

9. MATERIAL UND METHODEN

9.1 Studiendesign

Als optimales Studiendesign für diese Fragestellung wurde die Form einer randomisierten, prospektiven, placebokontrollierten einfachen Blindstudie im „Cross-Over-Design“ (auch „Change-Over-Design“) gewählt. Dieses Studiendesign ermöglicht es, die Wirkungsdifferenz verschiedener Therapieformen an jedem einzelnen Patienten zu beurteilen. Da es sich bei dem zu untersuchenden Krankheitsbild um chronische Schmerzsyndrome handelt, ist ein verhältnismäßig stabiler Krankheitsverlauf mit vergleichbaren Ausgangswerten als Voraussetzung für dieses Studiendesign anzunehmen.

Bei allen schmerztherapeutischen Maßnahmen ist immer auch mit einem Placeboeffekt zu rechnen. In einer vergleichbaren Therapiestudie von Patienten mit Phantomschmerz lag die Placeboantwort für kurzfristige Therapieeffekte bei etwa 20% (Nikolajsen et al., 1996). Da auch für die rTMS mit Placeboeffekten in einer ähnlichen Größenordnung zu rechnen ist (Klein et al. 1999), wurde neben den zwei therapeutischen Stimulationsfrequenzen zusätzlich eine Scheinstimulation mit 2 Hertz durchgeführt, so dass sich folgende 3 „Therapieformen“ ergaben:

Therapieform	A:	1-Hertz-Stimulation
	B:	5-Hertz-Stimulation
	C:	2-Hertz-Placebostimulation

Für die Placebostimulation wurde eine eigene Frequenz gewählt, um zu verhindern, dass beim Patienten der Eindruck entsteht, es werde eine Therapieform doppelt appliziert. Die Patienten wussten also nichts von der Existenz einer Placebostimulation. Die Reihenfolge der 3 Therapieformen wurde zufällig zugeordnet und basierend auf einem Stichprobenumfang von N=24 nach lateinischen Quadraten balanciert. Dieser Versuchsplan wurde in Form einer von Statistikern (Institut für medizinische Biometrie der Humboldt-Universität Berlin unter Leitung von Prof. K.-D. Wernecke) erstellten, verbindlichen Randomisierungsliste vorgegeben. Bei Aufnahme in die Studie wurde jedem Patienten eine laufende Randomisierungsnummer zugeordnet und während der gesamten Prüfung beibehalten. Bei vorzeitigem Ausscheiden aus der Studie wurde diese Nummer nicht neu vergeben.

Das Versuchsprotokoll wurde durch die Ethikkommission der Humboldt-Universität Berlin 1999 positiv begutachtet und entspricht den ethischen Standards der Deklaration von Helsinki 1964 in der gültigen Fassung.

9.2 Patientenkollektiv

Über einen Zeitraum von 2 Jahren wurden insgesamt 27 Patienten untersucht. Von den initial 31 in die Studie aufgenommenen Patienten schieden vier vorzeitig, d.h. noch vor Beendigung der ersten Stimulationsserie aus, so dass die Ausfallrate dieser Studie bei 12,9% lag. Die Gründe für das vorzeitige Ausscheiden der überwiegend schwerbehinderten Patienten waren in allen Fällen organisatorischer Art (schwierige Anfahrtsmöglichkeiten, fehlende Begleitpersonen etc.).

Gemäß den Einschlusskriterien für diese Studie wurden volljährige und kognitiv nicht eingeschränkte Personen ausgewählt, die an chronischen Phantomschmerzen oder chronischen zentralen Schmerzen litten. Der Zugang zu diesen Patienten wurde durch eine Zusammenarbeit mit mehreren Schmerzzambulanzen und gefäßchirurgischen Kliniken ermöglicht. Die Ausschlusskriterien entsprechen den allgemein anerkannten Ausschlusskriterien für die repetitive transkranielle Magnetstimulation (Meyer et al., 1997; Wassermann, 1998):

- Epilepsie
- Schwangerschaft
- Zustand nach frischem Herzinfarkt
- Träger eines Herzschrittmachers oder anderer ferromagnetischer Metallimplantate

Die Patienten wurden schriftlich und persönlich (mündlich) über den Ablauf der Studie, die verwendete Methode und deren Nebenwirkungen aufgeklärt und unterschrieben eine Einwilligungserklärung. Patienten, die eine vorbestehende schmerztherapeutische oder antidepressive Basismedikation erhielten, wurden gebeten, diese während des Untersuchungszeitraumes unverändert fortzusetzen.

Tabelle 1: Patientenkollektiv gesamt

	Phantomschmerz	Zentraler Schmerz
Gesamtanzahl der Patienten	14	13
Verteilung Männer: Frauen	8:6	8:5
Mittleres Alter in Jahren	46.6 ± 12.6	51.1 ± 10.6
Mittlere Schmerzdauer in Jahren	15.2 ± 14.8	3.9 ± 4.1

Tabelle 2: Patienten mit Phantomschmerz

Amputation obere Extremität	7
Amputation untere Extremität	7
Amputation rechtsseitig	8
Amputation linksseitig	6

Von den insgesamt 27 untersuchten Patienten litten 14 Personen an Phantomschmerz, davon 8 Männer und 6 Frauen (siehe Tabelle 1). Die zugrundeliegende Amputation fand sich bei 7 Patienten an der oberen Extremität und bei 7 Patienten an der unteren Extremität (siehe Tabelle 2). Bei den Phantomschmerzpatienten wurde also ein hinsichtlich der Läsion relativ ausbalanciertes Kollektiv untersucht. Das mittlere Alter der Patienten lag bei $46,6 \pm 12,6$ (26-77) Jahren. Der Schmerz bestand im Mittel seit $15,2 \pm 14,8$ (0.1- 55) Jahren. Die andere Hälfte des untersuchten Kollektivs (13 Patienten, 8 Männer, 5 Frauen) wies ein zentrales Schmerzsyndrom auf, davon 6 nach Läsionen (Infarkt, Blutung) im Territorium der A. cerebri media und 4 Personen nach Defekten im Thalamusbereich; 3 Patienten hatten Verletzungen des Rückenmarks, davon in 2 Fällen traumatisch und in einem Fall als Folge einer Syringomyelie (siehe Tabelle 3). Das mittlere Alter der Patienten zeigte mit $51,1 \pm 10,6$ (36-81) Jahren keine große Differenz zur Phantomschmerzgruppe, jedoch war die Dauer des Schmerzes mit $3,9 \pm 4,1$ (1-17) Jahren deutlich geringer.

Tabelle 3: Patienten mit zentralem Schmerz

Infarkt oder Blutung im Gebiet der A.cerebri media	6
Infarkt oder Blutung im Bereich des Thalamus	4
Läsionen des Rückenmarks *	3

*2 Pat. mit traumatischem Querschnitt im Bereich Th10/11 und C5/6; 1 Pat. mit thorakaler Syrinx

9.3 Studienablauf

Die vollständige Studie bestand aus insgesamt 3 Therapieblöcken pro Patient mit jeweils unterschiedlichen Stimulationsfrequenzen, die in randomisierter Reihenfolge appliziert wurden.

Der gesamte Zeitraum für jeden Therapieblock betrug jeweils 28 Tage. Er begann mit einer fünftägigen Bestimmung der Basis-VAS-Werte mit je drei VAS-Messpunkten pro Tag, die von den Patienten selbständig zuhause erhoben wurden. Es folgte die eigentliche Therapiephase, die

aus Gründen der Praktikabilität an fünf aufeinanderfolgenden Wochentagen stattfand. In einer täglich zur gleichen Zeit stattfindenden Stimulationssitzung wurden jeweils 500 Reize einer rTMS oder Placebostimulation der vorgegebenen Frequenz appliziert. Jeweils direkt vor und 15 Minuten nach der Stimulation wurde der VAS-Wert durch den Untersucher erfasst. Während dieser fünftägigen Therapiephase ebenso wie in der darauffolgenden 18-tägigen Nachbeobachtungsphase („Auswaschphase“) wurde die dreimalige Einschätzung der Schmerzintensität pro Tag mit der VAS fortgesetzt. Da aufgrund der Beobachtungen der Therapieeffekte der rTMS bei psychiatrischen Erkrankungen keine länger als 14 Tage andauernde Wirkungen zu erwarten sind (Pascual-Leone et al., 1996) erschienen 18 Tage als Nachbeobachtungs- und Auswasch-Zeit ausreichend. Danach folgte direkt der nächste Therapieblock (siehe Abb.1). Die Bestimmung der Depressivität anhand des adaptierten „Beck Depression Inventory“ erfolgte einmalig an dem Tag vor, während und nach der Therapiephase (am 5.—11.Tag).

Abb.1 zeitlicher Ablauf der Studie

	Baseline 1					Therapiephase					Auswaschphase			Baseline 2		
Wochentag	Mi	Do	Fr	Sa	So	Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So	...	Mi	Do	Fr
Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	... 28	1	2	3

Obwohl das ursprüngliche Studienprotokoll eine Erfassung der VAS-Werte dreimal täglich in der gesamten 18-tägigen Nachbeobachtungsphase vorsah, war dies in der Praxis leider nicht umsetzbar. Das regelmäßige Dokumentieren der Schmerzintensität über diesen Zeitraum wurde nach wenigen Tagen schon häufig vergessen und nachträglich ergänzt, so dass für die letzten 12–14 Tage selten authentische Werte vorlagen. Aus diesem Grund wurde die direkte Nachbeobachtungszeit mit Erfassung der Schmerzintensität auf fünf Tage verkürzt, die restliche Zeit blieb lediglich „Auswaschphase“. Danach folgte entsprechend der durch die Randomisierungsliste vorgegebenen Reihenfolge die Baseline-Phase des nächsten Therapieblockes

9.4 Stimulationsmethode

Für die repetitive transkranielle Magnetstimulation wurde der Dantec MagPro-Stimulator der Firma Dantec (Skovlunde, Dänemark; Vertrieb in Deutschland über Dantec, Steinweg 7, 30966 Hemmingen) eingesetzt. Das Reizgerät erlaubt maximale Stimulationsfrequenzen bis zu 30 Hertz und kann ohne Kühlung Reizserien von 300–500 Pulsen applizieren. Es werden biphasische

Impulse generiert. Für die 1-Hertz- und 5-Hertz-Stimulation wurde eine fokale achtförmige, in ihrer Form der Konvexität des Schädels (und Kortex) angepasste Spule verwendet. Für die Scheinstimulation wurde eine vom Hersteller des Dantec MagPro-Stimulastors entsprechend angefertigte Scheinspule verwendet. Diese ist nach optischen und akustischen Kriterien der realen Spule vergleichbar, führt jedoch zu keiner Erregung des Kortex oder anderer neuraler Strukturen der Kopfhaut, des knöchernen Schädels oder der Hirnhäute. Die dazu verwendete Spule ist so konstruiert, dass der Reizeffekt der Magnetspule aufgehoben wird, während die äußerlich wahrnehmbaren Merkmale der Reizung: der Druck der Spule gegen die Kopfhaut, das akustische Artefakt von zirka 80 Dezibel und die Vibration der Spule während der Stimulation bei der Scheinstimulation qualitativ erhalten bleiben.

Die Stimulation wurde über dem der schmerzenden Extremität topographisch zugeordneten Areal des kontralateralen primären motorischen Kortex appliziert. Der optimale Stimulationsort wurde als diejenige Spulenposition gewählt, an der mit leicht überschwelligem Reizen konstant die größten Muskelantworten ausgelöst werden konnten. Bei Patienten mit Extremitätenamputationen oder solchen, die große Hemisphäreninfarkte mit fehlender Muskelantwort nach Stimulation des motorischen Kortex der betroffenen Hemisphäre aufwiesen, wurde der Stimulationsort durch Spiegelung des optimalen Stimulationsortes der kontralateralen Hemisphäre bestimmt. Zur Bestimmung der Reizintensität wurde bei jedem Patienten zu Beginn der Studie die individuelle motorische Reizschwelle (in Prozent der gerätebedingt maximalen Reizstärke) ermittelt. Da dies bei den Patienten mit Extremitätenamputation bzw. Hemiplegie der schmerzenden Extremität nicht direkt möglich war, wurde die Reizschwelle der unversehrten Seite dazu herangezogen. Als Reizschwelle wurde diejenige Reizintensität angenommen, bei der bei mindestens der Hälfte von zehn Reizen eine EMG-Antwort mit einer Amplitude von mindestens 0,1 mV auftritt (Röricht et al., 1997). Die repetitive Magnetstimulation erfolgte dann mit einer Intensität von 95% der individuellen motorischen Reizschwelle (unterschwellig) unverändert während der gesamten Studie. Pro Reizserie wurden jeweils 500 Reize verabreicht, was bei 5, 2 und 1 Hertz jeweils einer Dauer der Reizserie von etwa 1,5, 4 und 8 Minuten entsprach. Während der Stimulation saßen die Patienten entspannt in einem bequemen Stuhl.

9.5 Messung der Schmerzintensität

Da Schmerz eine Wahrnehmung ist, die weder direkt messbar oder beobachtbar ist, kann er nur indirekt zum Beispiel über die verbal-subjektive Schmerzreaktion erfasst werden. Dazu eigenen sich verschiedene Verfahren, zu denen verbale und numerische Schätzskalen und visuelle

Analogskalen gehören. Diese eignen sich sehr gut zu Verlaufsbeobachtungen (z.B. Schmerztagebücher), da sie einfach und schnell angewendet und ausgewertet werden können.

Zur Messung der subjektiven Schmerzintensität wurde in dieser Studie eine visuelle Analogskala (VAS) angewendet. Bei dieser handelt es sich um ein in der „Messung“ von Schmerzintensitäten innerhalb von klinischen Studien mittlerweile als „Goldstandard“ eingesetztes Messinstrument. Sie besteht aus einer 100 Millimeter langen Skala die auf der Vorderseite lediglich mit den Endpunkten „kein Schmerz“ und „stärkster vorstellbarer Schmerz“ beschriftet ist. Zur Beurteilung wird der Patient gebeten, anhand eines Schiebers seine subjektiv zu diesem Zeitpunkt empfundene Schmerzstärke innerhalb dieser Endpunkte zu markieren. Auf der Rückseite der Skala kann der Untersucher diese Einstellung anhand einer Millimeterskala in einen numerischen Wert zwischen 0 und 100 (bei ähnlichen Skalen 1-10) „übersetzen“. Verschiedene Studien indizieren eine klare Korrelation zwischen der VAS und einer Einteilung des Schmerzes in die vier Kategorien „kein“, „milder“, „mäßiger“ und „schwerer“ Schmerz. So zeigten Collins et al. (1997) zum Beispiel an über 1000 Probanden, dass die Kategorie „mäßiger Schmerz“ zu über 90% mit einem VAS-Wert mehr als 26 (Mittel: 49 ± 17) und die Kategorie „schwerer Schmerz“ zu über 90% mit einem VAS-Wert mehr als 49 (Mittel: 75 ± 18) korreliert.

Zur Bewertung des direkten Stimulationseffektes wurde jeweils ein VAS-Messpunkt direkt vor und 15 Minuten nach der Stimulation festgelegt und durch den Untersucher erfasst. Die Erfassung möglicher Langzeiteffekte erfolgte über die Dokumentation der VAS-Werte an jeweils drei Messpunkten täglich durch die Patienten selbst über die insgesamt 15 Tage vor, während und nach der Stimulationsperiode (siehe Studienablauf). Dafür wurden die Patienten gebeten, die Messungen zuhause an den entsprechenden Tagen möglichst zur gleichen Uhrzeit unter gleichen Bedingungen durchzuführen.

9.6 Erfassung der Stimmungslage (Depression)

Um eine unspezifische Abnahme der Schmerzwahrnehmung durch einen möglicherweise bestehenden stimmungsaufhellenden Effekt der Behandlung mit rTMS festzustellen, ist eine Erfassung der Depressivität der Schmerzpatienten und deren Veränderung unter der Therapie wichtig.

Da die Methode auch von den Patienten selbst zuhause ohne Untersucher angewendet werden sollte, wurde zur Abschätzung der depressiven Beschwerden in dieser Studie das „Beck Depression Inventory“ (Beck et al., 1961) in einer gekürzten und adaptierten deutschsprachigen

Version benutzt. Diese erfasst Beschwerden im Vorfeld depressiver Erkrankungen und berücksichtigt folgende Dimensionen:

- gedrückte Stimmung
- Suizidalität
- Gefühle von Wert-, Hilfs- und Hoffnungslosigkeit
- Antriebsmangel
- Appetitverlust
- Schlafstörungen
- Konzentrationsstörungen

Es werden vom Patienten 16 als Aussage formulierte Merkmale in einer Werteskala „trifft gar nicht zu“ bis „trifft völlig zu“ bewertet. Der Fragebogen ergibt Punktwerte von 0 bis 48 und erlaubt eine gute Einschätzung der depressiven Beeinträchtigung. Eine hohe Punktzahl geht mit einer verstärkten Depressivität einher.

Die Daten wurden an jeweils einmal pro Tag vor, während und nach den Stimulationstagen erfasst.