

10. ERGEBNISSE

10.1 Teilnahme

Von den insgesamt 27 untersuchten Patienten nahmen 13 Patienten an allen drei Behandlungsblöcken teil. Die übrigen Patienten erhielten jeweils nur zwei oder eine der Stimulationsformen (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Anzahl der Therapieblöcke, an denen jeweils teilgenommen wurde

	1 Block	2 Blöcke	3 Blöcke
Phantomschmerz	6	3	5
zentraler Schmerz	4	1	8
gesamt	10	4	13

Die Gründe für ein vorzeitiges Abbrechen waren überwiegend organisatorischer und selten gesundheitlicher Art. Die tägliche Anfahrt an fünf aufeinanderfolgenden Tage war für viele, der zum großen Teil durch Amputation oder Lähmung stark gehbehinderten Patienten mit einem großen logistischen Aufwand verknüpft. Das führte dazu, dass gerade in der Gruppe der Patienten mit Phantomschmerz die Hürden für die Teilnahme an einem weiteren Therapieblock sehr hoch waren. Dennoch führte die randomisierte Reihenfolge der Therapieblöcke zu einer insgesamt ausgewogenen Teilnahme an der jeweiligen Therapieform, so dass jede Stimulationsform etwa gleich häufig verabreicht wurde (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Verteilung der Patienten auf die verschiedenen Therapieformen

	2 Hertz Placebo	1 Hertz	5 Hertz
Phantomschmerz	9	9	9
zentraler Schmerz	9	11	10
gesamt	18	20	19

10.2 Direkte Effekte der Stimulation

Zur Überprüfung, ob eine der Therapieformen einer anderen überlegen war, wurden zunächst die Daten der 13 Patienten, die an allen drei Therapieformen teilgenommen hatten untersucht. Dabei wurde eine 2-faktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung (ANOVA) mit den Faktoren Messzeitpunkt (vor und nach Stimulation) und Therapieform (2-Hertz-Placebo, 1 Hertz, 5 Hertz)

durchgeführt. Diese ergab einen signifikanten Effekt des Messzeitpunktes ($p=0,018$) jedoch nicht der Therapieform ($p=0,09$). Auch die Interaktion der beiden Hauptfaktoren ist nicht signifikant ($p=0,8$), was bedeutet, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Therapieformen gab. Eine post-hoc-Analyse zeigte Unterschiede der 2-Hertz-Placebostimulation ($p=0,031$) und der 1-Hertz-Stimulation ($p=0,036$) nicht jedoch der 5-Hertz-Stimulation. ($p=0,18$) Diese waren jedoch nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur in keinem Fall mehr signifikant. Dann wurde geprüft, ob überhaupt ein signifikanter schmerzlindernder Effekt einer der beiden Behandlungsformen gegenüber der Placebostimulation nachzuweisen war.

Dazu wurden jeweils die VAS-Werte vor und 15 Minuten nach den verschiedenen Stimulationen über die fünf Therapietage gemittelt und miteinander verglichen. Die VAS-Werte vor der Stimulation zeigten keine signifikanten Unterschiede in den verschiedenen Therapieformen (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Mittlere VAS-Werte (\pm SD) aller Patienten vor und nach der Stimulation

	2 Hertz Placebo	1 Hertz	5 Hertz
vor Stimulation	52,1 (\pm 25,0)	46,0 (\pm 26,8)	53,3 (\pm 28,1)
nach Stimulation	48,6 (\pm 26,1)	44,0 (\pm 25,5)	50,5 (\pm 28,0)

Bei den beiden Behandlungsformen zeigte sich eine Reduktion der mittleren VAS-Werte nach der Stimulation um 6,4% nach der 1-Hertz- und 4,8% nach der 5-Hertz-Stimulation. Die 2-Hertz-Placebostimulation führte zu einer mittleren Schmerzreduktion um 10,2% des VAS-Ausgangswertes (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Prozentuale Veränderung (\pm SD) der mittleren VAS-Werte aller Patienten direkt nach der Stimulation

	2 Hertz Placebo	1 Hertz	5 Hertz
Mittelwert \pm SD	-10,2 (\pm 16)	-6,4 (\pm 19,2)	-4,8 (\pm 12,6)
Verteilung	+ 1,9 bis - 49,3	+ 52,7 bis - 45	+ 18,2 bis - 36,2
Signifikanz	$p = 0,017^*$	$p = 0,078$	$p = 0,063$

Die statistische Analyse mit Hilfe des t-Tests für gepaarte Stichproben ergab nur für die Placebostimulation eine signifikante Reduktion ($p=0,017$), nicht jedoch für die 1-Hertz-Stimulation ($p=0,078$) oder die 5-Hertz-Stimulation ($p=0,063$). Damit konnte kein therapeutischer Effekt einer 1-Hertz- oder 5-Hertz-Stimulation festgestellt werden, der dem der

2-Hertz-Placebostimulation überlegen war. Die Daten sprechen sogar für einen signifikant besseren Effekt der Placebostimulation gegenüber der Vollstimulation.

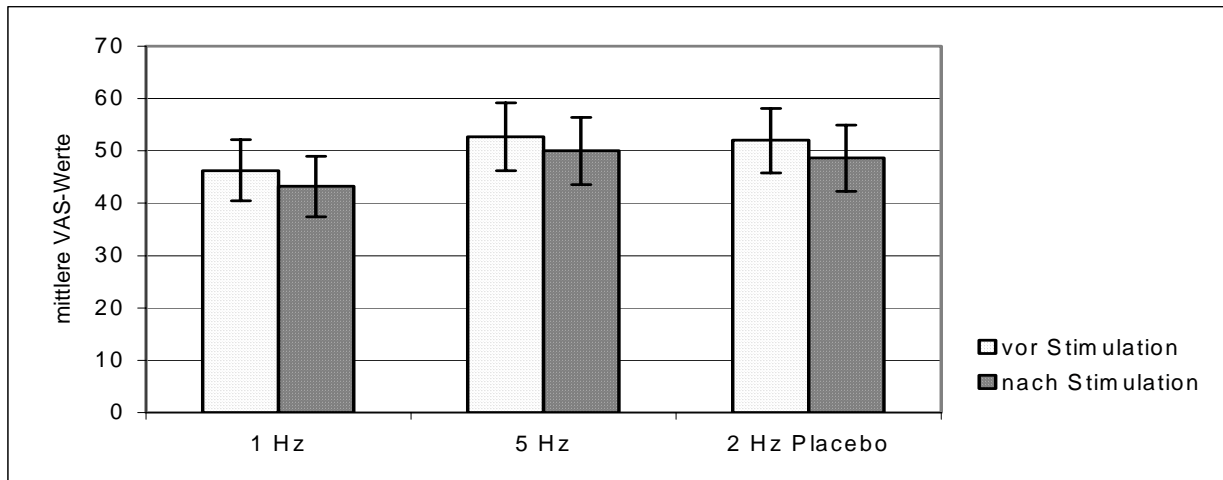


Diagramm 1: Direkter Effekt der rTMS. Mittlere VAS-Werte aller Patienten vor und 15 Minuten nach Stimulation (2 Hertz Placebo, 1 Hertz und 5 Hertz)

10.2.1 Responder

Unter den Patienten, die an allen drei Behandlungsformen teilnahmen, fanden sich nur vier Responder, deren VAS-Werte nach der Stimulation gemäß Studienprotokoll um mindestens 30% des Ausgangswertes abfielen. Von diesen sprachen zwei Patienten auf die Placebostimulation und jeweils ein Patient auf eine der Behandlungsformen an. Eine 79jährige Patientin mit zentralen Schmerzen in der Hand nach Thalamusinfarkt (basaler VAS-Wert 45) erreichte eine Schmerzreduktion um 33% nach der 5-Hertz-Stimulation und ebenfalls positive Ergebnisse nach den beiden anderen Therapieformen (1 Hertz: -12%; 2-Hertz-Placebo: -20%). Ein 53jähriger Patient mit Phantomschmerzen im linken Bein nach einer Amputation aufgrund einer peripheren arteriellen Verschlusskrankung wies nach der 1-Hertz-Stimulation ebenfalls eine Schmerzreduktion um 33% des VAS-Ausgangswertes auf. Allerdings lagen die Werte vor der Stimulation in diesem Fall sehr niedrig (VAS-Mittelwert 7,5), so dass der Effekt klinisch keine Bedeutung haben dürfte.

10.2.2 Direkte Stimulationseffekte in den Untergruppen

Aufgrund der Tatsache, dass die Responder unterschiedlichen Schmerzgruppen angehörten und auf verschiedene Behandlungsformen ansprachen, stellt sich die Frage, ob es grundlegende Unterschiede im Behandlungserfolg zwischen der Gruppe der Phantomschmerzpatienten und jener mit den zentralen Schmerzen zu beobachten gibt. Ein Vergleich der mittleren VAS-Werte vor und nach Stimulation zeigte, dass die Schmerzstärken sowohl vor als auch nach der

Stimulation bei der Gruppe mit zentralem Schmerz im Mittel etwas höher waren als in der Phantomschmerzgruppe (siehe Tabellen 8 und 9), dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($p=0,44$).

Die prozentuale Reduktion der VAS-Werte nach Therapie unterschied sich jedoch in den einzelnen Gruppen nicht voneinander. In beiden Gruppen fand sich der stärkste Abfall der Schmerzintensität nach der 2-Hertz-Placebostimulation, welcher mit 11,3% und 9,1% des Ausgangswertes jedoch klinisch keine Relevanz haben dürfte. Es lässt sich also auch in den Untergruppen kein therapeutischer Effekt der Magnetstimulation beobachten. Ebenso lassen sich keine bedeutsamen Unterschiede im Ansprechen der beiden Schmerzgruppen auf die Behandlung feststellen.

Tabelle 8: Phantomschmerzpatienten: mittlere VAS-Werte (\pm SD) vor und nach Stimulation

	2 Hertz Placebo	1 Hertz	5 Hertz
vor Stimulation	45,9 (\pm 28,7)	43,8 (\pm 29,3)	53,0 (\pm 25,5)
nach Stimulation	43,7 (\pm 29,7)	42,2 (\pm 27,9)	49,9 (\pm 23,3)
mittlere Reduktion der VAS-Werte in Prozent	-11,3 (\pm 18,2)	-3,6 (\pm 23,3)	-3,8 (\pm 10,6)

Tabelle 9: Patienten mit zentralem Schmerz: mittlere VAS-Werte (\pm SD) vor und nach Stimulation

	2 Hertz Placebo	1 Hertz	5 Hertz
vor Stimulation	58,3 (\pm 18,6)	48,2 (\pm 23,1)	59,2 (\pm 24,9)
nach Stimulation	53,5 (\pm 20,8)	44,0 (\pm 22,5)	56,6 (\pm 26,1)
mittlere Reduktion der VAS-Werte in Prozent	-9,1 (\pm 12,2)	-8,7 (\pm 13,3)	-6,5 (\pm 13,1)

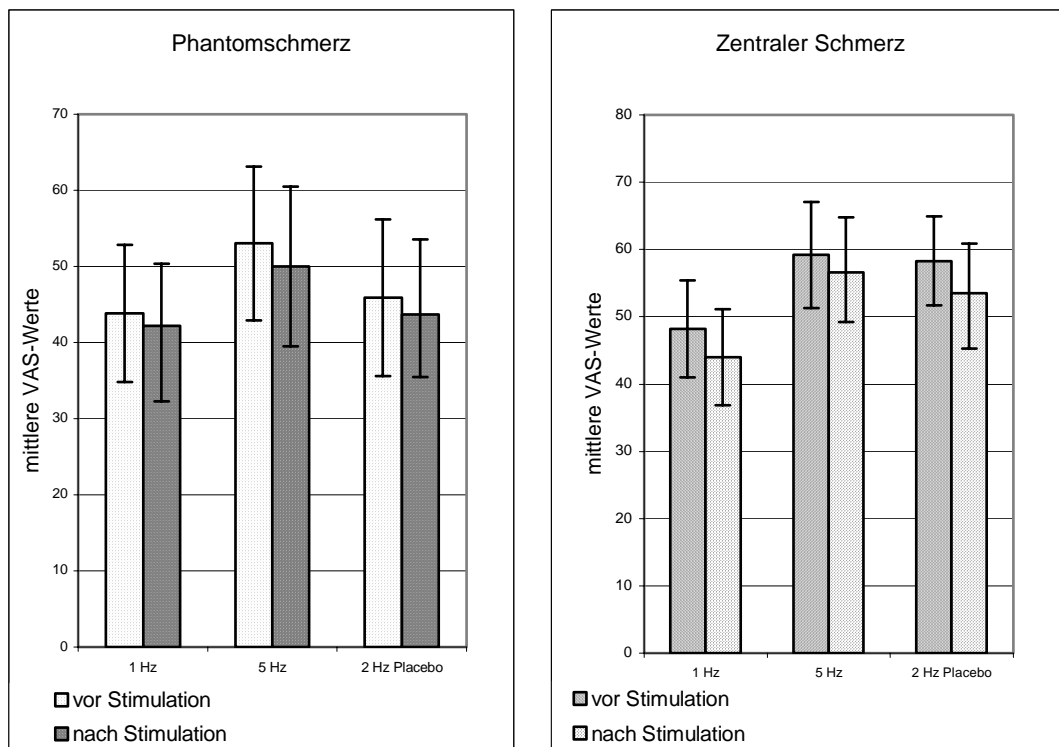


Diagramme 2 und 3: Direkter Effekt der rTMS: mittlere VAS-Werte vor und 15 Minuten nach Stimulation (2 Hertz Placebo, 1 Hertz und 5 Hertz) bei Phantomschmerzpatienten und bei Patienten mit zentralem Schmerz

10.3 Langfristige Veränderungen der Schmerzintensität

Die Fluktuation der VAS-Werte von Tag zu Tag war sehr unterschiedlich und betrug im Mittel 8,8 (Verteilung: 1,1–25,5) vor der Therapiephase und 9,6 (Verteilung 1,3–32,6) nach der Therapiephase.

Zur Überprüfung der Frage, ob es langfristige Veränderungen der Schmerzintensität durch die Stimulation gab, wurden die mittleren VAS-Werte der jeweils fünf Tage vor (Basiswerte), während (Therapiephase) und nach (Auswaschphase) der Stimulationswoche miteinander verglichen und 2-faktoriell (Hauptfaktoren Zeit und Frequenz) analysiert. Auch hier ließ sich kein signifikanter Effekt ($p > 0,3$) beobachten. Die graphische Darstellung veranschaulicht, dass lediglich die 2-Hertz-Placebostimulation eine deutlich abnehmende Tendenz der VAS-Mittelwerte aufzeigt, die jedoch auch nur sehr gering ist und keine klinische Relevanz besitzen dürfte.

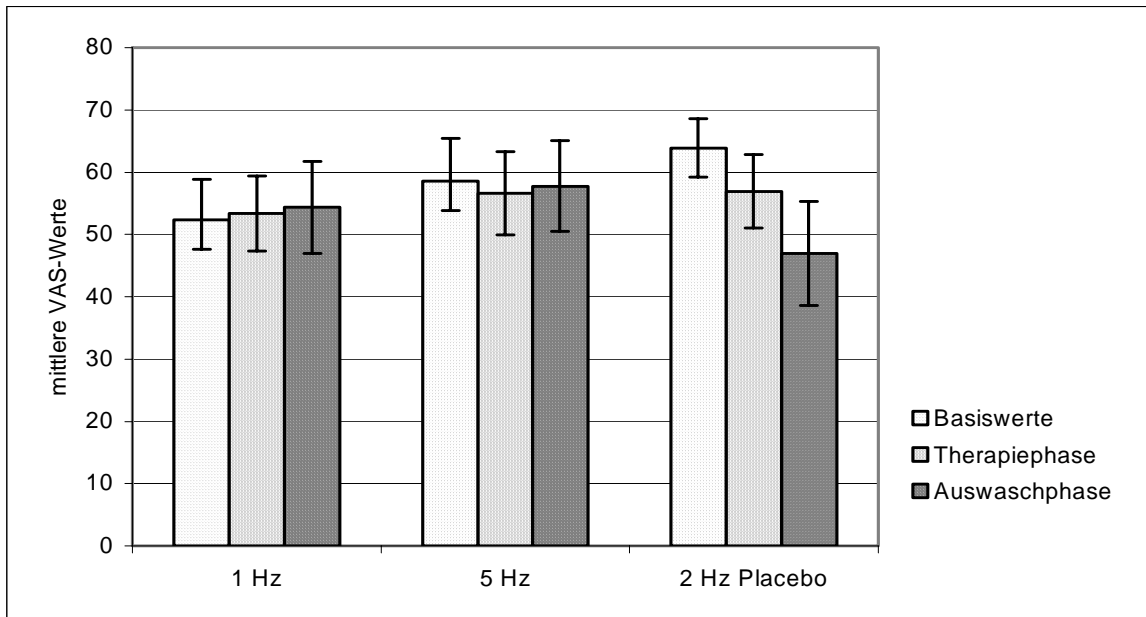


Diagramm 4: Schmerztendenz: mittlere VAS-Werte an 5 Tagen vor, während und nach der Therapiephase

10.4 Veränderungen der Stimmungslage

Zur Stimmungslage der Patienten wurden Daten jeweils am Tag vor der Stimulationswoche, während der Therapietage und am Tag nach der Stimulationswoche erfasst. Anhand dieser sieben Messpunkte sollte beobachtet werden, ob die Stimulation zu Veränderungen des emotionalen Befindens im Sinne eines antidepressiven Effektes führt.

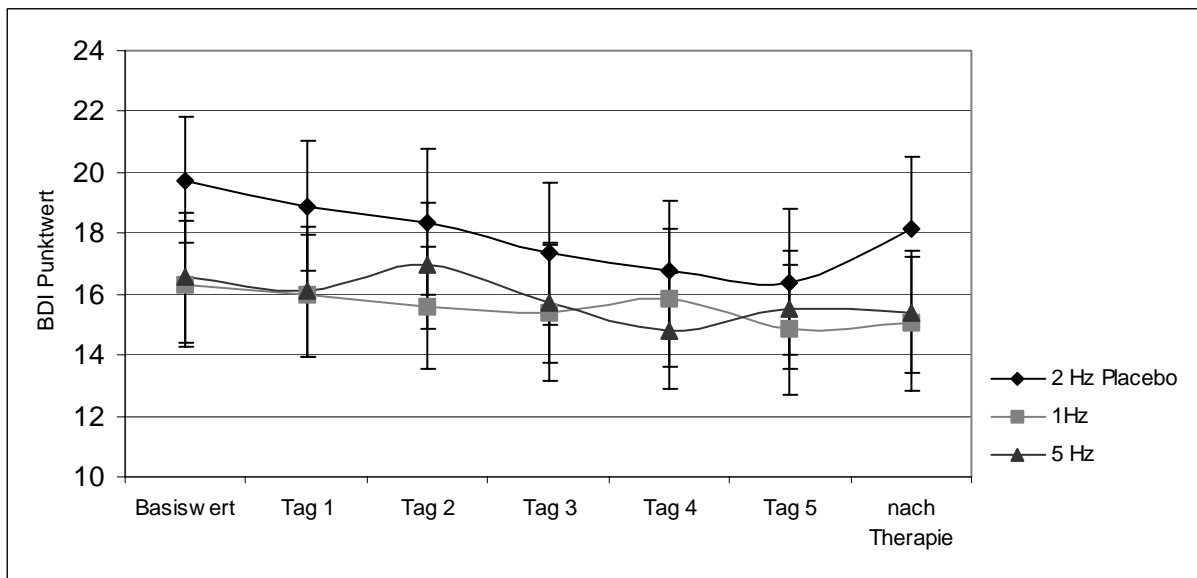


Diagramm 5: Verlauf der Stimmungslage (BDI-Score)

Die 2-faktorielle Analyse der Werte ergab einen signifikanten Effekt des Zeitpunktes, jedoch nicht der Behandlung, das heißt, der Effekt ist nicht von Placebo verschieden. Dieses ließ sich in post-hoc-Tests bestätigen. Interessanterweise scheint auch bei der Stimmungslage die

Placebostimulation den positivsten Einfluss zu haben. Dies relativiert sich jedoch, wenn man in Betracht zieht, dass bei der Placebostimulation die Basiswerte schon etwa 4 Punkte höher lagen.

10.5 Einzelbeobachtungen

Im Studienprotokoll war für den Fall einer Schmerzverstärkung durch die Stimulation ein freiwilliges Ausscheiden des Patienten vorgesehen. Nur in einem Fall war bei einer 55jährigen Patientin mit Phantomschmerz eine deutlicher Anstieg der VAS-Werte nach der 5-Hertz-Stimulation um 52% der Ausgangswertes zu beobachten (VAS vor Stimulation: 18,6; nach Stimulation: 28,4). Dieser Effekt wurde jedoch von der Patientin selbst kaum wahrgenommen und war (nach eigenen Angaben) auch nicht der Grund für ihr vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie. Von den 14 Patienten, welche die Studie vorzeitig abbrachen, erhielten 4 Patienten zwei Behandlungsformen und 10 Patienten jeweils eine Stimulationsform. Der Abbruch der Studie erfolgte in 6 Fällen nach der 5-Hertz-Stimulation, in 5 Fällen nach der 2-Hertz-Stimulation und in 3 Fällen nach der 1-Hertz-Stimulation. Sieht man sich nur die Daten dieser Patientengruppe an, so unterscheiden sie sich nicht von denen der Gruppe, die an der gesamten Studie teilnahmen. Auch hier findet sich in allen drei Behandlungsgruppen ein tendenziell schmerzlindernder Effekt, der in der Placebogruppe am ausgeprägtesten war.

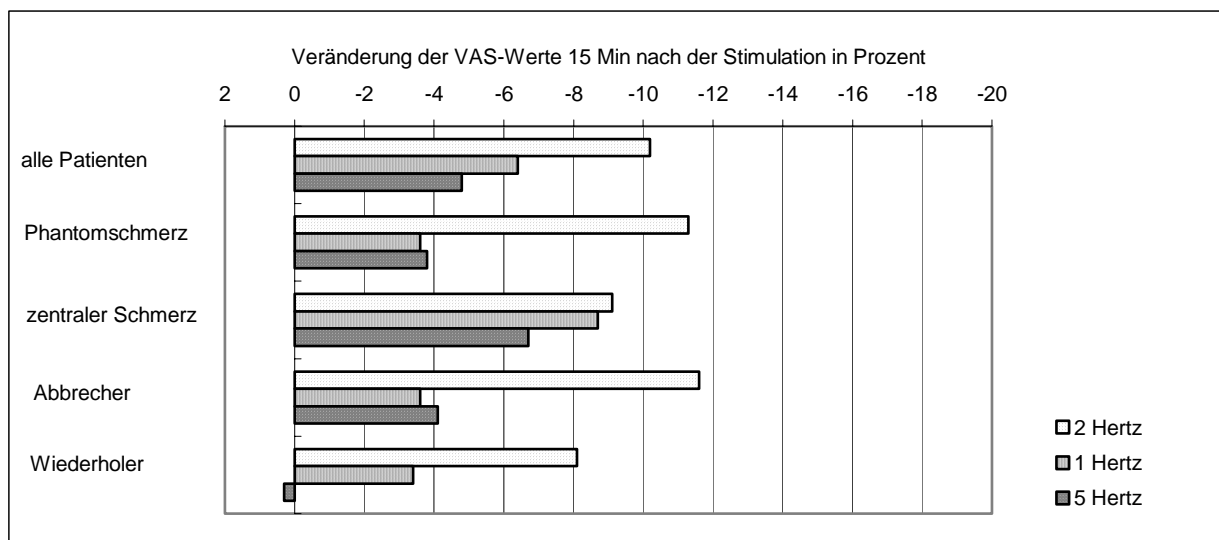


Diagramm 6: Gegenüberstellung der Patientengruppen- direkter Effekt der rTMS: prozentuale Veränderung der gemittelten VAS-Werte

Drei Patienten profitierten von den Stimulationsbehandlungen subjektiv so stark, dass sie den Wunsch nach einer wiederholten Teilnahme äußerten. Dabei handelte es sich um einen 60jährigen Patienten mit Phantomschmerz nach komplettem Plexusausriss des linken Armes, eine 36jährige Patientin mit zentralen Schmerzen der linken Hand nach MCA-Teilinfarkt und

einen 68jährigen Patienten mit zentralen Schmerzen im linken Bein nach Stammganglienblutung. Sie erhielten jeweils ihr persönliches Studienprotokoll noch einmal verabreicht, wobei jedoch nur die Daten der ersten Behandlungsreihe in den Analysen verwertet wurden. Eine isolierte Betrachtung der Daten dieser drei Patienten führt (wider Erwarten) zu einem Ergebnis, das sich nicht von dem der gesamten Patientengruppe unterscheidet. Auch bei diesen Patienten ist kein objektiv nachweisbarer Effekt der Therapiestimulation zu beobachten, welcher über den der Placebostimulation hinausgeht (siehe Diagramm 6).

10.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die repetitive transkranielle Magnetstimulation zeigte keinen schmerztherapeutischen Effekt der Behandlungsformen mit 1 Hertz oder 5 Hertz, der über den der Placebostimulation hinausging.

Nur bei 4 von 27 Patienten war eine, entsprechend der im Studienprotokoll festgelegten Definition, akzeptable Schmerzreduktion durch die Stimulation zu beobachten, dabei in 2 Fällen nach der Placebostimulation.

Zusammengefasst konnte keine Überlegenheit der Behandlung für die kurzfristige Schmerzreduktion gegenüber der Placebostimulation nachgewiesen werden.

Die einseitige Alternativhypothese H_A : Proportion (Behandlung) > Proportion (Placebo) wurde daher für beide Therapieformen widerlegt.

Langfristige Veränderungen der Schmerzintensität wurde nach keiner der Therapieformen beobachtet. Ebenso wenig ließen sich Veränderungen der Stimmungslage oder Depressivität durch eine der Behandlungsformen feststellen.

Alle beobachteten Effekte waren unabhängig von der Art des Schmerzes.