

1. EINLEITUNG

Schmerz ist eine komplexe und unmittelbare Sinnesempfindung, der wir uns kaum entziehen können. Die Behandlung akuter Schmerzen ist im klinischen Alltag häufig das wichtigste Problem, wenn ein Patient ärztliche Hilfe sucht; die Linderung chronischer Schmerzen ist oft das Einzige, was der Arzt für einen Patienten am Ende einer langen Krankheit noch tun kann. Akute Schmerzen sind ein lebenswichtiges Alarmsignal, welches uns vor physischer Bedrohung schützen soll. Demgegenüber stellen chronische Schmerzen häufig unabhängig von der auslösenden Ursache ein verselbständigtes Krankheitsbild mit zunehmender Bedeutung dar.

Die Zahl der chronisch Schmerzkranken in Deutschland beträgt derzeit etwa fünf bis acht Millionen. Schmerzerkrankungen verursachen der Volkswirtschaft jährliche Kosten in Höhe von 20,5 bis 28,7 Millionen Euro, wobei 55 Prozent der Ausgaben direkte Kosten (Behandlung, Rehabilitation, Medikamente) sind, während der Rest indirekte Ausgaben (Arbeitsunfähigkeit, vorzeitige Berentung) darstellt (Niesert & Zenz, 2005). Der Verbesserung der schmerztherapeutischen Versorgung kommt daher vorwiegend im Sinne der Betroffenen aber auch aus gesundheitsökonomischer Sicht eine zunehmende Bedeutung zu.

Nach den Rückenschmerzen und den Kopfschmerzen zählen neuropathische Schmerzen zu den häufigsten Formen chronischer Schmerzsyndrome.

Die pathophysiologischen Mechanismen, die zur Entstehung und Aufrechterhaltung neuropathischer Schmerzen beitragen, sind in einer Störung des somatosensorischen Nervensystems selbst begründet und entziehen sich zum großen Teil noch unserem Verständnis.

Die vorliegende Studie befasst sich mit einer speziellen Gruppe neuropathischer Schmerzen – den sogenannten Deafferenzierungsschmerzen. Mit diesem Begriff werden Syndrome bezeichnet, die sich klinisch als Schmerz in einer Region präsentieren, die entweder nicht mehr existiert (z.B. durch Amputation) oder klinisch ein Defizit bzw. völligen Verlust aller sensorischen Qualitäten aufweist. Am häufigsten begegnet man diesem Krankheitsbild als Phantomschmerz nach Gliedmaßenamputation oder als zentralem Schmerz nach Hirninfarkt („Post-stroke-pain“).

Diese Schmerzsyndrome sind medikamentös meistens nicht oder nur schwer behandelbar und stellen damit immer noch ein großes therapeutisches Problem dar. Grundlage für neue Therapieoptionen bildet die Beantwortung der Frage, welche läsionsassoziierten Veränderungen des Nervensystems für diese Schmerzsyndrome pathophysiologisch bedeutsam sind. Es wird angenommen, dass kortikale Reorganisationsprozesse eine ursächliche Bedeutung für diese Schmerz-

syndrome haben, und dass es einen engen Zusammenhang zwischen deren Ausmaß und dem Auftreten von Deafferenzierungsschmerzen gibt. Dabei handelt es sich neben topographischen Verschiebungen von funktionellen Kortexarealen auch um Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit auf synaptischer Ebene.

In mehreren Studien am Patienten wurde nun die Möglichkeit untersucht, mit Hilfe der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) diese kortikalen Reorganisationsprozesse im somatosensorischen und motorischen System zu modulieren um damit diese Deafferenzierungsschmerzsyndrome therapeutisch zu beeinflussen.

Die Idee zu diesem Vorgehen gründet unter anderem auf der wiederholten Beobachtung, dass die chronische elektrische Stimulation des Motorkortex (MCS) über implantierte kortikale Elektroden insgesamt gute analgetische Effekte bei Patienten mit zentralen und peripheren Deafferenzierungsschmerzen gezeigt hat (Tsubokawa et al., 1993; Yamamoto et al., 1997; Katayama et al., 1998). Eine breite Anwendung dieser Stimulationsform ist jedoch aufgrund des invasiven Charakters (operative Freilegung der Hirnrinde) und der damit verbundenen potentiellen Nebenwirkungen nicht in Aussicht. Überdies fehlt es immer noch an einer zuverlässigen Möglichkeit, den positiven Effekt dieser Anwendung präoperativ vorherzusagen. Daher ist allgemein das Interesse an einem nicht-invasiven Verfahren zur Erzeugung analoger Effekte sehr groß.

Die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) ist ein modernes Stimulationsverfahren, das es erlaubt, die neuronale Aktivität der Hirnrinde nichtinvasiv zu beeinflussen. Damit wurde sie in den letzten Jahren zu einem wichtigen Untersuchungsinstrument – unter anderem zur Erforschung der kortikalen Plastizität der Hirnrinde.

Daneben besteht die Hoffnung, diese Methode auch zu therapeutischen Zwecken verwenden zu können. Dabei konzentriert sich die Anwendung derzeit auf Krankheitsbilder oder pathologische Zustände, von denen man annimmt, dass sie Folge einer veränderten Erregbarkeit neuronaler Strukturen sind oder damit einhergehen.

Die Überlegung, dass die rTMS eine Alternative zur MCS darstellen könnte, beruht auf der Erkenntnis, dass eine messbare Modifikation der kortikalen Erregbarkeit mit diesem Verfahren möglich ist (Wassermann et al., 1998a; Rollnik, 1999; Di Lazzaro et al., 2002; Strens et al., 2002). Aufgrund dieser Eigenschaft wurde die rTMS mittlerweile bei verschiedenen Indikationen auf ihr therapeutisches Potential hin getestet. Neben der erfolgreichen Anwendung bei Depressionen (Pascual-Leone et al., 1996; George et al., 1994b; Siebner et al., 1999a, 1999c)

wurden auch analgetische Effekte bei Deafferenzierungsschmerzen geprüft und beschrieben (Lefaucheur et al., 2001a, 2001b, 2003; Rollnik et al., 2002; Khedr et al., 2005).

Diese Studien zeigen jedoch größtenteils nur einen akuten schmerzlindernden Effekt einer einmaligen rTMS auf zentrale oder periphere Deafferenzierungsschmerzen. Längerfristige Veränderungen der Schmerzintensität sowie deren Reproduzierbarkeit wurden bisher nur in wenigen Studien (Lefaucheur et al., 2001b; Khedr et al., 2005) getestet.

Die tägliche oder zirkadiane Fluktuation der Schmerzintensität wurde in keiner Studie berücksichtigt. Auch wurden mögliche Effekte einer antidepressiven Veränderung durch die rTMS in diesem Zusammenhang noch nicht genauer beobachtet. Daher ist bisher noch nicht hinreichend nachgewiesen, ob es wirklich reproduzierbare und anhaltende analgetische Wirkungen einer rTMS gibt, wie die Anwendungsparameter aussehen müssen und welche Wirkmechanismen diesem Effekt zugrunde liegen.

In der vorliegenden Studie werden einige dieser Fragen untersucht. Es handelt sich um die erste randomisierte, placebokontrollierte Blindstudie, in der die analgetischen Effekte einer an fünf aufeinanderfolgenden Tagen applizierten repetitiven transkraniellen Magnetstimulation untersucht werden. Es wird die Wirkung einer sowohl hochfrequente als auch niedrigfrequenten rTMS auf zentrale und periphere Deafferenzierungsschmerzen geprüft und verglichen. Die mehrtägige Anwendung erlaubt eine Überprüfung der Reproduzierbarkeit eines therapeutischen Effektes auch bei behandlungsunabhängiger Fluktuation der Schmerzintensität. Die Dokumentation der Schmerzintensität an mehreren Tagen vor und nach der Therapiephase soll eine Beobachtung langfristiger Veränderungen ermöglichen. Zusätzlich soll die begleitende Erfassung des emotionalen Befindens mit Hilfe des „Beck Depression Inventory“ (BDI) Hinweise auf einen möglichen antidepressiven Effekt der rTMS liefern.

Es sollen folgende Fragen geklärt werden:

1. Gibt es einen direkten analgetischen Effekt einer wiederholten rTMS mit 1 Hertz oder 5 Hertz über dem motorischen Kortex auf zentrale oder periphere Deafferenzierungsschmerzen?
2. Lassen sich langfristige Veränderungen der Schmerzintensität nach wiederholter Stimulation beobachten?
3. Führt die rTMS zu messbaren Stimmungsveränderungen im Sinne eines antidepressiven Effekts?