

8. FRAGESTELLUNG

Die bisher durchgeführten Untersuchungen (Lefaucher et al. 2001a /b, 2003; Rollnik et al., 2002; Töpper et al., 2003; Khedr et al., 2005) sind in ihrer Aussage hinsichtlich des therapeutischen Potentials der rTMS auf neuropathische Schmerzen nicht eindeutig. Obwohl in Einzelfällen immer wieder sehr gute Effekte beschrieben werden, sind die Gesamtergebnisse widersprüchlich. Mit Ausnahme der aktuellsten Untersuchung (Khedr. et al., 2005) wurde jeweils nur eine einzelne Stimulationsserie verabreicht, so dass 1.) die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse und 2.) die Effekte einer wiederholten Stimulation bisher nicht hinreichend untersucht wurden. Eine mögliche Fluktuation der Basis-Schmerzintensität wurde in keiner Studie berücksichtigt und langfristige Veränderungen der Schmerzen wurden nur in einer Studie geprüft (Lefaucher et al., 2001). Obwohl der bekannte passagere antidepressive Effekt der rTMS als ein möglicher konfundierender Faktor eines vermeintlichen analgetischen Effektes gern diskutiert wird, ist eben diese Wirkung bisher noch nicht parallel untersucht worden. Aufgrund der Tatsache, dass Schmerz und Depressivität sich wechselseitig beeinflussende Zustände sind, sollten jedoch begleitende stimmungsaufhellende Veränderungen durch die rTMS unbedingt bei der Bewertung ihres analgetischen Effektes mit berücksichtigt werden.

Diese Arbeit widmet sich den offenen Fragen und untersucht daher analgetische Effekte der rTMS auf zentrale und periphere Deafferenzierungsschmerzen unter Berücksichtigung der oben genannten Faktoren. Um zu überprüfen, ob sich schmerzlindernde Effekte über inhibitorische oder exzitatorische kortikale Beeinflussung vermitteln, werden sowohl eine niedrigfrequente Stimulation mit 1 Hertz als auch eine hochfrequente Stimulation mit 5 Hertz gegen eine Placebo-stimulation getestet.

8.1 Primäre Fragestellung:

Gibt es einen direkten analgetischen Effekt einer wiederholten rTMS mit 1 Hertz oder 5 Hertz über dem motorischen Kortex auf zentrale oder periphere Deafferenzierungsschmerzen?

Dazu werden die mit der visuellen Analogskala (VAS) ermittelten Schmerzintensitäten direkt vor und einige Minuten nach der Stimulation erfasst und bezüglich Zeitpunkt und Therapieform miteinander verglichen. Zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit und Einbeziehung der Fluktuation der Schmerzintensitäten erfolgt die Verabreichung jeder Therapieform an jeweils fünf aufeinanderfolgenden Tagen.

Zielvariable (primärer Endpunkt)

Als Zielvariable (primärer Endpunkt) wurde der Anteil (Proportion) von „Respondern“ gewählt, wobei als „Responder“ alle Patienten gelten, deren VAS-Wert 15 Minuten nach Behandlung um mindestens 3/10 abfällt. Da die Messung an fünf aufeinanderfolgenden Tagen wiederholt wird, wird als Bezugswert das Mittel der 5 Beobachtungen gewählt (wie auch bei der Baseline).

Als zu erwartende Proportionen (Quotient aus der Anzahl von Patienten, bei denen das Zielereignis eingetreten ist, zur Gesamtzahl) in den Vergleichsgruppen B (Kontrolle) bzw. A (Behandlung) werden angegeben (Klein et al., 1999; Pascual-Leone et al., 1996).

Proportion B (Kontrolle): 20%

Proportion A (Behandlung): ca. 50% (Variantenrechnungen)

8.2 Hypothese

Zu vergleichen sind die VAS-Mittelwerte aus Vorlauf- bzw. Behandlungsmessungen über mehrere Tage. Das Ziel besteht im Nachweis der eventuellen Überlegenheit der Behandlung im Arm A gegenüber Placebo im Arm B, so dass folgende Hypothesen zu prüfen sind:

H₀ (Nullhypothese): Proportion[Behandlung] = Proportion[Placebo]

gegen die einseitige Alternativhypothese

H_A (Einseitige Alternativhypothese): Proportion [Behandlung] \geq Proportion [Placebo]

8.3 Sekundäre Fragestellungen:

1. Lassen sich langfristige Veränderungen der Schmerzintensität nach wiederholter Stimulation beobachten?

Die VAS-Werte werden in einer mehrtägigen Vorlaufphase, während der Stimulationsphase und in einer mehrwöchigen Auswaschphase erfasst und miteinander verglichen.

2. Führt die rTMS zu messbaren Stimmungsveränderungen im Sinne eines antidepressiven Effekts?

Anhand eines depressionsspezifischen Fragebogens („Beck Depression Inventory“, Punktwert von 0–48) wird das Ausmaß einer depressiven Stimmung vor, während und nach der mehrtägigen Stimulationsphase beobachtet und die entsprechenden Punktwerte miteinander verglichen.