

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

**Frequenzabhängigkeit und Wirkmechanismen der Spinalganglienstimulation
(Dorsal Root Ganglion Stimulation) für die Behandlung chronischer
neuropathischer Schmerzen**

Dissertation

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

Vorgelegt von
Sebastian Gillner

2022

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

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöckner

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Jan Vesper

Zweitgutachter: PD Dr. med. Goran Pavlakovic

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

G. S. Piedade, S. Gillner, P. McPhillips, J. Vesper, P. J. Slotty (2022) Frequency dependency of therapeutic efficacy in dorsal root ganglion stimulation for neuropathic pain. *Acta Neurochirurgica* (Wien);164(4):1193-1199.

S. Gillner (2021) Der Einfluss der Stimulationsfrequenz auf die therapeutische Effektivität in der Hinterstrangganglion-Stimulation zur Behandlung neuropathischer und nozizeptiver Schmerzen. *Posterpräsentation auf der CURAC 2021 - 20. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Computer- und Roboterassistierte Chirurgie*

Zusammenfassung

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine prospektive randomisierte klinische Untersuchung zur Dorsal Root Ganglion Stimulation (DRG) in der Therapie von chronischen lokalen Schmerzzuständen. Vor allem die Behandlung neuropathischer Schmerzen steht im Vordergrund. Ziel der Arbeit ist es zu untersuchen, ob die Verwendung unterschiedlicher Stimulationsfrequenzen einen Effekt auf die Effektivität der Therapie hat. Es soll untersucht werden, ob mit Stimulationsfrequenzen über 20Hz eine bessere Schmerzreduktion möglich ist. Ebenfalls soll untersucht werden, ob verschiedene Krankheitsbilder unterschiedlich auf unterschiedliche Frequenzen reagieren.

Die DRG – Stimulation nimmt seit den letzten Jahren einen immer größeren Stellenwert in der neuromodulativen Therapie ein. Vor allem bei chronischen lokalen Schmerzsyndromen, allen voran dem komplexen regionalen Schmerzsyndrom (CRPS), konnte gezeigt werden, dass die DRG – Stimulation der klassischen Spinal Cord Stimulation (SCS) überlegen ist.

Es werden Frequenzen von 20Hz, 40Hz, 60Hz und 80Hz sowie eine Schein – Stimulation (Sham) untersucht. Es wird das allgemeine Schmerzniveau mittels der visuellen Analogskala (VAS) untersucht. Um die behandelte Schmerzart als nozizeptiv, neuropathisch oder indifferent zu klassifizieren wird der painDetect Fragebogen erhoben. Die allgemeine Wirksamkeit der DRG – Stimulation konnte deutlich nachgewiesen werden. Von den meisten Probanden wurden die niedrigen Frequenzen von 20 – 40Hz bevorzugt. Auffällig war eine allgemein gute Schmerzlinderung unter allen Frequenzen bei Probanden mit einem niedrigen Score im painDetect von unter 12.

Die DRG – Stimulation stellt eine effektive Behandlungsform für chronische lokale Schmerzzustände dar. Das minimalinvasive, reversible Verfahren stellt eine gute Erweiterung der konservativen Therapie dar. Weitere wissenschaftliche Untersuchungen zu Stimulationsfrequenzen unter 20Hz sind notwendig.

Synopsis

The following dissertation is a prospective randomized clinical analysis of the dorsal root ganglion stimulation therapy for the treatment of chronic regional pain syndromes. The therapeutic focus is the treatment of neuropathic pain. The aim of the study is to determine, if different stimulation frequencies have an effect on the therapy efficacy. The main question is to analyze, if frequencies above 20Hz could achieve a better pain reduction and if different pain syndromes show varying reactions on different frequencies.

DRG – stimulation is increasingly playing an important role in neuromodulative therapy. Especially for the treatment of regional pain syndromes, mainly for the complex regional pain syndrome (CRPS), DRG – stimulation displayed a superior treatment efficacy than classic spinal cord stimulation (SCS).

For this study we evaluated frequencies for 20Hz, 40Hz, 60Hz und 80Hz and sham – stimulation. The overall pain level was measured by visual analog scale (VAS). The classification for the type of pain as nociceptive, neuropathic or indifferent is determined via the pain detect questionnaire. The general efficacy of DRG – stimulation is clearly proven by the research study and shows a significant pain reduction. Most patients preferred lower frequencies between 20 to 40Hz. Patients with a score below 12 in the pain detect questionnaire displayed a noticeably pain reduction at all frequencies.

DRG – stimulation is an effective therapy option for the treatment of chronic regional pain syndromes. The minimal invasive and reversible procedure is a good extension for the conservative treatment options. Further studies are needed for the examination of stimulation frequencies below 20Hz.

Abkürzungsverzeichnis

Proband	umfasst alle Geschlechter und ethnische Gruppen
DRG	Dorsal Root Ganglion
VAS	Visuelle Analogskala
EQ5D	EuroQol 5 – Dimensionen
MPQ	McGill Pain Questionnaire
SF-MPQ	Short Form McGill Pain Questionnaire
BDI	Beck Depressions Inventar
SCS	Spinal Cord Stimulation
CRPS	Complex Regional Pain Syndrome
DREZ	Dorsal Root Entry Zone
ZNS	Zentrales Nervensystem
WDR	Wide dynamic range neurone
PNP	Polyneuropathie
SG	Substantia gelatinosa
T – Zelle	Transmissionszelle
TENS	Transkutane elektrische Nervenstimulation
NACC	Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee
INS	International Neuromodulation Society
IPG	Impulsgenerator
Hz	Hertz
HF10	High Frequency Neurostimulation mit 10kHz
HTM	High Threshold Mechanical Nociceptors
Na ⁺	Natrium
Ca ²⁺	Calcium
K ⁺	Kalium
H ⁺	Wasserstoff
AMPA	α – Amino – 3 – Hydroxy – 5- Methyl – Isoxazolpropionsäure
NMDA	N – Methyl – D – Aspartat
GABA	γ – Aminobuttersäure
PKC	Proteinkinase C

cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
TNF α	Tumor – Nekrose – Faktor α
IL-1 β	Interleukin 1 β
IL-6	Interleukin 6
ATP	Adenosintriphosphat
NO	Stickstoffmonoxid
ANOVA	Varianzanalyse (engl.: analysis of variance)
SD	Standardabweichung (engl.: standard deviation)

Inhaltsverzeichnis

ZUSAMMENFASSUNG	I
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	III
INHALTSVERZEICHNIS	V
1 - EINLEITUNG	11
2 - THEORETISCHE GRUNDLAGEN	6
2.1 Die Definition von Schmerz	6
2.1.1 Der chronische Schmerz	6
2.2 Nozizeption und ihre physiologischen Grundlagen	7
2.2.1 Nozizeptoren und die nozizeptive Afferenz	8
<i>2.2.1.1 Axone der Gruppe A</i>	<i>9</i>
<i>2.2.1.2 Axone der Gruppe C</i>	<i>9</i>
2.2.2 Verschaltung der Nozizeption auf spinaler Ebene	10
2.2.3 Zentrale Verarbeitung, Weiterleitung und Wahrnehmung von Schmerzen	12
<i>2.2.3.1 Die deszendierenden Bahnen</i>	<i>14</i>
2.2.4 Entstehung des Aktionspotentials im Neuron und chemische Signaltransmission	15
2.3 Der neuropathische Schmerz	16
2.3.1 Die Entstehung des neuropathischen Schmerzes	16
2.3.2 Die Chronifizierung von Schmerz	17
<i>2.3.2.1 Periphere Sensibilisierung</i>	<i>17</i>
<i>2.3.2.1 Zentrale Sensibilisierung</i>	<i>18</i>
2.4 Die Gate – Control – Theorie	21
2.5 Das Dorsal – Root – Ganglion	23
2.5.1 Die Anatomie des DRG	24

2.5.2 Die physiologische Funktion des DRG	25
2.5.3 Die Entstehung von neuropathischen Schmerzen	25
2.6 Die DRG – Stimulation	27
2.6.1 Wirkweise der Stimulation	28
2.6.2 Ablauf der Implantation	29
2.6.2.1 Die perkutane Implantation	31
2.6.2.2 Besonderheiten bei der Implantation	35
2.6.2.3 Ankern der Elektroden und Tunneln in die Generatortasche	36
2.6.2.4 Die offene Implantation	37
2.6.3 Die Testphase	38
2.6.4 Die Platzierung des Impulsgenerators	38
2.6.5 Die Programmierung der Elektroden	39
2.7 Regionale Schmerzsyndrome	41
2.7.1 DRG vs. SCS zur neuromodulativen Behandlung	41
2.7.2 Das „Complex Regional Pain Syndrome“ (CRPS)	43
2.7.3 Postoperative Radikulopathien & Post – Herniotomieschmerz	45
2.7.4 Chronische neuropathische postoperative Knieschmerzen	46
2.7.5 Der axiale Rückenschmerz	46
2.7.6 Phantomschmerz & Amputationsschmerz	47
2.7.7 (Diabetische) Polyneuropathien	48
3 - ZIEL DER ARBEIT	49
4 - MATERIAL UND METHODEN	50
4.1 Selektion der Probanden	50
4.2 Studiendesign und Untersuchungsablauf	52
4.3 Verwendete Fragebögen und Untersuchungen	54
4.3.1 Visuelle Analogskala (VAS)	54
4.3.2 McGill Pain Questionnaire (MPQ)	55
4.3.3 painDETECT	56

4.3.4 EuroQol 5 – Dimension Test (EQ5D)	56
4.3.5 Becks Depressions Inventar (BDI)	57
4.4 Statistische Auswertung	58
5 - ERGEBNISSE	59
5.1 Allgemeine und demographische Daten	59
5.2 Auswertung der einzelnen Messwerte	59
5.2.1 VAS – Score	60
5.2.2 EQ5D – Score	61
5.2.3 SF – MPG – Score	62
5.2.4 BDI – Score	63
5.2.5 PainDetect – Score	64
5.2.6 Analgetikaeinnahme	64
6 - DISKUSSION	65
7 - SCHLUSSFOLGERUNG	69
LITERATURVERZEICHNIS	72
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	84
TABELLENVERZEICHNIS	86
DANKSAGUNG	
EIDESSTÄTLICHE VERSICHERUNG	

1 - Einleitung

Seit jeher stellen Schmerzen und deren Behandlung eine große Herausforderung für Ärzte in der Schmerztherapie dar. Vor allem bei der Behandlung von chronischen Schmerzen gibt es viele Hürden, sowohl in der primären, als auch in der weiterführenden Behandlung. Der Schmerz kann zu einer eigenen Erkrankung werden, deren auslösendes Ereignis meist schon seit langem abgeheilt ist. Die spezifische Behandlung zeigt sich deshalb so komplex, da der Schmerz neben den organischen Symptomen auch viele Bereiche des täglichen Lebens negativ beeinflusst. Die körperlichen Einschränkungen durch die somatischen Beschwerden bilden die Grundlage für weitere sekundäre Effekte der Krankheit. Das soziale Umfeld verändert sich, manchmal bis zur kompletten Isolation des Erkrankten. Auch die Psyche des Patienten wird zunehmend betroffen, oft mit der Entwicklung von Symptomen einer Depression. Um in der Behandlung sämtliche dieser Faktoren zu berücksichtigen, wurde das biopsychosoziale Krankheitsmodell entwickelt. Es soll eine ganzheitliche Behandlung von chronischen Schmerzen in einem multimodalen Setting ermöglichen und Richtlinien aufzeigen, nach denen ein interdisziplinäres Therapieregime stattfinden soll (Engel 1977; Borrell-Carrió, Suchman et al. 2004).

Neben den Schwierigkeiten in der eigentlichen Behandlung der Erkrankung Schmerz, bestehen oft auch logistische Probleme. Die Therapie ist oft langwierig und die Patienten brauchen eine regelmäßige, meist dauerhafte Anbindung in einer ambulanten Struktur. Eine weitere Herausforderung ist die große Anzahl von Patienten, die mit einer enormen finanziellen Belastung für das Gesundheitssystem verbunden ist. Dem gegenüber steht die begrenzte Versorgungskapazität durch spezialisierte Ärzte für Schmerztherapie. Die Prävalenz chronischer Schmerzen variiert je nach zu Rate gezogener Studie. Bezogen auf die Gesamtbevölkerung ergibt sich ein Anteil dieser Patienten in Deutschland zwischen 19% (Chrubasik, Junck et al. 1998), (Breivik, Collett et al. 2006) und 32.9% (Ohayon and Stingl 2012), (Häuser, Schmutzer et al. 2013). Diese Zahlen entstehen durch eine Summation sämtlicher Symptome und Erkrankungen, die der Definition „chronischer Schmerzen“ entsprechen. Für die deutsche Bevölkerung haben Häuser et al. eine genauere Analyse dieser Zahlen erstellt und sie nach Krankheitsbildern gegliedert. Die größte Gruppe bilden Patienten mit Rückenschmerzen, wie in fast jeder anderen Studie auch. Die Kriterien chronischer Schmerzen

mit assoziierten körperlichen und sozialen Beeinträchtigungen im Sinne einer „Schmerzkrankheit“ erfüllen nach Häuser et al. 3,8 Mio. Menschen (Häuser, Schmutzer et al. 2013). Auffällig ist in allen Arbeiten, dass die Prävalenz für chronischen Schmerzerkrankungen im Verlauf der letzten 20 Jahre deutlich zunimmt (Wolff, Clar et al. 2011). Auch die Berichte des statistischen Bundesamtes zeigen steigende Zahlen bei der Versorgung chronischer Schmerzen, vor allem bei der Diagnose „Rückenschmerz“ (Bundesamt 2019). Dem gegenüber steht nach wie vor eine viel zu kleine Anzahl an ärztlichen Kollegen, die sich der Behandlung chronischer Schmerzen gewidmet haben.

Nach Daten der Kassenärztlichen Bundesvereinigung sind bundesweit nur etwa 1200 Fachärzte tätig, die die Anforderungen der Qualitätssicherungsvereinbarung zur schmerztherapeutischen Versorgung chronisch schmerzkranker Patienten nach § 135 Absatz 2 Sozialgesetzbuch V, erfüllen (Buehring 2012).

Die Behandlung von chronischen neuropathischen Schmerzen ist durch die geringe Effektivität vieler klassischer Schmerzmittel oft stark limitiert. Die Prävalenz wird auch bei chronischen neuropathischen Schmerzen mit unterschiedlichen Zahlen angegeben. Sie liegt in der allgemeinen Bevölkerung bei 6,9–10 % (Ohayon and Stingl 2012; van Hecke, Austin et al. 2014; Binder and Baron 2016). Weiter hat Torrance et al. die Behandlung von chronischen neuropathischen Schmerzen mit der Behandlung von chronischen nozizeptiven Schmerzen verglichen und hier deutliche Unterschiede aufzeigen können. Durch die deutlich reduzierte Wirksamkeit der klassischen Analgetika werden von diesen oft höhere Dosierungen benötigt, oder eine Kombination von mehreren Medikamenten ist notwendig. Die Folge ist oft ein erhöhtes Potential für Nebenwirkungen (Torrance, Smith et al. 2007). Studien zeigen mittlerweile, dass neuropathische Schmerzen nur teilweise effektiv auf medikamentösen Weg zu behandeln sind. Aktuelle Metaanalysen zeigen für die rein medikamentöse Therapie nur einen effektiven Behandlungserfolg zwischen 10 bis 40% (Attal, Cruccu et al. 2006; Finnerup, Attal et al. 2015). Neben den gravierenden Folgen für die Patienten deren Umfeld, führen nicht adäquat behandelte chronische Erkrankungen auch zu sozioökonomischen Problemen (Langley 2011).

Am Beispiel „*chronischer Rückenschmerzen*“ werden die Belastungen für das Gesundheitssystem deutlich. Allein in Deutschland belaufen sich die Kosten für deren

Behandlung auf 12,2 Milliarden Euro jährlich (Bundesamt 2019; Koesling, Kieselbach et al. 2019). Ein Vergleich mit älteren Studien zeigt einen allgemeinen Anstieg der Patientenzahlen und der damit verbundenen Kosten. Vor allem die damit verbundenen Krankheitstage sind in den letzten zehn Jahren deutlich zunehmend (Langley 2012; Bundesamt 2019).

Die therapeutischen Einschränkungen der konservativen und medikamentösen Behandlung chronischer neuropathischer Schmerzen führten zur Etablierung vieler Verfahren aus dem invasiven Behandlungssektor. Leider bieten einige dieser gut wirksamen Verfahren, wie lokale Injektionen & Infiltrationen oder kathetergestützte Behandlungen, nur eine zeitlich begrenzte Wirkung. In der Vergangenheit wurden daher oft destruierenden Verfahren angewendet, um einen dauerhaften Therapieeffekt zu erzielen. Durch thermische oder chemische Verfahren wurden permanente Läsionen erzeugt, die die Weiterleitung oder Entstehung von Schmerzen verhindern sollen. Da sich bei neuropathischen Schmerzen der Entstehungsort primär in den neuronalen Strukturen befindet, sind diese Verfahren nur eingeschränkt nutzbar. Eine Destruktion dieser Strukturen würde mit einer dauerhaften Schädigung für den Patienten einhergehen und einem permanenten funktionellen Defizit. Nur in Ausnahmefällen stellt dies eine therapeutische Alternative dar. Es wurde daher weiter nach einer invasiven, aber reversiblen Methode gesucht, die nicht die Nachteile einer rein konservativen Behandlung bietet.

Melzack und Wall haben mit der Gate Control Theorie postuliert, dass die Aktivierung spezifischer Nervenzellen (der A β – Fasern) eine Hemmung der Schmerzweiterleitung im Hinterhorn des Rückenmarks erreicht werden kann (Melzack and Wall 1965). Auf Basis dieses Modells wurden viele Therapieformen erarbeitet und das Verständnis für die physiologischen Prozesse bei der Schmerzentstehung und Weiterleitung deutlich erweitert. Es konnte gezeigt werden, dass beispielsweise durch eine lokale und periodische elektrische Stimulation (TENS), Schmerzen zeitweise reduziert werden konnten. Die örtliche und zeitliche Begrenzung limitiert aber den Nutzen in der dauerhaften Schmerzbehandlung.

Auf Basis der Gate – Control – Theory konnte Shealy et al. zeigen, dass die elektrische Stimulation der Hinterhörner im Rückenmark zur Schmerzlinderung bei Krebspatienten führen konnte (Shealy, Mortimer et al. 1967). Diese Arbeit bildete eine der Grundlagen für die heutigen Therapieverfahren der Neuromodulation. Durch die Stimulation wird die

Informationsweiterleitung im Nervensystem selbst und zum ZNS verändert. Die Wahrnehmung chronischer Schmerzen wird moduliert und kann dadurch reduziert oder komplett aufgehoben werden. Sie wirkt dabei reversibel auf die spezifischen Neurone der Schmerzweiterleitung.

Durch schlechte Patientenselektion, technische Schwierigkeiten und damit verbundenen häufigen Komplikationen bekam die Spinal Cord Stimulation (SCS) nach den anfänglichen Studien einen schlechten Ruf. Die frühen Plattenelektroden wurden direkt subdural auf dem Rückenmark platziert. Neben dem chirurgischen Aufwand zeigten sich häufiger Komplikationen, wie Liquorverlust, Arachnoiditis oder lokale Fibrosierungen (Jeon and Huh 2009). Zur Vermeidung solcher Komplikationen war der erste Schritt, die Elektroden in den Epiduralraum zu implantieren.

Ein weiterer großer Fortschritt war die perkutane, epidurale Implantation über modifizierte Tuohy – Nadeln. Neben dem deutlich geringeren Risiko für Komplikationen, ist es durch das perkutane Vorgehen sehr einfach, eine Teststimulation durchzuführen. Über einen externen Generator kann die Stimulation erfolgen und getestet werden, ob der Patient auf die Therapie anspricht. Die Indikation zur permanenten Implantation wurde bei einer erreichten Schmerzreduktion von über 50% definiert (Jeon and Huh 2009). Diese weitreichenden Verbesserungen führten zu einer zunehmenden Akzeptanz der Neuromodulation. Sie ist deshalb heutzutage ein fester Bestandteil der multimodalen Schmerztherapie.

Für den therapeutischen Erfolg ist die Selektion der richtigen Patienten ein entscheidender Faktor. Sorgfältig gewählte Einschlusskriterien unterstützen die richtige Indikationsstellung. Weitere Faktoren für den Erfolg der Therapie sind ein interdisziplinäres Setting, in dem die Patienten vor Implantation besprochen werden und eine langjährige Erfahrung der behandelnden Ärzte. Die Verwendung geeigneter Scores und Fragebögen erleichtert die Selektion weiter (Slotty, Chang et al. 2015), (Mobbs, Nair et al. 2007), (Mobbs and Lazarro 2010).

Vor allem in den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass das Spinalganglion (Dorsal-Root-Ganglion, DRG) eine Schlüsselstruktur für die Entstehung und Vermittlung neuropathischer

Schmerzen darstellt. Das subdural, meist im Neuroforamen gelegene DRG, enthält die Neurone der primären sensorischen Neurone. Es liegt zwischen jedem Spinalnerv und dem Rückenmark und ist an der Weiterleitung sämtlicher neuronaler Informationen aus der Peripherie beteiligt (Hogan 2010).

Um den therapeutischen Nutzen der DRG – Stimulation sicher zu verifizieren, wurde 2015 die ACCURATE – Studie durchgeführt. Sie zeigte die Überlegenheit der DRG – Stimulation bei Patienten mit CRPS im Vergleich zur konventionellen Rückenmarkstimulation (SCS) im Follow up nach 3 und 12 Monaten (Liem, Russo et al. 2013), (Liem, Russo et al. 2015). Für die Stimulation wurde in der DRG – Gruppe eine Durchschnittsfrequenz von 20 Hz genutzt. Diese Frequenz wird auch heutzutage als Standard bei der Programmierung des DRG – Stimulators genutzt. Die Therapie findet allgemein mit dieser Frequenz statt. Veränderungen finden nur vereinzelt statt, meist auf Basis der persönlichen Erfahrung des behandelnden Arztes. Ein Standard ist noch nicht vorhanden. Es konnte im Verlauf gezeigt werden, dass insbesondere Patienten mit CRPS, die auf eine DRG – Stimulation mit der konventionellen Mittelfrequenz nicht ansprechen, von einer parästhesiefreien Niederfrequenzstimulation bis 5 Hz profitieren (Chapman, Yousef et al. 2020).

Bei der Anwendung im Menschen gibt es aktuell keine Daten über die Wirkung und Wirksamkeit unterschiedlicher Stimulationsfrequenzen. Auch ob es Unterschiede in der Wirksamkeit bei anderen Krankheitsbildern als dem CRPS gibt, wurde bis jetzt nicht erforscht. Nach aktueller Datenlage werden neben dem CRPS andere Erkrankungen wie die postherpetischen Neuralgie, die diabetischen Polyneuropathie oder Phantomschmerzen effektiv mit der DRG – Stimulation behandelt. Gemeinsam ist diesen verschiedenen Krankheitsbildern eine primäre Schädigung des Nervensystems, der unterschiedliche Entstehungsmechanismen zugrunde liegen. Es ist davon auszugehen, dass sich neben der Entstehung dieser Erkrankungen, auch die optimale Behandlung unterscheidet, vor allem auch in Hinblick auf die verwendete Stimulationsfrequenz. Für diese These spricht die Beobachtung eines unterschiedlichen Ansprechens auf die Stimulation zwischen den verschiedenen Indikationen. Die Ursache hierfür wird bisher nicht im Detail verstanden.

2 - Theoretische Grundlagen

2.1 Die Definition von Schmerz

Im Jahre 1979 hat die „International Association for the Study of Pain“ (IASP) eine allgemeine Definition des Begriffes *Schmerz* aufgestellt. Die ursprüngliche Definition beschreibt Schmerzen als: „eine unangenehme sensorische und emotionale Erfahrung mit direkter oder potentieller Gewebeschädigung“ (IASP 1979). Diese Definition wurde 2020 von der IASP überarbeitet, da sie nicht der Komplexität des Zustandes *Schmerz* gerecht wurde. Die Definition wurde um sechs Zusätze erweitert, die die Etymologie des Wortes *Schmerz* weiter umschreiben und definieren. Ziel der Revision war es, das Management der Behandlung von Patienten mit Schmerzen zu verbessern. Ebenfalls soll es den Behandlern helfen zu erkennen, ob ein Patient Schmerzen erleide (Raja, Carr et al. 2020). Folgende Zusätze sind nach der IASP und Raja et al. definiert worden:

- *„Schmerz ist immer eine persönliche Erfahrung, die in Abstufungen von biologischen, psychologischen und sozialen Faktoren beeinflusst wird.*
- *Schmerz und Nozizeption sind verschiedene Phänomene. Schmerz kann nicht nur über der Aktivität von sensorischen Neuronen abgeleitet werden.*
- *Individuen lernen während ihres Lebens das Konzept „Schmerz“.*
- *Eine Erfahrung, die eine Person als schmerzhaft empfindet, soll entsprechend respektiert und behandelt werden.*
- *Obwohl Schmerz normalerweise eine adaptive und warnende Funktion hat, kann er einen negativen Effekt auf die Körperfunktionen und sozialpsychologische Wohlbefinden haben.*
- *Sprache ist nur eine von vielen Ausdrucksformen von Schmerz. Die Unfähigkeit zu kommunizieren schließt nicht die Möglichkeit aus, dass ein menschliches oder nichtmenschliches Lebewesen Schmerzen erfährt.“*

2.1.1 Der chronische Schmerz

Die grundlegende Funktion von akutem Schmerz, ist eine Warnfunktion für den Organismus vor weiterem Schaden. Chronischen Schmerzen fehlt diese Warnfunktion. Der Schmerz selbst ist eine eigenständige Erkrankung ohne primären Nutzen für den Organismus.

Die Definition für chronische Schmerzen wurde, wie auch die „allgemeine“ Schmerzdefinition, überarbeitet, um eine Verbesserung der Behandlung dieser Erkrankung zu erreichen (Treede, Rief et al. 2015), (Treede, Rief et al. 2019).

Chronische Schmerzen werden als Schmerzen definiert, die über die normale Heilungszeit eines Organismus hinaus persistieren und die akute Warnfunktion der physiologischen Nozizeption verloren haben (Bonica 1955), (Treede 2011). Ein Schmerz wird als chronisch bezeichnet, wenn er mehr als 3 bis 6 Monate andauert (Merskey 1986). Bezogen auf die weltweite Bevölkerung, ist er ein häufiges Krankheitsbild, das etwa 20% der gesamten Menschheit betrifft (Breivik, Collett et al. 2006), (Goldberg and McGee 2011), (Simon 2012), (Gureje, Von Korff et al. 2008). Chronische Schmerzen sind die Ursache für 15% bis 20% aller Arztbesuche weltweit (Mäntyselkä, Kumpusalo et al. 2001). Sämtliche Autoren heben hervor, dass der Behandlung chronischer Schmerzen eine höhere Priorität im globalen Gesundheitssystem zugewiesen werden sollte. Eine adäquate Schmerztherapie ist ein Grundrecht und ein Menschenrecht für das jedes Gesundheitssystem geeignete Behandlungsmöglichkeiten bereitstellen sollte (Bond, Breivik et al.), (Goldberg and McGee 2011).

2.2 Nozizeption und ihre physiologischen Grundlagen

Die Wahrnehmung, Verarbeitung und Weiterleitung von Schmerzen erfolgen auf mehreren Ebenen im Organismus. Auf dem gesamten Weg vom primären Sensor, dem Nozizeptor, bis zur bewussten Empfindung „Schmerz“ im zentralen Nervensystem können hemmende oder verstärkende Einflüsse wirken. Diese Einflüsse können gleichzeitig auf mehreren Ebenen der Schmerzweiterleitung wirken. Ein Grundprinzip der Schmerztherapie ist die Einflussnahme auf diese verschiedenen Ebenen.

Das noch immer begrenzte Verständnis der genauen zerebralen Abläufe der Schmerzwahrnehmung gestaltet die Behandlung chronischer Schmerzen, auch durch die hohe Plastizität der nozizeptiven Wahrnehmung, nach wie vor schwierig (Besson 1999).

2.2.1 Nozizeptoren und die nozizeptive Afferenz

Der grundlegende Mechanismus für die Entstehung und Weiterleitung von Nozizeption ist in drei Aktionen unterteilt, vorausgesetzt es liegt ein schmerzhafter Stimulus vor. Yam et al. hat folgendes Modell für die Schritte der Signalweiterleitung erstellt:

1. „Die *Transduktion* übersetzt die chemischen Veränderungen im Gewebe, dass der auslösenden Noxe ausgesetzt ist, in chemische Signale an den Synapsen. Diese Signale werden wiederum in den Neuronen in elektrische Signale übersetzt, ein überschwelliges Aktionspotential entsteht.
2. Nachfolgend findet die *Transmission* statt. Entlang der Nerven werden die Signale entsprechend der synaptischen Verschaltung bis zum zentralen Nervensystem weitergeleitet. Dies geschieht als elektrisches Signal im Nerv selbst und über die Freisetzung von Neurotransmittern an den Synapsen.
3. Die *Modulation* des Stimulus kann auf dem gesamten Weg der Nozizeption bis zum Bewusstsein erfolgen. Der eigentliche Reiz kann einer Up- oder Down- Regulation unterliegen, die auf mehreren Ebenen erfolgen kann.“

Der Abschluss dieser Kaskade ist die bewusste Wahrnehmung der schmerzhaften Empfindung nach Auslösung durch den jeweiligen Stimulus (Yam, Loh et al. 2018).

Primäre Sinneszellen sind verantwortlich für die Wahrnehmung des auslösenden Reizes. Der eigentliche Zellkörper befindet sich dabei im Spinalganglion, dem DRG (Deetjen P. 2006). Die Neurone im DRG sind vornehmlich für die Weiterleitung der somatosensiblen Information aus der Peripherie zuständig. Neben den reinen nozizeptiven Signalen werden im DRG auch Informationen von Mechanorezeptoren (inklusive der Propriozeption), Thermorezeptoren und Chemorezeptoren verarbeitet (Pace, Mazzariello et al. 2006; Hall and Hall 2020).

Aktiviert werden die primären Sinneszellen durch externe noxische Reize (z.B. Temperatur oder starke mechanische Beanspruchung) oder die Freisetzung von Entzündungsmediatoren, etwa nach Verletzungen oder bei entzündlichen Prozessen. Die afferenten Nervenfasern leiten die Signale an die graue Substanz im Hinterhorn des Myelons weiter (Bennett 2000).

Die Axone der Nervenzellen werden je nach Geschwindigkeit der Signalweiterleitung, des Axondurchmessers, der Myelinisierung und ihrer primären Funktion in drei primäre afferente Gruppen eingeteilt: A, B und C (Hall and Hall 2020).

2.2.1.1 Axone der Gruppe A

Nach der Klassifikation von Erlanger und Gasser (Manzano, Giuliano et al. 2008) sind die Nervenfasern dieser Gruppe myelinisiert. Nach ihren unterschiedlichen Charakteristiken werden sie noch weiter unterteilt:

- Typ A α und A β entsprechen mechanosensitiven Nozizeptoren. Sie enden an Muskel- und Sehnenspindeln und spielen eine große Rolle bei der kutanen Mechanosensorik. Sie haben eine schnelle Signalweiterleitung (A α mit 60-120m/s und A β mit 30-70m/s) (Dubin and Patapoutian 2010).
- Typ A δ Fasern dienen der schnellen Nozizeption und der Temperaturempfindung. Sie sind die dünnsten myelinisierten Nerven mit einem Durchmesser von 2-5 μ m und einer Signalweiterleitungsgeschwindigkeit von etwa 30m/s (Basbaum, Bautista et al. 2009; Dubin and Patapoutian 2010). Sie werden noch weiter in zwei Untergruppen unterteilt. Gemeinsam ist ihnen das schnelle Ansprechen auf externe Reize. Sie werden vor allem bei kurzen und scharfen Schmerzempfindungen angesprochen (Pace, Mazzariello et al. 2006; Yam, Loh et al. 2018).
 - o Typ I (HTM: high threshold mechanical nociceptors) sprechen auf mechanische und chemische Stimuli an. Der Threshold für Temperaturwahrnehmung liegt bei $>50^{\circ}\text{C}$. Bei erhaltenem Stimulus kommt es zu einer fortschreitenden Sensibilisierung – der Threshold für ein Aktionspotential sinkt deutlich
 - o Typ II Nozizeptoren haben einen deutlich niedrigeren Temperatur – Schwellenwert, aber eine deutlich erhöhte mechanische Reizschwelle (Basbaum, Bautista et al. 2009).

2.2.1.2 Axone der Gruppe C

Nach der Klassifikation von Erlanger und Gasser (Manzano, Giuliano et al. 2008) sind die Nervenfasern dieser Gruppe dünn und unmyelinisiert mit einem Durchmesser unter 2 μ m. Die Signalweiterleitung erfolgt sehr langsam mit einer Geschwindigkeit von etwa 2 μ m/s. Sie sind

polymodal und leiten Signale von thermischen, mechanischen und chemischen Stimuli. Die Aktivierung der C-Fasern führt zu schlecht lokalisierbaren Schmerzempfindungen, wie beispielsweise einem diffusen brennen der Haut (Pace, Mazzariello et al. 2006; Yam, Loh et al. 2018).

2.2.2 Verschaltung der Nozizeption auf spinaler Ebene

Das Hinterhorn im Myelon spielt eine Schlüsselrolle bei der Signaltransmission der Nozizeption. Die Ursprungsneurone der aufsteigenden nozizeptiven Bahnsysteme erhalten hier Informationen aus dem peripheren und dem zentralen Nervensystem (Deetjen P. 2006).

Die graue Substanz des Hinterhornes wird dabei in sechs (I – VI) sogenannte *Rexed Laminae* eingeteilt. Die primären afferenten, nozizeptiven Nervenfasern projizieren sich auf diese Laminae, die jeweils anatomische und elektrophysiologische Unterschiede aufweisen (Jessell, Kandel et al. 2000). Die Fasern projizieren sich je ihrer nach Funktion auf unterschiedliche Laminae.

- A δ Fasern projizieren sich auf die Laminae I und V.
- Die schnell leitenden A β Fasern mit niedrigem Schwellenpotential projizieren sich auf die Laminae III, IV, und V
- Die C – Fasern projizieren sich auf die oberflächlichen Laminae I und II (Basbaum, Bautista et al. 2009).

Diese Schichtenbildung spielt eine große Rolle in der Modulation und Weiterleitung der nozizeptiven Afferenzen (Snider and McMahon 1998). Auch die Verschaltung der Laminae untereinander durch Interneurone spielt eine Rolle in der Schmerzverarbeitung.

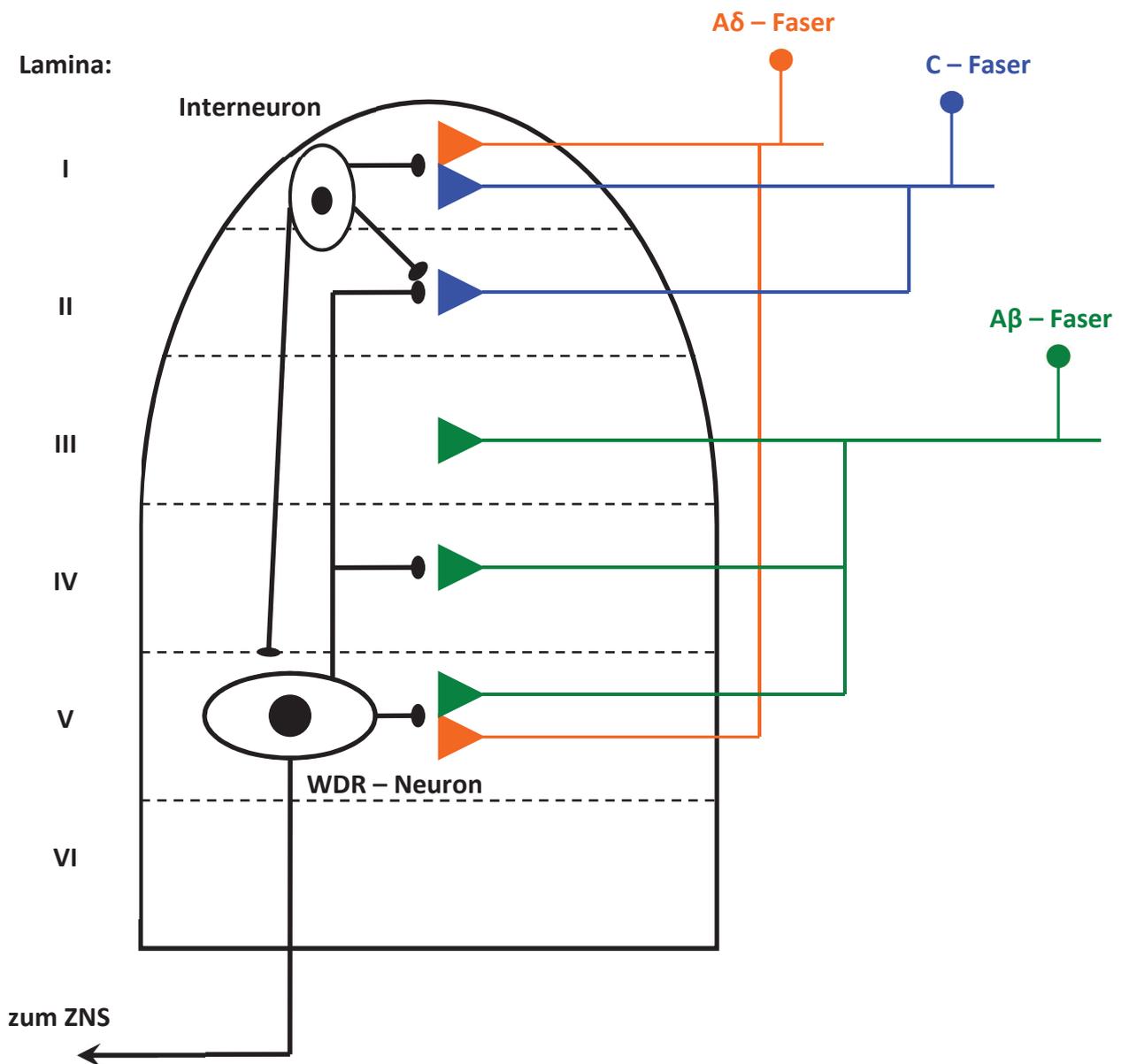


Abbildung 1:
 Schematische Darstellung der Rexed Laminae und der WDR – Neurone des Hinterhorn modifiziert nach (Magerl und Treede 2011)

Elektrophysiologische Untersuchungen zeigen, dass die Neurone des Rückenmarkes in Lamina I generell auf Stimulationen durch Noxen ansprechen (via A δ und C Fasern).

Vor allem im ventralen Anteil der Lamina II befinden sich exzitatorischen Interneurone, die die γ – Isoform der Proteinkinase C exprimieren. Diese spielt eine große Rolle bei persistenten Schmerzsyndromen, etwa nach Verletzungen (Malmberg, Chen et al. 1997).

Die Neurone der Laminae III und IV werden durch nicht noxische Stimuli (via A β – Fasern) angeregt.

Die Neurone der Lamina V erhalten einen gemischten sensorischen Input durch noxische und nicht – noxische Stimuli. Der Input erfolgt entweder durch direkte (monosynaptische) Signale via A δ und A β – Fasern oder indirekt (polysynaptisch) durch Signale via C – Fasern (Basbaum, Bautista et al. 2009; Dubin and Patapoutian 2010). Diese Projektionsneurone, die Signale von A δ , A β und C – Fasern erhalten, werden **wide dynamic range (WDR) Neurone** genannt. Sie besitzen dendritische Verbindungen bis hin zur Lamina II. Sie reagieren auf eine große Bandbreite an Stimuli und unterschiedlichen Intensitäten von Stimuli. Zusätzlich erhalten sie Signale aus der viszeralen Sensibilität. Dies erklärt das Phänomen des projizierten Schmerzes oder der sogenannten Headschen – Zonen. Schmerzen, die auf Basis einer viszeralen Gewebeschädigung entstehen, werden so einer somatischen Struktur zugeordnet (Bsp.: Herzinfarkt wird im linken Arm empfunden) (Basbaum, Bautista et al. 2009; Yam, Loh et al. 2018).

2.2.3 Zentrale Verarbeitung, Weiterleitung und Wahrnehmung von Schmerzen

Der Beginn der zentralen Schmerzverarbeitung und Weiterleitung ist das Hinterhorn des Rückenmarks. Nach erfolgreicher Umschaltung auf das zweite Neuron kreuzen die Axone zur Gegenseite auf der Rückenmarksebene. Vor allem die Projektionsneurone der Laminae I und V bilden den Großteil der Bahnen vom Hinterhorn zum Gehirn (Basbaum, Bautista et al. 2009). Viele aufsteigende Systeme, wie der tractus spinothalamicus und der tractus spinothalamicus, die Schmerzsignale zum Thalamus und Hirnstamm weiterleiten, entspringen diesen Neuronen. Weitere Verbindungen bestehen zur dorsolateralen

Ponsregion. Diese hat eine direkte Verknüpfung mit der Amygdala. Dies spielt eine Rolle in der Verarbeitung von Informationen über den affektiven Aspekt der Schmerzwahrnehmung (Bsp.: Schmerz wird schlimm/unangenehm/quälend empfunden) (Yam, Loh et al. 2018).

Der *tractus Spinothalamicus* liefert die sensorisch – diskriminative Komponente der Schmerzerfahrung (wo ist der Reiz und wie stark ist er?). Er besteht aus zwei Teilen, dem lateralen und dem anterioren tractus. Der laterale tractus spinothalamicus leitet die Information und Transmission der direkten Nozizeption sowie das Temperaturempfinden. Der anteriore tractus spinothalamicus leitet die Informationen über Berührungs- und Druckempfindung (Willis, Trevino et al. 1974; Willis and Westlund 1997).

Der *tractus spinoreticulothalamicus* leitet Änderungen der Homöostase an den Hirnstamm weiter und ist an der Aktivierung der endogenen Schmerzhemmung und Analgesie beteiligt (Foote, Berridge et al. 1991; Willis and Westlund 1997).

Die aufsteigenden Bahnen werden im Thalamus vor allem in zwei Kerngebieten weiter verschaltet. Dies erfolgt zum einen im lateralen Thalamus, entsprechend dem Nucleus ventralis posterolateralis (VPL) und zum anderen im medialen Thalamus (V.a. den Nuclei intralaminaris und dem Nucleus centromedianus) (Willis and Westlund 1997).

Die weiteren aufsteigenden spinalen Bahnen sind zum einen der tractus spinomesencephalicus (Weiterleitung von Stimuli, ausgelöst durch noxische und nicht – noxische Stimuli) und zum anderen der tractus spinoparabrachialis. Beide tractus werden vor allem in der Formatio reticularis weiter verschaltet, mit Verbindungen zur Amygdala und in das limbische System. Diese Verknüpfungen dienen am ehesten der Verarbeitung der affektiven Komponente der Schmerzwahrnehmung (Willis Jr and Coggeshall 2012).

Als letzte Stufe erreichen die Schmerzsignale die kortikalen Strukturen. Ein spezifisches Hirnareal für die Verabredung von Schmerz existiert nicht (Apkarian, Bushnell et al. 2005). Vielmehr resultiert die eigentliche Sinneswahrnehmung von Schmerz aus der Aktivierung einer verteilten Gruppe von Hirnarealen. Ein Teil dieser Strukturen ist assoziiert mit den sensorisch – diskriminativen Eigenschaften von Schmerz (vor allem der somatosensible

Kortex), andere eher mit dem emotionalen Aspekt (der anteriore Gyrus cinguli und die Inselregion). Weitere Strukturen, die im Verlauf der Sinneswahrnehmung aktiviert werden, sind der präfrontale Kortex, die Basalganglien und das Kleinhirn. Man geht aber davon aus, dass die Aktivierung dieser Regionen eher als Reaktion auf den Stimulus geschieht und nicht der eigentlichen Verarbeitung der Schmerzweiterleitung dient und deren bewussten Empfindung (Apkarian, Bushnell et al. 2005; Basbaum, Bautista et al. 2009; Yam, Loh et al. 2018).

2.2.3.1 Die deszendierenden Bahnen

Die vom Kortex absteigenden Bahnen, die einen aktivierenden oder hemmenden Einfluss auf die Schmerzweiterleitung haben können, setzen direkt auf der Rückenmarksebene an (Apkarian, Bushnell et al. 2005; Basbaum, Bautista et al. 2009; Yam, Loh et al. 2018).

Dass die Stärke eines schmerzhaften Reizes nicht immer mit der Intensität der eigentlichen Schmerzweiterleitung korreliert, wird als Stressanalgesie bezeichnet. Sie ist Ausdruck dafür, dass die eigentliche Wahrnehmung von Schmerz im Körper direkt gehemmt werden kann. Beispielsweise ist so eine Fluchtreaktion trotz einem gebrochenen Bein möglich, um den Organismus aus der unmittelbaren Gefahrenzone zu entfernen.

Neben der Ausschüttung von körpereigenen Opioiden trägt die ausgeprägte deszendierende Hemmung zur Schmerzunterdrückung bei. Die Transmission der Schmerzsignale wird dabei direkt auf Rückenmarksebene gehemmt (Deetjen P. 2006; Dubin and Patapoutian 2010). Die supraspinalen Ursprünge dieser Hemmung liegen im periaquäduktalen Grau, dem Nucleus reticularis, der kaudalen Pons und der ventrolateralen Medulla oblongata. Gehemmt werden vor allem die nozizeptiven Signale der C – Fasern, was den sensorisch – diskriminativen Informationsanteil der Schmerzweiterleitung über die A – Fasern weiter erhält.

Die Verschaltung im periaquäduktalen Grau zeigte, dass zwei Zellgruppen (ON und OFF Zellen) eine bidirektionale Kontrolle ausüben. Sie werden beide unterschiedlich über höhere Regelkreise aktiviert, die bei Furcht, Krankheit oder psychologischem Stress wirken, und so die Wahrnehmung von Schmerzen unterschiedlich verstärken oder unterdrücken können (Heinricher, Tavares et al. 2009).

2.2.4 Entstehung des Aktionspotentials im Neuron und chemische Signaltransmission

Durch den Einstrom von Calciumionen (Ca^{2+}) werden an den Axonen Neurotransmitter freigesetzt. Dadurch entsteht ein Aktionspotential, das die Schmerzinformation weiterleitet. Wird ein Nozizeptor durch einen ausreichend starken externen Reiz oder eine Noxe stimuliert, führt dies zur Überschreitung seines Schwellenpotentials und generiert ein Aktionspotential. Das Schwellenpotential liegt meist bei -55mV (Yam, Loh et al. 2018). Mittels mikroneurographischer Messungen konnte gezeigt werden, dass ein einzelnes Aktionspotential in einer nozizeptiven Afferenz nicht sofort zu einer Signaltransduktion führt und kein Schmerzempfinden auslöst. Erst die kontinuierliche Stimulation der Rezeptoren mit einer Reizfrequenzen von 1-2Hz führt zum Entstehen eines Aktionspotentials und zu einer Schmerzwahrnehmung (Deetjen P. 2006; Yam, Loh et al. 2018). Das eigentliche Aktionspotential wird über den Einstrom von Natriumionen (Na^+) über spannungsabhängigen Natriumkanälen ausgelöst. Es folgt die Depolarisation der Nervenzelle was zu einem Peakpotential von $+40\text{mV}$ führt. Das Aktionspotential wandert über das Axon und den Zellkörper bis zum präsynaptischen Spalt. An diesem werden spannungsabhängige Calciumkanäle geöffnet, die den Einstrom von Ca^{2+} starten und die synaptische Transmission auslösen (Schmidt-Nielsen 1997; Purves, Cabeza et al. 2008).

Der Neurotransmitter Glutamat spielt eine entscheidende Rolle bei der Entstehung und Weiterleitung der Schmerzinformation. Die Afferenzen der $\text{A}\delta$ - und C-Fasern setzen an ihren Synapsen nach Eintritt in das Hinterhorn Glutamat frei. Dieser exzitatorische Neurotransmitter bindet an Glutamat spezifische AMPA - Rezeptoren (α - Amino - 3 - Hydroxy - 5- Methyl - Isoxazolpropionsäure). Durch die Aktivierung der Rezeptoren werden schnelle erregende postsynaptische Potentiale ausgelöst, die eine schnelle Signaltransduktion bewirken. Weiterhin bindet Glutamat an NMDA - Rezeptoren (N - Methyl - D - Aspartat), die besonders gut für Ca^{2+} - Ionen permeabel sind. Die Bindung an diese Rezeptoren führt zu einer späteren, aber langanhaltenden Depolarisation. Die NMDA - Rezeptoren sind spannungsabhängig, was bei wiederholter Depolarisation deren Öffnung und den resultierenden Ca^{2+} - Ioneneinstrom erleichtert. Sie spielen in der Schmerzsensibilisierung eine besondere Rolle. Die Aktivierung der Rezeptoren und der postsynaptischen Neurone führt zu einer direkten Weiterleitung der Information Schmerz an das ZNS (Ruscheweyh and Sandkühler 2001; Deetjen P. 2006).

Neben dem Glutamat gibt es eine Vielzahl weiterer Mediatoren und Transmitter, die eine Signaltransduktion und die Wahrnehmung von auslösen können. Die Mediatoren können entweder inflammatorisch oder nicht – inflammatorisch sein. Nur wenige Transmitter wirken inhibitorisch, worunter das GABA (γ – Aminobuttersäure) als der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter hervorzuheben ist.

2.3 Der neuropathische Schmerz

Chronische Schmerzen lassen sich in drei Gruppen aufteilen. Nozizpetive oder inflammatorische Schmerzen entstehen meist nach einer Gewebeschädigung. Die Schädigung bewirkt eine Aktivierung der C – und A δ – Fasern und die weitere Signaltransduktion. Neurogene oder neuropathische Schmerzen entstehen als Konsequenz einer peripheren oder zentralen Nervenschädigung (Pace, Mazzariello et al. 2006).

2.3.1 Die Entstehung des neuropathischen Schmerzes

Als die Ursache von neuropathischen Schmerzen wird oft eine primäre Nervenverletzung oder Schädigung beschrieben. Häufig ist der Schmerz mit Empfindungsstörungen und Sensibilisierungsprozessen, wie der Allodynie, im Schmerzgebiet vergesellschaftet. Diese Störungen führen oft zu Missempfindungen oder Schmerzen durch Stimuli, die normalerweise als nicht schmerzhaft empfunden werden. Eine normale Berührung kann ausreichen, eine Schmerzempfindung auszulösen. Diese gestörte Reaktion wird als pathologisches Schmerzempfinden bezeichnet. Die eigentliche Funktion der Schmerzwahrnehmung, den Organismus vor Gefahr zu schützen, liegt bei dieser gestörten Wahrnehmung nicht vor. Der Schmerz erfüllt keine biologische „Funktion“. Dieser Zustand kann durch viele Ursachen hervorgerufen werden. Ursächlich können direkte Verletzungen des zentralen und peripheren Nervensystems sein, etwa durch ein Trauma oder operative Eingriffe, Tumorerkrankungen, inflammatorische Prozesse oder toxische Schädigungen. Auch viele chronische Erkrankungen können zu direkten Nervenschädigungen und diesen Schmerzen führen. Der Herpes Zoster, Diabetes mellitus, zerebrale Insulte oder primäre neurodegenerative Erkrankungen wie die Multiple Sklerose sind ebenfalls häufige Ursachen (Ro and Chang 2005; Baron 2009; Yam, Loh et al. 2018).

Nerven und die beschädigten Axone zeigen deutliche Veränderungen in ihrer Reaktion auf mechanische Reize oder in ihrer Verknüpfung mit anderen Nerven. Die Veränderungen führen zu einer spontanen Übererregbarkeit des betroffenen Areals. Ebenfalls zeigen die vorhandenen Nozizeptoren eine dynamische Überexpression von Ionenkanälen, vor allem von spannungsabhängigen Natriumkanälen. Sie sind die hauptverantwortlichen Ionenkanälen bei der Regulation der Erregbarkeit von Nervenzellen und der Initiation sowie Weiterleitung von Aktionspotentialen (Narahashi, Moore et al. 1964; Waxman 1999; Yam, Loh et al. 2018). Vor allem bei peripheren neuropathischen Schmerzen zeigen sich oft lokale inflammatorische Reaktionen am Ort der Nervenläsion. Die Inflammation führt zu einer Dysregulation in der Genexpression der mRNA für die schnellen Natriumkanäle. Neben der Übererregbarkeit kommt es dadurch zur Bildung von ektopen Erregungen und neuronalen Spontanaktionen, was zu einer spontanen Entstehung von Schmerzempfindungen führt. Zusätzlich kommt es auf der gesamten Neuroaxis zu neuroplastischen Veränderungen mit einer allgemein erhöhten Erregbarkeit der Nervenzellen (Carter and Galer 2001).

2.3.2 Die Chronifizierung von Schmerz

Schmerz ist der physiologische Schutzmechanismus des Organismus, um weiteren Schaden zu verhindern. Normalerweise befinden sich in einem gesunden Umfeld die Signaltransduktion von Schmerzen und deren hemmenden Mechanismen in einem Gleichgewicht. Der Organismus erholt sich von dem erlittenen Schaden und das Schmerzempfinden sistiert (Ro and Chang 2005). Eine Störung in diesem Gleichgewicht provoziert eine Chronifizierung der Schmerzen. Sowohl nozizeptive & inflammatorische Schmerzen als auch neuropathische Schmerzen können bei längerem Bestehen chronifizieren. Die Veränderungen, die die Chronifizierung bedingen, erfolgen auf der gesamten Neuroaxis, in der Peripherie wie im ZNS. Sie führen zu allgemeinen Störungen in der Wahrnehmung und Verarbeitung von Schmerzsignalen (Ro and Chang 2005).

2.3.2.1 Periphere Sensibilisierung

Kommt es zu einer wiederholten Reizung durch noxische Stimuli, wird ein Aktionspotential in den sensorischen Neuronen getriggert und die spannungsabhängigen Calciumkanäle aktiviert. Die folgende Depolarisation der Zellmembran führt zu einer konstanten Ausschüttung von Neurotransmittern am Ort der Stimulation oder der Schädigung.

Die umgebenden Nozizeptoren werden ebenfalls durch die Depolarisation aktiviert. Dieser Prozess wird als *periphere Sensibilisierung* bezeichnet. Die Folge der erhöhten Sensibilität der primären afferenten Nozizeptoren ist ein erniedrigtes Schwellenpotential und eine Erhöhung ihrer Signalfrequenz. Durch die Mediatorfreisetzung entsteht eine lokale Inflammationsreaktion mit einer Erhöhung der H^+ - Konzentration im umgebenden Gewebe mit einer lokalen pH – Wertsenkung. In einem sauren Milieu binden Entzündungsmediatoren besser an ihre spezifischen postsynaptischen Rezeptoren und verstärken weiter die Schmerzempfindung.

Für die Entstehung und den Fortbestand der peripheren Hyperalgesie spielt die Freisetzung der zellulären Proteinkinase C (PKC) und des zellulären cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat) und ihre Signalaktivität eine kritische Rolle (Purves, Cabeza et al. 2008). Im weiteren Verlauf der Reaktion kommt es zu einer Aktivierung verschiedener Signalkaskaden, die über die Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+} - Konzentration und des zellulären cAMP zu einer allgemeinen Übererregbarkeit der Nozizeptoren führen. Lokale inflammatorische Reaktionen an den Nervenzellen und an den Axonen führen zu einer antidromischen Transmitterfreisetzung der afferenten Neurone. Die afferenten Nozizeptoren zeigen als Folge eine erhöhte Gesamtaktivität. Das Fazit dieser Abfolge von Prozessen ist eine deutliche Verstärkung von Schmerzempfindungen. Erreicht die Signalkaskade das Hinterhorn im Myelon, wird durch die ebenfalls stattfindende zentrale Sensibilisierung die Schmerzverstärkung noch weiter eskaliert. Diese weitere Eskalation findet auch dann statt, wenn der auslösende Stimulus in seiner Stärke unverändert bleibt (Yam, Loh et al. 2018).

2.3.2.1 Zentrale Sensibilisierung

Der Prozess der zentralen Sensibilisierung verstärkt die periphere Neuronaktivität und die resultierende Schmerzwahrnehmung (Schaible 2007). Die zentrale Sensibilisierung ist eine Folge der wiederholten (peripheren) Nozizeptorstimulation mit einer allgemein verstärkten Signaltransduktion der Nozizeptorinformation. Der Schmerz wird als deutlich stärker wahrgenommen als der primär auslösende Reiz. Die Ursache der zentralen Schmerzverstärkung ist eine deutliche Übererregbarkeit der Projektionsneurone im Hinterhorn des Myelons und des DRG. Auch elektrophysiologisch konnte nachgewiesen werden, dass wiederholte noxische Reize die Sensibilität der Zellen im Hinterhorn und die spinalen Reflexe steigert (Liu and Sandkühler 1995; Yam, Loh et al. 2018).

Vor allem das Vorliegen von inflammatorischen oder neuropathischen Schmerzen führt zu phänotypischen Veränderungen am DRG. Infolgedessen kommt es neben der deutlichen Übererregbarkeit der Neurone zu Veränderungen von Signalkaskaden des Immunsystems im ZNS. Zusätzlich konnten endokrine Veränderungen nachgewiesen werden (Pace, Mazzariello et al. 2006).

Es werden drei Ursachen für die zentrale Sensibilisierung beschrieben:

- *Die Glutamat/NMDA Rezeptor vermittelte Sensibilisierung:*

- Nach einer wiederholten, intensiven Stimulation oder persistenten Verletzung, setzen C – Faser und A δ – Faser vermittelte Nozizptoren große Mengen an Neurotransmittern in der Lamina I des Hinterhorns frei. Die Konsequenz ist die Aktivierung von normalerweise deaktivierten, postsynaptischen NMDA – Rezeptoren und der Einstrom von Calciumionen. Das gesteigerte intrazelluläre Calcium steigert die Effekte mehrerer calciumabhängiger Signalkaskaden. Die Erregbarkeit des Output – Neurons ist am Ende deutlich erhöht, mit einer deutlichen Erleichterung für die Weiterleitung von Schmerzinformationen an das Gehirn (Basbaum, Bautista et al. 2009).

- *Die Disinhibition:*

- Inhibitorische Interneurone setzen normalerweise kontinuierlich GABA frei, um die Erregbarkeit der Outputneurone der Lamina I zu hemmen und die Schmerztransmission zu modulieren. Nach einer Verletzung kann diese Hemmung wegfallen, mit dem Resultat einer Hyperalgesie. Die fehlende Inhibition kann ebenfalls dazu führen, dass normalerweise nicht nozizeptive, myelinisierte primäre A β – Afferenzen in den Regelkreis der Schmerzweiterleitung eingebunden werden. Somit werden plötzlich Stimuli als schmerzhaft wahrgenommen, die diese Qualität normalerweise nicht besitzen. In der weiteren Folge kommt es zur Apoptose der GABAergen Interneurone. In weiteren Studien konnte ebenfalls die reduzierte Wirksamkeit (endogener) Opiode bei Deafferenzierung gezeigt werden (Zajac, Lombard et al. 1989; Ro and Chang 2005; Basbaum, Bautista et al. 2009).

- *Die Aktivierung von Mikroglia:*

- Die Freisetzung intrazellulärer Substanzen (vor allem von ATP) nach einer Schädigung aktiviert mehrere Regelkreise. In der Lamina I des Hinterhorns führt dies zu einer allgemeinen Übererregbarkeit der Output – Neurone. Die Übererregbarkeit ist unabhängig davon, ob der Reiz noxisch oder nicht – noxisch ist. Klinisch manifestiert sich das in den Symptomen der Hyperalgesie und der Allodynie. Die aktivierte Mikroglia setzt ebenfalls mehrere Zytokine frei, wie den Tumor – Nekrose – Faktor α (TNF α) und die Interleukine 1 β und 6 (IL-1 β , IL-6). Die freigesetzten Mediatoren führen ebenfalls zu einer zentralen Sensibilisierung (Basbaum, Bautista et al. 2009).

Allgemein hervorzuheben bleibt, dass die Schnittstelle für die Übersetzung der peripheren in die zentrale Sensibilisierung im DRG und den oberen Laminae des Hinterhorns lokalisiert ist. Die wichtigsten phänotypischen Veränderungen für die Schmerzchronifizierung finden an diesen Lokalisationen statt (Pace, Mazzariello et al. 2006).

Die Schwierigkeit liegt nach wie vor in der Behandelbarkeit dieser Veränderungen. Teilweise sind die molekularen Mechanismen, die oft sehr schnell zu Veränderungen in der allgemeinen Schmerzweiterleitung führen, irreversibel. Ein neues Ziel für die Behandlung kann neben der Signalweiterleitung das thalamokortikale Netzwerk darstellen. Es ist in der sensorischen und affektiven Verarbeitung der Schmerzwahrnehmung ausschlaggebend (Schaible 2007).

Eine andere Behandlungsstrategie, die in aktuellen Arbeiten diskutiert wird, ist die Therapie mit gezielten Molekülen, die eine kombinierte Wirkung auf mehrere Wege der Schmerztransduktion haben. Durch die selektive Wirkung der Moleküle sollen die allgemeinen Nebenwirkungen der heutigen (unselektiven) Medikamente entfallen (Besson 1999). Lokale Therapiekonzepte, vor allem am DRG, scheinen eine der besten Alternativen zu sein. Durch das Fehlen der systemischen Wirkung wird das Auftreten von Nebenwirkungen minimiert.

2.4 Die Gate – Control – Theorie

Mit der Frage nach der Funktionsweise der Empfindung Schmerz und ihrer Charakteristika beschäftigen sich Forscher schon seit vielen Jahrhunderten. Definierte wissenschaftliche Arbeiten datieren sich schon auf das 17te Jahrhundert, in denen beispielsweise Descartes versucht hat, die Entstehung und Weiterleitung von Schmerz zu beschreiben (Descartes, Clerselier et al. ; Moayedid and Davis 2013). Eine der einflussreichsten Arbeiten der letzten Jahrzehnte wurde 1965 von Ronald Melzack und Patrick D. Wall postuliert: die „Gate – Control – Theorie“ zur Wahrnehmung von Schmerzen (Melzack and Wall 1965). Obgleich mehrere einflussreiche Arbeiten geschrieben wurden, die die Schmerzphysiologie erklären sollten (Kenins 1992; Rey 1995), genießt diese Theorie nach wie vor eine besondere Stellung als eine Basis für die weitere Forschung auf dem Gebiet Schmerz. Basierend auf den damals verfügbaren elektrophysiologischen Daten wurde ein spezifisches theoretisches Modell erarbeitet, unter welchen Umständen Schmerz empfunden wird und unter welchen Umständen die Weiterleitung der Impulse unterbrochen werden kann (Mendell 2014).

Melzack und Wall postulieren das Vorhandensein einer Kontrolleinrichtung, die die Schmerzweiterleitung zwischen Gehirn und Rückenmark modulieren und unterbrechen kann. Dieses sogenannte „Gate“ filtert die jeweilige Information, so dass nicht jeder Reiz das Gehirn erreichen kann und die Wahrnehmung von Schmerzen auslösen kann. Einzelne Reize können so komplett blockiert werden. Erst wenn das Gate den Schmerzreiz auf das nächste Neuron umschaltet, erfolgt die zentrale Schmerzweiterleitung. Für die Verarbeitung und Weiterleitung der Daten werden drei Komponenten definiert: die Nervenfasern, die die Information leiten, die Substantia gelatinosa (SG) und die sogenannten Transmissionszellen (T-Zellen). Eine graphische Darstellung dieser Mechanismen und ihre Verknüpfung zeigt die Abbildung.

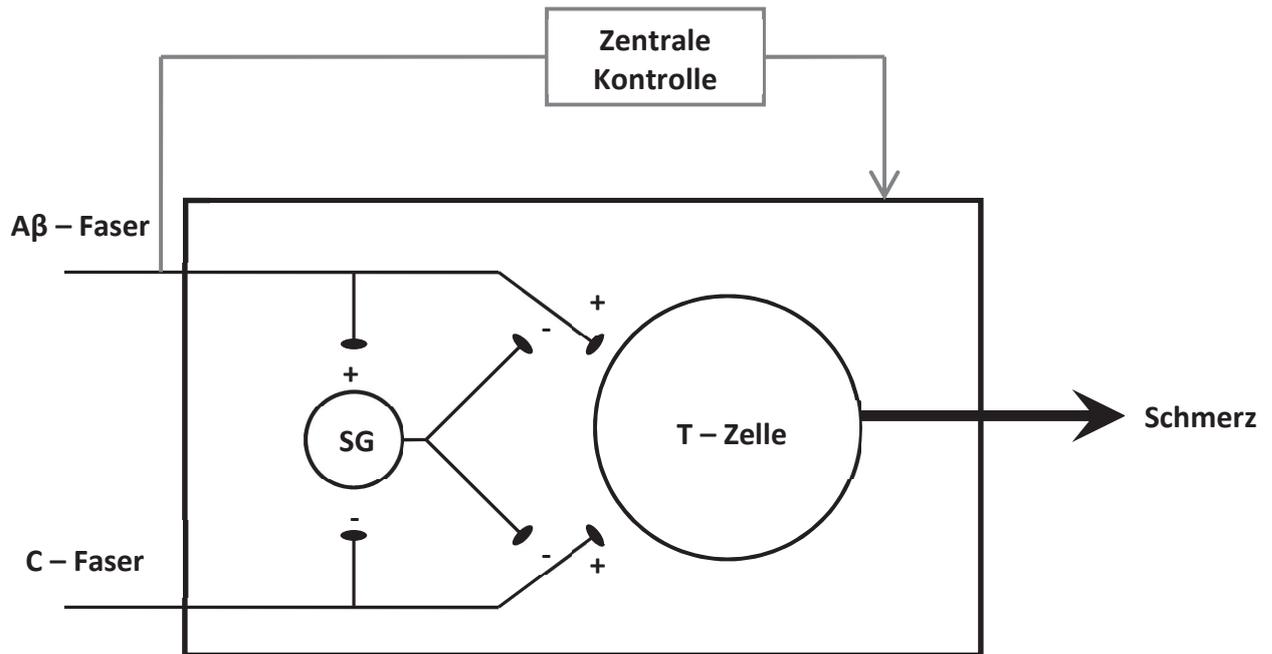


Abbildung 2:

Graphische Darstellung der Gate – Control – Theorie modifiziert nach (Melzack and Wall 1965)

Große (myelinisierte) Aβ – Fasern und die kleineren (unmyelinisierten) C – Fasern projizieren beide auf die T – Zellen, die die Information weiter über das Rückenmark zum ZNS leiten. Werden nur die Aβ – Fasern selektiv aktiviert, wird der Signalinput auf die T – Zellen durch die präsynaptische Inhibition der „Gate“ – Zellen in der SG reduziert. Die Lokalisation der modulierenden Interneurone ist in der Lamina II des Hinterhorns, entsprechend den Rexed Zonen. Die T – Zellen, welche die nozizeptive und mechanische Afferenz weiterleiten, liegen in der Lamina V.

Normalerweise herrscht im Organismus ein Gleichgewicht in der Aktivität zwischen den Aβ – Fasern und den C – Fasern, die Signalweiterleitung erfolgt normal. Es wird weiter postuliert, dass eine prolongierte, intensive periphere Stimulation zu einem Ungleichgewicht in der Stimulation zu Ungunsten der C – Fasern führt. Erklärt wird dies durch die selektive Adaptation der Rezeptoren der A – Fasern mit einem erniedrigten Schwellenpotential, dem gegenüber die Rezeptoren mit hohem Schwellenpotential der C – Fasern stehen. Dieses Ungleichgewicht zwischen Stimulation und Hemmung führt zu einer verstärkten Stimulation der Zellen in der SG und „schließt“ das Gate. Umgekehrt wird bei starker Aktivierung der C – Fasern das Gate

geöffnet, durch den Wegfall der Hemmung über die SG – Zellen und die Schmerzweiterleitung über die T – Zellen erfolgt. Eine Aktivierung der A β – Fasern kann somit zu einer Schmerzreduktion durch reduzierte Weiterleitung führen. Weiter wurde eine zentrale Kontrolle postuliert über ein hemmendes, deszendierendes System (Melzack and Wall 1965; Mendell 2014). Eine therapeutische Anwendung dieser Theorie wurde beispielsweise durch die TENS – Therapie etabliert. Durch die elektrische Stimulation der A β – Fasern durch kutane Reizstromelektroden konnte bei chronischen Schmerzpatienten eine bis zu 30 Minuten anhaltende Schmerzlinderung erreicht werden (Sluka and Walsh 2003).

Die Gate Control Theorie bildet die Basis für eine Vielzahl weiterer Arbeiten. Sie führte zu einer Reevaluation der Funktionsweise der verschiedenen Mechanismen der Schmerzwahrnehmung, auch auf Basis des einfachen Diagramms des „Gates“. Wall selbst schrieb in einem Paper, dass (Zitat): „Das letzte und wahrscheinlich Beste, was über das Paper von 1965 gesagt werden kann, ist das es weitere Diskussionen und Experimente provoziert hat“ (Iggo 2012; Mendell 2014). Trotz des groben Konstruktes, das die Basis der Gate Control Theorie bildet, wurde sie bis heute nicht vollständig von moderneren Darstellungen abgelöst. Vielmehr bildet sie die Basis einer Vielzahl von therapeutischen Anwendungen in der Schmerztherapie. Nicht zuletzt wurde die Entwicklung der Neuromodulation, durch das Paradigma der Parästhesieinduktion im schmerzenden Areal, maßgeblich durch die Gate Control Theorie beeinflusst (Vallejo, Bradley et al. 1976).

2.5 Das Dorsal – Root – Ganglion

In der Schmerztherapie ist das Hinterhorn Ganglion oder DRG seit langem ein bekanntes Behandlungsziel. Eine Arbeit aus dem Jahre 1949 beschreibt es schon als Target für gezielte anästhesiologische Infiltrationstechniken (Soresi 1949). Viele weitere interventionelle Maßnahmen wurden entwickelt, um spezifisch am DRG schmerzlindernde Effekte zu induzieren. Dazu gehören die Rhizotomie, die konventionelle Radiofrequenzablation oder die Läsionierung der Eintrittzone der Hinterwurzel am Hinterhorn (dorsal root entry zone – DREZ) (Esposito, Malayil et al. 2019). Ein neuer und effektiver Therapieansatz ist eine elektrische Stimulation des DRG. Die Signalweiterleitung von Schmerzen lässt sich dadurch modulieren und reversibel hemmen (Liem, Russo et al. 2013; Deer, Levy et al. 2017).

2.5.1 Die Anatomie des DRG

Das DRG stellt eine Hauptstruktur in der Signaltransduktion von Informationen an das zentrale Nervensystem dar. Neben Schmerzsignalen werden sensorische Informationen aus der gesamten Peripherie über das DRG verarbeitet und weitergeleitet (Hogan 2010). Es ist eine bilaterale, intradurale Struktur, die auf jedem Wirbelkörperriveau vorkommt und im jeweiligen Neuroforamen liegt. Das DRG ist, wenn überhaupt, nur von einem minimalen Liquorsaum umgeben (Brierley 1950) und besteht aus den Zellkörpern der primären sensorischen Neurone. Durch histologische Färbungen können sie kategorisiert und den jeweiligen Faserbahnen zugeordnet werden. In mikroskopischen Präparaten sind die „großen/hellen“ Neurone meist Neurone der A – Fasern, die „kleinen/dunklen“ Neurone entsprechen meist den C – Fasern. Etwa 15.000 Neurone befinden sich in einem DRG. Die Axone sind in der Peripherie in den Nerven- oder Nervenwurzeln zusammengefasst, die eine Mischung aller A – und C – Fasern enthalten (Devor 1999).

Im DRG selbst befinden sich etwa 8mal mehr Gliazellen als Neurone. Die sogenannte Satellitenglia umgibt jedes primäre sensorische Neuron und schirmt die einzelnen Zellkörper voneinander ab (Hanani 2005; Znaor, Lovrić et al. 2007).

Die Neurone im DRG sind pseudounipolar aufgebaut, das Axon teilt sich T – förmig in einen peripheren und zentralen Anteil. Der periphere Anteil entspricht dem sensorischen Axon und liefert die Afferenz. Der zentrale Anteil projiziert sich auf das Hinterhorn des Rückenmarkes und verzweigt sich hier auf die entsprechenden Laminae I – VI. Die Axone haben beispielsweise Kontakte zu den ipsi- oder kontralateralen WDR – Neuronen, den aufsteigenden Bahnen und den hemmenden Interneuronen (Leijnse and D'Herde 2016; Esposito, Malayil et al. 2019). Weitere Fasern aus dem DRG reichen direkt bis zu den Hinterhornganglien im Hirnstamm. Meist handelt es sich hier um die Axone der primär sensorischen A β – Fasern (Oakley and Prager 1976). Über die weißen Rami communicantes erhält das DRG ebenfalls direkte Afferenzen aus dem sympathischen Nervensystem und den einzelnen Bandscheiben (Suseki, Takahashi et al. 1998; Liem, Russo et al. 2013; Huygen, Liem et al. 2018). Die somatischen Afferenzen eines DRG entsprechen dem jeweiligen Dermatome. Über die Rami communicantes erhält aber jedes DRG Informationen aus anderen Körperregionen, die ein einzelnes Dermatome überschreiten. (Sundt, Gamper et al. 2015).

Die Lage des DRG ist auf zervikaler und thorakaler Ebene meist intraforaminal unter dem Pedikel. Auf der lumbalen Ebene kann das DRG zu etwa 5% auch extraforaminal liegen. Die

Wahrscheinlichkeit dazu nimmt mit absteigendem lumbalen Niveau zu. Das DRG der L5 – Wurzel kann zu 5% intraspinal oder extraforaminal liegen (Shen, Wang et al. 2006). Ab dem S1 – DRG ist die Lage meist intrakanalär (Hasegawa, Mikawa et al. 1976; Ebraheim and Lu 1998).

2.5.2 Die physiologische Funktion des DRG

Im DRG laufen Stimuli aus vielen peripheren sensorischen Neuronen zusammen, bevor sie an das Rückenmark und das ZNS weitergeleitet werden. Auch nachdem der primäre Reiz beendet ist, bleiben einige Neurone des DRG nach Erreichen des Schwellenwertes aktiv und senden weiter Aktionspotentiale. Die T – Gabelung des Axons dient als Tiefpass – Filter und reguliert die Anzahl der Aktionspotentiale, die das Hinterhorn erreichen (Sundt, Gamper et al. 2015). Die Filterfunktion resultiert aus mehreren Mechanismen. Einzelne Zellen des DRG erzeugen selbstständig Aktionspotentiale. An der T – Gabelung können diese Aktionspotentiale die eigentlichen Signale der Schmerzweiterleitung hemmen oder verstärken. Die Summe dieser Aktionspotentiale reguliert auf Rückenmarksebene entsprechend die Stärke der an das ZNS weitergeleiteten Information (Zhang, Donnelly et al. 1998; Wang, Gu et al. 2011). Als weitere Funktion dient das DRG als ist ein Speicher für Stimuli aus der Peripherie. Bei Erreichen einer kritischen Summe von Aktionspotentialen werden die Stimuli als einzelnes, summiertes und verarbeitetes Aktionspotential weiterleitet (Deer, Pope et al. 2019). Entsteht an einem Neuron im DRG ein Aktionspotential, führt dies zur Depolarisation von über 90% aller Neurone im DRG. Dies geschieht trotz der anatomischen Trennung der einzelnen DRG – Neurone durch die Satellitenglia. Dieser Prozess wird als Kreuzdepolarisation (engl.: cross depolarisation) beschrieben (Devor and Wall 1990).

2.5.3 Die Entstehung von neuropathischen Schmerzen

Bei der Entstehung und dem weiteren Bestehen von neuropathischer Schmerzen spielt das DRG eine entscheidende Rolle. Nach dem auslösenden Ereignis (Bsp.: einem Nervenschaden) finden ausgeprägte zelluläre Umbauprozesse statt, die die anatomische Struktur und die Funktion des DRG verändern (Krames 2014). Die stärkere Depolarisation der primären sensorischen Neurone führt zu einer Freisetzung von erregenden Aminosäuren, ATP, NO und diversen Neuropeptiden. Die umgebende Glia setzt daraufhin proinflammatorische Zytokine frei und zeigt einen niedrigeren Schwellenwert für die Aktionspotentialentstehung (Ueda

2006; Deer, Pope et al. 2019). Die Folge ist eine verlängerte proinflammatorische Reaktion, die die Dauer des primären Reizes überdauert. Ebenfalls führt eine periphere Nervenschädigung zur Proliferation von Gliazellen, die wiederum vermehrt proinflammatorische Substanzen freisetzen (Esposito, Malayil et al. 2019).

Als Folge der Umbauprozesse verändert sich die Anzahl der Ionenkanäle in den Zellmembranen und den Synapsen. Spannungsabhängige Calciumkanäle mit niedrigem Schwellenpotential sind signifikant reduziert, was zu einem Absinken des intrazellulären Calciums führt. Dies bedingt in Kombination mit dem verminderten Kaliumausstrom eine Übererregbarkeit der Zellen (Krames 2014). Weiterhin verändert sich die Frequenz, in der die DRG – Neurone oszillieren. Durch die gesteigerte Anzahl von Natriumkanälen kommt es zu einer gesteigerten Oszillationsfrequenz der Neurone und zu einer ektope Erregungsbildung, mit der Entstehung von Schmerzempfindung ohne auslösenden Reiz (Amir, Michaelis et al. 1999). Die ektope Erregungsbildung entsteht in der frühen Phase der Schmerzchronifizierung, vor allem in den A β – Fasern. Nach einem Nervenschaden bilden diese Fasern Rezeptoren für Glutamat, Substanz P und andere Transmitter aus, was eine Signalweiterleitung von primären Schmerzsignalen erlaubt (Esposito, Malayil et al. 2019). Durch die veränderten Ionenströme und Membranpotentiale ist die hemmende Funktion der T – Gabelung am DRG deutlich herabgesetzt. Eine ektope Erregungsbildung und eine weiter gesteigerte Übererregbarkeit sind die Folge (Hogan 2010).

2.6 Die DRG – Stimulation

Chronische Schmerzen führen zu vielen Veränderungen in der Signalverarbeitung und Weiterleitung der Schmerzempfindung. Vor allem die ausgeprägten Umbauprozesse im DRG machen es zu einem guten Kandidaten für eine gezielte Therapie. Koopmeiners et al. konnte 2013 in Tierversuchen nachweisen, dass die gezielte elektrische Stimulation des DRG den Calciumstrom in die DRG Neurone verringert. Die Folge ist eine deutliche Reduktion in der Aktionspotentialfrequenz und deren Weiterleitungsgeschwindigkeit (Koopmeiners, Mueller et al. 2013). Das Ziel der elektrischen Stimulation soll die Reduktion der Übererregbarkeit sein und am Ende die Reduktion pathologischer Schmerztransduktion bewirken (Krames 2015).

Der 2014 veröffentlichte Beschluss des Neuromodulation Konsensuskomitees (NACC) zeigte die Neuromodulation als sichere Behandlungsform bei neuropathischen Schmerzen. Vor allem beim CRPS war eine effektive Behandlung durch die Neuromodulation aber nur in etwa 50% der Fälle möglich. Viele der klinischen Symptome des CRPS, neben den eigentlichen Schmerzen, entstehen durch gestörte Mechanismen am DRG. Die einzigen lokalen therapeutischen Maßnahmen am DRG waren bis zu diesem Zeitpunkt nur destrukturierender Natur (Deer, Mekhail et al. 2014; Deer, Levy et al. 2017). Van Buyten et al. konnten in einer prospektiven Studie mit 8 CRPS – Patienten zeigen, dass die Schmerzreduktion einer reversiblen DRG – Stimulation der konventionellen SCS überlegen ist (71% DRG vs. 50% SCS) (Van Buyten, Smet et al. 2015). Um diese Ergebnisse zu bestätigen, wurde die ACCURATE Studie durchgeführt. Die randomisierte Multicenterstudie zeigte die deutlich höhere Effektivität der DRG – Stimulation gegenüber der SCS in der Therapie des CRPS. Als effektive Schmerzlinderung wurde eine Reduktion der Schmerzen um über 50% definiert. Im Follow Up nach 3 und 12 Monaten konnte gezeigt werden, dass diese Schmerzreduktion mit der DRG Stimulation bei 81.2% der Patienten erreicht werden konnte und mit der konventionellen SCS nur bei 55.7% der Patienten (Deer, Levy et al. 2017). Vor allem bei lokal begrenzten Krankheitsbildern konnte der überlegene schmerzlindernde Effekt der DRG – Stimulation gezeigt werden. Bereiche wie der Fuß oder die Leiste stellen ein gutes therapeutisches Ziel dar, da die zu stimulierenden Fasern mit der konventionellen SCS nur schwer zu erreichen sind. Oft ist auch eine hohe Amplitude für die Stimulation notwendig, was bei der SCS unerwünschte Nebenwirkungen bewirken kann (Liem and Mekhail 2016; Maino, Koetsier et

al. 2017; Esposito, Malayil et al. 2019). Darüber hinaus konnte die DRG – Stimulation eine schmerzlindernde Wirkung bei Krankheitsbildern zeigen, die durch eine SCS nur schlecht behandelbar sind. Der axiale Rückenschmerz (Huygen, Liem et al. 2018), Phantomschmerzen (Eldabe, Burger et al. 2015), die Post – Zoster – Neuralgie (Lynch, McJunkin et al. 2011; Esposito, Malayil et al. 2019) und die diabetische PNP (Eldabe, Espinet et al. 2018) stellen hier neue Therapieoptionen dar.

2.6.1 Wirkweise der Stimulation

Damit die DRG – Stimulation eine therapeutische Wirkung erzielen kann, ist die Induktion von Parästhesien im schmerzhaften Areal unumgänglich. Nur wenn das betroffene Dermatom mit dem erkrankten DRG direkt stimuliert wird, kann der schmerzlindernde Effekt eintreten. Vor Testung und Implantation muss die genaue Lokalisation des betroffenen Areals und des korrespondierenden DRG erfolgt sein (Hunter, Sayed et al. 2019).

Deer et al. hat folgende Effekte der DRG – Stimulation beschrieben, die die Schmerztransduktion positive beeinflussen (Deer, Pope et al. 2019):

- Reduktion der Übererregbarkeit und der ektopen Erregung durch Stabilisierung der peripheren Nozizeptor – Sensibilisierung
- Reduktion der Vasodilatation
- Aktivierung der WDR – Neurone und Freisetzung hemmender Transmitter im Hinterhorn
- Normalisierung der Natrium-, Kalium- und Calcium - Ionenströme mit Reduktion der Übererregbarkeit der einzelnen Neurone
- Aktivierung der deszendierenden Hemmung mit Deaktivierung der übererregbaren WDR – Neurone im Hinterhorn
- Reaktivierung der Filterfunktion der T – Gabelung am DRG mit Reduktion der erregenden Aktionspotentiale am Hinterhorn
- Normalisierung der Rezeptor – Upregulation

Die spezifische Stimulation des DRG scheint die Überaktivierung der glialen Zellen im DRG und dem Hinterhorn zu reduzieren. Dies führt zu einer Reduktion der lokalen Inflammation und

der begleitenden Übererregbarkeit (Esposito, Malayil et al. 2019). Weiterhin werden über die Aktivierung von A β Fasern Neurotransmitter im Hinterhorn freigesetzt, vor allem GABA. Weiterhin zeigt sich eine reduzierte kortikale Erregbarkeit und eine Aktivierung schmerzverarbeitender kortikaler und subkortikaler Areale (Rasche, Siebert et al. 2005; Schlaier, Eichhammer et al. 2007).

2.6.2 Ablauf der Implantation

Durch die Komplexität der vielen im DRG mündenden Afferenzen, darf man sich nicht nur auf die Dermatomzuordnung nach den Aussagen der betroffenen Patienten verlassen. So konnte beispielsweise beim Phantomschmerz nach Amputationen gezeigt werden, dass durch die stattfindende Deafferenzierung und zentrale Sensibilisierung die Dermatomzuordnung teilweise aufgehoben war (Devor and Wall 1981; Ossipov 2012). Diese sogenannte neuroplastische Maladaptation scheint auf mehrere neuropathische Schmerzzustände zuzutreffen. Es wird allgemein empfohlen, vor Implantation von DRG Testelektroden ein perkutanes Mapping mittels Wurzelblockaden (PRT) oder gepulster Radiofrequenzstimulation der vermuteten Nervenwurzeln durchzuführen (Hunter, Yang et al. 2017; Deer, Pope et al. 2019). Neben der genauen Diagnostik und Planung der Therapie ist die Selektion der richtigen Patienten ein maßgeblicher für den Erfolg der Behandlung. Das NACC der *Internationalen Neuromodulation Society (INS)* hat hierfür feste Kriterien erarbeitet. Sie sollen evidenzbasiert die Qualität und Sicherheit der neuromodulativen Therapie gewährleisten (Deer, Mekhail et al. 2014).

Allgemein werden Patienten eingeschlossen, die mehr als 6 Monate an therapierefraktären neuropathischen Schmerzen leiden. Es müssen mindestens zwei frustrane medikamentöse Therapieansätze erfolgt sein mit Medikamenten aus mindestens zwei verschiedenen Substanzklassen. Weiterhin soll eine stabile psychische Situation vorliegen. Eine Suchtanamnese darf nicht vorliegen, ebenso wenig wie eine nicht absetzbare Antikoagulation. Das Vorliegen systemischer Infekte oder schwerer Grunderkrankungen, die eine operative Prozedur erschweren, wird ebenfalls als Kontraindikation beschrieben, ebenso wie mangelnde Patientencompliance. Ebenfalls wird eine vorhergehende Evaluation der

Erkrankung und der erfolgten Therapien in einem multimodalen Setting empfohlen (Deer, Mekhail et al. 2014; Huygen, Kallewaard et al. 2020).

Aufgrund der speziellen Platzierung der Nadel und der DRG – Elektroden im Neuroforamen existieren spezifisch für die DRG Stimulation weitere Kontraindikationen und Verfahrenshinweise, verglichen mit der Implantation der klassischen SCS. Das NACC hat diese in seiner letzten Konsensarbeit von 2018 weiter spezifiziert (Deer, Pope et al. 2019):

- Durch die intraforaminale Lage der Elektroden muss zuvor per MRT/CT – Myelographie eine kritische Foramenstenose ausgeschlossen sein
- Ebenfalls darf keine signifikante Spinalkanalstenose auf dem Niveau der geplanten Elektrodenimplantation vorliegen
- Die Dura bei L5/S1 ist meist dünner als auf anderen spinalen Niveaus. Eine Liquorleckage ist hier häufiger und soll vermieden werden
- Neuromonitoring oder Implantation unter wachbedingungen kann die Sicherheit bei Elektrodenanlagen oberhalb des Conus medullaris erhöhen
- Eine relative Kontraindikation besteht nach operativen Eingriffen durch epidurale Vernarbungen im Bereich der geplanten Elektrodenplatzierung

Schmerzlokalisierung	Nervenwurzel mit dem besten Therapieeffekt	Beste Kombination von Nervenwurzeln
Fuß	S1	L5 & S1
Knie	L4	L3 & L4
Leiste	Th12	Th12/L1/L2
Lumbalregion	L2	Th12/L1/L2
Becken	S2	L1 & S2 (bilaterale Anlage bei beidseitigen Schmerzen)

Tabelle 1:
Empfehlungen für das jeweils beste Target für die Platzierung von DRG Elektroden bei diversen Krankheitsbildern modifiziert nach (Deer, Pope et al. 2019)

2.6.2.1 Die perkutane Implantation

Die Lagerung des Patienten ist einer der wichtigsten Schritte während der gesamten operativen Prozedur. Vor allem die Implantation lumbaler Elektroden setzt eine minimale Lordosierung der Wirbelsäule voraus. Die Platzierung von (aufblasbaren) Kissen abdominell kann die Lordosierung minimieren. Weiterhin ist zu beachten, sollten die Arme angelagert werden, dass die seitliche Röntgendurchleuchtung nicht im Strahlengang behindert wird. Vor dem sterilen Abwaschen sollte eine Röntgenübersicht erfolgen, um das operative Feld und die Punktionswinkel zu bestimmen. Zu beachten ist der Bereich kaudal der geplanten Punktionsstelle. Dieser sollte weiter nach kaudal abgedeckt werden als bei der konventionellen SCS. Wie bei der konventionellen SCS erfolgt die Implantation der DRG Elektroden meist perkutan. Punktiert wird mit einer speziellen 14G – Touhy – Nadel. Traditionell liegt bei (lumbalen) Zugängen die Punktionsstelle der Haut zwei Wirbelkörper unterhalb dem Ziel – DRG. Der Eintritt nach epidural erfolgt ein Niveau unterhalb dem Ziel – DRG. Nach erfolgreicher Platzierung der Nadel wird die Elektrode mit einem Führungs – Sheet platziert. Das Sheet steht in zwei Ausführungen zur Verfügung: mit einer kleineren (small curve) und einer größeren Krümmung (big curve). Weiterhin besitzt jedes Sheet einen Verriegelungsmechanismus, der die Elektrode im Sheet fixiert sowie einen Sideport zur Spülung des Sheets und ggf. epiduralen Injektion von Substanzen. Der Sideport zeigt in dieselbe Richtung wie die Krümmung des Sheets und hilft bei der Orientierung während der Elektrodenanlage. Bei der Platzierung der Sheets ist zu beachten, dass diese nicht knicken dürfen. Dies verhindert eine regelrechte Platzierung der Elektroden. Sollte das Sheet knicken, sollte es direkt ausgewechselt werden. Bei der Platzierung der Elektroden wird meist das Sheet mit dem „big curve“ benutzt. Bei kontralateralen Zugängen, bei denen die Öffnung der Nadel direkt dem Neuroforamen gegenüberliegt, wird eher das „small curve“ Sheet bevorzugt. Nach Eintritt in den Epiduralraum wird das Sheet über die Nadel bis zum Pedikel oberhalb des anvisierten Neuroforamens navigiert. Der Pedikel selbst dient als Leitstruktur im Spinalkanal für den Durchtritt des Sheets in das Neuroforamen. Nach Durchtritt durch das Neuroforamen wird die Verriegelung am Sheet geöffnet und die Elektrode dorsal auf der Nervenwurzel und dem DRG platziert.

Der jedem Punktionsset beiliegende Führungsdraht kann ebenfalls als Platzierungshilfe dienen. Sollte sich das anvisierte Neuroforamen als stark vernarbt darstellen, kann das Sheet mit dem eingelegten Führungsdraht als Dilatator dienen. Nach durchtrennen der Ligamente

im Neuroforamen mittels sanftem Druck, kann im Nachgang das Sheet mit der Elektrode eingeführt werden. Dies erleichtert die Platzierung der Elektrode und verringert das Risiko der Knickbildung des Sheets. Die Ligamente selbst dienen als Widerlager für die Elektrode und sollten soweit möglich erhalten bleiben, um das Risiko der Dislokation der Elektrode zu verringern. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass das Risiko für lokale Nervenreizung dadurch erhöht wird (Deer, Pope et al. 2019).

Nach erfolgreicher dorsaler, epiduraler Platzierung der Elektrode auf der Nervenwurzel sollen sich der zweite und dritte Kontakt der Elektrode unter dem Pedikel befinden. Das Sheet wird danach in Richtung der Nadel zurückgezogen und es werden zwei Loops, einer nach kranial, ein gegenläufiger nach kaudal epidural platziert, um die Migration oder Dislokation der Elektrode zu verhindern. Eine Testung der Stimulation sollte intraoperativ erfolgen, um das Risiko einer Fehllage und einer motorischen Stimulation zu verringern. Der Schwellenwert für eine motorische Stimulation sollte bei der intraoperativen Testung $>1\text{mA}$ liegen. Es wird empfohlen, die subkutane Tasche für die Elektrode noch bei einliegender Nadel zu präparieren, um eine Verletzung der Elektrode zu vermeiden. Nach Platzierung der Loops werden die Nadel und das Sheet entfernt. Vorher ist eine seitliche Durchleuchtung mandatorisch um die sichere dorsale, epidurale Lage auf dem DRG zu verifizieren. Es ist bei Entfernung der Nadel zu beachten, nicht akzidentell die Loops oder die Elektrode wieder zu dislozieren. (Deer, Pope et al. 2019).



Abbildung 3:

Das sogenannte „**Big – Curve – Sheet**“ der Firma Abbott zur Platzierung einer 4poligen DRG Elektrode

Die Spitze der eigentlichen Elektrode ragt minimal aus dem Sheet während der Implantation (Fa. Abbott)

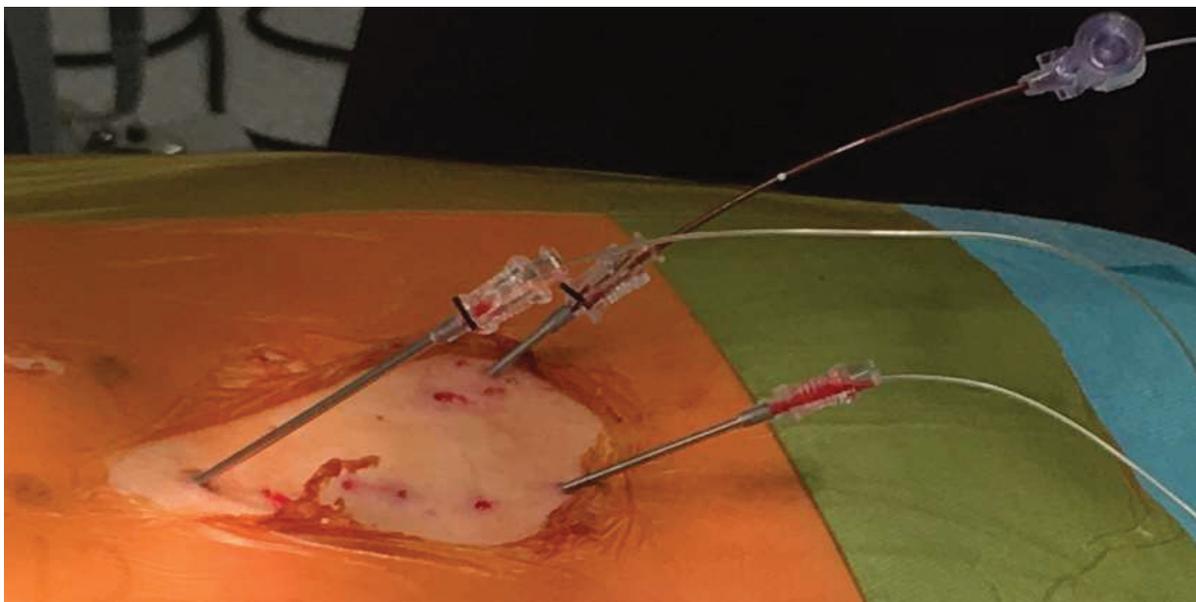


Abbildung 4:

Pro Elektrode wird unter Röntgenkontrolle eine Punktionskanüle platziert. Die Elektrode wird über das Sheet in das gewünschte Neuroforamen platziert. Der Sideport des Sheets dient der Orientierung – er zeigt immer in Richtung der Krümmung des Sheets

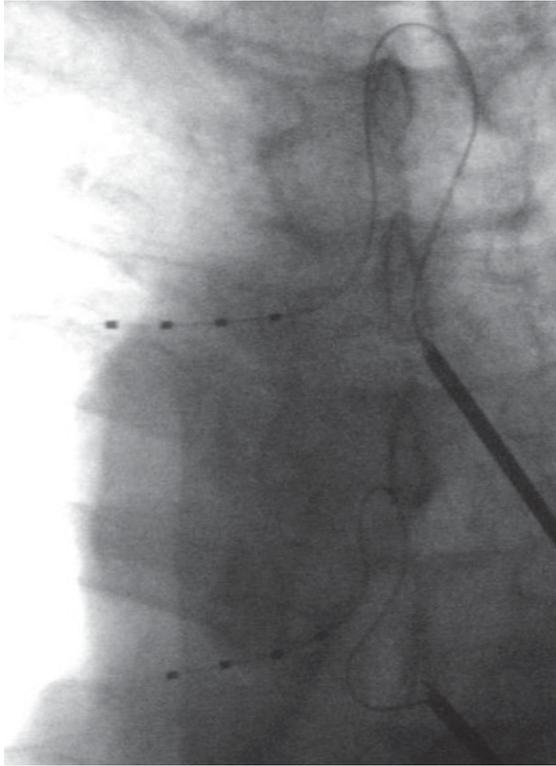


Abbildung 5:

Intraoperatives Röntgen nach erfolgreicher Platzierung von zwei DRG – Elektroden. Das Sheet wurde nach Vorlegen des Halte – Loop entfernt

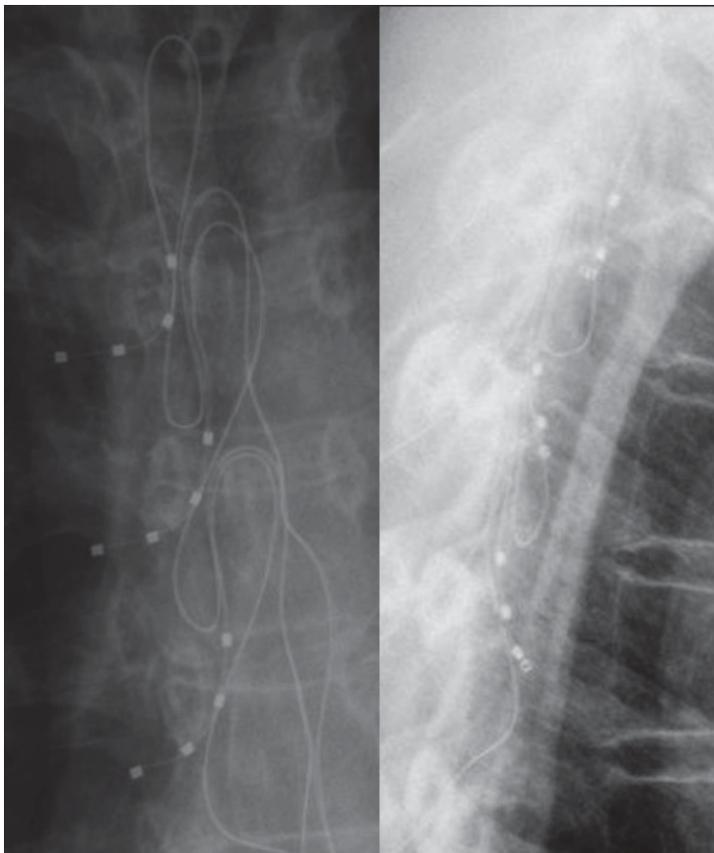


Abbildung 6:

Röntgendarstellung nach fertiger Elektrodenanlage im a.p. und seitlichen Röntgen. der Elektroden.

Jede DRG – Elektrode weist einen Loop gegen Dislokation auf.

Kontakt 2 und 3 liegt jeweils unterhalb des Pedikels.

2.6.2.2 Besonderheiten bei der Implantation

Der im Vorfeld geschilderte Ablauf der Implantation ist vor allem für die Niveaus von Th10 bis L5 gedacht. Durch die sich verändernden Winkel im Abgang der Nervenwurzeln von Zervikal nach Lumbal und die damit verbundene variierende Lage des DRG im Neuroforamen sind bei einigen Implantationshöhen besondere Herausforderungen gegeben.

Zervikal:

Wie bei allen DRG Anlagen ist die Lagerung einer der entscheidenden Faktoren für eine gute Platzierbarkeit der Elektroden. Die Arme sollten angelagert werden und der Kopf anteflektiert. Generell steht im zervikalen Spinalkanal weniger Raum für die Platzierung der Elektroden und der Loops zur Verfügung. Vor der Operation muss hier eine Abwägung getroffen werden, ob eine gefahrlose Platzierung möglich ist. Die Punktionsstelle der Haut ist näher am interlaminären Fenster (ein bis anderthalb Level unterhalb), als bei der lumbalen Punktion. Ebenso ist der Punktionswinkel deutlich steiler als lumbal. Die dorsalen Ligamentstrukturen sind meist dünner, was eine vorsichtige Punktionstechnik voraussetzt, um durale Verletzungen zu vermeiden. Die Punktionstiefe sollte im lateralen Röntgen kontrolliert werden. Die Platzierung des Sheets und der Elektrode im Foramen ist meist einfacher, da die Ligamente deutlich weicher als lumbal sind. Eine ventrale Lage ist deutlich unwahrscheinlicher als lumbal, ein laterales Röntgen ist aber unumgänglich. Die Loops zur Elektrodenfixierung werden entsprechend dem lumbalen Vorgehen platziert. In Anbetracht der meist glutealen IPG Platzierung sollten lange Elektroden (90cm) oder ein Platz für die subkutane Platzierung der Verlängerungselektroden gewählt werden (Deer, Pope et al. 2019).

Thorakal:

Mit zunehmender Höhe der geplanten Elektrodenanlage oberhalb von Th10 werden die Punktionswinkel entsprechend der thorakalen Dornfortsätze steiler. Der Punktionsort der Haut ist näher am interlaminären Fenster gelegen. Auch ist der reduzierte intraspinale Raum, im Vergleich zum lumbalen Niveau zu beachten. Wie am lumbalen Niveau sollen die mittleren Elektrodenkontakte unterhalb des Pedikels zum Liegen kommen. Bei einer höheren Anlage der Elektroden sollten lange Elektroden (90cm) bevorzugt werden. Eine ventrale Lage ist deutlich unwahrscheinlicher als lumbal, ein laterales Röntgen ist aber unumgänglich. Die Loops zur Elektrodenfixierung werden entsprechend dem lumbalen Vorgehen platziert.

Sakral:

Zunächst ist bei der sakralen DRG Implantation eine sichere Identifizierung der Neuroforamina im a.p. Röntgen notwendig. Hierfür ist oft eine größere Kippung des Röntgengerätes nach kranial notwendig. Die Anlage bei S1 kann auf zwei Wegen erfolgen. Zum einen kann eine Elektrode über eine kontralaterale Punktion im interlaminären Fenster bei L5/S1 platziert werden. Die Öffnung der Nadel zeigt in Richtung des Foramens und das Sheet wird entsprechend eingelegt. Die Elektrode wird dann im Verlauf der S1 Wurzel platziert und die Loops zur Elektrodenfixierung werden entsprechend dem lumbalen Vorgehen gesetzt.

Die andere Möglichkeit ist eine direkte Punktion des S1 Foramens. Diese Möglichkeit wird auch bei den tieferen sakralen Wurzeln angewendet. Es wird dazu senkrecht durch die Haut in Richtung des Foramens punktiert. Die Nadel wird dazu direkt mit der Spitze in das Neuroforamens platziert und die Öffnung zeigt nach kaudal. Das „big curve“ Stylet wird dann in lateraler Durchleuchtung platziert, bis der erste Elektrodenkontakt die ventrale Knochenkante des Os sacrum überragt. Die Elektrode wird vorgeschoben mit gleichzeitiger Retraktion des Stylet, sodass die Kontakte der Elektrode in der lateralen Durchleuchtung auf Knochenniveau verbleiben. Danach Rotation der Nadel und des Stylet nach Kranial und Platzieren der Entlastungs – Loops in der lateralen Durchleuchtung. Zu beachten ist die besondere Lage des S1 – DRG. Zu 45% liegt es im kaudalen Spinalkanal und nur zu 55% im Neuroforamen. Eine zu tiefe Platzierung der Elektrode kann so zu einer S1 Wurzelstimulation und nicht zu einer DRG Stimulation führen (Deer, Pope et al. 2019).

2.6.2.3 Ankern der Elektroden und Tunneln in die Generatortasche

Vor Entfernung der Führungsnadel sollte ein kleiner Hautschnitt erfolgen und die Präparation einer subkutanen Elektrodentasche. Die einliegende Führungsnadel verhindert eine akzidentelle Verletzung der Elektrode. Eine eindeutige Empfehlung zur Verankerung der DRG – Elektroden existiert nicht. Anders als bei der konventionellen SCS wird empfohlen, wenn überhaupt, die DRG – Elektroden subkutan oder an der Faszie mit einer lockeren Naht zu fixieren. Auch der Konsensusbeschluss zur Verankerung in der aktuellen Veröffentlichung der NACC wird nur als gering evident gewertet (Deer, Pope et al. 2019). Üblicherweise wird nur subkutan ein weiterer Loop platziert ohne direkte Verankerung der Elektrode. Wird eine Testphase geplant, empfiehlt es sich, die Lage der geplanten IPG Tasche präoperativ zu definieren und eine provisorische Tasche zu präparieren. Die Elektroden werden in die Tasche

getunnelt und mit den Elektrodenextensionen konnektiert, diese wird dann subcutan getunnelt und ausgeleitet. Für das subkutane Tunneln der Elektroden gelten die allgemeinen Richtlinien wie bei der konventionellen SCS (nicht zu tief oder oberflächlich tunneln). Bei Anlage von mehreren Elektroden ist es empfehlenswert, diese zuvor über einen Zugang zu bündeln und gemeinsam zu tunneln um das Gewebetrauma zu reduzieren. Bei zervikalen oder hochthorakalen Elektroden ist oft ein Entlastungsschnitt notwendig, wenn die gesamte Strecke nicht mit einem Tunnelingtool überbrückt werden kann.

2.6.2.4 Die offene Implantation

Die Implantation der DRG – Elektroden wird fast ausschließlich perkutan durchgeführt. Durch die geringe Dicke der DRG – Elektroden werden sie häufiger durch mechanischen Stress oder durch anatomische Strukturen geschädigt. Sollte am Implantationsort Narbengewebe vorliegen oder anderen anatomischen Hindernissen bestehen, lassen sie sich ebenfalls deutlich schlechter platzieren, verglichen mit den konventionellen SCS – Elektroden. Vorhergehende chirurgische Eingriffe an der vorgesehenen Implantationsstelle gelten allgemein als Kontraindikation für die Implantation von DRG – Elektroden. Eine perkutane Implantation ist jedoch auch in diesen Fällen möglich. Gelingt die perkutane Implantation nicht, besteht bei ausgesuchten Indikationen die Möglichkeit einer offenen, chirurgischen Implantation. Als größte Herausforderung besteht hier sicherlich die dauerhafte Fixierung der Elektroden. Der operative Zugang gestaltet sich analog zu einer normalen mikrochirurgischen Operation. Zunächst erfolgt Darstellung und ggf. Dekompression des Neuroforamens und Resektion der epiduralen Narben. So lassen sich später die epiduralen Loops anlegen. Die Elektrode wird unter Sicht mit einer Pinzette ins das Foramen gelegt. Das Sheet ist für eine Platzierung zu weich und knickt schnell. Nach üblicher Lagekontrolle im Röntgen und einer motorischen Testsimulation werden epidurale Loops entsprechend dem perkutanen Zugang angelegt. Die Elektrode wird mittels Fibrinkleber im Foramen fixiert, eine weitere Verankerung findet nicht statt. Die nachfolgenden Schritte mit Untertunnelung und Konnektion an den IPG erfolgen analog zur perkutanen Implantation (Piedade, Cornelius et al. 2019).

2.6.3 Die Testphase

Eine Testphase vor der definitiven Implantation wird allgemein empfohlen. Im Vergleich zur konventionellen SCS ist das Ansprechen auf die Stimulation meist schneller, bei den meisten Indikationen liegt die Zeitspanne für die Testphase dennoch bei mehreren Tagen. Eine All in One Implantation oder ein Table Trial, um die Lage der Elektroden im OP zu verifizieren ist möglich, wird aber nicht empfohlen. Nach NACC wird eine Testphase mit externalisierten Elektroden als allgemeine Konsens empfohlen (Deer, Pope et al. 2019). Die von den meisten Anwendern genutzte Option für den Test ist die permanente Implantation der Elektroden mit Ausleitung von an die Elektroden angeschlossenen Extensionen. Ein perkutaner Test mit direkter Ausleitung der Elektroden ist ebenfalls möglich. Durch die komplexe Anlage ist das Risiko für eine Fehllage bei Permanentimplantation oder eine sekundäre Verletzung der neuronalen Strukturen höher. Für die Testphase wird ein externer IPG an die Extensionen angeschlossen und entsprechend programmiert. Ein Teil der Testphase sollte im häuslichen Umfeld erfolgen, um den Therapieeffekt unter Alltagsbedingungen zu bestimmen.

Der jeweilige Implantateur, der die Indikation für die DRG – Stimulation stellt, muss am Ende über die Notwendigkeit einer Testphase entscheiden.

2.6.4 Die Platzierung des Impulsgenerators

Analog zur konventionellen SCS erfolgt die Implantation des Impulsgenerators. Die Lokalisation ist meist an der dorsalen, lateralen Flanke. Die Lokalisationshöhe kann von gluteal bis unterhalb des Rippenbogens reichen. Eine ventrale Platzierung wird nicht empfohlen. Zu beachten ist, dass direkt unterhalb des IPG keine ossären Strukturen wie der Beckenkamm liegen sollten. Patienten sollten vorher zur ungefähren Lage der Gürtellinie befragt werden und die IPG Position sollte präoperativ bei aufrecht stehendem Patienten festgelegt werden. Für die gluteale Positionierung ist zu beachten, dass die Position des IPG nicht direkt über dem Triggerpunkt des M. piriformis liegen sollte. Dies kann im Verlauf zur mechanischen Reizung des N. ischiadicus durch lokalen Druck führen. Die Tasche sollte etwa 1,5-2cm tief im Subkutangewebe liegen und die Größe des IPG nicht überschreiten. Eine intraoperative gute Hämostase ist mandatorisch. Nach Konnektion der Elektroden und Impedanzmessung sollte der IPG in der Tasche mit nicht resorbierbarem Nahtmaterial fixiert werden.

2.6.5 Die Programmierung der Elektroden

Durch die geringe Größe des DRG, den schmalen Liquorsaum und die enge räumliche Beziehung der Elektrode zum Nerv ist eine deutlich geringere Amplitude und Energiemenge notwendig, verglichen mit dem konventionellen SCS. Bis heute wird die Stimulationsfrequenz auf 20Hz festgelegt, entsprechend der Ergebnisse der ACCURATE Studie. Dies entsprach dem im Mittel genutzten Frequenzwert. Die mittlere Pulsweite beträgt zu Programmierbeginn 300µs. Durch die niedrige Pulsweite lässt sich das schmale therapeutische Fenster am besten ausnutzen (Deer, Levy et al. 2017). Die gemessenen Impedanzen sollten unter 3000 Ω liegen. Die für die Stimulation genutzte Amplitude liegt meist zwischen 570 und 690 µA (Deer, Levy et al. 2017). Die Amplitude kann durch anatomische Gegebenheiten oder eine nicht optimale Elektrodenlage erhöht sein. Stimulationen über einem Millivolt werden aber meist nicht vom DRG toleriert und sprechen für eine schlechte Elektrodenlage (Deer, Pope et al. 2019).

Für die Standardprogrammierung wird eine einfache oder erweiterte bipolare Stimulation verwendet. Die Kathode (Minuspol) sollte dabei dem Elektrodenkontakt entsprechen, der am ehesten mittig unter dem Pedikel liegt (6 Uhr Position). Bei einer motorischen Stimulation sollte, wenn die Stimulation nicht angepasst werden kann, die Elektrode operativ repositioniert werden. Zur Bestimmung der effektiven Stimulationsstärke wird zunächst die Amplitudenstärke bestimmt, bei der Parästhesien im schmerzenden Areal hervorgerufen werden. Dieser Wert wird dann um 40% reduziert. Die unterschwellige Stimulation zeigte in der ACCURATE Studie gleichwertige bis bessere Therapieergebnisse. Dennoch berichten manche Patienten von einer deutlich besseren Schmerzlinderung unter überschwelliger Stimulation mit fühlbaren Parästhesien. Im Verlauf der Therapie zeigen die Patienten meist nur geringe Veränderungen in der gefühlten Stimulationsamplitude, bedingt durch die geringe Beweglichkeit der DRG – Elektrode und durch den schmalen Liquorsaum. Eine wiederholte Anpassung ist deutlich weniger notwendig als bei überschwelliger Stimulation unter konventioneller SCS (Deer, Levy et al. 2017; Deer, Pope et al. 2019).

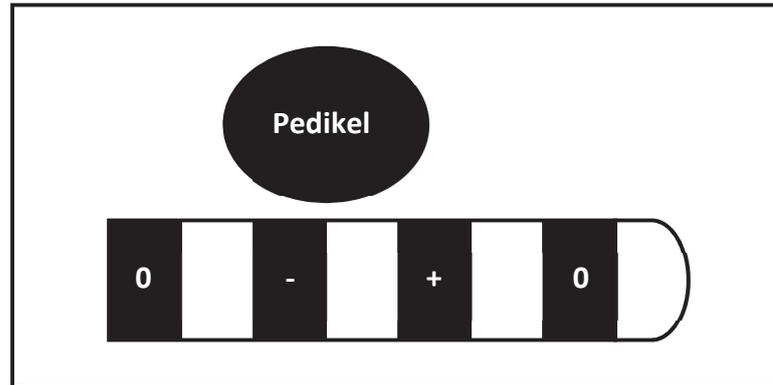


Abbildung 7:
 Kontaktbelegung einer DRG – Elektrode bei der primären Programmierung
 modifiziert nach (Deer et al. 2017)

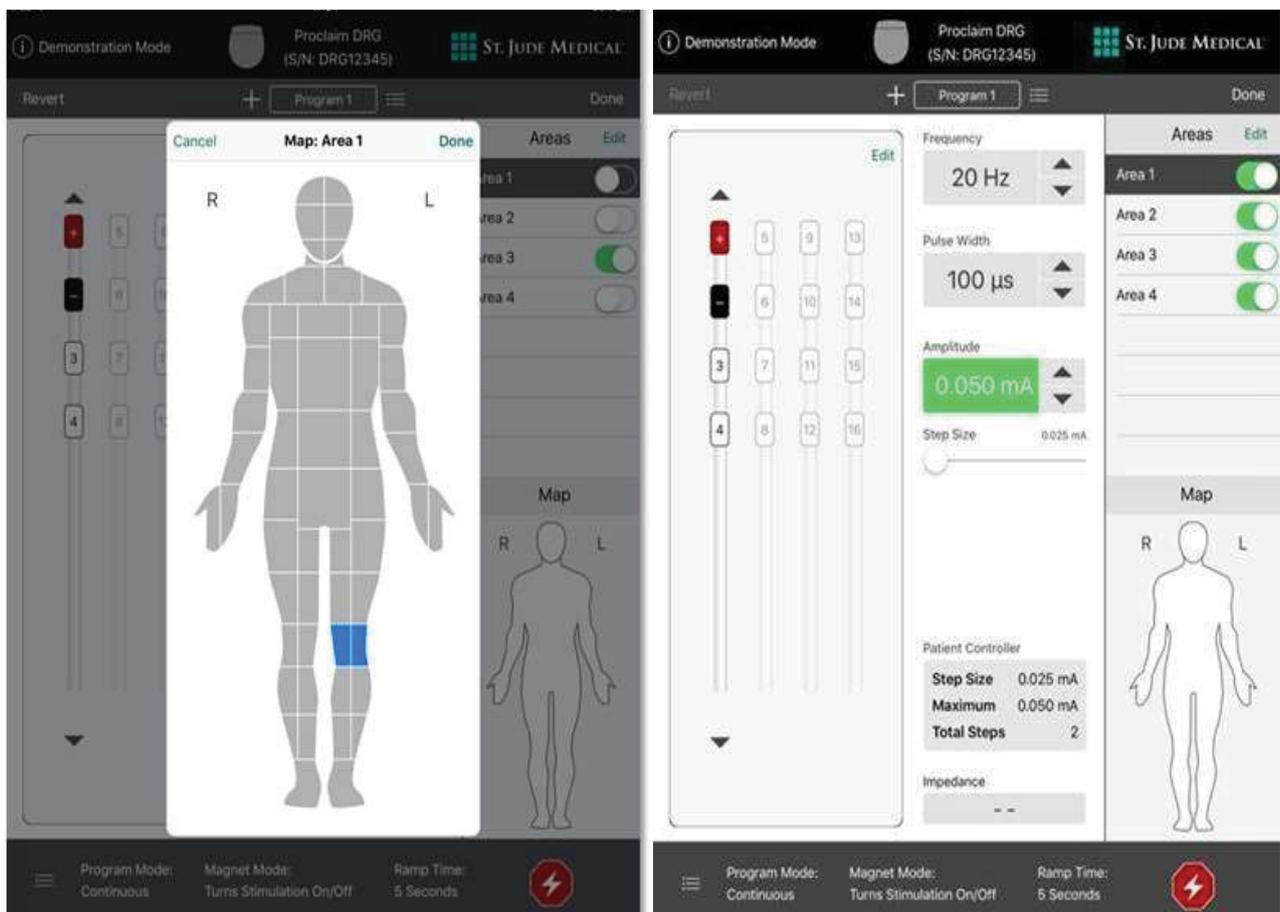


Abbildung 8:
 Programmierplattform der Firma Abbott.

Links: Markierung des behandelten Areals (hier das linke Knie)

Rechts: Kontaktbelegung der einzelnen Elektroden mit Stimulationsfrequenz, Pulsweite und Stimulationsamplitude und Polarität

2.7 Regionale Schmerzsyndrome

Anders als bei der SCS Therapie lassen sich bei der Therapie mittels DRG – Stimulation hoch selektive einzelne Schmerzareale oder Nervenwurzeln behandeln. Vor allem bei regional begrenzten neuropathischen Schmerzsyndromen zeigt sich ein Vorteil gegenüber der konventionellen SCS. Fokale Areale oder einzelne Dermatome können so direkt in der Schmerzweiterleitung moduliert und gehemmt werden.

2.7.1 DRG vs. SCS zur neuromodulativen Behandlung

Trotz der technischen Fortschritte und der zunehmend verbreiteten Anwendung der SCS, stand lange Zeit nur eine einzige Stimulationsform zur Verfügung. Bei der sogenannten *tonischen Stimulation* wird mit Frequenzen zwischen 30 und 120 Hz gearbeitet. Für den therapeutischen Erfolg ist eine Überlappung des schmerzhaften Areals mit Kribbelparästhesien notwendig, die durch die Behandlung induziert werden (Verrills, Sinclair et al. 2016). Einige Patienten empfinden die induzierten Kribbelparästhesien jedoch als unangenehm. Veränderungen der Frequenz, der Amplitude oder der Pulsweite können diese unangenehme Wahrnehmung verringern, aber nicht vermeiden. Wird unterhalb der Wahrnehmungsschwelle stimuliert, führt dies meist zu einem Verlust des Therapieeffektes. Die therapeutische Anwendbarkeit der tonischen Stimulation ist begrenzt, da mit ihr nicht alle neuropathischen Schmerzen behandelt werden können (Tang, Martinez et al. 2014).

Forschungsarbeiten von de Ridder et al. konnten zeigen, dass eine SCS mit sogenannten „*Bursts*“ neuropathische Schmerzen meist besser als die tonische Stimulation reduziert und gleichzeitig keine Parästhesien induziert (De Ridder, Vanneste et al. 2010). Die *BurstDR – Stimulation* ähnelt dabei in ihrer Frequenz und dem Signalaufbau hirneigenen Prozessen. Die *Bursts* werden mit einer Frequenz von 40Hz abgegeben und besitzen 5 Spikes bzw. Frequenzspitzen mit 500 Hz pro Burst. Weiterhin wurde die Amplitude reduziert, um eine Stimulation unterhalb der Auslöseschwelle von Parästhesien zu gewährleisten (De Ridder, Vanneste et al. 2010). Durch den Wegfall der Kribbelparästhesien konnte eine höhere Patientenzufriedenheit erreicht werden. Weiterhin zeigt sie sich bei Krankheitsbildern wirksam, die vorher durch eine tonische Stimulation nicht oder nur unzureichend behandelt werden konnten.

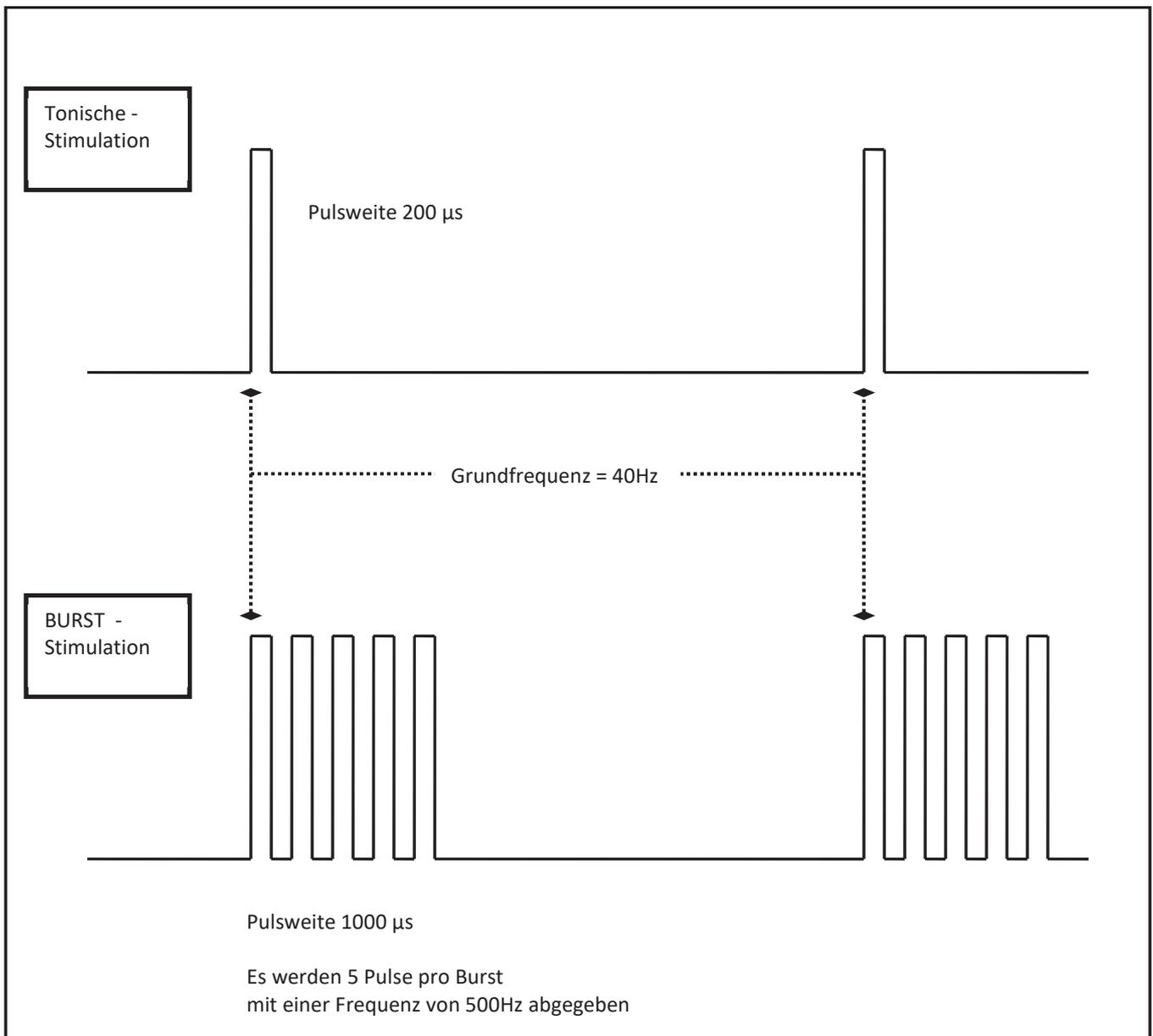


Abbildung 9:

Vergleich von Tonischer und BURST Stimulation modifiziert nach (de Ridder et al. 2010)

Ein anderer Ansatz für eine parästhesiefreie Stimulation bedient sich höherer Stimulationsfrequenzen beginnend bei 1000Hz bis zu 10.000Hz (HF10). Durch die höheren Frequenzen werden ebenfalls keine Parästhesien ausgelöst. Auch in diesen Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten die parästhesiefreie Stimulation gegenüber der tonischen bevorzugen. Vor allem bei axialen Rückenschmerzen oder kombinierten

Rücken/Beinschmerzen zeigt sie eine bessere Schmerzlinderung, verglichen mit der tonischen Stimulation (Van Buyten, Al-Kaisy et al. 2013).

Bei der Behandlung des CRPS konnte durch die ACCURATE Studie gezeigt werden, dass die DRG – Stimulation der Behandlung mit der konventionellen SCS überlegen ist. Unter DRG – Stimulation erlangten 81.2% der Patienten $\geq 50\%$ Schmerzlinderung, verglichen mit den 55.7% unter konventioneller SCS (Deer, Levy et al. 2017). In weiteren Studien konnte nachgewiesen werden, dass die DRG – Stimulation eine effektive Therapie für lokale neuropathische Schmerzsyndrome darstellt. Große randomisierte Studien wie die ACCURATE Studie für das CRPS, liegen bei den anderen Indikationen leider noch nicht vor (Zuidema, Breel et al.). Auch der Konsensusbeschluss des NACC empfiehlt die DRG – Stimulation bei fokalen Krankheitsbildern. Sollte das Schmerzareal bilateral vorliegen oder mehrere Dermatome betreffen, ist eine SCS vorzuziehen. Generell ist hervorzuheben, dass bei der Anlage einer DRG – Stimulation meist mehr Elektroden notwendig sind. Der Bedarf steigt mit der Anzahl der betroffenen Dermatome. Bei vorangegangenen Operationen mit lokalen Vernarbungen, grade im Zielgebiet der Implantation, ist eine SCS vorzuziehen. Vor allem bei postoperativen Krankheitsbildern wie dem Postlaminektomiesyndrom lässt sich mit der SCS meist ein deutlich besseres Therapieergebnis erzielen.

Als ein allgemeiner Vorteil der DRG – Stimulation wird der deutlich niedrigere Stromverbrauch hervorgehoben, durch die nähere räumliche Lage der Elektrode am Nerv.

Als eine der Grundvoraussetzungen für einen Therapieerfolg in der Neuromodulation und für einen schmerzlindernden Effekt wurde die Abdeckung des schmerzhaften Areals mit Kribbelparästhesien während der (Test-)Stimulation festgelegt. Vor allem für die DRG – Stimulation ist dies unumgänglich (Barolat, Massaro et al. 1993).

2.7.2 Das „Complex Regional Pain Syndrome“ (CRPS)

Das komplexe regionale Schmerzsyndrom oder CRPS wurde früher als Reflexdystrophie oder Morbus Sudek bezeichnet. Es handelt sich um eine neurologische Störung, die meist nach einem Bagateltrauma oder einer (lokalen) chirurgischen Intervention entsteht. Charakterisierend sind stärkste Schmerzen, Funktionsverlust der betroffenen Bereiche bis hin

zur Plegie, Schwellungszustände, Durchblutungsstörungen und Störungen der Schweißsekretion (Albazaz, Wong et al. 2008). Seit den 90er Jahren existierten mehrere Arbeiten, die das CRPS klassifizieren und die Diagnosestellung erleichtern sollten. Harden et al. hat diese einzelnen Scores überarbeitet und die sogenannten „Budapestkriterien“ definiert, um einen einheitlichen Standard zu entwickeln, nach dem ein CRPS diagnostiziert werden kann (Harden, Bruehl et al. 2010).

Folgende Punkte müssen erfüllt sein:

1. Chronische Schmerzen, die unverhältnismäßig zum auslösenden Ereignis sind
2. Eines der folgenden Symptome in **drei der vier** Kategorien:
 - a. Sensorisch: Hyperästhesie/Allodynie
 - b. Vasomotorisch: Asymmetrie in Hautfarbe/Temperatur
 - c. Hautturgor: Schwellungen/Ödeme und/oder Asymmetrie in der Schweißsekretion
 - d. Motorik: motorische Dysfunktion/Tremor und/oder trophische Störungen (Haarausfall; Hautveränderungen; Nagelveränderungen)
3. **Zwei oder mehr** Symptome aus den folgenden Kategorien zum Zeitpunkt der Untersuchung:
 - a. Sensorisch: Hyperalgesie (im PinPrick Test) und/oder Allodynie
 - b. Vasomotorisch: Asymmetrie in Hautfarbe/Temperatur
 - c. Hautturgor: Schwellungen/Ödeme und/oder Asymmetrie in der Schweißsekretion
 - d. Motorik: motorische Dysfunktion/Tremor und/oder trophische Störungen (Haarausfall; Hautveränderungen; Nagelveränderungen)
4. Keine andere Diagnose beschreibt die Symptome besser

Ein Hauptbestandteil der Therapie des CRPS ist eine adäquate Analgesie. Die medikamentöse Therapie zeigt sich effektiver, wenn sie auf den peripheren/nozizeptiven Bereich fokussiert wird. Zu den zentralen Mechanismen gibt es leider nur eine sporadische Evidenz. Die

analgetische Therapie muss so früh wie möglich erfolgen, um einen dauerhaften Funktionsverlust der betroffenen Extremität und den damit verbundenen immensen psychologischen Stress zu vermeiden. Eine nicht ausreichende Analgesie unterstützt die Chronifizierung deutlich (Iolascon and Moretti 2019). Allgemein sollte die Behandlung des CRPS nach dem „best medical treatment“ erfolgen. Neben der medikamentösen Therapie sind Physiotherapie, Ergotherapie, Spiegeltherapie und psychologischen Therapieverfahren feste Bestandteile des Behandlungskonzeptes. Weiterhin können invasive Maßnahmen wie Sympathikusblockaden durchgeführt werden (Stanton-Hicks 2006). Die Neuromodulation wird zunehmend als Bestandteil des Therapieregimes etabliert. So verglich Kemler et al. im Jahr 2000 in einer RCT zwei Gruppen von CRPS Patienten. Patienten wurden in der einen Gruppe mit einem 6-monatigen standardisierten physiotherapeutischen Behandlungskonzept versorgt und einer dazugehörigen Analgesie. In der anderen Gruppe wurden die Patienten zusätzlich mit einer SCS versorgt. Es zeigte sich in der Gruppe mit der SCS zusätzlich zur Physiotherapie eine signifikant bessere Schmerzreduktion. Im Langzeitverlauf konnte leider kein signifikanter Unterschied beider Therapien mehr nachgewiesen werden. Jedoch muss berücksichtigt werden, dass in der SCS – Gruppe auch die Patienten mit erfolgloser Teststimulation eingeschlossen wurden, was das Gesamtergebnis statistisch deutlich verfälscht (Kemler, Barendse et al. 2000). Weitere Arbeiten, nicht zuletzt die ACCURATE Studie, konnten zeigen, dass die Neuromodulation und vor allem die DRG – Stimulation einen deutlichen und langanhaltenden Therapieeffekt mit signifikanter Schmerzreduktion aufweisen (Deer, Levy et al. 2017; Deer, Pope et al. 2019; Hunter, Sayed et al. 2019). Eine kombinierte Therapie mit allen Behandlungsmöglichkeiten zu einem frühestens möglichen Zeitpunkt sollte als Goldstandard etabliert werden.

2.7.3 Postoperative Radikulopathien & Post – Herniotomieschmerz

Etwa 40% der in die ACCURATE Studie eingeschlossenen Patienten wiesen Schmerzen nach chirurgischen Interventionen mit einem begleitenden Nervenstrauma auf. Vor allem Patienten mit postoperativen Schmerzen in der Leiste und dem Knie waren vertreten. Diese zeigten überwiegend eine sehr gute Schmerzreduktion mit einer hohen Ansprechrate unter DRG – Stimulation. (Deer, Pope et al. 2019). Weitere Arbeiten zeigen den Erfolg der DRG – Stimulation bei postoperativen Radikulopathien mit entsprechenden Schmerzsyndromen, wie

dem Thorakotomie -, Mastektomie - oder Postherniotomieschmerz. Frühere Arbeiten haben die Radiofrequenzablation des DRG bei diesen Erkrankungen schon als temporär effektive Behandlungsmethode gezeigt (Bayman and Brennan 2014). Weitere Arbeiten konnte die effektive und reversible Behandlung mittels DRG – Stimulation bei segmentalem postoperativem neuropathischem Schmerz weiter unterstreichen (Schu, Gulve et al. 2015).

2.7.4 Chronische neuropathische postoperative Knieschmerzen

Chronische Schmerzen in den Knien können durch eine Vielzahl von Ursachen hervorgerufen werden. Vornehmlich sind degenerative Prozesse der Grund für die Entstehung eines chronischen Schmerzsyndroms. Im Fokus der Therapie mit neuromodulativen Verfahren stehen postoperative Knieschmerzen nach Versorgung mit Endoprothesen. Postoperativ kann sich ein CRPS im Knie entwickeln durch Schädigung des Ramus infrapetallris des Nervus femoralis bei der Prothesenimplantation (Rommel, Finger et al. 2009). Mehrere Arbeiten konnten die Wirksamkeit neuromodulativer Therapieverfahren zur Behandlung dieser Schmerzen zeigen. Vor allem zeigte sich die DRG – Stimulation der konventionellen SCS in ihrem schmerzlindernden Effekt überlegen (van Bussel, Stronks et al. 2018). Stimuliert wurden die L3 und L4 Wurzel. Wichtig für den therapeutischen Erfolg ist das Vorliegen eines primär neuropathischen Schmerzes. Dieser kann mit geeigneten Tools, wie dem painDetect – Fragebogen valide bestimmt werden. Eine multidisziplinäre Begutachtung dieser Patienten wird ebenfalls empfohlen (Kretzschmar 2019). Eine primäre mechanische Problematik bei Prothesenfehlage muss ebenfalls vor der Versorgung ausgeschlossen werden.

2.7.5 Der axiale Rückenschmerz

Chronische Rückenschmerzen sind in der Schmerztherapie eine der häufigsten Krankheitsentitäten. Die Ursachen für die Beschwerden zeigen sich genauso vielfältig, wie die möglichen Behandlungspfade. Für den postchirurgischen Rückenschmerz, das Postlaminektomiesyndrom, zeigt sich die konventionelle SCS als sehr effektive Therapiemaßnahme und der konventionellen Therapie überlegen. Chronische Rückenschmerzen ohne vorhergegangene Operation sprechen jedoch deutlich schlechter auf die Behandlung mittels SCS an (Huygen, Liem et al. 2018). Die DRG – Stimulation zeigt sich bei

der Behandlung von diesem Krankheitsbild der SCS überlegen. Man geht davon aus, dass der Vorteil in der Rekrutierung von segmentalen und non – segmentalen Signalwegen liegt, die über eine SCS nicht sicher erreicht werden können. Vor allem diskogene Schmerzen zeigen ein sehr gutes Ansprechen. Auch nach einem Jahr konnten eine stabile Schmerzreduktionen bei den Therapierespondern von 50% erreicht werden (Huygen, Liem et al. 2018). In den meisten Arbeiten wurde eine beidseitige Stimulation der L2 Wurzel angewendet. Neuere Arbeiten, vor allem von Chapman et al., zeigen eine deutlich komplexere Verschaltung der einzelnen Nerven und DRG's untereinander in der Signaltransduktion chronischer Rückenschmerzen. In den neusten Arbeiten wird daher eine beidseitige Stimulation der Th12 Wurzel empfohlen (Chapman, Groenen et al. 2020).

2.7.6 Phantomschmerz & Amputationsschmerz

Der genaue Mechanismus der Entstehung von Phantomschmerzen ist noch nicht geklärt. Eine Erklärung für die Ursache der Schmerzen ist der fehlende sensorische Input und die daraus resultierende reduzierte kortikale Plastizität. Eine andere Erklärung ist der überschießende Input durch die übererregten Neurone der primären afferenten Neurone der amputierten Extremität (Vaso, Adahan et al. 2014). Vor allem der zweite Erklärungsansatz lässt die DRG – Stimulation als eine sinnvolle Therapieoption erscheinen, da die primären afferenten Neurone im DRG lokalisiert sind. Die oft bei Amputationen vorkommende diffuse Wahrnehmungsstörung von Reizen setzt eine präinterventionelle Testblockade der einzelnen Spinalnerven voraus. Eine sichere Zuordnung anhand der anamnestisch betroffenen Dermatome ist keine sichere Methode, um die betroffenen Nerven zu detektieren. Hunter et al. hat eine sensorische Testung mittels Radiofrequenz beschrieben, um das jeweils betroffene DRG zu bestimmen (Hunter, Yang et al. 2017). Leider existieren zum jetzigen Zeitpunkt nur wenige Studien zur Behandlung von Phantomschmerzen mittels Neuromodulation. Auch ist weiter zu bestimmen, ob die DRG – Stimulation der konventionellen SCS als Therapieoption überlegen ist. Auch wurden invasivere Stimulationsformen, wie die Motorcortexstimulation, als mögliche Therapieoption beschrieben (Lazorthes, Sol et al. 2007). Durch das NACC wird eine neuromodulative Therapie mit vorhergegangenen Mapping der betroffenen Dermatome als Therapieoption empfohlen, es wird aber deutlich hervorgehoben, dass weitere Studien notwendig sind (Deer, Pope et al. 2019).

2.7.7 (Diabetische) Polyneuropathien

Die Anzahl der Arbeiten zur DRG – Stimulation bei Polyneuropathien ist noch begrenzt, aber vor allem bei der diabetischen Polyneuropathie konnte eine effektive Reduktion der Schmerzen und vegetativen Symptome gezeigt werden (Slangen, Schaper et al. 2014; Eldabe, Espinet et al. 2018). Schon zuvor konnte mit der konventionellen SCS eine Reduktion der Beschwerden bei der diabetischen Polyneuropathie gezeigt werden. Es zeigen sich im Vergleich aber höhere Responderquoten unter DRG – Stimulation als bei der SCS (de Vos, Meier et al. 2014). Auch das NACC empfiehlt die Neurostimulation bei der Behandlung der diabetischen Polyneuropathie. Die Indikation für DRG – Stimulation oder SCS sollte Patientenindividuell erfolgen.

3 - Ziel der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit ist es herauszufinden, inwieweit sich verschiedene Stimulationsfrequenzen der DRG – Stimulation auf das Ausmaß der Schmerzlinderung neuropathischer Schmerzen auswirken. Es soll weiter untersucht werden, ob bei verschiedenen neuropathischen Krankheitsbildern andere Stimulationsfrequenzen einen besseren schmerzlindernden Effekt aufweisen.

In früheren Studien konnte bei Patienten mit CRPS unter DRG – Stimulation gezeigt werden, dass niedrigere Frequenzen unter 20Hz nach wie vor eine Schmerzlinderung erbrachten und einen verzögerten Wash – Out Effekt aufwiesen. Es wurden bis jetzt keine weiteren Studien durchgeführt, die den Effekt von unterschiedlichen Frequenzen auf die Wirksamkeit bei anderen Krankheitsbildern als dem CRPS untersuchen.

Um vergleichbare Aussagen treffen zu können, werden die teilnehmenden Probandinnen und Probanden mittels etablierter Fragebögen retrospektiv untersucht. Die Visuelle Analogskala (VAS), der McGill Pain Questionnaire (MPQ), der EuroQol 5 – Dimension Test (EQ5D), das Becks Depressions Inventar (BDI) und der painDetect – Fragebogen werden dazu verwendet.

Durch eine primäre Programmierung mit einer für den jeweiligen Patienten optimalen Stimulationsfrequenz soll eine verbesserte klinische Versorgung etabliert werden. Weiterhin lässt diese Studie möglicherweise Rückschlüsse auf die Pathophysiologie chronischer neuropathischer Schmerzen unterschiedlicher Ätiologie zu.

4 - Material und Methoden

Die vorliegende Arbeit ist eine prospektive, randomisierte Verlaufsbeobachtung nach erfolgreicher Implantation eines Neurostimulationssystems zur DRG – Stimulation bei Patienten mit chronischen neuropathischen Schmerzzuständen. Die Arbeit dient der Untersuchung von verschiedenen, definierten Stimulationsfrequenzen bei der DRG – Stimulation und deren Einfluss auf die jeweilige Behandlungseffektivität. Die Untersuchung soll die Korrelation der DRG – Stimulationsfrequenz mit der Effektivität der Schmerzlinderung erfassen. Die jeweiligen Frequenzen werden zuvor anonym auf dem Neurostimulator programmiert und nach einem festen Schema getestet. Den Patienten ist die vorgenommene Einstellung nicht bekannt. Eine Sham – Stimulation dient als Kontrollbedingung. Um vergleichbare Aussagen treffen zu können, werden bei den teilnehmenden Probanden mehrere etablierte Schmerzfragebögen verwendet. Die Rekrutierung der Probanden erfolgte über die Sprechstunden der Abteilung für funktionelle Neurochirurgie und Stereotaxie der Heinrich Heine Universität. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Heinrich – Heine – Universität Düsseldorf genehmigt (Nummer des Ethikvotums: 2020-1120 -§ 23b) (Amendments: 2020-1120_1-§ 23b und 2020-1120_2-§ 23b).

4.1 Selektion der Probanden

Ausgewählt wurden Probanden, bei denen ein örtlich begrenztes neuropathisches Schmerzsyndrom besteht, das erfolgreich mit einem implantierten DRG – Stimulationssystem behandelt wird. Die Rekrutierung erfolgte in den speziellen Stimulator – Nachsorgesprechstunden. Alle potentiellen Teilnehmer wurden zunächst über die Studie und ihre Ziele aufgeklärt und auf ihre Eignung für die Studie gescreent. Erhoben werden bei Studieneinschluss die relevante Krankengeschichte und diverse demografische Daten (Alter, Geschlecht, Berufstätigkeit, Familiensituation). Weiter wird vermerkt, ob eine regelmäßige Medikamenteneinnahme vor Implantation und zum Einschluss in die Studie besteht. Auch wird vermerkt, ob durch die Schmerzerkrankung negative Einflüsse auf die Lebensqualität, den Schlafrhythmus und das soziale Umfeld entstanden sind und ob diese noch bestehen.

An der Studie nahmen 19 gesunde Probanden teil. Das Alter variierte zwischen 25 und 80 Jahren mit einem Mittelwert von 52,6 Jahren.

Es bestehen folgende Einschlusskriterien:

- Die Probanden leiden an einem chronischen neuropathischen Schmerzsyndrom und verwenden ein Neurostimulationssystem zur Stimulation des Spinalganglions (DRG – Stimulation)
- Alter der Probanden ≥ 18 Jahre
- Die Probanden haben die Fähigkeit zu lesen, zu verstehen und zuverlässig Informationen zu geben, wie es der Prüfplan erfordert
- Jeder Proband hat die Patienteninformation und Einwilligungserklärung vor jeglicher Studienaktivität gelesen und unterschrieben, sowie ein Exemplar erhalten

Die jeweiligen Probanden wurden zu Studienbeginn in die Klinik einbestellt. Weitere gesonderte Kontrolltermine während der Studienteilnahme finden nicht statt. Die fortlaufenden Stimulatorkontrollen entsprechend dem allgemeinen Behandlungsprotokoll und der geplanten Nachsorgesprechstunden finden nach wie vor statt. Die Programmierung sämtlicher Prüfparameter erfolgte am Tag der Aufnahme in die Studie nach Abgabe der schriftlichen Patienteninformation und Einwilligungserklärung. Ebenfalls erfolgte die Erstellung der Fragebögen zur Ermittlung der Ausgangswerte. Die weiteren Befragungen erfolgten telefonisch zu festgesetzten Terminen, entsprechend dem Prüfplan. Nach Beendigung der Testphase erfolgt ein telefonisches Abschlussgespräch. Zum Abschlussgespräch wird mit dem Patienten die Frequenz eingestellt, die den besten schmerzlindernden Effekt erbrachte. Bedingt durch die COVID – Abstandsregeln erfolgt auch die Übermittlung der Fragebögen elektronisch. Die notwendige persönliche Kommunikation in der Klinik wird entsprechend der allgemeinen Richtlinien auf ein Minimum reduziert.

4.2 Studiendesign und Untersuchungsablauf

Bei der Aufnahme in die Studie wird jeder der Probanden in die Bedienung seines DRG – Stimulators eingewiesen. Ihnen wird erklärt, wie die unterschiedlichen im Gerät randomisiert und anonym gespeicherten Einstellungen ausgewählt werden können. Den Probanden ist während der Studienphase nicht bekannt, welche Frequenz jeweils eingestellt und getestet wird. Zu Studienbeginn werden sämtliche Studienparameter programmiert. Ebenfalls erfolgt eine retrospektive Datenerfassung zur Bestimmung der Ausgangswerte. Vor Einschluss in die Studie sollen die Schmerzen für mindestens 4 Wochen stabil geblieben sein.

Während jedem festgelegten Prüftermin werden folgende Punkte telefonisch erhoben, entsprechend dem durchgängig geführten Schmerztagebuch und der spezifischen Schmerzfragebögen:

- Die Schmerzintensität auf der visuellen Analogskala
- Die Beeinträchtigung der Lebensqualität anhand EuroQol 5 – Dimension Test
- Das betroffene Schmerzareal und die Schmerzcharakteristik mittels Short Form McGill Pain Questionnaire und painDETECT
- Das mögliche Vorliegen einer Depression mittels Becks Depressions Inventar
- Die aktuelle Einnahme einer analgetischen Medikation
- Mögliche stimulationsbedingte Nebenwirkungen

Es werden für die Studie folgende Frequenzen in jeweils einem eigenen Programm hinterlegt: **20 Hz, 40 Hz, 60 Hz, 80 Hz**. Es wird bei allen Frequenzen die gewöhnliche Amplitude beibehalten. Zur Kontrolle wird eine **Schein – Stimulation (Sham)** mit einer auf 0 mA reduzierten Amplitude verwendet. Die ursprünglichen, über wiederholte Einstellung individuell optimierten Parameter, verbleiben ebenfalls auf dem Simulator. Jede Einstellung wird für jeweils 3 Tage getestet. Der Wirkungseintritt der DRG – Stimulation ist meist rasch, innerhalb von Sekunden bis wenige Minuten. Aus diesem Grund wird ein Beobachtungszeitraum von 3 Tagen pro Einstellung als ausreichend angesehen. Am Ende wird das Gerät auf die ursprünglichen Stimulationsparameter zurückgestellt und die Probandinnen und Probanden für eine ausreichende Zeit nachbeobachtet. Nach 16 Tagen nach der initialen

Tag 16	<i>Programmierung Nr. 6</i>	Patientenfragebögen vervollständigt Umstellung auf die ursprünglichen Stimulationsparameter	Patientenfragebögen
Tag 19	<i>Telefonisches Gespräch</i>	Patientenfragebögen vervollständigt Abschluss der Studie	Patientenfragebögen

4.3 Verwendete Fragebögen und Untersuchungen

Während des ersten Termins erfolgen die Programmierung aller Studienparameter und die Ermittlung des aktuellen Schmerzniveaus als Baseline. Hierzu dienen mehrere Fragebögen zur Ermittlung der Schmerzintensität, des betroffenen Schmerzareals, der Schmerzcharakteristik und dem Effekt der Schmerzen auf die Lebensqualität und den psychologischen Grundzustand. Die jeweils eingestellten Stimulationsparameter entsprechen dem Versorgungsstandard für das DRG – Stimulationssystem. Es wird zu Beginn ermittelt, ob die induzierten Parästhesien vorhanden sind und das zu therapierende Schmerzareal betreffen. Diese werden auf den standardisierten Nachsorgeprotokollen für die DRG – Stimulation protokolliert. Ebenfalls werden etwaige stimulationsbedingte Nebenwirkungen dokumentiert und die jeweilige Einnahme einer analgetischen Medikation.

Nach Programmierung der verwendeten Testfrequenzen werden die Probanden über die Bedienung ihres Neurostimulators ausführlich aufgeklärt. Für sämtliche Rückfragen und etwaige Nebenwirkungen der Stimulation ist die behandelnde Abteilung jederzeit kontaktierbar. Entsprechende Telefonnummern werden jedem Probanden mitgegeben.

4.3.1 Visuelle Analogskala (VAS)

Die Visuelle Analogskala dient der subjektiven Messung der Empfindungsstärke von Schmerzen. Sie besteht aus einer Skala, die von 0 bis 10 eingeteilt ist. Das jeweilige aktuelle Schmerzempfinden wird auf der Skala von 0 (= keine Empfindung) bis 10 (= stärkste vorstellbare Empfindung) eingeordnet. Die Skala wird meist als ein Balken oder eine unterteilte Strecke dargestellt. Bei wiederholter Dokumentation gibt dieser Fragebogen einen

orientierenden Überblick über den zeitlichen Verlauf und den Erfolg einer Therapie (Heller, Manuguerra et al. 2016).

4.3.2 McGill Pain Questionnaire (MPQ)

Der McGill Pain Questionnaire dient der Erfassung von Qualität und Intensität von aktuell bestehenden Schmerzen. Er besteht aus einer Liste von 78 Wörtern, die in Untergruppen ausgewählt werden, und die den jeweiligen Schmerzcharakter am besten beschreiben. Auch multiple Nennungen sind möglich. Den jeweiligen Worten sind Punktwerte zugeordnet. Der Wert für den abschließenden Score ergibt sich durch Addition aller vom Patienten markierten Punktwerte. Der Score variiert zwischen 0 Punkten (kein Schmerz) und 78 Punkten (schwerster vorstellbarer Schmerz). (Byrne, Troy et al. 1982), (Melzack 1975), (Prieto, Hopson et al. 1980). Durch den großen Umfang des Fragebogens wurde von Melzack eine verkürzte Form erstellt, die aber eine gleichwertige Aussagekraft bietet, der Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ). Der SF-MPQ besteht aus einer verkürzten Liste des ursprünglichen MPQ mit 15 Worten. Davon beschreiben 11 die sensorische und 4 die affektive Komponente des Schmerzes. Den einzelnen Worten wird eine entsprechende Intensität zugeordnet:

- 0 = kein Schmerz
- 1 = leichter Schmerz
- 2 = mittlerer Schmerz
- 3 = starker Schmerz

Weiter wird ein VAS – Score dokumentiert und die Intensität der aktuellen Schmerzen von einer Stufe von 0 – 5 zugeordnet. Diese Zuordnung entspricht anders als der VAS – Score der affektiven Komponente (Bsp.: qualvoll). Für die Auswertung kann die Summe der einzelnen Worte gebildet werden (0 – 45) oder ein Score berechnet werden, unter Berücksichtigung des VAS und der affektiven Schmerzintensität (Hawker, Mian et al. 2011).

4.3.3 painDETECT

Der painDetect – Fragebogen wurde vom deutschen Forschungsverband neuropathischer Schmerz (DFNS) entwickelt. Er wird von den betroffenen Patienten selbstständig ausgefüllt, und er erlaubt ein Screening auf das Vorliegen neuropathischer Schmerzen. Er besteht aus neun Fragen, die den genauen Schmerzcharakter analysieren. Diese erfassen die Schmerzintensität, die Schmerzqualität und das Schmerzmuster. Laut der aktuellen Studienlage liegen Sensitivität und Spezifität bei über 80 Prozent für die Detektion neuropathischer Schmerzen (Baron, Tolle et al. 2009), (Freynhagen, Baron et al. 2006).

4.3.4 EuroQol 5 – Dimension Test (EQ5D)

Dieser Fragebogen wurde von der EuroQol Gruppe entwickelt. Sie ist ein 1987 gegründetes internationales Netzwerk von Forschern vieler unterschiedlicher Fachdisziplinen. Das Ziel der Zusammenkunft war die Entwicklung eines standardisierten, nicht krankheitsspezifischen Instruments zur Beschreibung und Messung der allgemeinen Lebensqualität. Der EQ5D Fragebogen generiert dazu einen einzelnen Wert als Index für den Gesundheitszustand (Instruments 2021). Die aktuelle Version des Fragebogens ist der EQ-5D-5L (EQ = EuroQol; 5D = 5 Dimensionen der Gesundheit; 5L = 5Level/Stärken der Gesundheit). Er ist einer der am meisten verwendeten Fragebögen zur allgemeinen Bewertung der Lebensqualität in mehr als 22 Ländern. Um eine möglichst genaue Aussagekraft der Ergebnisse zu gewährleisten, existiert jeweils ein länderspezifischer Algorithmus. Es werden somit soziale und ökonomische Unterschiede im Krankheitsempfinden genau abgebildet (Herdman, Gudex et al. 2011; Ludwig, Graf von der Schulenburg et al. 2018).

Nach EuroQol werden folgende Dimensionen erfasst (Hobbins, Barry et al. 2018):

- Beweglichkeit und Mobilität
- Für sich selbst sorgen
- Alltägliche Tätigkeiten
- Schmerzen und körperliche Beschwerden
- Angst/Niedergeschlagenheit

Für jede dieser Dimensionen wird 5 Ebenen erfragt, wie stark die jeweilige Einschränkung ist. Hier wird zwischen 1 (keine Probleme) und 5 (extreme Probleme) eine Wertung getroffen. Zusätzlich befindet sich eine visuelle Analogskala auf dem Fragebogen. Hier gibt der befragte Proband seinen subjektiven Gesundheitszustand an. Auf der Skala entspricht 100 der besten und 0 der schlechtesten Gesundheit. Auf diesem Wege lassen sich 3125 mögliche Gesundheitszustände angeben. Aus der Kombination dieser Werte lässt sich ein Index Wert zwischen 0 und 1 berechnen. Die 1 entspricht der besten Gesundheit (Ludwig, Graf von der Schulenburg et al. 2018) (Instruments 2021).

4.3.5 Becks Depressions Inventar (BDI)

Eine Depression als Symptom oder eigenes Krankheitsbild ist häufig bei chronischen Schmerzpatienten vorhanden. Für die standardisierte Messung der Depression wurde der BDI entwickelt und wird seit 1961 weltweit zur Quantifizierung und Messung einer Depression genutzt. Er erfasst die Schwere einer Depression auf Basis der nicht-somatischen Symptome über 21 Fragen. Bei jeder Frage werden mehrere Antwortmöglichkeiten vorgegeben, denen jeweils ein Zahlenwert von 0 bis 3 zugeordnet ist. In der Summe kann der BDI einen Wert von 0 bis 63 erreichen. Die Höhe der Endsumme bestimmt, ob eine Depression vorliegt und welchen Schweregrad sie aufweist (Richter, Werner et al. 1998).

Auswertung des BDI und Einteilung in den jeweiligen Grad der Depression:

- 0 bis 8: keine Depression
- 9 bis 13: minimale Depression
- 14 bis 19: leichte Depression
- 20 bis 28: mittelschwere Depression
- 29 bis 63: schwere Depression

4.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgt mit der Zielsetzung, die DRG – Stimulation als effektive Methode zur Behandlung chronischer neuropathischer Schmerzen zu bestätigen. Weiterhin soll die für die Schmerzreduktion effektivste Frequenz detektiert werden und überprüft werden, ob diese Frequenz einer anderen entspricht, als der aktuell als Standard verwendeten 20 Hz – Stimulation. Der Trend der untersuchten Parameter (VAS, MGP, EQ-5D, BDI) wurde deskriptiv und bezüglich signifikanter Unterschiede statistisch ausgewertet. Die Auswertung der Daten erfolgte über eine Varianzanalyse (engl.: analysis of variance = ANOVA) mit einem Alphaniveau von $\alpha = 0,05$. Für post-hoc Vergleiche wurden T – Tests mit gepaarten Stichproben berechnet. Die Prüfung der Normalverteilung der Parameter erfolgte über den Kolmogorov – Smirnov – Anpassungstest und die Korrektur des α – Fehlers wurde mittels Bonferroni – Korrektur für multiple Testungen durchgeführt.

Die Auswertung erfolgte mit dem Programm *IBM SPSS Statistics Version (IBM Company, USA)*. Die graphische Darstellung der Werte erfolgt mit SPSS und Excel (*Microsoft Excel, Microsoft Corporation, Redmond USA*).

5 - Ergebnisse

5.1 Allgemeine und demographische Daten

Insgesamt wurden 19 Probanden in diese Untersuchung eingeschlossen, von diesen waren 9 Männer und 10 Frauen. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Studienteilnahme lag bei 52,6 Jahren (Range: 25 – 80 Jahre). Im Mittel waren die Patienten bereits für 17,2 Monate (Range: 4-102 Monate) mit einem DRG System versorgt. Folgende Krankheitsbilder wurden bei den Probanden behandelt:

- | | |
|--|---------------|
| - CRPS | (7 Probanden) |
| - Post – Prothesenschmerz nach Knie und Hüft – TEP | (4 Probanden) |
| - Post Herpes Zoster Neuralgie | (3 Probanden) |
| - Schmerzen durch Neurombildung | (2 Probanden) |
| - Schmerzen nach traumatischen Nervenverletzungen | (2 Probanden) |
| - Diabetische Polyneuropathie | (1 Proband) |

5.2 Auswertung der einzelnen Messwerte

In der nicht – parametrischen, verbundenen statistischen Auswertung zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bei einem Signifikanzniveau von 0,05 in allen gruppenweise untersuchten Variablen (VAS, MGP, EQ-5D, BDI). Allgemein werden die jeweils besten Ergebnisse für eine Frequenz von 20 Hz angegeben. Unter Sham – Stimulation kehrten die erfassten Schmerzstärken zu den präoperativen Werten zurück.

Auffällig war eine allgemein gute Schmerzlinderung unter allen Frequenzen bei Probanden, die einen niedrigen Score im painDetect von unter 12 Punkten aufweisen. Es konnten keine signifikanten Unterschiede bei der Therapieeffektivität zwischen den einzelnen Krankheitsbildern gefunden werden.

5.2.1 VAS:

Der mittlere VAS Score vor Implantation der DRG lag bei 8,6 (Range: 6-10) (SD: 1,3). Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses lag der VAS bei 3,7 (Range: 0-7) (SD: 1,9) unter laufender Therapie. Bei allen eingeschlossenen Probanden erfolgt die Behandlung während des Studieneinschlusses mit der standardmäßigen Stimulationsfrequenz von 20Hz. Die erhobenen Werte für den Einschluss in die Studie und bei 20Hz sind daher identisch.

Die weiteren Werte zeigten sich wie folgt für die anderen Stimulationsfrequenzen, jeweils mit Mittelwert und Standardabweichung: 40Hz mit 4,9 (SD 2,2), 60Hz mit 5,8 (SD 1,9), 80Hz mit 5,8 (SD 1,9) und Sham – Stimulation mit 8,6 (SD 1,3).

Die Stimulation mit 20Hz konnte eine signifikant geringere Schmerzwahrnehmung erreichen als die anderen Frequenzen. Bei 40Hz liegt der P – Wert bei ($p = 0,004$), bei den anderen Frequenzen bei ($p < 0,001$). Eine Stimulation mit einer Frequenz von 40 Hz zeigt keine signifikant bessere Schmerzlinderung als 60Hz ($p = 0,086$), genauso wenig gibt es signifikante Unterschiede zwischen 60 und 80Hz ($p = 0,695$). Unter Sham – Stimulation nähert sich das Schmerzniveau wieder dem Ausgangswert vor Implantation des DRG Systems an.

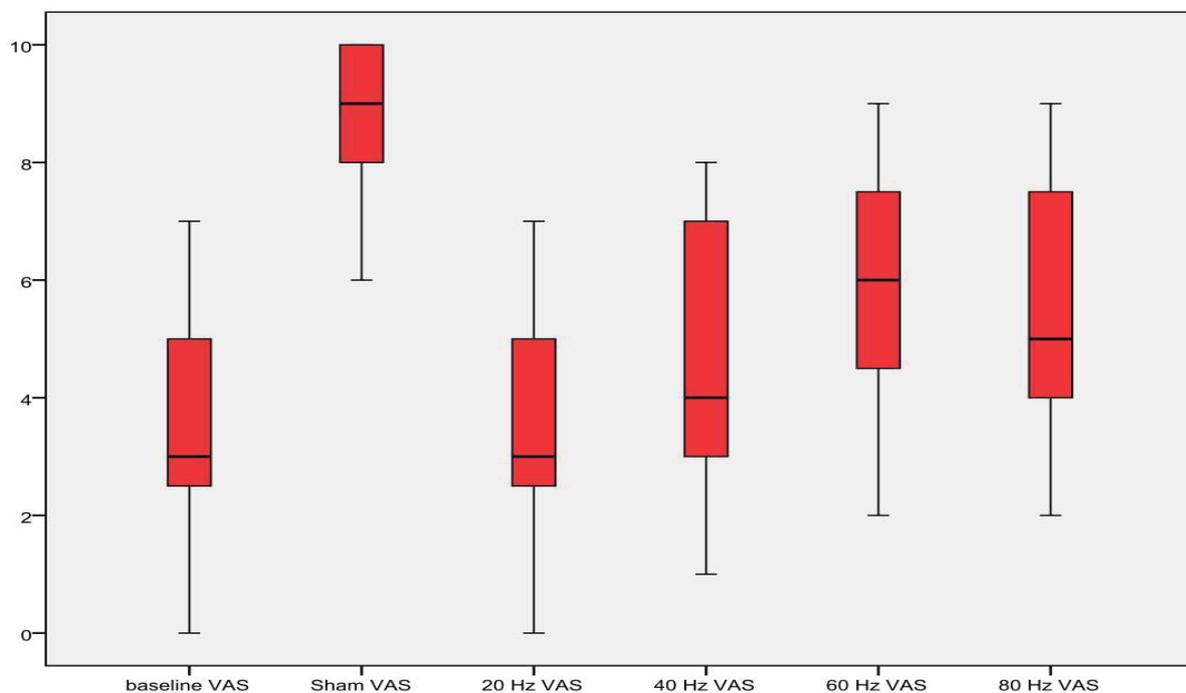


Abbildung 10:

VAS – Score während der unterschiedlichen Stimulationsfrequenzen

5.2.2 EQ5D:

Zum Einschluss in die Studie liegt der Wert für den EQ5D bei 0,76 (SD 0,16). Eine Analyse der einzelnen Stimulationsfrequenzen erbrachte folgende Werte in den einzelnen Gruppen: bei 20Hz lag der EQ5D bei 0,76 (SD 0,16), bei 40Hz bei 0,69 (SD 0,26), bei 60Hz bei 0,59 (SD 0,30), bei 80Hz bei 0,58 (SD 0,30) und unter Sham – Stimulation bei 0,24 (SD 0,37). Vergleicht man die einzelnen Untergruppen, so zeigte der EQ5D – Index zwischen 20Hz und 40Hz keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,071$), er war jedoch signifikant schlechter unter 60Hz und 80Hz ($p = 0,001$). Die große Standardabweichung in den höheren Frequenzen zeigt eine deutlich inhomogenere Verteilung der Werte bei den einzelnen Probanden als beim VAS Score. Einige Patienten berichten von einer allgemein guten Schmerzreduktion und einem verbesserten Gesundheitsgefühl, auch bei den hohen Frequenzen.

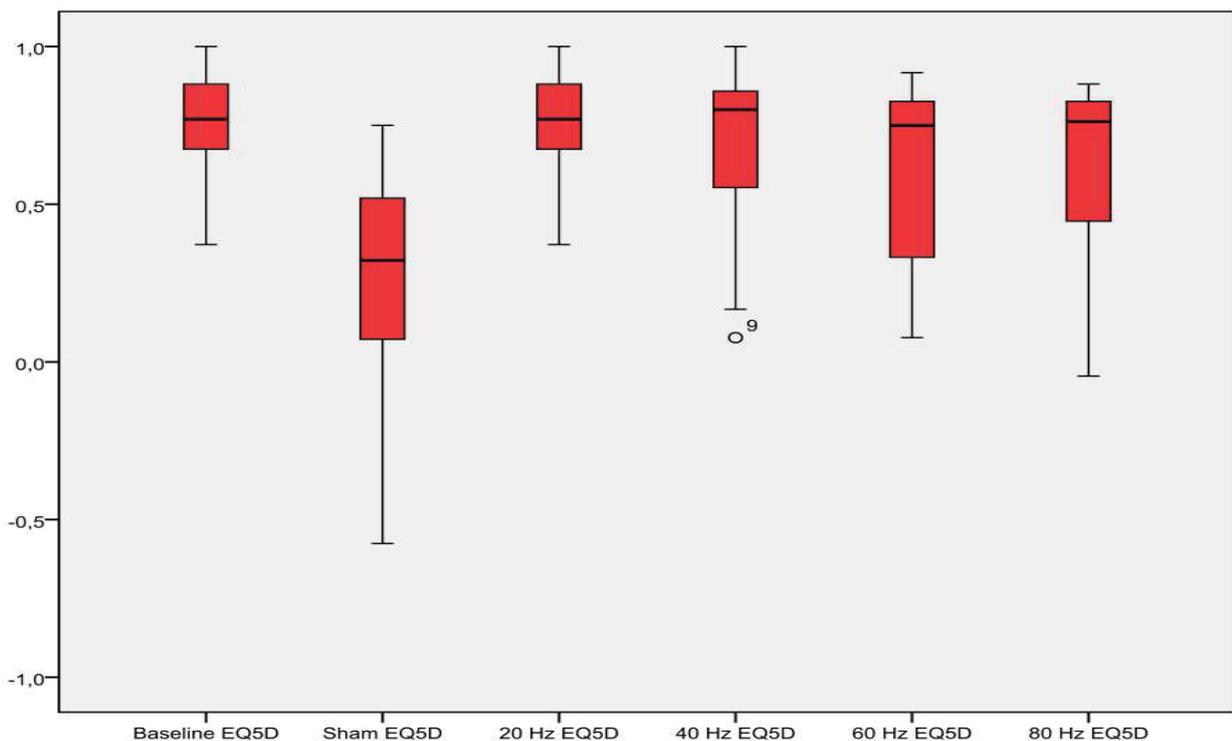


Abbildung 11:

Der EQ5D – Score während der unterschiedlichen Stimulationsfrequenzen

5.2.3 SF-MPQ:

Zum Einschluss in die Studie liegt der Wert für den SF-MPQ bei 30,8 Punkten (SD 15,8).

Für den McGill Pain Questionnaire zeigt sich ein ähnlicher Trend in den Werten wie bei den anderen Scores. Eine Analyse der einzelnen Stimulationsfrequenzen erbrachte folgende Werte in den einzelnen Gruppen: bei 20Hz lag der SF-MPQ bei 30,8 Punkten (SD 15,8), bei 40Hz bei 33,1 (SD 17,3), bei 60Hz bei 35,9 (SD 16,9), bei 80Hz bei 36,3 (SD 14,2) und unter Sham – Stimulation bei 46,5 (SD 17,2) Punkten. Werden die einzelnen Gruppen untereinander verglichen, kann eine statistische Signifikanz nur im Vergleich von 20Hz und 80Hz erreicht werden ($p = 0.047$). Wie beim EQ5D zeigt der SF-MPQ eine inhomogene Werteverteilung bei den einzelnen Probanden und somit eine größere Standardabweichung.

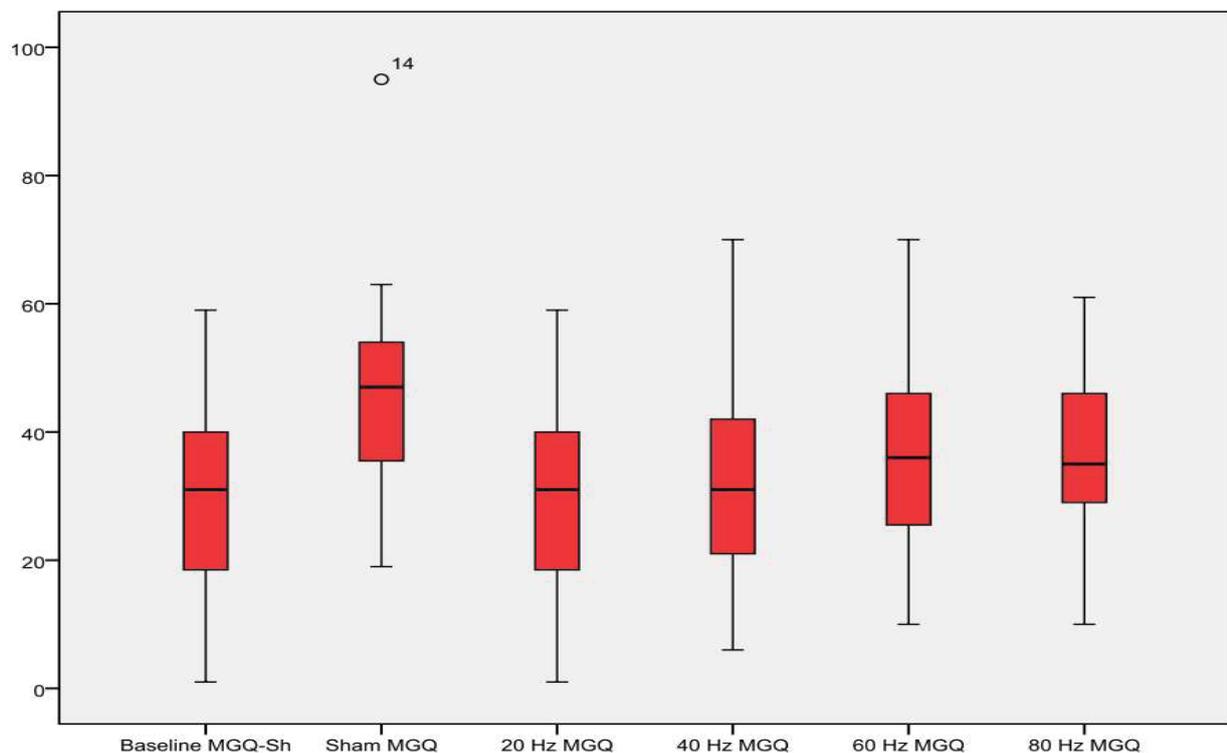


Abbildung 12:

Der SF-MPQ – Score während der unterschiedlichen Stimulationsfrequenzen

5.2.4 BDI:

Zum Einschluss in die Studie liegt der Wert für den BDI bei 9,9 Punkten (SD 7,8).

Für das Becks Depressions Inventar zeigt sich ein ähnlicher Trend in den Werten wie bei den anderen Scores. Eine Analyse der einzelnen Stimulationsfrequenzen erbrachte folgende Werte in den einzelnen Gruppen: bei 20Hz lag der BDI bei 9,9 Punkten (SD 7,8), bei 40Hz bei 10,8 (SD 7,1), bei 60Hz bei 11,9 (SD 8,9), bei 80Hz bei 13,6 (SD 8,7) und unter Sham – Stimulation bei 15,5 (SD 10,2) Punkten. Vergleicht man 20Hz und 40Hz, war der BDI nicht signifikant verändert ($p = 0,19$). Eine signifikante Steigerung wird im Vergleich von 20Hz mit 60Hz ($p = 0,033$) und bei 80 Hz ($p = 0,005$) erreicht. Das Becks Depressions Inventar zeigte signifikant bessere Werte für 40Hz, als für 80Hz ($p = 0,007$).

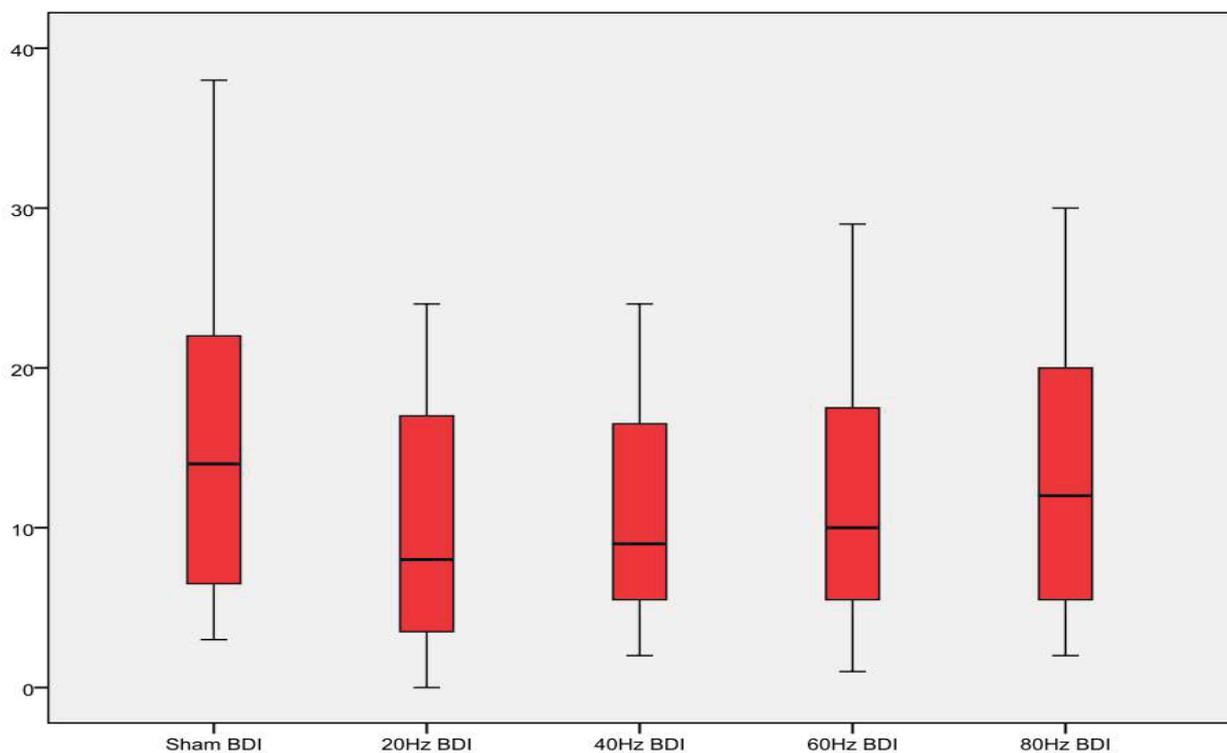


Abbildung 13:

Der BDI – Score während der unterschiedlichen Stimulationsfrequenzen

5.2.5 PainDetect:

Bei 8 Probanden liegt ein neuropathischer Schmerz mit einem painDetect von ≥ 19 vor. Bei 6 Probanden besteht eine indifferente Schmerzklassifizierung mit einem painDetect von 13-18. Bei 5 Probanden liegt ein nozizeptiver Schmerz mit einem painDetect von ≤ 12 vor. Zusammengefasst liegt bei 76.7% der Probanden ein painDetect Score vor, der auf eine hohe Wahrscheinlichkeit für neuropathische Schmerzen hinweist.

Im Mittelwert liegt der painDetect Score bei 16,1 mit einer Standardabweichung von 7,8.

Auffällig ist in der Varianzanalyse eine allgemein gute Schmerzlinderung unter allen Frequenzen bei Probanden mit einem niedrigen Score im painDetect von unter 12 Punkten.

5.2.6 Analgetikaeinnahme:

Bei allen untersuchten Gruppen zeigte sich bei 20Hz die niedrigste Analgetikaeinnahme mit 47,4%. Bei den Frequenzen über 20Hz nimmt die Anzahl der Probanden zu, die Analgetika zusätzlich zur Stimulation einnehmen. Bei 40Hz und 60Hz sind dies 68,4% und bei 80Hz 84,2% der Probanden. Unter Sham – Stimulation nehmen 100% der Probanden Analgetika. Dieser Anstieg korreliert mit dem steigenden VAS – Score.

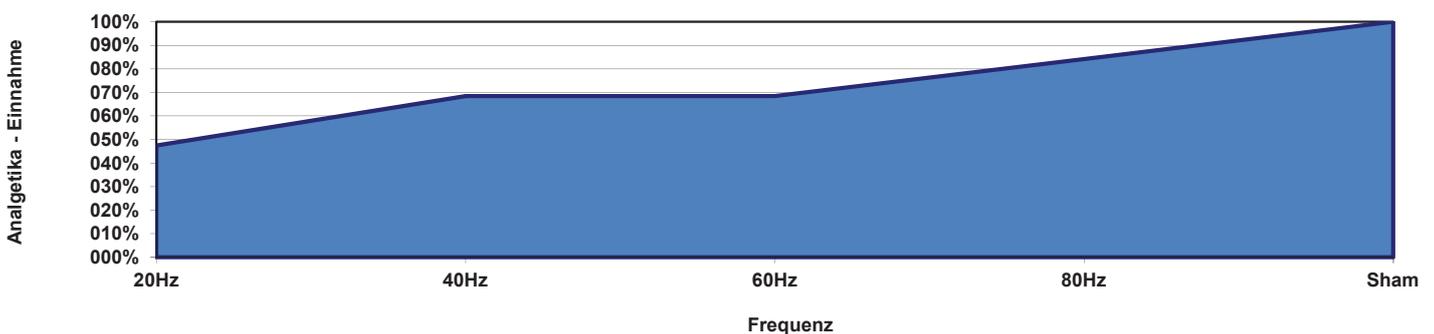


Abbildung 14:

Analgetikaeinnahme während der unterschiedlichen Stimulationsfrequenzen

6 - Diskussion

Die vorliegende, klinisch – prospektive, randomisierte Arbeit befasst sich mit der Therapieeffektivität unterschiedlicher Stimulationsfrequenzen bei der DRG – Stimulation. Anhand der vorliegenden Daten kann bestätigt werden, dass unter Therapie mit der DRG – Stimulation chronische neuropathische Schmerzen effektiv gelindert werden können. Ebenfalls zeigt sich eine gute therapeutische Wirkung bei Patienten mit gemischt neuropathisch/nozizeptiven Schmerzen. Weiterhin können die Frequenzen bestimmt werden, die bei den Probanden die beste Schmerzlinderung bewirken. Es lassen sich aus den Daten ebenfalls Rückschlüsse auf die unterschiedliche Beeinflussung der Lebensqualität unter den jeweiligen Frequenzen ziehen. Allgemeine Aussagen lassen sich über das Vorhandensein einer depressiven Erkrankung und deren Schwere treffen, und ob die DRG – Stimulation depressive Symptome positiv beeinflusst. Ebenfalls lassen sich Aussagen über die Einnahme einer analgetischen Medikation und deren Veränderung unter neuromodulativer Therapie treffen.

Bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen kann in den Zellen im DRG ein erniedrigtes Schwellenpotential nachgewiesen werden, die Depolarisation erfolgt dadurch schneller und bei niedrigerer Reizstärke. Ebenfalls kann eine ektope Erregungsbildung mit der spontanen Entstehung von Schmerzsignalen nachgewiesen werden (Koopmeiners, Mueller et al. 2013). In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass eine direkte Stimulation des DRG diese abnormale Aktivität durch eine Modulierung des Schwellenpotentials verringern kann. Das DRG nähert sich wieder seinem ursprünglichen Schwellenpotential an und die gesteigerte Erregbarkeit wird verringert. (McIntyre, Savasta et al. 2004). Koopmeiners et al. konnten so die Wirksamkeit einer elektrischen Stimulation des DRG nachweisen. Bei dem Versuchsaufbau wurden explantierte Ratten DRG's mittels Elektroden in einer Nährlösung stimuliert. Es wurden neben der interzellulären Calciumionenkonzentration auch die allgemeine Erregbarkeit der Neurone und die Anzahl der generierten Aktionspotentiale gemessen, ebenso die Geschwindigkeit der Signaltransduktion entlang der Axone selbst. Jeweils 90 Sekunden vor und nach Stimulation der Zellen mit 60Hz wurden die Werte erhoben. Die elektrische Stimulation führte zu einem erhöhten Ca^{2+} - Einstrom mit Reduktion der allgemeinen Erregbarkeit der Neurone. In der Folge wurden weniger Aktionspotentiale generiert und deren Transduktionsgeschwindigkeit entlang der Axone war signifikant reduziert (Koopmeiners, Mueller et al. 2013).

Anders als in den tierexperimentellen Daten wurden die Frequenzen mit 60 und 80 Hz von den Probanden nicht bevorzugt. Die Wahl der Stimulationsfrequenz zeigt einen klaren Einfluss auf die Schmerzreduktion und damit verbunden auch auf das Wohlbefinden und die Lebensqualität der Probanden. Die ermittelten Daten zeigen deutlich, dass ein Großteil der Patienten eine niedrige Stimulationsfrequenz bevorzugt, da sie die höchste Effektivität bei der Schmerzreduktion besitzt. Die zu Beginn der Therapie gewählte Frequenz von 20Hz, ist auch meist die Therapie mit der größten Schmerzreduktion. Bei allen Probanden zeigt sich der ermittelte VAS – Score bei 20Hz am niedrigsten. Zusätzlich geben in dieser Gruppe die wenigsten Probanden eine zusätzliche Analgetikaeinnahme an. Unter Sham – Stimulation kehrten die erfassten Schmerzstärken zu den präoperativen Werten zurück.

Auch zeigen die Werte beim EQ5D und der SF-MPQ, dass unter den niedrigen Frequenzen die affektiven Komponenten der Schmerzwahrnehmung am besten gelindert werden. Eine Auffälligkeit während der Testphase waren die Aussagen mehrerer Probanden, die über zusätzliche Missempfindungen unter den höheren Frequenzen klagten. Vor allem die Stimulation mit 80Hz wurde von den meisten Probanden als unangenehm empfunden. Diese Aussagen spiegeln sich in den Werten des SF-MPQ und des EQ5D wieder, die einen deutlichen Anstieg in der Wahrnehmung von affektiven Schmerzkomponenten zeigen. Die Probanden geben eine deutliche Steigerung der allgemeinen Empfindungsstörungen an, die oft mit neuropathischen Schmerzen einhergehen.

Wie aktuelle Arbeiten zeigen, spielen bei der DRG Stimulation Mechanorezeptoren mit niedrigem Schwellenwert eine entscheidende Rolle. Sie vermitteln über A β -, A δ - und C – Fasern das feine Berührungsempfinden und sind an der Inhibition von schmerzhaften Stimuli in der Substantia gelatinosa maßgeblich beteiligt (Habig, Schänzer et al. 2017). Jüngste Tierversuche konnten zeigen, dass die Stimulation des DRG, jeweils mit niedrigen oder hohen Frequenzen, zur Aktivierung von unterschiedlichen inhibitorischen Regelkreisen führte. Die Stimulation mit niedrigen Frequenzen scheint opioidabhängig zu erfolgen, wohingegen die hochfrequente Stimulation über GABA und Glycin erfolgt (Sandkühler, Chen et al. 1997; Ikeda, Asai et al. 1999). Der Unterschied, weshalb die Stimulation mit verschiedenen Frequenzen unterschiedliche Reaktionen hervorruft, lässt sich dadurch erklären, dass die Mechanorezeptoren mit niedrigem Schwellenpotential eine Obergrenze besitzen, auf welche

Stimulationsfrequenz sie reagieren. Im englischen wird dieser Effekt als „phase lock“ bezeichnet. Diese Sperre für andere Frequenzen tritt dann auf, wenn die Neurone mit der gleichen Frequenz feuern, mit der die Stimulation erfolgt. Abhängig von den neurophysiologischen Gegebenheiten der einzelnen Nervenfasern ist dies nur bei gewissen Frequenzen möglich. Wie Arcourt et al. zeigen konnten, können Mechanorezeptoren mit niedrigem Schwellenpotential nur mit Frequenzen bis zu 20Hz stimuliert werden, danach beginnen die Neurone asynchron Aktionspotentiale zu erzeugen. (Arcourt, Gorham et al. 2017). Die tierexperimentellen Erkenntnisse konnten in dieser Arbeit bestätigt werden. Unter den höheren Stimulationsfrequenzen haben die meisten Probanden über eine Verstärkung ihrer Schmerz Wahrnehmung und allgemein gesteigerte Missempfindungen berichtet.

Eine weitere Auffälligkeit, die bei einem Teil der Probanden auftrat, ist eine konstant gute Schmerzreduktion unter sämtlichen Stimulationsfrequenzen, von 20Hz bis 80Hz. Teilweise werden sogar die höheren Frequenzen als angenehmer empfunden. Diese Auffälligkeit tritt bei allen eingeschlossenen Krankheitsbildern auf. Gemeinsam ist diesen Patienten ein niedriger Wert im painDetect Fragebogen von unter 12. Dieser Wert ist hoch signifikant für das Vorliegen von rein nozizeptiven Schmerzen. Patienten in den Gruppen mit indifferenten Schmerztypen (painDetect Scores zwischen 13 bis 18) und rein neuropathischen Schmerzen (painDetect Scores \geq 19) empfinden Frequenzen über 40Hz allgemein als weniger schmerz lindernd oder unangenehm.

Neuromodulative Therapien weisen im Allgemeinen nur eine begrenzte Wirksamkeit bei nozizeptiven Schmerzen auf. Da sämtliche Afferenzen aus der Peripherie über das DRG verschaltet werden, konnten bei direkter Stimulation des DRG auch Effekte auf die nozizeptive Schmerzkomponente nachgewiesen werden. Viele lokale Schmerzsyndrome, wie das CRPS, zeigen gemischte Schmerzmuster aus nozizeptiven und neuropathischen Komponenten. Kosek et al. haben daher 2016 eine dritte Schmerzart „zwischen“ nozeptiv und neuropathisch vorgeschlagen, um Patienten besser klassifizieren zu können, die Symptome aus beiden Schmerzarten aufweisen (Kosek, Cohen et al. 2016). Diese Arbeit bildet eine der Grundlagen für das Konzept des sogenannten „mixed pain“ und wurde auch von der IASP anerkannt und in die allgemeine Definition von Schmerz aufgenommen. Der so definierte „nozioplastische Schmerz“ wurde als veränderte Nozizeption definiert, die trotz dem Fehlen einer

Gewebeschädigung oder einer Läsion des somatosensorischen Systems auftritt und trotzdem eine Schmerz Wahrnehmung verursacht (Freynhagen, Parada et al. 2019). Auch wenn das Konzept des mixed pain noch nicht offiziell in den allgemeinen Definitionen für Schmerz auftritt, haben Freynhagen et al. diesen beschrieben, um ein besseres Verständnis für komplexe Schmerzsyndrome ermöglichen. Durch die Beteiligung des DRG an der Weiterleitung sämtlicher Afferenzen, ist in weiteren Arbeiten zu untersuchen, ob auch eine Wirkung auf rein nozizeptive Schmerzen erreicht werden kann.

Es ist abschließend zu erwägen, ob ein längerer Zeitraum für die Testung der einzelnen Frequenzen genutzt werden sollte, da Probanden am häufigsten über Missempfindungen am Beginn der Testphase geklagt haben. Zwar zeigt sich der Eintritt eines therapeutischen Effektes bei der DRG – Stimulation meist innerhalb einer kurzen Zeit, ein verlängerter Zeitraum könnte aber eine Stabilisierung der therapeutischen Effekte zeigen. Zeiträume von einer Woche oder mehr pro Frequenz sollten erwogen werden.

Die verwendete Stichprobengröße von 19 eingeschlossenen Probanden lässt allgemeine Rückschlüsse auf die Wirkungsweise der DRG – Stimulation mit unterschiedlichen Frequenzen zu. Aussagen zu den unterschiedlichen behandelten Krankheitsbildern lassen sich jedoch nur eingeschränkt ableiten, da hier die jeweilige Stichprobengröße zu gering ausfällt.

7 - Schlussfolgerung

Die DRG – Stimulation zeigt eine eindeutige und signifikante Reduktion von Schmerzen aus dem neuropathischen und dem gemischt neuropathisch/nozizeptiven Bereich. Es zeigt sich eine deutliche Reduktion des VAS – Score von über 50% unter optimal eingestellter Therapie mit einer allgemeinen Reduktion der Einnahme von Analgetika. Ebenfalls zeigt sich eine bessere Lebensqualität unter der Therapie.

Frequenzen über 40Hz zeigen keine signifikant bessere Schmerzlinderung, verglichen mit 20Hz. Es zeigt sich kein Vorteil für die Therapie, vielmehr kommt es häufig zu einer schlechteren Schmerzreduktion oder sogar einer Verstärkung in der Schmerzwahrnehmung, verglichen mit der optimalen Einstellung. Die Stimulation mit 20Hz scheint bis auf weiteres, den besten therapeutischen Nutzen bei der DRG – Stimulation zu besitzen. In Einzelfällen kann erwogen werden, ob höhere Frequenzen einen therapeutischen Nutzen darstellen. Unter den aktuellen Studienergebnissen ist diese Erwägung nur bei einem niedrigen Wert im painDetect Fragebogen zu erwägen. Wenn die Patienten eine höhere Frequenz bevorzugen, müssen sie im Vorfeld über den höheren Stromverbrauch und eine verringerte Batterielebensdauer aufgeklärt werden.

In den Arbeiten von Liem et al. und van Buyten et al. konnte nachgewiesen werden, dass die DRG – Stimulation vor allem bei lokal begrenzten und distal gelegenen Pathologien am effektivsten funktioniert. Je weiter distal die behandelte Pathologie gelegen war, desto besser waren die Responderquote und die entsprechende Schmerzreduktion (etwa 89% Schmerzreduktion bei Schmerzen im Fuß). Am niedrigsten zeigten sich die Effekte bei Rückenschmerzen (unter 53%) (Liem, Russo et al. 2013) (Van Buyten, Smet et al. 2015).

Kürzlich konnten Chapman et al. jedoch nachweisen, dass niedrige Stimulationsfrequenzen (unter 20Hz) ebenfalls zu einer guten Schmerzlinderung bei axialen Rückenschmerzen, dem sogenannten „*low back pain*“, führen. Gleichzeitig konnte die Lebenszeit der Batterie bei niedrigerem Stromverbrauch deutlich verlängert werden (Chapman, Yousef et al. 2020). Untersucht wurde eine Behandlung mit 4Hz als niedrigste und 16Hz als höchste Frequenz. Die

Amplitude entsprach den in der ACCURATE – Studie verwendeten Standard – Amplituden. Stimuliert wurde beidseits entweder bei Th12 oder L2.

Es sind weitere Untersuchungen zum therapeutischen Nutzen von niedrigen Frequenzen zwischen 4Hz bis 20Hz sind notwendig, um die allgemein beste Therapiefrequenz zu finden. Auch ist zu prüfen, ob bei anderen Krankheitsbildern als dem „low back pain“, ähnliche Ergebnisse gezeigt werden können. Ebenfalls konnte in einer experimentellen Studie an Ratten, mit induzierter diabetischer Polyneuropathie, der Vorteil der niederfrequenten Stimulation gezeigt werden. In dieser Studie wies die Stimulation mit niedrigen Frequenzen einen verzögerten Wash – Out Effekt auf, nachdem die Stimulation ausgeschaltet wurde. Der schmerzlindernde Effekt blieb auch über den Zeitraum der Stimulation hinaus erhalten (Koetsier, Franken et al. 2020).

Neben der am besten möglichen Schmerzlinderung, wäre ein weiterer Vorteil der niedrigen Stimulationsfrequenzen, eine deutlich verlängerte Batterielebensdauer. Damit einhergehend wäre die Reduktion der notwendigen chirurgischen Interventionen zum Wechsel der Stimulatorbatterien.

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass Stimulationsfrequenzen über 20Hz bei der DRG – Stimulation nur in Einzelfällen einen therapeutischen Vorteil erbringen. Die erfassten Daten zeigen, dass weitere Untersuchungen notwendig sind, um die besten Therapiefrequenzen zu bestimmen. Weiterhin sind Untersuchungen mit größeren Kohorten der behandelten Krankheitsbilder nötig, um mögliche weitere Effekte zu erkennen. Auch ließen sich so weitere Rückschlüsse über die allgemeine Funktionsweise des DRG bei verschiedenen Erkrankungsbildern gewinnen und Erkenntnisse über die Pathophysiologie der Schmerzverarbeitung ableiten. Über die Weiterentwicklung der Generatoren und die weitere Verfeinerung der Stimulationsmuster sollte sich die Effektivität dieser Technik in den kommenden Jahren weiter steigern und das Anwendungsgebiet auf die Behandlung nozizeptiver Schmerzen erweitern lassen.

Auch muss die Wirkung bei Erkrankungen mit gleichzeitig bestehenden autonomen Störungen genauer untersucht werden. Durch die Anwendung der DRG – Stimulation, etwa beim CRPS,

können die mit der Erkrankung einhergehenden autonomen Veränderungen teilweise wieder rückgängig gemacht werden. Die Ursache für diesen Effekt ist jedoch noch nicht vollständig geklärt (Croom, Foreman et al. 1997).

Das DRG rückt zunehmend in den Fokus bei der Behandlung chronischer (neuropathischer) Schmerzen. Wie viele Arbeiten zeigen konnten, liegt die Ursache für die Chronifizierung von Schmerzen auf neuronaler Ebene, bedingt durch eine direkte Schädigung der Nerven oder durch pathophysiologischen Veränderungen, basierend auf dieser Schädigung (Willis and Westlund 1997). Mit einer Vielzahl an selektiven Verfahren zur spezifischen Behandlung von chronischen Schmerzen bietet die Neuromodulation heutzutage eine große Bereicherung in der allgemeinen Behandlungsstrategie.

Literaturverzeichnis

- Albazaz, R., Y. T. Wong, et al. (2008). "Complex regional pain syndrome: a review." Ann Vasc Surg **22**(2): 297-306.
- Amir, R., M. Michaelis, et al. (1999). "Membrane potential oscillations in dorsal root ganglion neurons: role in normal electrogenesis and neuropathic pain." J Neurosci **19**(19): 8589-8596.
- Apkarian, A. V., M. C. Bushnell, et al. (2005). "Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease." Eur J Pain **9**(4): 463-484.
- Arcourt, A., L. Gorham, et al. (2017). "Touch Receptor-Derived Sensory Information Alleviates Acute Pain Signaling and Fine-Tunes Nociceptive Reflex Coordination." Neuron **93**(1): 179-193.
- Attal, N., G. Cruccu, et al. (2006). "EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain." Eur J Neurol **13**(11): 1153-1169.
- Barolat, G., F. Massaro, et al. (1993). "Mapping of sensory responses to epidural stimulation of the intraspinal neural structures in man." J Neurosurg **78**(2): 233-239.
- Baron, R. (2009). "Neuropathic pain: a clinical perspective." Handb Exp Pharmacol(194): 3-30.
- Baron, R., T. R. Tolle, et al. (2009). "A cross-sectional cohort survey in 2100 patients with painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: Differences in demographic data and sensory symptoms." Pain **146**(1-2): 34-40.
- Basbaum, A. I., D. M. Bautista, et al. (2009). "Cellular and molecular mechanisms of pain." Cell **139**(2): 267-284.
- Bayman, E. O. and T. J. Brennan (2014). "Incidence and severity of chronic pain at 3 and 6 months after thoracotomy: meta-analysis." J Pain **15**(9): 887-897.
- Bennett, M. (2000). "Book Review: Textbook of pain." Palliat Med **14**(2): 178-178.
- Besson, J. M. (1999). "The neurobiology of pain." Lancet **353**(9164): 1610-1615.
- Binder, A. and R. Baron (2016). "The Pharmacological Therapy of Chronic Neuropathic Pain." Dtsch Arztebl International **113**(37): 616-626.
- Bond, M., H. Breivik, et al. "Neurological disorders: public health challenges. Switzerland: World Health Organization; 2006." Pain associated with neurological disorders: 127-139.

- Bonica, J. J. (1955). "Role of the anesthesiologist in the management of intractable pain." Anesthesiology **16**(6): 854-860.
- Borrell-Carrió, F., A. L. Suchman, et al. (2004). "The biopsychosocial model 25 years later: principles, practice, and scientific inquiry." Ann Fam Med **2**(6): 576-582.
- Breivik, H., B. Collett, et al. (2006). "Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment." Eur J Pain **10**(4): 287-333.
- Brierley, J. B. (1950). "The penetration of particulate matter from the cerebrospinal fluid into the spinal ganglia, peripheral nerves, and perivascular spaces of the central nervous system." J Neurol Neurosurg Psychiatry **13**(3): 203-215.
- Buehring, P. (2012). "Patienten mit Chronischen Schmerzen: Vier Jahre warten." Dtsch Arztebl **109**(26).
- Bundesamt, S. (2019). "Jahrbuch statistisches Bundesamt." Retrieved 2019, 2019, from https://www.destatis.de/DE/Themen/Querschnitt/Jahrbuch/statistisches-jahrbuch-2019-dl.pdf;jsessionid=EA0D70973A24639669373ACF5227A45C.live712?_blob=publicationFile.
- Byrne, M., A. Troy, et al. (1982). "Cross-validation of the factor structure of the McGill Pain Questionnaire." Pain **13**(2): 193-201.
- Carter, G. T. and B. S. Galer (2001). "Advances in the management of neuropathic pain." Phys Med Rehabil Clin N Am **12**(2): 447-459.
- Chapman, K. B., P. S. Groenen, et al. (2020). "The Pathways and Processes Underlying Spinal Transmission of Low Back Pain: Observations From Dorsal Root Ganglion Stimulation Treatment." Neuromodulation **23**(10): 13150.
- Chapman, K. B., T. A. Yousef, et al. (2020). "Very Low Frequencies Maintain Pain Relief From Dorsal Root Ganglion Stimulation: An Evaluation of Dorsal Root Ganglion Neurostimulation Frequency Tapering." Neuromodulation.
- Chrubasik, S., H. Junck, et al. (1998). "A survey on pain complaints and health care utilization in a German population sample." Eur J Anaesthesiol **15**(4): 397-408.
- Croom, J. E., R. D. Foreman, et al. (1997). "Cutaneous vasodilation during dorsal column stimulation is mediated by dorsal roots and CGRP." Am J Physiol **272**(2 Pt 2): H950-957.
- De Ridder, D., S. Vanneste, et al. (2010). "Burst spinal cord stimulation: toward paresthesia-free pain suppression." Neurosurgery **66**(5): 986-990.

- de Vos, C. C., K. Meier, et al. (2014). "Spinal cord stimulation in patients with painful diabetic neuropathy: a multicentre randomized clinical trial." Pain **155**(11): 2426-2431.
- Deer, T. R., R. M. Levy, et al. (2017). "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 **158**(4): 669-681.
- Deer, T. R., N. Mekhail, et al. (2014). "The Appropriate Use of Neurostimulation of the Spinal Cord and Peripheral Nervous System for the Treatment of Chronic Pain and Ischemic Diseases: The Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee." Neuromodulation: Technology at the Neural Interface **17**(6): 515-550.
- Deer, T. R., J. E. Pope, et al. (2019). "The Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee on Best Practices for Dorsal Root Ganglion Stimulation." Neuromodulation **22**(1): 1-35.
- Deetjen P., S. E. J. (2006). Physiologie - Kapitel Nozizeption und Schmerz. Physiologie: 77-89.
- Descartes, R., C. Clerselier, et al. L'homme... et un traité de la formation du foetus. Du mesme autheur, Charles Angot.
- Devor, M. (1999). "Unexplained peculiarities of the dorsal root ganglion." Pain **6**(10): 00135-00139.
- Devor, M. and P. Wall (1981). "Plasticity in the spinal cord sensory map following peripheral nerve injury in rats." The Journal of Neuroscience **1**(7): 679-684.
- Devor, M. and P. D. Wall (1990). "Cross-excitation in dorsal root ganglia of nerve-injured and intact rats." J Neurophysiol **64**(6): 1733-1746.
- Dubin, A. E. and A. Patapoutian (2010). "Nociceptors: the sensors of the pain pathway." J Clin Invest **120**(11): 3760-3772.
- Ebraheim, N. A. and J. Lu (1998). "Morphometric evaluation of the sacral dorsal root ganglia. A cadaveric study." Surg Radiol Anat **20**(2): 105-108.
- Eldabe, S., K. Burger, et al. (2015). "Dorsal Root Ganglion (DRG) Stimulation in the Treatment of Phantom Limb Pain (PLP)." Neuromodulation **18**(7): 610-616.
- Eldabe, S., A. Espinet, et al. (2018). "Retrospective Case Series on the Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy With Dorsal Root Ganglion Stimulation." Neuromodulation **21**(8): 787-792.
- Engel, G. L. (1977). "The need for a new medical model: a challenge for biomedicine." Science **196**(4286): 129-136.

- Esposito, M. F., R. Malayil, et al. (2019). Unique Characteristics of the Dorsal Root Ganglion as a Target for Neuromodulation.
- Finnerup, N. B., N. Attal, et al. (2015). "Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis." Lancet Neurol **14**(2): 162-173.
- Foote, S. L., C. W. Berridge, et al. (1991). "Electrophysiological evidence for the involvement of the locus coeruleus in alerting, orienting, and attending." Prog Brain Res **88**: 521-532.
- Freyenhagen, R., R. Baron, et al. (2006). "painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain." Curr Med Res Opin **22**(10): 1911-1920.
- Freyenhagen, R., H. A. Parada, et al. (2019). "Current understanding of the mixed pain concept: a brief narrative review." Curr Med Res Opin **35**(6): 1011-1018.
- Goldberg, D. S. and S. J. McGee (2011). "Pain as a global public health priority." BMC Public Health **11**: 770.
- Gureje, O., M. Von Korff, et al. (2008). "The relation between multiple pains and mental disorders: results from the World Mental Health Surveys." Pain **135**(1-2): 82-91.
- Habig, K., A. Schänzer, et al. (2017). "Low threshold unmyelinated mechanoafferents can modulate pain." BMC Neurology **17**(1): 184.
- Hall, J. E. and M. E. Hall (2020). Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book, Elsevier Health Sciences.
- Hanani, M. (2005). "Satellite glial cells in sensory ganglia: from form to function." Brain Res Brain Res Rev **48**(3): 457-476.
- Harden, N. R., S. Bruehl, et al. (2010). "Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome." Pain **150**(2): 268-274.
- Hasegawa, T., Y. Mikawa, et al. (1976). "Morphometric analysis of the lumbosacral nerve roots and dorsal root ganglia by magnetic resonance imaging." Spine (Phila Pa 1976) **21**(9): 1005-1009.
- Häuser, W., G. Schmutzner, et al. (2013). "[Prevalence of chronic pain in Germany. A representative survey of the general population]." Schmerz **27**(1): 46-55.
- Hawker, G. A., S. Mian, et al. (2011). "Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale

- (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP)." Arthritis Care Res **63**(11): 20543.
- Heinricher, M. M., I. Tavares, et al. (2009). "Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity." Brain Res Rev **60**(1): 214-225.
- Heller, G. Z., M. Manuguerra, et al. (2016). "How to analyze the Visual Analogue Scale: Myths, truths and clinical relevance." Scand J Pain **13**: 67-75.
- Herdman, M., C. Gudex, et al. (2011). "Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L)." Qual Life Res **20**(10): 1727-1736.
- Hobbins, A., L. Barry, et al. (2018). "Utility Values for Health States in Ireland: A Value Set for the EQ-5D-5L." Pharmacoeconomics **36**(11): 1345-1353.
- Hogan, Q. H. (2010). Labat lecture: the primary sensory neuron: where it is, what it does, and why it matters, Reg Anesth Pain Med. 2010 May-Jun;35(3):306-11. doi: 10.1097/AAP.0b013e3181d2375e.
- Hunter, C. W., D. Sayed, et al. (2019). "DRG FOCUS: A Multicenter Study Evaluating Dorsal Root Ganglion Stimulation and Predictors for Trial Success." Neuromodulation **22**(1): 61-79.
- Hunter, C. W., A. Yang, et al. (2017). "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 **20**(7): 708-718.
- Huygen, F., J. W. Kallewaard, et al. (2020). "Effectiveness and Safety of Dorsal Root Ganglion Stimulation for the Treatment of Chronic Pain: A Pooled Analysis." Neuromodulation **23**(2): 213-221.
- Huygen, F., L. Liem, et al. (2018). "Stimulation of the L2-L3 Dorsal Root Ganglia Induces Effective Pain Relief in the Low Back." Pain Pract **18**(2): 205-213.
- IASP. (1979). "IASP Webpage of Pain Definition." from <https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/NewsDetail.aspx?ItemNumber=10475>.
- Iggo, A. (2012). Somatosensory system, Springer Science & Business Media.
- Ikeda, H., T. Asai, et al. (1999). "Robust Suppression of Afferent-Induced Excitation in the Rat Spinal Dorsal Horn After Conditioning Low-Frequency Stimulation." J Neurophysiol **82**(4): 1957-1964.
- Instruments, E. (2021). "Webpage for EQ5D." from <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/>.

- Iolascon, G. and A. Moretti (2019). "Pharmacotherapeutic options for complex regional pain syndrome." Expert Opin Pharmacother **20**(11): 1377-1386.
- Jeon, Y. and B. K. Huh (2009). "Spinal cord stimulation for chronic pain." Ann Acad Med Singap **38**(11): 998-1003.
- Jessell, T. M., E. R. Kandel, et al. (2000). Principles of neural science.
- Kemler, M. A., G. A. Barendse, et al. (2000). "Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy." N Engl J Med **343**(9): 618-624.
- Kenins, P. (1992). "The cause of prickle and the effect of some fabric construction parameters on prickle sensations." Wool Technology and Sheep Breeding **40**(1).
- Koesling, D., K. Kieselbach, et al. (2019). "[Chronic pain and society : Sociological analysis of a complex interconnection]." Schmerz **33**(3): 220-225.
- Koetsier, E., G. Franken, et al. (2020). "Dorsal Root Ganglion Stimulation in Experimental Painful Diabetic Polyneuropathy: Delayed Wash-Out of Pain Relief After Low-Frequency (1Hz) Stimulation." Neuromodulation **23**(2): 177-184.
- Koopmeiners, A. S., S. Mueller, et al. (2013). "Effect of electrical field stimulation on dorsal root ganglion neuronal function." Neuromodulation **16**(4): 304-311; discussion 310-301.
- Kosek, E., M. Cohen, et al. (2016). "Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states?" Pain **157**(7): 1382-1386.
- Krames, E. S. (2014). "The role of the dorsal root ganglion in the development of neuropathic pain." Pain Med **15**(10): 1669-1685.
- Krames, E. S. (2015). "The dorsal root ganglion in chronic pain and as a target for neuromodulation: a review." Neuromodulation **18**(1): 24-32.
- Kretzschmar, M. (2019). Treatment of chronic post-surgical knee pain after total knee endoprosthesis with dorsal root ganglion stimulation (DRGS) – retrospective analysis after 36 months.
- Langley, P. C. (2011). "The prevalence, correlates and treatment of pain in the European Union." Curr Med Res Opin **27**(2): 463-480.
- Langley, P. C. (2012). "The societal burden of pain in Germany: health-related quality-of-life, health status and direct medical costs." J Med Econ **15**(6): 1201-1215.

- Lazorthes, Y., J. C. Sol, et al. (2007). "Motor cortex stimulation for neuropathic pain." Acta Neurochir Suppl **97**(Pt 2): 37-44.
- Leijnse, J. N. and K. D'Herde (2016). "Revisiting the segmental organization of the human spinal cord." J Anat **229**(3): 384-393.
- Liem, L. and N. Mekhail (2016). "Management of Postherniorrhaphy Chronic Neuropathic Groin Pain: A Role for Dorsal Root Ganglion Stimulation." Pain Pract **16**(7): 915-923.
- Liem, L., M. Russo, et al. (2013). "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 **16**(5): 471-482; discussion 482.
- Liem, L., M. Russo, et al. (2015). "One-year outcomes of spinal cord stimulation of the dorsal root ganglion in the treatment of chronic neuropathic pain." Neuromodulation **18**(1): 41-48; discussion 48-49.
- Liu, X. G. and J. Sandkühler (1995). "Long-term potentiation of C-fiber-evoked potentials in the rat spinal dorsal horn is prevented by spinal N-methyl-D-aspartic acid receptor blockage." Neurosci Lett **191**(1-2): 43-46.
- Ludwig, K., J. M. Graf von der Schulenburg, et al. (2018). "German Value Set for the EQ-5D-5L." Pharmacoeconomics **36**(6): 663-674.
- Lynch, P. J., T. McJunkin, et al. (2011). "Case report: successful epidural peripheral nerve stimulation of the C2 dorsal root ganglion for postherpetic neuralgia." Neuromodulation **14**(1): 58-61.
- Magerl, W. and R.-D. Treede (2011). *Physiologie von Nozizeption und Schmerz. Schmerzpsychotherapie: Grundlagen – Diagnostik – Krankheitsbilder – Behandlung.* B. Kröner-Herwig, J. Frettlöh, R. Klinger and P. Nilges. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg: 29-75.
- Maino, P., E. Koetsier, et al. (2017). "Efficacious Dorsal Root Ganglion Stimulation for Painful Small Fiber Neuropathy: A Case Report." Pain Physician **20**(3): E459-E463.
- Malmberg, A. B., C. Chen, et al. (1997). "Preserved acute pain and reduced neuropathic pain in mice lacking PKC γ ." Science **278**(5336): 279-283.
- Mäntyselkä, P., E. Kumpusalo, et al. (2001). "Pain as a reason to visit the doctor: a study in Finnish primary health care." Pain **89**(2-3): 175-180.
- Manzano, G. M., L. M. Giuliano, et al. (2008). "A brief historical note on the classification of nerve fibers." Arq Neuropsiquiatr **66**(1): 117-119.

- McIntyre, C. C., M. Savasta, et al. (2004). "Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both." Clin Neurophysiol **115**(6): 1239-1248.
- Melzack, R. (1975). "The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods." Pain **1**(3): 277-299.
- Melzack, R. and P. D. Wall (1965). "Pain mechanisms: a new theory." Science **150**(3699): 971-979.
- Mendell, L. M. (2014). "Constructing and deconstructing the gate theory of pain." Pain **155**(2): 210-216.
- Merskey, H. E. (1986). "Classification of chronic pain: Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms." Pain.
- Moayed, M. and K. D. Davis (2013). "Theories of pain: from specificity to gate control." J Neurophysiol **109**(1): 5-12.
- Mobbs, R. J. and A. Lazarro (2010). "Stimulation of the medial plantar nerve for complex regional pain syndrome." J Clin Neurosci **17**(11): 1421-1422.
- Mobbs, R. J., S. Nair, et al. (2007). "Peripheral nerve stimulation for the treatment of chronic pain." J Clin Neurosci **14**(3): 216-221; discussion 222-213.
- Narahashi, T., J. W. Moore, et al. (1964). "TETRODOTOXIN BLOCKAGE OF SODIUM CONDUCTANCE INCREASE IN LOBSTER GIANT AXONS." J Gen Physiol **47**(5): 965-974.
- Oakley, J. C. and J. P. Prager (1976). "Spinal cord stimulation: mechanisms of action." Spine (Phila Pa 1976) **27**(22): 2574-2583.
- Ohayon, M. M. and J. C. Stingl (2012). "Prevalence and comorbidity of chronic pain in the German general population." J Psychiatr Res **46**(4): 444-450.
- Ossipov, M. H. (2012). "The perception and endogenous modulation of pain." Scientifica **561761**(10): 25.
- Pace, M. C., L. Mazzariello, et al. (2006). "Neurobiology of pain." J Cell Physiol **209**(1): 8-12.
- Piedade, G. S., J. F. Cornelius, et al. (2019). "Open Microsurgical Dorsal Root Ganglion Lead Placement." Neuromodulation **22**(8): 956-959.
- Piedade, G. S., S. Gillner, et al. (2022). "Frequency dependency of therapeutic efficacy in dorsal root ganglion stimulation for neuropathic pain." Acta Neurochir (Wien) **164**(4): 1193-1199.

- Prieto, E. J., L. Hopson, et al. (1980). "The language of low back pain: factor structure of the McGill pain questionnaire." Pain **8**(1): 11-19.
- Purves, D., R. Cabeza, et al. (2008). Cognitive neuroscience, Sunderland: Sinauer Associates, Inc.
- Raja, S. N., D. B. Carr, et al. (2020). "The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises." Pain **161**(9): 1976-1982.
- Rasche, D., S. Siebert, et al. (2005). "[Spinal cord stimulation in Failed-Back-Surgery-Syndrome. Preliminary study for the evaluation of therapy by functional magnetic resonance imaging (fMRI)]." Schmerz **19**(6): 497-500.
- Rey, R. (1995). "The history of pain. Translated by Louise Elliott Wallace." JA Cadden, and SW Cadden (Cambridge, MA, and London: Harvard University Press, 1993).
- Richter, P., J. Werner, et al. (1998). "On the validity of the Beck Depression Inventory. A Review." Psychopathology **31**: 160-168.
- Ro, L. S. and K. H. Chang (2005). "Neuropathic pain: mechanisms and treatments." Chang Gung Med J **28**(9): 597-605.
- Rommel, O., L. Finger, et al. (2009). "[Neuropathic pain following lesions of the infrapatellar branch of the femoral nerve : an important differential diagnosis in anterior knee pain]." Schmerz **23**(4): 355-359.
- Ruscheweyh, R. and J. Sandkühler (2001). "Bidirectional actions of nociceptin/orphanin FQ on A delta-fibre-evoked responses in rat superficial spinal dorsal horn in vitro." Neuroscience **107**(2): 275-281.
- Sandkühler, J., J. G. Chen, et al. (1997). "Low-Frequency Stimulation of Afferent A δ -Fibers Induces Long-Term Depression at Primary Afferent Synapses with Substantia Gelatinosa Neurons in the Rat." The Journal of Neuroscience **17**(16): 6483-6491.
- Schaible, H. G. (2007). "[Pathophysiology of pain]." Orthopade **36**(1): 8, 10-12, 14-16.
- Schlaier, J. R., P. Eichhammer, et al. (2007). "Effects of spinal cord stimulation on cortical excitability in patients with chronic neuropathic pain: a pilot study." Eur J Pain **11**(8): 863-868.
- Schmidt-Nielsen, K. (1997). Animal physiology: adaptation and environment, Cambridge university press.

- Schu, S., A. Gulve, et al. (2015). "Spinal cord stimulation of the dorsal root ganglion for groin pain-a retrospective review." Pain Pract **15**(4): 293-299.
- Shealy, C. N., J. T. Mortimer, et al. (1967). "Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report." Anesth Analg **46**(4): 489-491.
- Shen, J., H. Y. Wang, et al. (2006). "Morphologic analysis of normal human lumbar dorsal root ganglion by 3D MR imaging." AJNR Am J Neuroradiol **27**(10): 2098-2103.
- Simon, L. S. (2012). "Relieving pain in America: A blueprint for transforming prevention, care, education, and research." Journal of pain & palliative care pharmacotherapy **26**(2): 197-198.
- Slangen, R., N. C. Schaper, et al. (2014). "Spinal cord stimulation and pain relief in painful diabetic peripheral neuropathy: a prospective two-center randomized controlled trial." Diabetes Care **37**(11): 3016-3024.
- Slotty, P. J., S. Chang, et al. (2015). "Motor Threshold: A Possible Guide to Optimizing Stimulation Parameters for Motor Cortex Stimulation." Neuromodulation **18**(7): 566-571; discussion 571-563.
- Sluka, K. A. and D. Walsh (2003). "Transcutaneous electrical nerve stimulation: basic science mechanisms and clinical effectiveness." J Pain **4**(3): 109-121.
- Snider, W. D. and S. B. McMahon (1998). "Tackling pain at the source: new ideas about nociceptors." Neuron **20**(4): 629-632.
- Soresi, A. L. (1949). "Control of intractable pain by spinal ganglia block." Am J Surg **77**(1): 72-78.
- Stanton-Hicks, M. (2006). "Complex regional pain syndrome: manifestations and the role of neurostimulation in its management." J Pain Symptom Manage **31**(4 Suppl): 011.
- Sundt, D., N. Gamper, et al. (2015). "Spike propagation through the dorsal root ganglia in an unmyelinated sensory neuron: a modeling study." J Neurophysiol **114**(6): 3140-3153.
- Suseki, K., Y. Takahashi, et al. (1998). "Sensory nerve fibres from lumbar intervertebral discs pass through rami communicantes. A possible pathway for discogenic low back pain." J Bone Joint Surg Br **80**(4): 737-742.
- Tang, R., M. Martinez, et al. (2014). "Comparison of burst and tonic spinal cord stimulation on spinal neural processing in an animal model." Neuromodulation **17**(2): 143-151.

- Torrance, N., B. H. Smith, et al. (2007). "Medication and treatment use in primary care patients with chronic pain of predominantly neuropathic origin." Fam Pract **24**(5): 481-485.
- Treede, R. (2011). "Praktische Schmerztherapie."
- Treede, R. D., W. Rief, et al. (2019). "Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11)." Pain **160**(1): 19-27.
- Treede, R. D., W. Rief, et al. (2015). "A classification of chronic pain for ICD-11." Pain **156**(6): 1003-1007.
- Ueda, H. (2006). "Molecular mechanisms of neuropathic pain-phenotypic switch and initiation mechanisms." Pharmacol Ther **109**(1-2): 57-77.
- Vallejo, R., K. Bradley, et al. (1976). "Spinal Cord Stimulation in Chronic Pain: Mode of Action." Spine (Phila Pa 1976) **15**(42): S53-S60.
- van Bussel, C. M., D. L. Stronks, et al. (2018). "Dorsal Column Stimulation vs. Dorsal Root Ganglion Stimulation for Complex Regional Pain Syndrome Confined to the Knee: Patients' Preference Following the Trial Period." Pain Pract **18**(1): 87-93.
- Van Buyten, J. P., A. Al-Kaisy, et al. (2013). "High-frequency spinal cord stimulation for the treatment of chronic back pain patients: results of a prospective multicenter European clinical study." Neuromodulation **16**(1): 59-65.
- Van Buyten, J. P., I. Smet, et al. (2015). "Stimulation of dorsal root ganglia for the management of complex regional pain syndrome: a prospective case series." Pain Pract **15**(3): 208-216.
- van Hecke, O., S. K. Austin, et al. (2014). "Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies." Pain **155**(4): 654-662.
- Vaso, A., H. M. Adahan, et al. (2014). "Peripheral nervous system origin of phantom limb pain." Pain **155**(7): 1384-1391.
- Verrills, P., C. Sinclair, et al. (2016). "A review of spinal cord stimulation systems for chronic pain." J Pain Res **9**: 481-492.
- Wang, W., J. Gu, et al. (2011). "Are voltage-gated sodium channels on the dorsal root ganglion involved in the development of neuropathic pain?" Mol Pain **7**(16): 1744-8069.

- Waxman, S. G. (1999). "The molecular pathophysiology of pain: abnormal expression of sodium channel genes and its contributions to hyperexcitability of primary sensory neurons." Pain Suppl 6: S133-S140.
- Willis Jr, W. D. and R. E. Coggeshall (2012). Sensory mechanisms of the spinal cord: Volume 1 primary afferent neurons and the spinal dorsal horn, Springer Science & Business Media.
- Willis, W. D., D. L. Trevino, et al. (1974). "Responses of primate spinothalamic tract neurons to natural stimulation of hindlimb." J Neurophysiol **37**(2): 358-372.
- Willis, W. D. and K. N. Westlund (1997). "Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain." J Clin Neurophysiol **14**(1): 2-31.
- Wolff, R., C. Clar, et al. (2011). "[Epidemiology of chronic non-malignant pain in Germany]." Schmerz **25**(1): 26-44.
- Yam, M. F., Y. C. Loh, et al. (2018). "General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation." Int J Mol Sci **19**(8).
- Zajac, J. M., M. C. Lombard, et al. (1989). "Autoradiographic study of mu and delta opioid binding sites and neutral endopeptidase-24.11 in rat after dorsal root rhizotomy." Brain Res **477**(1-2): 400-403.
- Zhang, J. M., D. F. Donnelly, et al. (1998). "Patch clamp recording from the intact dorsal root ganglion." J Neurosci Methods **79**(1): 97-103.
- Znaor, L., S. Lovrić, et al. (2007). "Association of neural inflammation with hyperalgesia following spinal nerve ligation." Croat Med J **48**(1): 35-42.
- Zuidema, X., J. Breel, et al. Paresthesia mapping: a practical workup for successful implantation of the dorsal root ganglion stimulator in refractory groin pain, Neuromodulation. 2014 Oct;17(7):665-9; discussion 669. doi: 10.1111/ner.12113. Epub 2014 Feb 26.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Schematische Darstellung der Rexed Laminae und der WDR – Neurone des Hinterhorn modifiziert nach (Magerl und Treede 2011)	11
Abbildung 2:	Graphische Darstellung der <i>Gate – Control – Theorie</i> modifiziert nach (Melzack and Wall 1965)	22
Abbildung 3:	<i>Big – Curve – Sheet</i> der Firma Abbott zur Platzierung einer 4poligen DRG Elektrode	33
Abbildung 4:	Platzierung der Elektrode über das Sheet	33
Abbildung 5:	Intraoperatives Röntgen bei Anlage von DRG – Elektroden	34
Abbildung 6:	Röntgendarstellung nach Implantation von DRG – Elektroden	34
Abbildung 7:	Kontaktbelegung einer DRG – Elektrode bei der primären Programmierung modifiziert nach (Deer et al. 2017)	40
Abbildung 8:	Programmierplattform des DRG – Stimulationssystems	40
Abbildung 9:	Vergleich von Tonischer und BURST Stimulation modifiziert nach (de Ridder et al. 2010)	42
Abbildung 10:	VAS – Score während der unterschiedlichen Stimulationsfrequenzen	60
Abbildung 11:	Der EQ5D – Score während der unterschiedlichen Stimulationsfrequenzen	61
Abbildung 12:	Der SF-MPQ – Score während der unterschiedlichen Stimulationsfrequenzen	62

Abbildung 13:	Der BDI – Score während der unterschiedlichen Stimulationsfrequenzen	63
Abbildung 14:	Analgetikaeinnahme während der unterschiedlichen Stimulationsfrequenzen	64

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Empfehlungen für das jeweils beste Target für die Platzierung von DRG Elektroden bei diversen Krankheitsbildern modifiziert nach (Deer, Pope et al. 2019)	30
Tabelle 2:	Detaillierte Darstellung und Zeitraum der jeweiligen Studienphasen	53

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Besonderen Dank möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Jan Vesper aussprechen, der mir im Zentrum für Neuromodulation der neurochirurgischen Klinik der Heinrich – Heine – Universität Düsseldorf ermöglichte, diese interessante Studie durchzuführen. Ich habe die Betreuung sehr geschätzt und konnte mich mit allen Fragen jederzeit an Ihn wenden und die Arbeit in einem sehr angenehmen Umfeld fertig stellen. Auch möchte ich mich für seine Geduld bedanken.

Ebenfalls geht mein besonderer Dank an Frau Phyllis McPhillips, die Pain Nurse der Abteilung, für Ihre ausdauernde Mitwirkung bei der Datenerhebung und Patientenbetreuung während der Studie. Durch Ihre Fachkompetenz und Ihre warmherzige Unterstützung hat sie in einem sehr angenehmen Arbeitsumfeld maßgeblich zum Gelingen meiner Arbeit beigetragen.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Philipp Slotty bedanken, welcher mich vor allem bei der Datenauswertung und der Interpretation der erhobenen Werte unterstützt hat.

Mein persönlicher Dank geht an meine Frau und meine gesamte Familie für die fortwährende Unterstützung, Geduld und Motivation zur Fertigstellung meiner Dissertation.