

## **11. DISKUSSION**

Die Ergebnisse dieser Studie konnten die Hypothese, dass es einen schmerzlindernden Effekt einer repetitiven transkraniellen Magnetstimulation über dem motorischen Kortex bei zentralen oder peripheren Deafferenzierungsschmerzen gibt, *n i c h t* bestätigen. Weder die hochfrequente noch die niedrigfrequente rTMS zeigten eine analgetische Wirkung, welche über die der Placebostimulation hinausging. Ebenso wenig ließen sich langfristige Veränderungen der Schmerzintensität oder der Stimmungslage durch die Stimulation beobachten. Von den 27 untersuchten Patienten wiesen lediglich zwei eine Schmerzlinderung von mindestens 30% des VAS-Ausgangswertes nach den Behandlungsstimulationen auf (gemäß der im Studienprotokoll festgelegten Definition), damit beträgt die Responderquote in dieser Untersuchung nur 3,7%.

### **11.1 Vergleich mit den Ergebnissen der MCS**

Der Anteil der Responder in dieser Untersuchung liegt deutlich unter dem Wert, welcher aufgrund der Erfahrungen mit der elektrischen Motorkortexstimulation (MCS) zu erhoffen gewesen wäre.

In den publizierten Untersuchungen zur MCS betrug der Anteil der Patienten, welche durch die MCS eine ausgezeichnete bis befriedigende Schmerzlinderung erfuhren meistens um die 45 bis 50% (Tsubokawa et al., 1993; Peyron et al., 1994; Yamamoto et al., 1997; Katayama et al., 1998; Garcia-Larrea et al., 1999; Carroll et al., 1999) und in den jüngeren Studien bis zu 75% (Nguyen et al., 1999; Mertens et al., 1999; Saitoh et al., 2000,2003) des behandelten Patientenkollektivs.

Zudem sind die Bewertungskriterien in den MCS-Studien im Vergleich zur Responder-Definition der vorliegenden Studie (VAS-Abfall mehr als 30%) viel enger – erst ein Abfall des VAS-Wertes um mehr als 40% des Ausgangswertes wird überhaupt als eine „befriedigende“ Schmerzlinderung bewertet, als „gut“ wird ein analgetischer Effekt erst ab mehr als 60% beurteilt (Tsubokawa et al., 1993; Katayama et al.,1998; Nguyen et al., 1999; Saitoh et al., 2000).

Die Therapieeffekte durch die rTMS bleiben daher weit hinter den Erfolgen der MCS zurück – es scheint, als ließen sich die analgetischen Effekte der MCS nicht durch die rTMS reproduzieren. Die Gründe für diese Differenz sind zum einen in den offensichtlichen Unterschieden der beiden Behandlungsverfahren zu finden.

Die wesentlichen Unterschiede zwischen der MCS und der rTMS bestehen in der physikalischen Art und Weise der Impulsgebung sowie in den Anwendungsparametern: Stimulationsdauer und Stimulationsfrequenz.

Äußerlich unterscheiden sich die beiden Stimulationsverfahren dadurch, dass bei der rTMS die elektrischen Impulse durch die intakte Schädeldecke über elektromagnetische Induktion erzeugt werden, während bei der MCS direkt elektrische Reize über dural implantierte Elektroden verabreicht werden.

Die genauen Effekte der chronischen MCS auf den Motorkortex sind bislang noch nicht sicher geklärt. Über die dural implantierten Elektroden werden wahrscheinlich myelinisierte Axone pyramidaler Neurone mit niedriger Reizschwelle aktiviert, über die wiederum kortikospinale Neurone und inhibitorische Neurone des Kortex erregt werden (Nowak & Bullier, 1998; Hanajima et al., 2001).

PET-Untersuchungen zeigen, dass es zu einer orthodromen Aktivierung motorischer Thalamuskern (Nucleus ventralis anterior und ventrolateralis), medialer Thalamuskern und sekundärer, an der Schmerzverarbeitung beteiligter Zentren wie dem anterioren cingulären Kortex, der vorderen Inselregion und dem orbitofrontalen Kortex kommt. Außerdem könnte die Aktivierung des oberen Hirnstammes zu einer deszendierenden serotonergen Hemmung führen (Garcia-Larrea et al., 1999). Um diesen Prozess anzustoßen, ist wahrscheinlich die Aktivierung des Thalamus als Schlüsselstruktur über eine bestimmte Erregungsschwelle hinaus zur Vermittlung funktioneller Effekte notwendig (Peyron et al., 1995). So fanden Nandi et al. (2003) bei der Anwendung der tiefen Hirnstimulation bei Patienten mit zentralem Schmerz nach Hirninfarkt, dass eine Schmerzlinderung an eine Stimulationsfrequenz von 5–35 Hertz gebunden ist und stark mit einer Reduktion der elektrischen Aktivität im Thalamus korreliert.

Für die transkranielle Magnetstimulation kann als gesichert gelten, dass sie die pyramidalen Neurone hingegen indirekt transsynaptisch über kortikale exzitatorische und inhibitorische Interneurone erregt (Röricht et al., 1997; Rothwell, 2003). Bei postero-anteriorer Ausrichtung der Spule werden vorwiegend tangential ausgerichtete, kortiko-kortikale Nervenfasern stimuliert.

Eine PET-Studie von Paus et al. (1998) zeigte, dass eine unterschwellige hochfrequente rTMS (10 Hertz) über dem primären sensorischen oder motorischen Kortex eine signifikante Verringerung des regionalen zerebralen Blutflusses in den stimulierten Arealen nach sich zog. Ähnliche Veränderungen fanden sich zusätzlich im supplementär-motorischen Kortex sowie im

medialen parietalen Kortex. Die Ausprägung dieser Veränderungen korrelierte mit der Anzahl der verabreichten rTMS- Serien.

Bestmann et al. (2003) fanden nach einer unterschwelligen rTMS (4 Hertz, 10 Sekunden) keine Veränderungen des regionalen Blutflusses im stimulierten primär motorischen Kortex (M1), bzw. primär sensorischen Kortex (S1) und gleichzeitig eine Erhöhung der Durchblutung im sekundär motorische Kortex sowie, schwächer ausgeprägt, im bilateralen prämotorischen Kortex. Diese Ergebnisse werteten die Autoren als Hinweis, dass eine unterschwellige rTMS vorwiegend zu einer Beeinflussung jener kortiko-kortikalen Verknüpfungen führt, welche das stimulierte Areal mit den frontalen prämotorischen Arealen verbinden. In einer weiteren Untersuchung (Bestmann et al., 2004) fanden sie zusätzlich auch Blutflussveränderungen im cingulären motorischen Kortex, Putamen und Thalamus nach einer unterschwelligen rTMS (3,125 Hertz), während auch hier der stimulierte Kortex (M1/S1) keine Veränderung zeigt. Es scheint also infolge der Modulation der kortikalen Erregbarkeit ausgehend von M1/S1 eine Veränderung der synaptischen Transmission in andere Hirnareale stattzufinden. Die rTMS besitzt also durchaus das Potential, über kortikale und subkortikale Netzwerke auch vom Stimulationsort entfernte neuronale Strukturen beeinflussen zu können.

Damit bestätigten sich auch die Ergebnisse von Brandt et al. (2001), welche anhand von fMRI-Untersuchungen zeigen konnten, dass die transkranielle elektrische Stimulation des okzipitalen Kortex auch zu einer Aktivierung verschiedener verbundener subkortikaler, kortikaler visueller Areale und visuomotorischer Areale führte.

Erfahrungen mit der MCS lassen vermuten, dass der analgetische Effekt kortikaler Stimulation an eine absteigende Aktivierung neuronaler Strukturen ausgehend vom (ventrolateralen) Thalamus als Schlüsselstruktur gebunden ist. Möglicherweise findet jedoch eine – für den analgetischen Effekt notwendige – Aktivierung spezifischer thalamischer Strukturen nicht oder in nicht ausreichendem Masse statt, was eine mögliche Erklärung für das Ausbleiben einer analgetischen Wirkung der rTMS in dieser Studie wäre. Weitere Untersuchungen zu den speziellen Auswirkungen der rTMS auf kortikale und subkortikale neuronale Strukturen könnten diese Frage klären.

So legten beispielsweise Untersuchungen von Touge et al. (2001) die Vermutung nahe, dass die Effekte einer unterschwelligen niedrigfrequenten (1 Hertz) rTMS eher einer veränderten Erregbarkeit kortikaler Neurone und weniger Veränderungen der Effektivität synaptischer

Transmission zuzuschreiben sind. Dies könnte prinzipiell zu einer anderen Wirkung der rTMS im Vergleich zur MCS auf konnektierte Areale führen.

Ein weiterer Faktor, der die beiden Behandlungsmethoden deutlich voneinander unterscheidet, ist die jeweils verwendete Stimulationsdauer. Die elektrische Motorkortexstimulation kann aufgrund implantierter Stimulationselektroden kontinuierlich oder in wiederholten Intervallen von z.B. 10-15 Minuten alle 2 Stunden (Garcia-Larrea et al., 1999) appliziert werden. Die repetitive transkranielle Magnetstimulation wird dagegen in einzelnen Reizserien unterschiedlicher Länge verabreicht – eine kontinuierliche Applikation ist aus technischen Gründen und für den Patienten praktikablen Gründen bisher nicht möglich. Die Dauer der einzelnen Reizserien ist aus Sicherheitsgründen limitiert, bei zu kurzen Intervallen zwischen hochfrequenten Reizserien erhöht sich die Gefahr einer Anfallsauslösung (Brandt et al., 1997, Chen et al., 1997b; Wassermann et al., 1998b).

Möglicherweise genügt diese kurzfristige Beeinflussung der kortikalen Erregbarkeit nicht, und es bedarf einer längerfristigen chronischen Stimulation, um die anhaltenden Veränderungen synaptischer Aktivität, welche vermutlich zur analgetischen Wirkung der MCS führen, hervorzurufen. So berichten z.B. Carroll et al. (2000), dass die kurze intraoperative Test-Stimulation im Rahmen der Implantation der Stimulationselektroden bei den Patienten keinen analgetischen Effekt zeigte, während später bei chronischer Anwendung der MCS etwa die Hälfte des Kollektivs eine gute, anhaltende Schmerzlinderung erfuhr. In Gegensatz dazu beschreiben Tsubokawa et al. (1993) ein Einsetzen der Schmerzlinderung etwa 5 Minuten nach Beginn der MCS – es ist jedoch nicht erkennbar, ob das auch schon für die ersten MCS-Intervalle zutrifft oder ob es erst nach einer längeren Anwendungsdauer eintritt. Dafür beschreibt er bei drei Patienten, dass die Dauer des stimulationsüberdauernden analgetischen Effektes mit wiederholter Anwendung steigt. Ähnliches schildern auch Peyron et al. (1995) und werten es als einen Hinweis dafür, dass sich die synaptische Veränderungen, die einer langfristigen Schmerzlinderung zugrunde liegen erst mit andauernder Anwendung der MCS stabil manifestieren können.

Im Vergleich zur Stimulationsdauer der MCS ist die Länge der in dieser Studie verabreichten Stimulationsserien (je 500 Reize) mit einer jeweiligen Dauer von 8 Minuten bei der 1-Hertz-Stimulation, beziehungsweise etwa 1,5 Minuten bei der 5 Hertz-Stimulation sehr kurz. Maeda et al. (2000) zeigt in einer Untersuchung, dass das Auftreten modulatorischer Auswirkungen nach einer unerschwelligen rTMS bei einer höheren Reizanzahl (1600 Reize) deutlich stabiler ist, während bei geringer Reizanzahl (240 Reize) eine starke Variabilität dieser Effekte besteht.

Unter diesem Aspekt, dass eine längerdauernde Anwendung der Stimulation zur Stabilisierung analgetischer Effekte notwendig ist, wäre das Ausbleiben derselben in dieser Studie zu erklären, zumal die VAS-Werte nach der Stimulation erst 15 Minuten nach der Stimulation erfragt wurden. Eine mögliche Schmerzlinderung, die also nur während, bzw. sehr kurz nach der Therapie auftrat, wurde damit (bewusst) nicht erfasst.

Eine weitere Ursache der geringen analgetischen Wirkung der rTMS könnten die vergleichsweise niedrigen Reizfrequenzen sein. Die bei der MCS verwendeten Frequenzen variieren zwischen 5 und 120 Hertz, liegen jedoch üblicherweise zwischen 25 und 50 Hertz und damit in einem Bereich der in der Magnetstimulation als hochfrequent gilt (Tsubokawa et al., 1993; Yamamoto et al., 1997; Roux et al., 2001). Nach den Empfehlungen des "International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation" (Wassermann et al., 1998b) sollte zur Vermeidung einer Anfallsauslösung die Dauer einer einzelnen Stimulusserie einer rTMS mit Frequenzen über 5 Hertz nicht über wenige Sekunden hinausgehen. Die Anwendung höherer Frequenzen ist aus Sicherheitsgründen durch die Stimulationsdauer limitiert (Chen et al., 1997b; Anand & Hotson, 2002). Zum Zeitpunkt der Konzeption dieser Studie wurde daher für die hochfrequente Stimulation bei einer Reizserie von je 500 Reizen eine Frequenz von 5 Hertz als ausreichend und sicher erachtet, da derzeit noch keine Daten zur sicheren Anwendung höherer Frequenzen am Menschen vorlagen..

Die Effekte einer Applikation höherer Frequenzen sind hinsichtlich langandauernder Veränderungen der Kortexerregbarkeit am Menschen erst in jüngster Zeit untersucht worden. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass die sogenannte „Theta-Burst-Stimulation“ (TBS; 4 Impulse einer 50 bis 200-Hertz-Stimulation etwa 3-5 mal pro Sekunde verabreicht) eine ausgeprägte Wirkung auf die synaptische Plastizität aufweist, und zur Induktion von Long-Term-Potentiation (LTP) und Long-Term-Depression (LTD) verwendet werden kann.

Huang et al. (2005) untersuchten die gefahrlose Anwendbarkeit dieses Stimulationsparadigmas am menschlichen Kortex und prüfte die Auswirkung einer sehr kurzen 50-Hertz-rTMS verschiedener Muster (intermittierend, konstant) über dem motorischen Kortex. Die Untersuchung konnte zeigen, dass auch im Menschen durch TBS sowohl LTD als auch LTP induziert werden können.

Di Lazzaro et al. (2005) zeigten, dass eine kontinuierliche TBS (50 Hertz, 80% der Motorschwelle, 3 Impulse alle 200 Millisekunden) zu einem raschen Abfall der Erregbarkeit

(LTD) kortikaler Strukturen führt, die für die Generierung der I1-Welle verantwortlich sind und auf diese Weise die Ansprechbarkeit pyramidaler Zellen auf exzitatorische Reize reduziert.

Dass mit einer höheren Stimulationsfrequenz eine stärkere Schmerzreduktion erreicht werden kann, legen auch die Ergebnisse von Lefaucher et al. (2001) nahe. Diese Autoren fanden einen schmerzlindernden Effekt der rTMS auf Deafferenzierungsschmerzen nur nach der 10-Hertz- nicht jedoch nach der 0,5-Hertz-Stimulation. Rollnik et al. (2002) konnten dagegen auch nach einer 20-Hertz-rTMS keine signifikante Schmerzlinderung im Gesamtkollektiv feststellen.

Modugno et al. (2001) verglichen die Effekte einer 5-, 10- und 20-Hertz-rTMS über dem Motorkortex in einer Gruppe gesunder junger Probanden und fanden heraus, dass nur bei überschwelliger Stimulation eine direkte Korrelation zwischen der Stimulationsfrequenz und dem beobachteten Effekt besteht. Die Generalisierbarkeit dieser Aussage auf ältere Probanden und Patienten muss in weiteren Studien überprüft werden.

Summers et al. (2004) verglichen den Effekt einer hochfrequenten (20 Hertz) und niedrigfrequenten (1 Hertz) Stimulation auf die Kälte- und Schmerzschwelle gesunder Probanden. Sie konnten zeigen, dass die Kälteschwelle durch beide Stimulationsfrequenzen reduziert werden konnte, während die Kälteschmerzschwelle nur durch die hochfrequente rTMS signifikant gesenkt wurde.

Die verwendete Stimulationsfrequenz ist daher sicherlich ein wichtiger Faktor für das Potential durch Kortexstimulation den Deafferenzierungsschmerzen positiv zu beeinflussen.

## **11.2 Vergleich mit anderen rTMS-Studien**

Die Gründe für das Ausbleiben eines signifikanten schmerzlindernden Effektes der rTMS in dieser Untersuchung sind jedoch nicht nur in den Unterschieden der rTMS zur MCS zu suchen. Das Resultat der vorliegenden Studie steht darüber hinaus auch in Diskrepanz zu den Ergebnissen einiger Studien ähnlichen Charakters, die in der Tat gute analgetische Effekt der rTMS publizieren.

So beschreiben Lefaucher et al. (2001a), dass bei 7 von 18 Patienten (39%) eine gute bis mäßige (VAS-Abfall mehr als 30%) Schmerzlinderung nach einer 10-Hertz-rTMS eintrat, wobei der VAS-Abfall nach der 10-Hertz-Stimulation im gesamten Kollektiv nur etwa 20% betrug. In einer Folgestudie (Lefaucher et al., 2001b) beschreibt er bei 8 von 14 Patienten (57%) mit Trigeminusneuralgie und zentralen Schmerzen nach Thalamusläsion nach einmaliger

20minütiger 10-Hertz-rTMS eine gute Schmerzlinderung, welche ihr Maximum nach 2 bis 4 Tagen erreicht und erst nach etwa 10 Tagen ihre Wirkung verliert.

In einer späteren Studie (Lefaucheur et al., 2003) sind es immerhin knapp 27% der 60 behandelten Patienten, die nach einer 10-Hertz-Stimulation einen Abfall des VAS von mehr als 30% aufwiesen.

Wodurch unterscheiden sich diese Untersuchungen von der hier vorliegenden? Warum konnten diese Ergebnisse in der vorliegenden Untersuchung nicht reproduziert werden?

Bei einem Vergleich der Untersuchungen fällt zunächst die unterschiedliche Zusammensetzung des Patientenkollektivs auf. Während bei Lefaucheur (2001a/b, 2003) ausschließlich Patienten mit zentralen Schmerzsyndromen unterschiedlicher Ursache untersucht wurden, setzt sich das Kollektiv der hier vorliegenden Untersuchung etwa hälftig aus Phantomschmerzpatienten (peripherer Deafferenzierungsschmerz) und Patienten mit zentralen Schmerzen zusammen.

Die analgetische Wirkung der elektrischen Kortexstimulation ist weitaus häufiger bei Patienten mit zentralen Deafferenzierungsschmerzen untersucht und beschrieben worden. Da jedoch gerade beim Phantomschmerz ein enger Zusammenhang zwischen kortikaler Reorganisation und Schmerz nachgewiesen ist (Chen et al., 1998; Flor et al., 1995; Karl et al., 2001), sollte an dieser Schmerzform exemplarisch die modulatorische Wirkung der rTMS auf die plastischen Veränderungen des Motorkortex untersucht werden.

Unter der Annahme, dass der analgetische Effekt möglicherweise nur bei zentralen Deafferenzierungsschmerzen zu beobachten ist, hätte der Vergleich der Untergruppen ein deutlich besseres Ergebnis der Gruppe mit zentralen Schmerzen zeigen müssen. Tatsächlich unterschieden sich beide Patientengruppen jedoch nicht voneinander. Zwar lag der mittlere prozentuale Abfall des VAS-Wertes in dieser Gruppe für beide Behandlungsformen etwas höher als in der Phantomschmerzgruppe (1Hertz: 8.7% versus 3,6%; 5 Hertz: 6.5% versus 3,8%; (siehe Tab. 8 + 9), befand sich aber dennoch deutlich unter dem für einen klinischen Effekt gewählten Grenzwert von mindestens 30%. Dieser wurde nur bei einem von den 13 Patienten mit zentralem Schmerzsyndrom erreicht, damit liegt die Responderquote in dieser Gruppe bei 7.7% und damit klar unter den von Lefaucheur publizierten Ergebnissen.

Im Gegensatz zu Lefaucheur zeigt die Studie von Rollnik et al. (2002) Resultate, die denen der vorliegenden Studie sehr ähnlich sind, obwohl eine deutlich höhere Stimulationsfrequenz verwendet wurde. Dabei wurde an 12 Patienten mit peripheren neuropathischen Schmerzsyndromen die Wirkung einer 20-Hertz-Stimulation über dem Motorkortex untersucht.

Vergleichbar zu den vorliegenden Ergebnissen wurden außer subjektiven kurzfristigen Schmerzlinderungen keine statistisch relevanten analgetischen Effekte der Stimulation gefunden, der mittlere VAS-Abfall lag bei 14.0% und nur ein Patient erreichte eine Reduktion des VAS-Wertes von mehr als 30%.

In einer Studie von Töpper et al. (2003) wurde der Effekt einer 1-Hertz- und 10-Hertz-rTMS über dem parietalen Kortex bei zwei Patienten mit Phantomschmerz untersucht. Beide Patienten zeigten eine signifikante Schmerzlinderung während der rTMS, die jedoch auch nach drei Wochen täglicher Stimulation nie länger als 2 bis 11 Minuten anhielt. Danach fiel der VAS-Wert regelmäßig wieder auf den Ausgangswert zurück.

Wenn es also analgetische Effekt einer rTMS auf Deafferenzierungsschmerzen gäbe, wovon wären diese dann abhängig? Lefaucheur et al.(2003) beschreiben einen Zusammenhang zwischen dem analgetischen Effekt der rTMS und den klinischen Kriterien:

- Schmerzursache,
- Lokalisation des Schmerzes und
- Ausmaß des sensorischen Defizits im Schmerzareal.

An insgesamt 60 Patienten zeigte er einen signifikant höheren analgetischen Effekt bei

1. Patienten mit Trigeminusneuralgie, Thalamusläsionen oder Plexusläsionen,
2. bei Patienten, die faziale Schmerzen hatten und
3. Patienten, die eine weitgehend erhaltene Sensorik in diesem Areal aufwiesen.

Die geringsten analgetischen Effekte fand er bei Patienten mit Rückenmarks- oder Hirnstamm-läsionen sowie denen, die Schmerzen in den oberen oder unteren Gliedmaßen hatten und ausgeprägte sensorische Defizite präsentierten. Damit kommt er zu ähnlichen Ergebnissen wie Drouot et al. (2002), die einen Zusammenhang zwischen gutem Ansprechen auf die MCS und dem Fehlen eines sensorischen Defizits im Schmerzareal bei Patienten mit chronischen neuropathischen Schmerzen fanden.

In einer aktuellen Studie von Khedr et al. (2005) wird ein sehr guter analgetischer Effekt einer fünftägigen 10-Hertz-rTMS mit einem VAS-Abfall von 45% im Gesamtkollektiv gegenüber der Placebostimulation berichtet. Dieser Effekt hielt etwa zwei Wochen an. Bemerkenswert ist, dass das Patientenkollektiv aus Patienten mit Trigeminusneuralgie und solchen mit zentralen Schmerzen vorwiegend im Gesicht und oberer Extremität bestand. Das bestärkt die Hypothese

von Lefaucheur, dass der analgetische Effekt der rTMS auf umschriebene Schmerzsyndrome mit speziellen klinischen Kriterien beschränkt sein könnte.

So fanden Fukaya et al. (2003) heraus, dass Patienten mit zentralem Schmerz nach Hirninfarkt eine erhöhte Sensibilität des sensorischen und sogar des motorischen Systems aufwiesen, welche sich durch die Auslösung abnormer Schmerzreize (zentrale Allodynie) präsentierte. Die Autoren führen dies auf eine stärkere kortikale Reorganisation zurück, die möglicherweise auch die Ursache dafür sein könnte, dass die MCS als schmerzlindernde Therapie bei diesen Schmerzsyndromen häufiger als z.B. bei Trigeminalneuralgien versagt.

Von den Patienten mit den zentralen Schmerzsyndromen in der vorliegenden Studie hatte keiner eine Hirnstammläsion, aber vier Patienten hatten eine Thalamusläsion. In der Tat sprach einer dieser Patienten (eine 79jährige Frau mit Schmerzen in der rechten Hand nach Thalamusblutung) auf die 5-Hertz-Stimulation mit einem Abfall des VAS-Wertes um 33% an.

Möglicherweise ist es tatsächlich die Beschränkung auf spezielle Patientengruppen, welche den positiven Wirkeffekt anderer Studien erklärt. Außerdem könnte die Anwendung intensiverer Stimulationsparameter (höhere Frequenzen über 10 Hertz, längere Reizserien) für die beobachteten analgetischen Effekte in diesen Untersuchungen verantwortlich zu sein.

Dennoch sollte auch in Betracht gezogen werden, dass diese Studien im Vergleich zur vorliegenden methodisch weniger streng konzipiert waren und falsch positive Effekte sich daher nicht ausschließen lassen. So fällt auf, dass in keiner Studie die Fluktuation der Schmerzintensität bei der Bestimmung der VAS-Werte vor der Behandlung berücksichtigt wurde, so dass nicht sicher ist, ob der zugrundeliegende Basis-VAS-Wert das individuelle durchschnittliche Schmerzniveau des jeweiligen Patienten zuverlässig widerspiegelte. Des Weiteren wurde in fast allen Studien nur eine einzige Stimulationssitzung durchgeführt, so dass eine Überprüfung der Reproduzierbarkeit nicht stattfand. Es handelt sich also insgesamt um „Momentaufnahmen“ - also um Effekte, die in einer einmalig stattfindenden Situation gemessen wurden. Möglicherweise ist in einer solchen Situation die Erwartungshaltung des Patienten und damit auch der Placeboeffekt höher, als wenn er weiß, dass die Behandlung wiederholt durchgeführt wird?

In einigen Studien (Khedr et al., 2005; Töpper et al., 2003) wurden Behandlungs- und Placebostimulation an unterschiedlichen Patientengruppen durchgeführt, so dass kein intraindividuell Vergleich der Stimulationsformen stattfand. In der Studie von Khedr et al. wurde die Placebostimulation mit einer um 45 Grad angewinkelten „echten“ Spule durchgeführt – ein überholtes Verfahren, bei dem aufgrund fehlender sensorischer Reize ein deutlicher

Unterschied zur echten Stimulation besteht und dieses daher als Placebostimulation identifizierbar ist.

Die bisherigen Untersuchungen sind folglich der vorliegenden Studie methodisch unterlegen und daher nicht direkt vergleichbar, da die publizierten guten Ergebnisse nicht unter analogen Messbedingungen gewonnen wurden. In der hier vorliegenden Studie gelang es jedenfalls nicht, unter Verwendung adäquat strenger und kontrollierter Vergleichsbedingungen eine analgetische Wirkung der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation auf Deafferenzierungsschmerzen nachzuweisen.

Insgesamt sind die publizierten Ergebnisse zu diesem Thema widersprüchlich, daher bedarf es unbedingt weiterer systematischer Studien zur Überprüfung der rTMS auf ihre Eignung zur Schmerztherapie und zur Evaluierung optimaler Studienprotokolle.

So wäre zum Beispiel eine Überprüfung des Effektes höherer Reizfrequenzen und längerer Reizserien auf ausgewählte Schmerzsyndrome unter Anwendung des hier vorgestellten Studiendesigns denkbar. Das Potenzial der Theta-Burst-Stimulation, mit weniger Reizen und geringerer Reizintensität längeranhaltende und eindeutigere inhibitorische und faszilitierende Effekte zu erzielen, eröffnet möglicherweise den Weg, die kortikale Erregbarkeit intensiver und gezielter zu modulieren und möglicherweise ausgewählte Schmerzsyndrome klinisch relevant zu beeinflussen. Vielleicht gelingt damit auch eine Stabilisierung der induzierten Effekte über längere Zeit, und damit die Etablierung der rTMS als ein breit anwendbares therapeutisches Verfahren.