

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

UNTERSUCHUNG ZU THERAPEUTISCHEN EFFEKTEN DER REPETITIVEN
TRANSKRANIELLEN MAGNETISCHEN KORTXSTIMULATION BEI PATIENTEN MIT
DEAFFERENZIERUNGSSCHMERZEN

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Judith Kuhnert

aus Berlin

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. Stephan Brandt
2. Priv.-Doz. Dr. med. Ulf Ziemann
3. Priv.-Doz. Dr. med. Alexander Münchau

Datum der Promotion: 11. Juni 2007

Für meine Doktoreltern

Dr. Simone Röricht und PD Dr. Bernd-Ulrich Meyer,



welche am 24.November 2001 tödlich verunglückten.

Sie überließen mir dieses Thema und gaben mir mit ihrem Vertrauen den Mut zur wissenschaftlichen Arbeit

INHALTSVERZEICHNIS

ZUSAMMENFASSUNG	6
1. EINLEITUNG	7
2. DEAFFERENZIERUNGSSCHMERZ – WAS IST DAS?	10
2.1. Klassifikation des Schmerzes	11
2.2 Physiologische Grundlagen des Schmerzes	12
Nozizeptiver Schmerz	12
Nichtnozizeptiver Schmerz und Deafferenzierungsschmerz	13
2.3 Phantomschmerz	15
Definition	15
Prävalenz	15
Charakteristik	16
Pathogenese	16
Therapie	21
2.4 Zentraler Schmerz	21
Definition	21
Prävalenz	22
Charakteristik	23
Pathogenese	24
Therapie	26
3. DIE KORTIKALE REORGANISATION UND IHR ZUSAMMENHANG MIT DEAFFERENZIERUNGSSCHMERZEN	28
3.1 Mechanismen der neuronalen Plastizität	28
4. SPEZIELLE KORTIKALE REORGANISATION NACH DEAFFERENZIERUNG	31
5. THERAPEUTISCHE ANWENDUNG DER ELEKTRISCHEN MOTORKORTEXSTIMULATION	33
6. DIE REPETITIVE TRANSKRANIELLE MAGNETSTIMULATION	37
6.1 Geschichte der transkraniellen Magnetstimulation	37
6.2 Physikalische und technische Grundlagen der TMS	37
6.3 Anwendung der TMS	38
6.4 Die Entwicklung der repetitiven TMS (rTMS)	39
6.5 Diagnostische und therapeutische Anwendungen der rTMS	41
7. ANWENDUNG DER rTMS BEI DEAFFERENZIERUNGSSCHMERZEN	44
8. FRAGESTELLUNG	46

8.1 Primäre Fragestellung:	46
Zielvariable (primärer Endpunkt).....	47
8.2 Hypothese.....	47
8.3 Sekundäre Fragestellungen:	47
9. MATERIAL UND METHODEN	48
9.1 Studiendesign	48
9.2 Patientenkollektiv	49
9.3 Studienablauf.....	50
9.4 Stimulationsmethode	51
9.5 Messung der Schmerzintensität.....	52
9.6 Erfassung der Stimmungslage (Depression)	53
10. ERGEBNISSE	55
10.1 Teilnahme.....	55
10.2 Direkte Effekte der Stimulation	55
10.2.1 Responder.....	57
10.2.2 Direkte Stimulationseffekte in den Untergruppen	57
10.3 Langfristige Veränderungen der Schmerzintensität.....	59
10.4 Veränderungen der Stimmungslage	60
10.5 Einzelbeobachtungen	61
10.6 Zusammenfassung der Ergebnisse	62
11. DISKUSSION	63
11.1 Vergleich mit den Ergebnissen der MCS.....	63
11.2 Vergleich mit anderen rTMS-Studien	68
LITERATURVERZEICHNIS	73
LEBENSLAUF	85
DANKSAGUNG.....	87
EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	88

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: In dieser randomisierten prospektiven placebokontrollierten einfachen Blindstudie im „Cross-over-Design“ wurde die Effektivität einer wiederholten Anwendung einer hoch- bzw. niedrigfrequenten repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) mit der einer Placebostimulation an 13 Patienten mit einem zentralen Schmerzsyndrom und 14 Patienten mit Phantomschmerzen verglichen.

Material und Methoden: In 3 Behandlungsblöcken à 5 Tagen wurden jeweils 500 Reize mit einer Frequenz von 1 Hertz, 5 Hertz und 2 Hertz (Placebostimulation) appliziert. Dabei wurde die basale Schmerzintensität im Verlauf vor, während und nach der Behandlung quantifiziert und mögliche konfundierende Faktoren berücksichtigt.

Ergebnisse: In allen Therapiegruppen zeigte sich 15 min nach der Stimulation eine Schmerzreduktion, aber kein signifikanter Unterschied zur Placebostimulation. Langzeiteffekte der rTMS auf die Schmerzintensität oder die Stimmung konnten nicht nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung: Derzeit kann ein Einsatz der rTMS als Therapieverfahren bei den genannten Schmerzsyndromen nicht empfohlen werden.

Summary

Background: This study evaluates the effects of repeated sessions of low- and high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) over the primary motor cortex on central and phantom limb pain.

Methods: Twenty-seven patients with central (n=13) and phantom limb (n=14) pain participated in a blind, randomised placebo-controlled study comparing the effect of 1-Hz and 5-Hz rTMS with sham stimulation. Each treatment block consisted of a 5-day baseline phase, a 5-day therapy phase, and an 18-day washout phase. In the therapy phase, 500 stimuli were applied in the particular frequency at about the same time on each day.

Results: A reduction in pain immediately after stimulation was observed in all therapy groups. This effect was similar for all treatment conditions, including sham stimulation. No significant long-term effects of rTMS on pain intensity or mood were observed.

Conclusion: At present, rTMS can not be recommended as a standard therapy for central and phantom limb pain.

LEBENS LAUF

Aus Datenschutzgründen wird mein Lebenslauf in der elektronischen Version nicht mit veröffentlicht.

DANKSAGUNG

Der größte Dank gilt meinem jetzigen Doktorvater PD Dr. Stephan A. Brandt und Frau Dr. Kerstin Irlbacher für ihre äußerst geduldige intensive Betreuung und fachliche Unterstützung. Beide gaben mir den Mut, diese Arbeit in einem zweiten Anlauf zu vollenden und standen mir dabei jederzeit wohlwollend zur Seite.

Vielen Dank an alle Mitglieder der Arbeitsgruppe "Magnetstimulation", die mich speziell bei technischen Problemen unterstützten, sowie an die Mitarbeiter der Schmerzambulanz der Charité Campus Virchow-Klinikum unter der Leitung von Dr. Hagmeister, die mir bei der Patientenrekrutierung halfen. Danke an Dr. Ingo Flessenkämper, der mir zu dieser Arbeit verhalf und mir Patienten aus seiner gefäßchirurgischen Klinik vermittelte.

Inniger Dank an meinen Mann Dr. Uwe Greinert, der mich zur Beendigung dieser Arbeit motivierte und dabei in jeder Hinsicht liebevoll und geduldig begleitete.

Danke, Papa, dass Du meine Erziehung zu Deinem Lebensinhalt gemacht hast und mir ein liebevolles und fröhliches Zuhause gegeben hast. Dir verdanke ich den Optimismus, den ich in den letzten Jahren so sehr brauchen konnte.

Dank und Hochachtung an alle Menschen, welche die medizinische Forschung zu Ihrem Lebensinhalt machen und damit andere Leben retten...

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit versichere ich, Judith Kuhnert, dass ich die von mir vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Untersuchung zu therapeutischen Effekten der repetitiven transkraniellen magnetischen Kortexstimulation bei Patienten mit Deafferenzierungsschmerzen,, selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Des weiteren versichere ich, dass diese Dissertation noch keiner anderen Fakultät oder Universität zur Prüfung vorgelegen hat und dass ich mich noch nicht anderweitig um einen Doktorgrad beworben habe bzw. einen solchen bereits besitze.

Die dem Verfahren zugrunde liegende Promotionsordnung der Medizinische Fakultät Charité der Humboldt-Universität zu Berlin vom 25. September 2002 ist mir bekannt.

Datum: 05.November 2006

Unterschrift