt der *Baseline*. Bei den Ergebnissen für die Kategorie *Vitalität* konnte eine signifikante Verbesserung der Werte nach einem Monat festgestellt werden. Ebenso war das *emotionale Wohlbefinden* nach einem Monat signifikant besser als bei der *Baseline*. Wie bei der *Vitalität* waren die Werte jedoch nach einem Monat signifikant besser als nach 3 Monaten und nach 12 Monaten postoperativ. Die *soziale Funktionsfähigkeit* war nach 12 Monaten signifikant größer als zur *Baseline*.

Demnach besteht in dieser Studie eine Diskrepanz zwischen der signifikant guten Schmerzreduktion auf der einen Seite und fehlenden anhaltenden signifikanten Besserung der Lebensqualität auf der anderen Seite. Außer bei dem Aspekt der Schmerzreduktion schien die DRG Stimulation nach positiver PRT Testung nur einen kurzfristigen signifikant positiven Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu haben. Zum Vergleich konnte in der ACCURATE Studie hingegen eine signifikante Verbesserung aller Aspekte des SF-36 auch längerfristig innerhalb der ersten 12 Monate nach Implantation nachgewiesen werden. Anzumerken ist, dass die Patientenkohorte der ACCURATE Studie hinsichtlich Erkrankung und Schmerzmuster sehr ausgewählt war (Schmerzen der unteren Extremität, nur CRPS Typ I und II), wohingegen die Patienten dieser Studie ein breites Krankheitsspektrum, sowie Schmerzlokalisierung und -Komplexität aufwiesen.

Zusätzlich spielt auch der Zeitpunkt der Behandlung mit einer DRG Stimulation und die Zeit chronischer Schmerzen bis zur Implantation eine wichtige Rolle. Bei der ACCURATE Studie waren die untersuchten Patienten mindestens 6 Monate an chronischen neuropathischen Schmerzen erkrankt. Um eine Verbesserung der Lebensqualität erreichen zu können, sollte nach Ausschöpfung des konservativen, sowie kurz- bzw. mittelfristig wirksamen interventionellen Therapiespektrums spätestens nach einem Jahr eine neuromodulative Therapie evaluiert und angeboten werden. In der prospektiven Kohorte dieser Studie lag jedoch die mittlere Erkrankungszeit chronischer neuropathischer Schmerzen bis zur Implantation (*Time to Implant*) bei 3,7 Jahren. Demnach könnte die ausbleibende langfristige, signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auch auf einen zu späten Einsatz des neuromodulativen Verfahrens und eines damit einhergehenden sekundären Therapieversagens zurückzuführen sein. Hierbei können zwar die primären Therapieziele, wie Verbesserung der Schmerzintensität und Medikamentenreduktion

erreicht werden, sekundäre Ziele wie Verbesserung der Lebensqualität werden jedoch verfehlt, da der Patient bereits zu weit im krankheitsbedingten sozialen Rückzug und Einschränkungen des Alltags fortgeschritten ist.

Auch kann durch die DRG Stimulation oftmals keine vollständige Schmerzlinderung erzielt werden, sodass der Patient weiterhin durch Schmerzen im Alltag eingeschränkt ist und daher trotz signifikanter Schmerzlinderung keine gleichwertige Verbesserung der individuellen Wahrnehmung der Lebensqualität erreicht werden kann.

Da gerade die Verbesserung der Lebensqualität und die vermehrte Teilhabe am Sozialleben ein großes Therapieziel der DRG-Stimulation darstellen, sollte in Nachfolgeuntersuchungen mit einer größeren Stichprobe und ggf. längeren Beobachtungszeit diese Aspekte genauer untersucht werden. Ebenso sollte die Erkrankungszeit bis zur Implantation in einer größeren Kohorte hinsichtlich einer potenziellen Beeinflussung des Stimulationsergebnisses und der postinterventionellen Lebensqualität untersucht werden.

Die Hypothese 2b, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen PRT-Testung und *End of Trial*-Ergebnis existiert, konnte mit den vorliegenden Daten nicht bestätigt werden. Der positive prädiktive Wert einer erfolgreichen PRT Testung für eine anhaltende signifikante Schmerzlinderung erreichte in dieser Studie 50%. Jedoch ist aufgrund der geringen Patientenzahl und der geringen Anzahl an Patienten mit negativer PRT Testung (n=2) nur eine eingeschränkte Aussagekraft des positiven prädiktiven Wertes möglich und es kann keine Aussage über den negativen prädiktiven Wert getroffen werden.

Demnach konnte ein prädiktiver Wert der PRT für das spätere Stimulationsergebnis und damit die Prüfung der Indikation zur DRG Stimulation nicht ausreichend belegt werden. Da eine positive PRT Testung in beiden Kohorten zu einem guten Stimulationsergebnis mit signifikanter Schmerzreduktion geführt hat, ist ein positiver prädiktiver Wert der PRT Testung naheliegend. Eine erneute Untersuchung dieser These an einer größeren Patientenzahl mit einer größeren Anzahl an Patienten mit negativer PRT Testung könnte eventuell neue Hinweise geben. Die Untersuchung der PRT Testung hinsichtlich eines negativen prädiktiven Wertes wäre insofern interessant, da sie eine nicht zielführende DRG Testung und ggf. auch Implantation verhindern könnte.

4.4 Diskussion der PRT als geeignete Testmethode

Die Testmethoden für die DRG-Stimulation sind vielfältig und es wurde bislang noch keine einheitliche Methode für die präoperative DRG-Stimulationsprüfung festgelegt. Die PRT-Testung ist schnell und in nahezu jeder radiologischen Klinik durchzuführen und damit eine attraktive Testmethode für die DRG Stimulation. Bei dieser Methode kommen Lokalanästhetika zur Hemmung von neuropathischen und nozizeptiven Schmerzinformationen durch eine reversible Blockade von neuronalen Ionenkanäle und der Fortleitung von Nervenaktionspotentialen zum Einsatz. Eine ähnliche Wirkung hat auch die DRG Stimulation, jedoch mittels lokaler Stimulation. Dies sind zwar zwei verschiedene Wirkmechanismen (elektrische Modulation vs. chemische Blockade), jedoch mit dem gleichen Ergebnis der Hemmung neuronaler Erregbarkeit. Allerdings werden bei der DRG Stimulation vor allem die pathologisch, im Rahmen der chronischen Schmerzen veränderten Neurone beeinflusst. Die DRG-Stimulation rekrutiert bevorzugt die Neurone, die aufgrund von neuropathologischen, schmerzinduzierten Vorgängen andere Membraneigenschaften haben. Bei der DRG Stimulation wird die niedrigste Stimulationsschwelle ausgewählt, welche für eine suffiziente Schmerzlinderung ausreichend ist. Diese niedrig dosierte Stimulation beeinflusst vermutlich hauptsächlich die Neurone, welche ein pathologisch verändertes Membranpotenzial haben und niedrige Exzitationsschwellen aufweisen. Die „gesunden“ Neurone werden durch die niedrige Stimulation in ihren Membraneigenschaften weniger beeinflusst.

Diese Selektivität scheint neben der somatotopischen Gliederung des DRG die Grundlage für die hohe lokale Spezifität der DRG-Stimulation zu bilden.

Nun können bei dem Schmerzleiden eines Patienten sowohl chronische neuropathische Schmerzen als auch „physiologische“ nozizeptive Schmerzen durch u.a. eine aktive Entzündung eine Rolle spielen. Nach einer Knie-Ersatz Operation kann beispielsweise eine Nervenschädigung zu neuropathischen Schmerzen führen, die akute Entzündung in der Region aber auch zu nozizeptiven Schmerzen. Beide Schmerzentitäten würden mit einer PRT gut abgedeckt werden und das Ergebnis der PRT-Testung wäre positiv. Es ist anzunehmen, dass die anschließende DRG-Stimulation dann zu einer guten Schmerzabdeckung der neuropathischen Schmerzen führen würde, da die betroffenen Neurone mit der niedrigen Stimulationsschwelle erfasst werden würden. Da die gesunden Neurone jedoch keine veränderten Exzitationsschwellen aufweisen, würde der nozizeptive Schmerz weiterhin empfunden werden. Eine nicht vollständige

Schmerzlinderung und damit nicht gänzlich zufriedenstellendes Stimulationsergebnis wäre die Folge.

Dieser Effekt könnte erklärend für die teilweisen inkongruenten Ergebnisse der Schmerzreduktion gegenüber der Parästhesie-Abdeckung sein. Bei der Auswertung der Abdeckung des schmerzhaften Bereichs mit Parästhesien durch die Stimulation konnte bei 6 Patienten mit einem früheren positiven PRT-Ergebnis eine 100-prozentige Abdeckung des schmerzhaften Gebietes erreicht werden. Bei vier dieser Patienten konnte ebenfalls eine Schmerzreduktion von mehr als 50% erreicht werden. Es zeigte sich also sowohl ein positiver Effekt bei der Parästhesie-Abdeckung als auch bei der Schmerzreduktion. Auffallend waren jedoch die Ergebnisse von Patient 16 (Z.n. Knie-TEP, *time to implant* 4 Jahre, Revision bei Elektrodendislokation) und 17 (Z.n. Hüft-TEP, *time to implant* 3 Jahre), bei welchen eine 100-prozentige Abdeckung des schmerzhaften Areales mit Parästhesien vorlag, sich die Schmerstärke jedoch im Vergleich zum maximalen Schmerz bei der *Baseline* nach 12 Monaten lediglich um 41% und 13% reduzierte. Bei beiden Patienten lagen ein postoperatives chronisches Schmerzsyndrom vor. Der Aspekt der Co-Existenz von chronischen neuropathischen Schmerzen als auch „physiologischen“ nozizeptiven Schmerzen könnte die Diskrepanz der guten Parästhesie-Abdeckung gegenüber der weniger deutlichen Schmerzreduktion erklären. Ein Einfluss weiterer Co-Faktoren wie Erkrankungsdauer (*time to implant*) oder Komplikationen im Verlauf, wie die Revisions-Operationen bei Elektroden Dislokation ist ebenfalls möglich.

Bei der Radiofrequenz-Stimulation werden genau wie bei der DRG Stimulation elektrische Felder zur Reduktion der neuronalen Erregbarkeit genutzt. Demnach stellt dies eine potenzielle alternative Methode zur präoperativen Testmethode für die DRG-Stimulation dar. Für die Testung mittels RF-Stimulation ist jedoch ein größerer zeitlicher Aufwand notwendig, da sie nur von erfahrenen Neurochirurgen oder Anästhesisten in OP-Räumlichkeiten durchgeführt werden kann. Im Vergleich hierzu ist die PRT ein etabliertes Verfahren in der Radiologie, welches ohne großen Zeitaufwand und geringer Belastung des Patienten durchgeführt werden kann.

Ein Vergleich der PRT-Testung mit der RF-Stimulation hinsichtlich des Stimulationsergebnisses, aber auch der Kosten und des zeitlichen Aufwandes der Testung wäre interessant und in zukünftigen Untersuchungen kontrolliert und randomisiert durchzuführen.

Die Ergebnisse dieser Studie konnten zeigen, dass nach einer positiven PRT Testung eine anhaltende signifikante Schmerzreduktion und eine gute Parästhesie-Abdeckung des schmerzhaften Areales erreicht werden konnte. Als einarmige Studie ließen sich jedoch keine Vergleiche der Schmerzreduktion und der Deckungsrate des schmerzhaften Areales mit Parästhesien mit einer Kontrollgruppe anstellen, die sich keiner präoperativen PRT unterzogen hat, um den positiven Effekt der PRT Testung auf das Stimulations-Ergebnis zu verifizieren. Die Studie konnte jedoch zeigen, dass die PRT-Ergebnisse bei einer Anzahl von Patienten die ursprünglich auf der Grundlage anatomischer Orientierungspunkte ausgewählten spinalen Niveaus modifizierten. (13) Bei den sieben Patienten mit zusätzlich implantierten Elektroden als Konsequenz aus den PRT-Ergebnissen erreichten 85% eine Abdeckung von mindestens 50%.

Eine unzureichende Abdeckung durch die DRG-Stimulation kann zwar auch in der *Trial* Phase festgestellt werden, jedoch bietet die präoperative PRT noch vor einer operativen Intervention die Gelegenheit, die adäquate Abdeckung des schmerzhaften Bereichs vor der Implantation des endgültigen Systems zu evaluieren und in der *Trial* Phase anschließend zu testen. Es scheint naheliegend, dass eine präoperative PRT die Dauer des Krankenhausaufenthalts und die Risiken weiterer chirurgischer Eingriffe reduzieren kann, indem sie eine weitere Gelegenheit bietet, den Neuromodulationsplan vor der *Trial* Phase für jeden Patienten zu optimieren. In dieser Studie fand bei keinem der 19 Probanden eine zweite Operation zur Implantation weiterer Elektroden statt.

Nicht so naheliegend ist der mögliche prädiktive Wert der präoperativen PRT Testung gegenüber den Ergebnissen der DRG-Stimulation, u.a. aufgrund der unterschiedlichen Wirkungsmechanismen. Der positive prädiktive Wert einer erfolgreichen PRT Testung für eine anhaltende signifikante Schmerzlinderung erreichte in dieser Studie 50%. Jedoch ist wie bereits zuvor beschrieben aufgrund der geringen Patientenzahl und der geringen Anzahl an Patienten mit negativer PRT Testung nur eine eingeschränkte Aussagekraft des positiven prädiktiven Wertes möglich und es kann keine Aussage über den negativen prädiktiven Wert getroffen werden. Ein negativer prädiktiver Wert wäre jedoch von erheblichem Interesse, um Patienten, welche nicht von einer DRG-Stimulation profitieren würden, zu selektieren.

Ein weiterer Aspekt bezüglich des Vorhersagewertes der PRT für die Stimulation, ist die verfahrensbedingte Variabilität der Testergebnisse, welche von der Erfahrung des Arztes und von technischen Aspekten, wie den verwendeten Anästhetika und der Zugabe von Steroiden, beeinflusst wird. Aus diesem Grund hat bisher eine unzureichende

Schmerzlinderung nach PRT Testung die Indikation für eine DRG-Studie nicht geändert. Trotz negativer PRT Testung kann weiterhin eine Schmerzreduktion durch die DRG Stimulation erreicht werden. Der Einschluss der PRT in die klinische Routine ist bislang unabhängig von ihrem prädiktiven Wert gegenüber den klinischen Endergebnissen. (13) Darüber hinaus lassen sich Einflüsse durch Erfahrungen durch den Anästhesisten oder Operateur auch bei der RF Stimulation nicht vermeiden.

In der neurochirurgischen Klinik der Uniklinik Düsseldorf ist die PRT zur Standardversorgung bei fast allen Patienten vor einem DRG-Stimulations-Trial zur Bestätigung des Ziel-Niveaus und zur Optimierung des Neuromodulationsplan für jeden Patienten vor der Trial Phase geworden.

4.5 Aspekt der Patienten Compliance bei der PRT-Testung und DRG Stimulation

Für eine erfolgreiche PRT-Testung ist die Mitarbeit des Patienten zwingend erforderlich, da dieser die Schmerzabdeckung durch die PRT bewerten muss. Dabei ist zu bedenken, dass dies eine subjektive Bewertung ist und eventuell von der Erwartungshaltung des Patienten beeinflusst wird. Ist die DRG Stimulation zur Schmerztherapie indiziert, haben die Patienten oftmals bereits eine lange Krankheitsgeschichte. Eventuell besteht die Hoffnung und Erwartungshaltung, durch dieses invasive Verfahren die bislang ausgebliebene Schmerzlinderung durch andere Therapien zu erfahren. Wird die PRT-Testung vom Patienten trotz fehlender Schmerzabdeckung als falsch positiv bewertet, um eine DRG Stimulations-Therapie zu erhalten, kann auch die DRG Stimulation später zu keinem zufriedenstellenden Ergebnis führen. Es gilt daher den Patienten vor der PRT-Testung ausführlich über das Verfahren und auch den Stellenwert der Testung für den Erfolg der Stimulation aufzuklären. Für das Ergebnis der Stimulation ist eine Wiederholung der PRT-Testung bei nicht ausreichender Schmerzabdeckung ausschlaggebend, um das richtige Stimulationsniveau ausfindig zu machen.

Ebenso ist die Bewertung der Schmerzlinderung und damit des Stimulationserfolges subjektiv und von der individuellen Patientenhaltung abhängig. So beeinflussen positive oder negative Erwartungshaltung bezüglich der Stimulationstherapie, sowie Aspekte des sekundären Krankheitsgewinnes die Beurteilung der Schmerzlinderung. Präoperativ ist eine realistische Aufklärung des Patienten über das zu erwartende Stimulationsergebnis notwendig, um eine zu hohe Erwartungshaltung des Patienten zu vermeiden. Die DRG Stimulation kann zu einer Schmerzlinderung und damit Verbesserung der

gesundheitsbezogenen Lebensqualität führen, eine vollständige Schmerzlinderung ist jedoch nicht immer möglich. Da die Schmerzlinderung und damit das Stimulationsergebnis nur anhand von Fragebögen beurteilt und nicht objektiv gemessen werden kann, ist dieser Aspekt auch in künftigen Untersuchungen nicht auszuschließen und bei der Beurteilung der Ergebnisse zu berücksichtigen.

4.6 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser Studie haben gezeigt, dass eine DRG-Stimulation nach erfolgreicher PRT-Testung zu einer anhaltenden signifikanten Schmerzreduktion und guten Abdeckung des schmerzhaften Gebietes führt. Mit der PRT Testung kann das betroffene spinale Niveau detektiert und so das richtige Stimulationsniveau präoperativ bestätigt werden. So kann die Platzierung einer einzelnen Elektrode für die vollständige Schmerzabdeckung ausreichend sein. Auch eine Schmerzausbreitung, die eine Stimulation mehrerer DRGs notwendig macht, kann anhand der PRT-Testung präoperativ geprüft werden. Mit der PRT Testung lässt sich demnach eine überflüssige, nicht zielführende Elektrodenplatzierung vermeiden und eine ausreichende Stimulation in komplexeren Fällen gewährleisten. Dies erspart zum einen dem Patienten eine möglicherweise nicht erfolgsversprechende Operation, zum anderen können unnötige Kosten und zeitlicher Aufwand für alle Beteiligten vermieden werden. Eine PRT Testung vor der *Trial* Phase stellt so eine zusätzliche Möglichkeit dar, die Abdeckung des schmerzhaften Gebietes zu optimieren und das Stimulationsergebnis durch genauere Elektrodenplatzierung und Optimierung des OP-Ablaufes zu verbessern. Zudem ist ein guter positiver prädiktiver Wert der PRT Testung für das Stimulationsergebnis naheliegend, jedoch in künftigen Studien noch weiter zu belegen.

Als gängiges Behandlungsverfahren in der Radiologie ist die PRT potenziell einfach und schnell in einem prä-operativen Protokoll als Testverfahren in jeder Neurochirurgischen Klinik zu etablieren.

4.7 Ausblick

Die in dieser Untersuchung gefundenen Zusammenhänge zwischen PRT-Testung und Stimulationsergebnis geben wichtige Hinweise darauf, dass die PRT Testung ein hilfreiches Instrument zur Bestätigung des richtigen Stimulationsniveaus präoperativ darstellt und so sowohl den Ablauf der DRG Stimulation als auch das Ergebnis optimiert. Einschränkend ist darauf hinzuweisen, dass mit 20 Patienten die Fallzahl recht limitiert war und das Stimulationsergebnis nach erfolgreicher PRT-Testung mit keiner Kontrollgruppe verglichen werden konnte. Die guten Stimulationsergebnisse nach positiver PRT Testung scheinen für einen guten positiven prädiktiven Wert der PRT Testung zu sprechen, ein negativer prädiktiver Wert konnte jedoch nicht untersucht werden. Um den Einfluss der PRT-Testung auf das Ergebnis der DRG Stimulation und einen möglichen prädiktiven Wert der PRT Testung für das Ansprechen auf die DRG Stimulation zu objektivieren, ist im nächsten Schritt eine randomisierte und kontrollierte Studie mit einer größeren Anzahl an Probanden durchzuführen. Eine multizentrische Studie wäre zur Erreichung einer möglichst hohen Probandenzahl erstrebenswert. Hierbei ist das Stimulationsergebnis nach Elektrodenimplantation nach PRT-Testung gegenüberzustellen mit dem einer Kontrollgruppe, bei welcher die Elektrodenimplantation anhand von Dermatom-Zuordnung erfolgt. Auch sollte das Stimulationsergebnis von Patienten mit positiver und negativer PRT Testung bezüglich eines prädiktiven Wertes untersucht werden. Die Evaluation des Stimulationsergebnisses sollte neben Schmerzlinderung auch den Aspekt der Verbesserung der Lebensqualität beinhalten, um einen längerfristigen Effekt der DRG Stimulation diesbezüglich und damit die Effizienz der Stimulationstherapie zu prüfen.

Um die beste Vorhersagemethode für die DRG Stimulation zu finden, könnte darüber hinaus die PRT mit der RF-Stimulation verglichen werden, da hier zwei verschiedene Wirkmechanismen zum Tragen kommen.

Zukünftig gilt es ein einheitliches Ablaufprotokoll für die DRG Stimulations-Vorbereitung und -Durchführung zu etablieren und einen Standard für die präoperative DRG-Testung und *Trial*-Phase festzulegen, um eine optimale Patientenversorgung zu gewährleisten.

5 Literaturverzeichnis

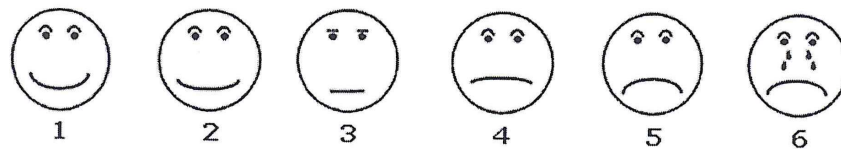
1. Schmidt CO, Fahland RA, Kohlmann T. Epidemiologie und gesundheitsökonomische Aspekte des chronischen Schmerzes. In: Kröner-Herwig B, Frettlöh J, Klinger R, Nilges P, editors. Schmerzpsychotherapie: Grundlagen - Diagnostik - Krankheitsbilder - Behandlung. 7., vollständig aktualisierte und überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2011. p. 15–27.
2. Meike Drießen. Aktiv gegen den Schmerz – Die Deutsche Schmerzgesellschaft macht mobil; 2012 [cited 2017 Oct 25]. Available from: URL: <https://idw-online.de/de/news474522>.
3. Deutsche Schmerzliga e.V. Schmerz: Daten, Fakten, Hintergründe: Ein Dossier der Deutschen Schmerzliga e.V.; 2013. Available from: URL: http://www.schmerzliga.de/download/Dossier_Schmerzliga.pdf.
4. van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain* 2014; 155(4):654–62.
5. Müller-Schwefe G, Überall M. Schmerz und Lebensqualität. *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement (Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement)* 2011; 16(S 01):S20-S22.
6. Wolff R, Clar C, Lerch C, Kleijnen J. Epidemiologie von nicht tumorbedingten chronischen Schmerzen in Deutschland. *Schmerz* 2011; 25(1):26–44.
7. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006; 10(4):287–333.
8. Häuser W, Schmutzer G, Henningsen P, Brähler E. Chronische Schmerzen, Schmerzkrankheit und Zufriedenheit der Betroffenen mit der Schmerzbehandlung in Deutschland. Ergebnisse einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe. *Der Schmerz* 2014; 28(5):483–92.
9. Böttger E, Diehlmann K. Ausgewählte interventionelle Verfahren zur Behandlung chronischer Schmerzen: Teil 2: rückenmarknahe und neuromodulative Verfahren. *Anaesthesist* 2011; 60(6):571–90.
10. Tronnier V. Neuromodulation bei neuropathischen Schmerzen. *Schmerz* 2014; 28(4):417-30; quiz 431-2.
11. Deer TR, Thomson S, Pope JE, Russo M, Luscombe F, Levy R. International neuromodulation society critical assessment: guideline review of implantable neurostimulation devices. *Neuromodulation* 2014; 17(7):678-85; discussion 685.
12. Krames ES. The dorsal root ganglion in chronic pain and as a target for neuromodulation: A review. *Neuromodulation* 2015 [cited 2017 Sep 21]; 18(1):24-32; discussion 32.
13. Sievert H, Piedade GS, McPhillips P, Vesper J, Slotty PJ. The role of periradicular infiltration in dorsal root ganglion stimulation for chronic neuropathic pain. *Acta Neurochir (Wien)* 2021.
14. Harrison C, Epton S, Bojanic S, Green AL, FitzGerald JJ. The Efficacy and Safety of Dorsal Root Ganglion Stimulation as a Treatment for Neuropathic Pain: A Literature Review. *Neuromodulation* 2017.
15. Liem L, Russo M, Huygen FJPM, van Buyten J-P, Smet I, Verrills P et al. One-year outcomes of spinal cord stimulation of the dorsal root ganglion in the treatment of chronic neuropathic pain. *Neuromodulation* 2015 [cited 2017 Sep 21]; 18(1):41-8; discussion 48-9.
16. Hunter CW, Sayed D, Lubenow T, Davis T, Carlson J, Rowe J et al. DRG FOCUS: A Multicenter Study Evaluating Dorsal Root Ganglion Stimulation and Predictors for Trial Success. *Neuromodulation* 2019; 22(1):61–79.
17. Liem L, van Dongen E, Huygen FJ, Staats P, Kramer J. The Dorsal Root Ganglion as a Therapeutic Target for Chronic Pain. *Reg Anesth Pain Med* 2016; 41(4):511–9.
18. Huber H, Winter E, Bickel A. Checkliste Schmerztherapie. Stuttgart: Thieme; 2006. (Checklisten der aktuellen Medizin) [cited 2017 Sep 21].
19. Sobotta J, Paulsen F, Waschke J. Sobotta - Atlas der Anatomie des Menschen. Band 3: Kopf, Hals und Neuroanatomie. 24. Auflage. München: Elsevier; 2017.

20. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. Kopf, Hals und Neuroanatomie: 123 Tabellen. 3., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012. (PrometheusLernAtlas der Anatomie / Michael Schünke; Erik Schulte; Udo Schumacher. Ill. von Markus Voll; Karl Wesker).
21. Benrath J, Hatzenbühler M, Fresenius M, Heck M. Repetitorium Schmerztherapie: Zur Vorbereitung auf die Prüfung "Spezielle Schmerztherapie". 4. Aufl. 2015. Berlin: Springer; 2015.
22. Hogan QH. Labat lecture: The primary sensory neuron: where it is, what it does, and why it matters. *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35(3):306–11.
23. Pope JE, Deer TR, Kramer J. A systematic review: Current and future directions of dorsal root ganglion therapeutics to treat chronic pain. *Pain Med* 2013; 14(10):1477–96.
24. Liem L, Russo M, Huygen FJPM, van Buyten J-P, Smet I, Verrills P et al. A multicenter, prospective trial to assess the safety and performance of the spinal modulation dorsal root ganglion neurostimulator system in the treatment of chronic pain. *Neuromodulation* 2013; 16(5):471-82; discussion 482.
25. Schomberg D, Miranpuri G, Duellman T, Crowell A, Vemuganti R, Resnick D. Spinal cord injury induced neuropathic pain: Molecular targets and therapeutic approaches. *Metab Brain Dis* 2015 [cited 2017 Sep 21]; 30(3):645–58.
26. Deer TR, Levy RM, Kramer J, Poree L, Amirdelfan K, Grigsby E et al. Dorsal root ganglion stimulation yielded higher treatment success rate for complex regional pain syndrome and causalgia at 3 and 12 months: A randomized comparative trial. *Pain* 2017; 158(4):669–81.
27. Jerosch J. Minimalinvasive Wirbelsäulenintervention; 2019.
28. Sommer C, Welsch P, Klose P, Schaefert R, Petzke F, Häuser W. Opioide bei chronischem neuropathischem Schmerz. Systematische Übersicht und Metaanalyse der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit in randomisierten, placebokontrollierten Studien über mindestens 4 Wochen. *Der Schmerz* 2015; 29(1):35–46.
29. Hunter CW, Yang A, Davis T. Selective Radiofrequency Stimulation of the Dorsal Root Ganglion (DRG) as a Method for Predicting Targets for Neuromodulation in Patients With Post Amputation Pain: A Case Series. *Neuromodulation* 2017.
30. Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie e.V. (DGNC). Epidurale Rückenmarkstimulation zur Therapie chronischer Schmerzen: Kurzversion der S3-Leitlinie 041/002: Epidurale Rückenmarkstimulation zur Therapie chronischer Schmerzen [AWMF-Register Nr. 041/002]; 2013. Available from: URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/008-023.html>.
31. Deer TR, Pope JE, Lamer TJ, Grider JS, Provenzano D, Lubenow TR et al. The Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee on Best Practices for Dorsal Root Ganglion Stimulation. *Neuromodulation* 2019; 22(1):1–35.
32. Vuka I, Vučić K, Repić T, Ferhatović Hamzić L, Sapunar D, Puljak L. Electrical Stimulation of Dorsal Root Ganglion in the Context of Pain: A Systematic Review of In Vitro and In Vivo Animal Model Studies. *Neuromodulation* 2018; 21(3):213–24.
33. Kent AR, Min X, Hogan QH, Kramer JM. Mechanisms of Dorsal Root Ganglion Stimulation in Pain Suppression: A Computational Modeling Analysis. *Neuromodulation* 2018; 21(3):234–46.
34. Koopmeiners AS, Mueller S, Kramer J, Hogan QH. Effect of electrical field stimulation on dorsal root ganglion neuronal function. *Neuromodulation* 2013; 16(4):304-11; discussion 310-1.
35. Krames E, Peckham PH, Rezai AR. *Neuromodulation: Comprehensive textbook of principles, technologies, and therapies*. Second edition. London, United Kingdom: Academic Press is an imprint of Elsevier; 2018.
36. Am Schulte Esch J, Bause H. *Anästhesie: Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie* ; 232 Tabellen. 4., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2011. (Duale Reihe).
37. Zuidema X, Breel J, Wille F. Paresthesia mapping: A practical workup for successful implantation of the dorsal root ganglion stimulator in refractory groin pain. *Neuromodulation* 2014; 17(7):665-9; discussion 669.
38. Burm AGL, Vermeulen NPE, van Kleef JW, Boer AG de, Spierdijk J, Breimer DD. Pharmacokinetics of Lignocaine and Bupivacaine in Surgical Patients Following Epidural Administration. *Clinical Pharmacokinetics* 1987; 13(3):191–203.

39. St. Jude Medical gibt Einführung und erste gewerbliche Nutzung eines Implantats zur Stimulation des Spinalganglions in den USA bekannt [cited 2019 May 31]. Available from: URL: <https://www.businesswire.com/news/home/20160411006367/de/>.
40. Deer TR, Grigsby E, Weiner RL, Wilcosky B, Kramer JM. A prospective study of dorsal root ganglion stimulation for the relief of chronic pain. *Neuromodulation* 2013 [cited 2017 Sep 21]; 16(1):67-71; discussion 71-2.
41. Haefeli M, Elfering A. Pain assessment. *Eur Spine J* 2006; 15 Suppl 1:S17-24.
42. Melzack R. The short-form McGill pain questionnaire. *Pain* 1987; 30(2):191-7.
43. Universität Zürich. Datenanalyse mit SPSS [cited 2019 Aug 21]. Available from: URL: https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss.html.

6 Anhang

Visuelle Analogskala (VAS)



Numerische Ratingskala (NRS)

Keine Schmerzen

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Stärkste vorstellbare Schmerzen

Praktische Hinweise:

Beide Skalen ermöglichen die Darstellung des subjektiven Schmerzempfindens zwischen den Endpunkten „kein Schmerz“ und „unerträglicher Schmerz“, wobei die funktionellen Beeinträchtigungen unberücksichtigt blieben.

Empfohlen wird die Anwendung zur Erfassung des Schweregrades beim akuten Kreuzschmerz und zur Überwachung der Schmerzintensität ebenso wie zur Beurteilung des Behandlungserfolges (Therapieevaluation).

In diesem Fragebogen geht es um Ihre Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben ?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Ausgezeichnet..... 1
Sehr gut..... 2
Gut..... 3
Weniger gut..... 4
Schlecht..... 5

2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben ?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Derzeit viel besser als vor einem Jahr..... 1
Derzeit etwas besser als vor einem Jahr..... 2
Etwa so wie vor einem Jahr..... 3
Derzeit etwas schlechter als vor einem Jahr..... 4
Derzeit viel schlechter als vor einem Jahr..... 5

3. Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

TÄTIGKEITEN	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
a. anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	1	2	3
b. mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
c. Einkaufstaschen heben oder tragen	1	2	3
d. mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
e. einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
f. sich beugen, knien, bücken	1	2	3
g. mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	1	2	3
h. mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
i. eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
j. sich baden oder anziehen	1	2	3

4. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zelle nur eine Zahl an)

SCHWIERIGKEITEN	JA	NEIN
a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
c. Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	1	2
d. Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z.B. ich mußte mich besonders anstrengen)	1	2

5. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten) ?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zelle nur eine Zahl an)

SCHWIERIGKEITEN	JA	NEIN
a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
c. Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	1	2

6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Überhaupt nicht..... 1
 Etwas..... 2
 Mäßig..... 3
 Ziemlich..... 4
 Sehr..... 5

7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen ?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Ich hatte keine Schmerzen..... 1
 Sehr leicht 2
 Leicht..... 3
 Mäßig..... 4
 Stark..... 5
 Sehr stark..... 6

8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert ?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Überhaupt nicht..... 1
 Ein bißchen..... 2
 Mäßig..... 3
 Ziemlich..... 4
 Sehr..... 5

9. In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht). Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen...

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

BEFINDEN	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manch-Mal	Selten	Nie
a. ...voller Schwung	1	2	3	4	5	6
b. ...sehr nervös	1	2	3	4	5	6
c. ...so niedergeschlagen, daß Sie nichts aufheitern konnte ?	1	2	3	4	5	6
d. ...ruhig und gelassen	1	2	3	4	5	6
e. ...voller Energie?	1	2	3	4	5	6
f. ...entmutigt und traurig	1	2	3	4	5	6
g. ...erschöpft	1	2	3	4	5	6
h. ... glücklich	1	2	3	4	5	6
i. ...müde	1	2	3	4	5	6

9. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Immer..... 1
 Meistens..... 2
 Manchmal..... 3
 Selten..... 4
 Nie..... 5

10. Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu ?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

AUSSAGEN	Trifft ganz zu	Trifft weit- gehend zu	Weiß nicht	Trifft weitgehend nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
a. Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	1	2	3	4	5
b. Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	1	2	3	4	5
c. Ich erwarte, daß meine Gesundheit nachläßt	1	2	3	4	5
d. Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	1	2	3	4	5

11. Wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben ?

sehr gut gut mittelmäßig schlecht sehr schlecht

Danksagung

An erster Stelle gilt mein besonderer Dank Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Philipp J. Slotty für seine ausgezeichnete Betreuung, die immerwährende Unterstützung, die vielen förderlichen Ratschläge, sowie für die stets geöffnete Tür während der Durchführung der gesamten Arbeit. Insbesondere in der finalen Phase haben mir seine konstruktive Kritik, sein hohes persönliches Engagement und die vielen motivierenden Gespräche geholfen, die Arbeit fertig zu stellen.

Auch möchte ich den Mitarbeitern der Abteilung für funktionelle Neurochirurgie der Uniklinik Düsseldorf, insbesondere Frau Heike Littges, Frau Phyllis McPhillips und Frau Katja Pöggel-Krämer danken, die mit ihrer stetigen Hilfsbereitschaft und Freundlichkeit dazu beigetragen haben, dass ich dieses Thema mit Freude bearbeiten konnte.

Ich danke allen Probanden, die durch ihre Teilnahme diese Studie erst ermöglicht haben. Mein ausdrücklicher Dank gilt ebenfalls meinen Freunden und meiner Schwester Maren Sievert für die moralische und verständnisvolle Unterstützung, welche mir die notwendige Kraft in den schwierigen Zeiten dieser Arbeit gegeben haben. Meiner Schwester Clara Sievert möchte ich für die Inspiration und Motivation für diese Arbeit durch ihre eigene Leidenschaft zur Forschung danken.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinen Eltern Dirk Sievert und Christiane Franke-Sievert bedanken, die mich während meiner gesamten Studienzeit unterstützten und mir zu jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite standen sowie mich stets als Vorbilder motivierten und inspirierten.

An letzter Stelle möchte ich meinem Ehemann Juan Sebastian Trujillo Garcia danken. Insbesondere bin ich ihm für sein geduldiges Zuhören, seine Hilfe in Wort und Tat, für seine Rücksichtnahme und uneingeschränkten Aufmunterungen dankbar.