

Neuromodulation mit der PentaTM-Elektrode:
neuroanatomisches Mapping - klinische Ergebnisse

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Karl, Franziska

2016

Dekan: Professor Dr. I.B. Autenrieth

1.Berichterstatter: Professor Dr. M. Morgalla

2.Berichterstatter: Professor Dr. W. Mätzler

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
1. Einleitung.....	1
1.1. Neuropathischer Schmerz.....	1
1.1.1. Epidemiologie	1
1.1.2. Pathophysiologie	2
1.1.3. Schmerzchronifizierung	3
1.1.4. Therapie	4
1.2. Grundlagen der epiduralen Rückenmarkstimulation	5
1.2.1. Indikation und Kontraindikation.....	5
1.2.2. Operatives Verfahren.....	6
1.2.3. Wirkmechanismus	8
1.2.3.1. Grundlagen der Elektrophysiologie.....	8
1.2.3.2. Gate-Control-Theorie	11
1.2.3.3. Einfluss auf Transmittergleichgewichte und supraspinale Effekte	13
1.3. Abdeckung des Schmerzareals durch Parästhesien: beeinflussende Faktoren.....	14
1.3.1. Elektrodenposition	14
1.3.2. Liquordicke	18
1.3.3. Stimulationsparameter.....	19
1.3.4. Körperlage des Patienten	21
1.4. Weiterentwicklung der Technologien: Penta TM -Elektrode	21
1.5. Ziel der Studie und Studienlage	24
2. Material und Methoden	27
2.1. Studiendesign	27
2.2. Studienpopulation	28

Inhaltsverzeichnis

2.3.	Körperschema zur Abbildung stimulierter Areale	30
2.4.	Einteilung der Elektrodenposition mit Hilfe eines Rückenmarkrasters.	31
2.5.	Stimulationsprotokoll	32
2.6.	Plausibilitätskontrolle.....	34
2.7.	Datenauswertung, Datenreduktion und statistische Analyse.....	35
2.7.1.	Reproduzierbarkeit der Messergebnisse	35
2.7.2.	Neuroanatomisches Mapping	36
2.7.2.1.	Darstellung der Körperareale im Bezug zur Kathodenposition.....	36
2.7.2.2.	Stimulierbarkeit gleicher Körperareale bei identischer Kathodenlokalisation	37
2.7.3.	Einfluss der Pulsweite auf die Parästhesieabdeckung.....	38
2.7.4.	Einfluss der Stimulationsrichtung auf die Parästhesieabdeckung.	38
2.8.	Klinische Ergebnisse der Schmerztherapie mit der Penta TM -Elektroden bei Patienten des Universitätsklinikums Tübingen	39
3.	Ergebnisse.....	41
3.1.	Reproduzierbarkeit der Messergebnisse.....	41
3.1.1.	Übereinstimmung der Parästhesieausbreitung.....	41
3.1.2.	Übereinstimmung des Perception Threshold und Comfort Threshold.....	43
3.1.3.	Einfluss des verändert angegebenen Comfort Threshold auf die Parästhesieausbreitung bei wiederholter Messung	46
3.2.	Neuroanatomisches Mapping.....	47
3.2.1.	Höhe C1/C2.....	47
3.2.2.	Höhe Th5/Th6.....	50
3.2.3.	Höhe Th7-9.....	52
3.2.3.1.	Stimulierbare Körperareale mit Kontakten auf Höhe Th8	53

Abkürzungsverzeichnis

AMPA	α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure
a.p.	anterior-posterior
ATP	Adenosintriphosphat
C	cervikal
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
CRPS	Complex Regional Pain Syndrome
CT	Comfort Threshold
CT	Computertomographie
FBSS	Failed-Back-Surgery-Syndrom
Fq	Frequenz
GABA	γ -Aminobuttersäure
Hz	Hertz (Maßeinheit für Frequenz)
ID	Identifikationsnummer
M	Mittelwert
mV	Millivolt (Maßeinheit für elektrische Spannung)
N	Anzahl
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
OL	Output Limit
PT	Perception Threshold
PW	Pulsweite
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
Th	thorakal
WDR-Neuron	Wide-dynamic-range-Neuron
μ s	Mikrosekunde (Maßeinheit für Zeit)

1. Einleitung

Die epidurale Rückenmarkstimulation ist ein reversibles Verfahren, welches bei Patienten mit chronischen Schmerzen angewendet wird, die durch konservative Therapien nicht ausreichend behandelt werden können.

Diese Methode wurde erstmals im Jahr 1967 durch Shealy et al. (1967) eingeführt und ist bereits wenige Jahre später in Deutschland zur klinischen Anwendung gekommen.

In dieser Arbeit ist der Blick auf den Einsatz des neuromodulativen Verfahrens mittels der PentaTM-Elektrode bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen gerichtet. Es soll gezeigt werden, welche Auswirkung unterschiedliche Stimulationsorte im Bereich des Rückenmarks auf die therapierbaren Schmerzareale haben.

1.1. Neuropathischer Schmerz

1.1.1. Epidemiologie

In der Bevölkerung stellen chronische Schmerzen ein häufiges Problem dar, welche oftmals zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führen. Die Prävalenz wird in Europa auf ca. 19% geschätzt (Breivik et al. 2006). Eine Metaanalyse zeigte, dass chronische Schmerzen mit vorwiegend neuropathischem Ursprung bei ca. 8% der Bevölkerung vorliegen (van Hecke et al. 2014).

In Anbetracht dieser großen Fallzahl handelt es sich bei neuropathischen Schmerzen sowohl um ein medizinisches als auch um ein volkswirtschaftlich relevantes Problem. Jährlich werden in Deutschland schätzungsweise zwischen 20,5 bis 28,7 Milliarden Euro wegen chronischer Schmerzen ausgegeben (Niesert und Zenz 2005).

Studien zufolge können Schmerzen neuropathischen Ursprungs in lediglich 30-40% der Fälle medikamentös eingestellt werden, da die Patienten entweder ungenügend auf die Therapie ansprechen oder unter erheblichen Nebenwirkungen leiden (Finnerup et al. 2005; Attal et al. 2006).

Somit handelt es sich um ein großes Patientenkollektiv, bei dem zu klären ist, ob eine Therapie mit epiduraler Rückenmarkstimulation indiziert und erfolgversprechend ist.

1.1.2. Pathophysiologie

Die International Association for the Study of Pain definiert neuropathische Schmerzen als „Schmerzen, die als direkte Folge einer Schädigung oder Läsion im somatosensorischen System auftreten“ (Treede et al. 2008). Zu solch einer Nervenschädigung kann es durch mechanische, metabolische oder virale Einwirkung kommen (Zenz und Jurna 2001: 66).

Durch die Schädigung von schmerzleitenden oder schmerzverarbeitenden Neuronen kommt es zur Entstehung von ektopen Aktionspotenzialen, sodass der Nerv auch ohne adäquaten Reiz aktiviert wird. Diese Potenziale werden dadurch gebildet, dass an verletzten Stellen des Neurons Proteine in die Membran eingebaut werden, welche die Impulsbildung fördern (z.B. Natriumkanäle). Zusätzlich werden adrenerge Rezeptoren in die Neuronenmembran integriert, sodass eine sympathische Aktivität zur Erregung verletzter Schmerzneurone führen kann.

Primär afferente Neurone werden im Hinterhorn des Rückenmarks verschaltet, um anschließend an zugehörige Hirnareale zu projizieren. Durch die vermehrte Aktivierung von geschädigten peripheren Neuronen kommt es im Hinterhorn zu einer erhöhten Glutamatfreisetzung, welche eine postsynaptische Aktivierung von sonst inaktiven NMDA-Rezeptoren hervorruft. Dadurch kommt es in der Postsynapse zu einem vermehrten Calciumeinstrom, der zunächst zur Phosphorylierung von Rezeptorproteinen und Ionenkanälen des Neurons führt und damit eine verstärkte Schmerzweiterleitung bewirkt. Weiterhin kann es zu einer Glutamat-vermittelten Neurotoxizität mit Funktionsausfall und Untergang des Neurons/Interneurons kommen.

Durch den Funktionsverlust von Neuronen und Interneuronen kann die Modulation nozizeptiver Impulse nicht mehr im vollen Maß bewerkstelligt werden,

sodass diese direkt an höher gelegene Areale weitergeleitet werden (Zenz und Jurna 2001: 71-79).

Abbildung 1 zeigt vereinfacht die Entstehung neuropathischer Schmerzen.



Abbildung 1: Entstehung und Charakter neuropathischer Schmerzen (von der Laage, 2012).

1.1.3. Schmerzchronifizierung

Von einer Schmerzchronifizierung spricht man, wenn eine Schmerzdauer von 6 Monaten überschritten wird.

Diese Chronifizierung entsteht durch die verstärkte Aktivierung von schmerzleitenden Neuronen, welche zu einer zentralen Sensibilisierung führt.

Im Normalfall besteht im Hinterhorn des Rückenmarks ein Gleichgewicht zwischen exzitatorischen (Glutamat, Substanz P, CGRP) und inhibitorischen Transmittern (GABA, Katecholamine, Endorphine, Serotonin). Durch die vermehrte Reizantwort nozizeptiver A δ -Fasern und C-Fasern kommt es zu einer Zunahme der exzitatorischen Transmitter (Niesert und Zenz 2005).

Im Hinterhorn kommt es an der Postsynapse zur Aktivierung von NMDA-Rezeptoren. Erfolgt über einen längeren Zeitraum eine Erregung dieser Rezeptoren (Langzeitpotenzierung), werden zusätzliche AMPA-Rezeptoren in die Membran eingebaut. Diese können bereits bei geringeren Impulsen aktiviert werden, sodass es zu einer Schmerzsensibilisierung kommt. Diese Reaktion wird als wind-up-Phänomen bezeichnet.

Zusätzlich werden Substanz P und CGRP von primär afferenten Neuronen freigesetzt, die über eine Verstärkung der Glutamatwirkung eine vermehrte Schmerzweiterleitung bewirken (Zenz und Jurna 2001: 70, 74-77).

Anfangs sind die Prozesse reversibel, doch bei längerem Transmitterungleichgewicht kommt es zur Aktivierung von „immediate early genes“. Dies sind Transkriptionsfaktoren (z.B. c-fos, c-jun), welche über Zielgene zum Herabsetzen der Empfindlichkeit der Postsynapse führen. Es kommt zur Ausbildung eines Schmerzgedächtnisses (Niesert und Zenz 2005).

1.1.4. Therapie

Bei der Therapie neuropathischer Schmerzen ist eine möglichst frühzeitige Behandlung von Bedeutung, um einer Ausbildung des Schmerzgedächtnisses entgegen zu wirken.

Grundsätzlich gilt, dass zunächst nach kausalen Ursachen der Schmerzentstehung gesucht werden muss, um diese wenn möglich zu beheben.

Häufig gelingt dies jedoch nicht, sodass eine symptomatische Therapie eingeleitet wird. Ziel ist eine Schmerzreduktion um mehr als 30-50% sowie eine Verbesserung der Schlaf- und Lebensqualität, um soziale Aktivitäten und die Arbeitsfähigkeit zu erhalten.

Zur medikamentösen Behandlung sind folgende Wirkstoffklassen empfohlen:

- Antikonvulsiva
- Antidepressiva
- Schwache Opioide

Hochpotente Opioide sollten erst bei anhaltenden Schmerzen oder intolerablen Nebenwirkungen eingesetzt werden. Zudem wird von der Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika Abstand genommen, da sie wenig wirksam sind und ein hohes Nebenwirkungsprofil aufweisen (Baron 2012).

Trotz der unterschiedlichen Angriffspunkte der medikamentösen Schmerztherapie können viele Patienten nur ungenügend eingestellt werden.

Als weitere Behandlungsmöglichkeit gibt es neben physikalischen und psychotherapeutischen Therapieansätzen die Sympathikusblockade, intrathekale

Corticosteroidinjektion sowie neuromodulative Verfahren. Zu den neuromodulativen Verfahren gehört neben der transkutanen elektrischen Nervenstimulation die epidurale Rückenmarkstimulation (Baron 2008).

1.2. Grundlagen der epiduralen Rückenmarkstimulation

Bei Versagen konservativer Maßnahmen bei chronischen Schmerzen kann die Indikation einer epiduralen Rückenmarksstimulation in Betracht gezogen werden. Dabei wird eine Elektrode in den posterioren Epiduralraum eingebracht und mit einem Generator verbunden. Dieser gibt Spannungsimpulse ab, sodass ein elektrisches Feld über den Kontakten der Elektrode erzeugt wird und zu einer Hemmung der Schmerzweiterleitung führt. Damit die Stimulation erfolgreich ist, muss das Schmerzareal durch Parästhesien, welche durch die Stimulation hervorgerufen werden, maskiert sein (Kunnumpurath et al. 2009).

1.2.1. Indikation und Kontraindikation

Um Patienten zu identifizieren, die von einer epiduralen Rückenmarkstimulation profitieren, haben Kumar et al. (2006) Kriterien für die Patientenselektivität aufgestellt:

- der Schmerz ist nicht mit einem bösartigen Tumor assoziiert
- die Ansprechbarkeit auf konservative Maßnahmen während der letzten 6 Monate war erfolglos und wurde voll ausgeschöpft
- keine kausale Ursache, die durch eine Operation oder andere medizinische Maßnahmen behebbar ist
- keine schwerwiegende psychiatrische Erkrankung, die die Beschwerden durch Somatisierung erklärt
- Wunsch einer Medikamentenreduktion bereits vor Implantation
- keine sekundären Ziele, wie Rentenbegehren
- Fähigkeit zum formellen Einverständnis bezüglich des Prozedere

Die epidurale Rückenmarkstimulation kann bei neuropathischen, ischämischen oder sympathisch unterhaltenen Schmerzen angewendet werden.

Neuropathische Schmerzen:

Die häufigste Indikation ist das Failed back surgery syndrom (FBSS). Dabei handelt es sich um persistierende Schmerzen im Bereich des Rückens und der Beine nach einer Rückenoperation.

Weitere Indikationen neuropathischer Schmerzen sind Post-Zoster-Neuralgie, Phantom- und Stumpfschmerz, inkomplette Rückenmarksläsionen und diabetische Neuropathie.

Sympathisch unterhaltene Schmerzen:

Ein wichtiges Krankheitsbild im Bezug auf die epidurale Rückenmarkstimulation stellt das Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) dar. Hierbei kommt es nach einer Weichteil- oder Nervenverletzung zu einer Fehlregulation des sympathischen Nervensystems, welche zur Schmerzunterhaltung führt. Ischämische Schmerzen:

Ischämische Schmerzen:

Die Anwendung einer epiduralen Rückenmarkstimulation kann ebenfalls bei therapierefraktären Angina-pectoris-Beschwerden sowie bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit eingesetzt werden (Epstein und Palmieri 2012).

Zu den absoluten Kontraindikationen zählen: Sepsis, Koagulopathie, keine OP-Fähigkeit, Spinalkanalstenose, lokale Infektion und Spina bifida (Jeon und Huh 2009).

1.2.2. Operatives Verfahren

Ist die Indikation zur Therapie mit einer epiduralen Rückenmarkstimulation gegeben, wird in der ersten Phase eine Teststimulation durchgeführt. Je nach Elektrodentyp unterscheidet sich die operative Vorgehensweise.

Stabelektroden werden in Lokalanästhesie implantiert. Unter Bildwandlerkontrolle wird der Epiduralraum punktiert und die Elektrode bis an die gewünschte Position vorgeschoben. Um eine möglichst große Stabilität zu erreichen, sollte die Punktion mindestens zwei Segmente unterhalb des gewünschten Zielgebietes erfolgen.

Nach Erreichen der gewünschten Elektrodenposition findet eine intraoperative Teststimulation statt. Es wird ermittelt, ob die Parästhesien im Bereich des Schmerzareals liegen, um ggf. die Elektrodenlage zu korrigieren. Dies setzt die Wachheit und Kooperationsfähigkeit des Patienten voraus.

Wird bei dem Patienten eine Plattenelektrode für die Behandlung gewählt, ist aufgrund des größeren Formats eine invasivere Operation notwendig. Der Eingriff findet in Vollnarkose statt und es wird eine Flavektomie durchgeführt, um den nötigen Durchtritt für die Elektrode zu schaffen. Ein intraoperatives Testen ist aufgrund fehlender Wachheit nicht durchführbar. Daher ist gegebenenfalls eine postoperative Lageänderung erforderlich.

Die Elektrodenkabel werden sowohl bei Stab- als auch bei Plattenelektroden externalisiert und für einige Tage bis maximal drei Wochen an einen Generator angeschlossen. Eine Teststimulation gilt als erfolgreich, wenn es unter Stimulation zu einer Schmerzreduktion kommt, die sich in einer verbesserten Lebensqualität, vermehrter Aktivität und einer Reduktion der Medikamenteneinnahme äußert.

Einer positiven Testphase schließt sich ein weiterer operativer Eingriff an, in dem ein Generator dauerhaft implantiert und mit dem Elektrodenkabel konnektiert wird (Claßen und Schnitzler 2013: 176).

Der Vorteil von Plattenelektroden liegt darin, dass es seltener zu Dislokationen der Elektrode kommt und eine größere Fläche stimuliert werden kann. Jedoch wird das Einbringen einer Plattenelektrode in Lokalanästhesie nur von wenigen Patienten wegen des schmerzhaften und anstrengenden Prozesses toleriert.

Um intraoperativ die korrekte Elektrodenlage zu verifizieren, wurde in Vollnarkose versucht die peripheren Antworten durch die Stimulation zu messen. Dies war jedoch nicht erfolgreich, da es durch antidrome Muskelfaserreizung zu Signalüberlagerungen kam.

Lind et al. (2003) führten eine Studie durch, in der sie Patienten in Spinalanästhesie operierten. Darunter war ein intraoperatives Testen bei nur geringfügig erhöhten Reizschwellen möglich. Sie erklärten dies damit, dass bevorzugt die Spinalwurzeln und weniger die spinalen Afferenzen betäubt werden. Bisher hat sich dieses Operationsverfahren jedoch nicht etabliert.

1.2.3. Wirkmechanismus

1.2.3.1. Grundlagen der Elektrophysiologie

Neurone besitzen die Fähigkeit Informationen anhand elektrischer Ausbreitung weiterzuleiten. Grundlage dieser Fähigkeit ist eine mögliche Spannungsänderung der Zelle.

Jedes Neuron besitzt ein Ruhemembranpotential, welches durch die Spannungsdifferenz von intrazellulärem und extrazellulärem Raum entsteht. Der Aufrechterhaltung dieser Spannungsdifferenz liegen folgende Faktoren zugrunde:

- Ionenverteilung: Der Intrazellulärraum ist im Vergleich zum Extrazellulärraum negativer geladen. Den größten Anteil daran haben negativ geladene Proteine, welche im Zytosol gelöst vorliegen und nicht in den Extrazellulärraum diffundieren können. Zusätzlich liegt extrazellulär eine hohe Konzentration an Natriumionen vor, während intrazellulär Kaliumionen überwiegen.
- Semipermeable Membran: Die Zellmembran ist hauptsächlich für Kalium durchlässig. Daher wird das Ruhemembranpotential vorwiegend durch dessen Gleichgewichtspotential bestimmt. Der elektrische Gradient führt zu einem KaliumEinstrom, da hier die Spannung negativer ist, während der chemische Gradient einen Kaliumausstrom gemäß eines Konzentrationsgleichgewichts bewirkt. Bei etwa -80mV ist ein Gleichgewicht zwischen beiden Faktoren erreicht.
- Natrium-Kalium-Pumpe: Neurone besitzen einen ATP-abhängigen Membrantransporter, der drei Moleküle Natrium nach extrazellulär und zwei Moleküle Kalium nach intrazellulär transportiert. Somit entsteht ein Nettotransport von einem positiv geladenen Molekül nach extrazellulär.

Diese drei Faktoren führen zur Aufrechterhaltung des Ruhemembranpotentials bei circa -80mV . Das Membranpotential kann sich physiologisch durch Entstehung einer Depolarisation an der Synapse verändern, oder durch eine äußerliche elektrische Stimulation. Wird bei der Depolarisation die Membranschwelle erreicht, führt dies zur Entstehung eines Aktionspotentials. In die Zellmembran sind spannungsabhängige Natriumkanäle integriert, welche bei einer Depolarisation ihre Konformation ändern. Somit wechseln sie vom geschlossenen in

einen geöffneten Zustand und es kommt zu einem Natriumeinstrom, der seinerseits die Depolarisation verstärkt und erneut kaskadenartig Natriumkanäle aktiviert. Der schnelle Natriumeinstrom führt zu dem in Abbildung 2 gezeigten Overshoot. Kompensatorisch kommt es zu einem Kaliumausstrom, der die Repolarisation herbeiführt.

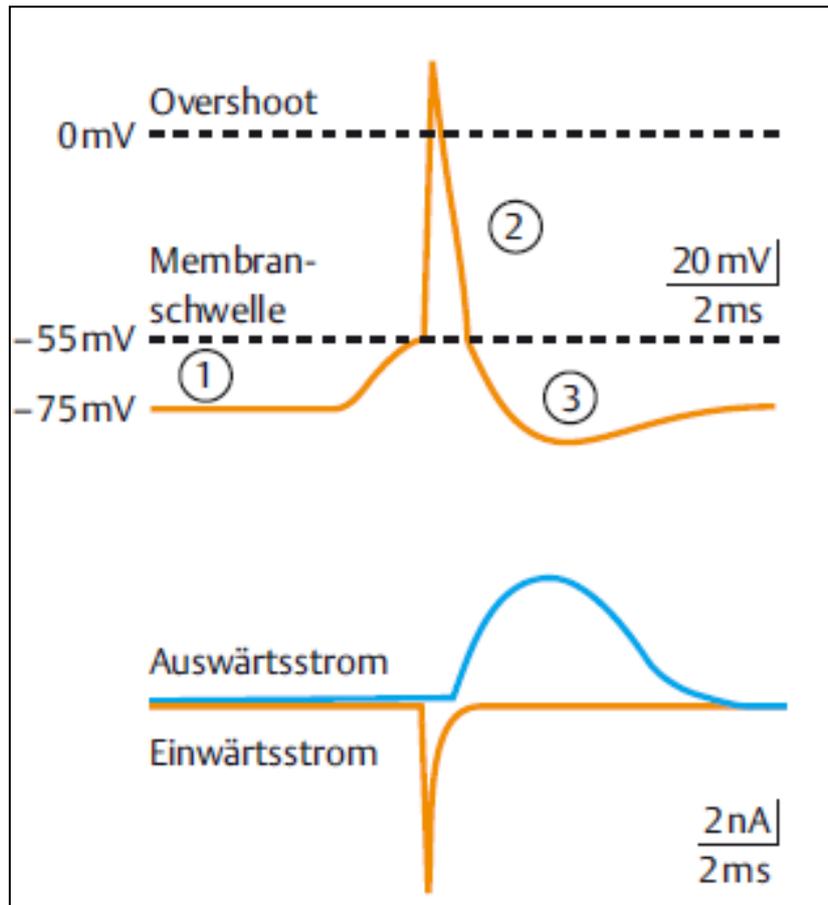


Abbildung 2: Entstehung eines Aktionspotentials. 1: Ruhemembranpotential, 2: Depolarisation, 3: Repolarisation. Gelb: Natriumfluss, blau: Kaliumfluss (Claßen und Schnitzler 2013: 29).

Die Repolarisation führt dazu, dass die geschlossenen inaktiven Natriumkanäle wieder in aktivierbare Kanäle überführt werden. Da diese Konformationsänderung erst nach einer Repolarisation erfolgt, liegt direkt nach einem Aktionspotential eine Refraktärzeit vor. In dieser Zeit führt eine erneute Depolarisation zu keinem Aktionspotential. Aus diesem Grund bewirkt eine elektrische Stimulation mit zu hohen Frequenzen keine Aktivierung von Neuronen, sondern lediglich eine Wärmeentstehung (Diathermie).

Bei der Entstehung eines Aktionspotentials kommt es durch transmembranöse Stromflüsse zur Spannungsänderung benachbarter Areale des Axons. Da die bereits erregten Areale noch in der Refraktärzeit liegen, entsteht eine unidirektionale Ausbreitung der Aktionspotentiale.

Bei der elektrischen Stimulation ist dies nicht der Fall, da Neurone nicht von den Dendriten aus stimuliert werden. Die Aktionspotentiale breiten sich vom Ort der Stimulation orthodrom als auch antidrom entlang des Axons aus.

Führt man eine bipolare Stimulation an einer Nervenfasern durch, kommt es unter der Kathode zu einer Depolarisation, während unter der Anode eine Hyperpolarisation stattfindet. Diese Spannungsänderungen fallen wie in Abbildung 3 ersichtlich exponentiell ab. Es kommt in erster Linie unter der Kathode zur Entstehung und Ausbreitung von Aktionspotentialen.

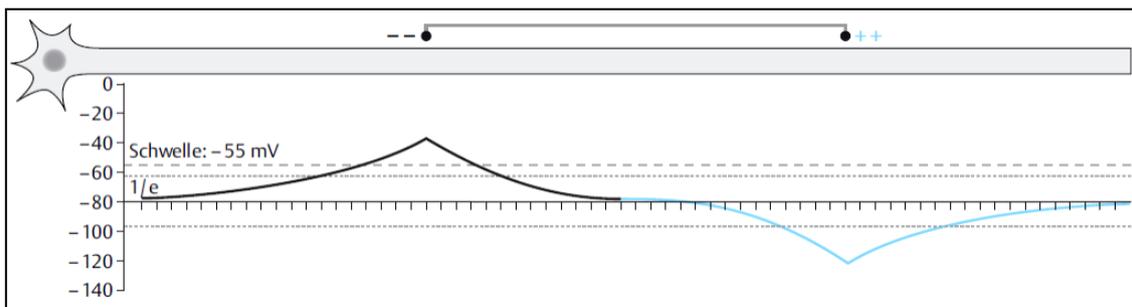


Abbildung 3: Spannungsänderung einer Nervenzelle durch bipolare Stimulation (Claßen und Schnitzler 2013: 33).

Um durch die Stimulation ein Aktionspotential auszulösen, ist eine bestimmte Reizdauer und Reizamplitude erforderlich. Dabei verhält sich die Beziehung zwischen Reizdauer und Reizamplitude hyperbelförmig (siehe Abbildung 4). Das bedeutet, je geringer die Reizamplitude, desto größer muss die Reizdauer sein.

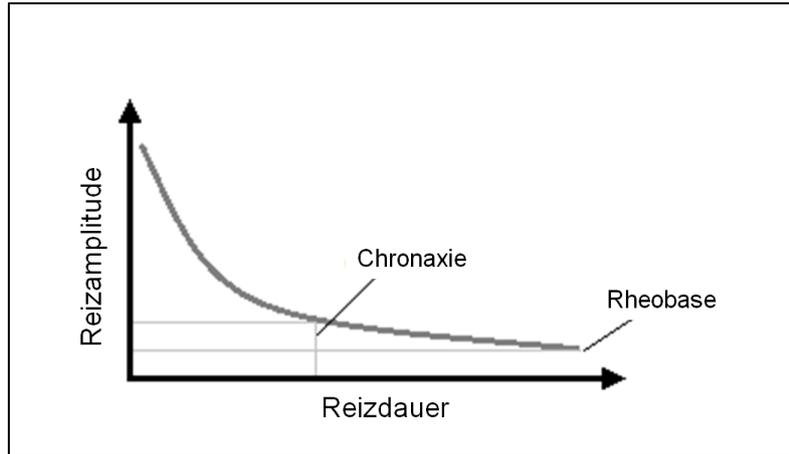


Abbildung 4: Auslösung eines Aktionspotentials in Abhängigkeit von Reizdauer und Reizamplitude (in Anlehnung an Claßen und Schnitzler 2013: 34).

Die Rheobase gibt die geringstmögliche Amplitude, bei sehr langer Reizdauer an, welche ein Aktionspotential hervorruft. Je größer der Membranwiderstand ist, desto geringer ist die Rheobase. Myelinisierte Neuronen mit großem Durchmesser besitzen den größten Membranwiderstand, sodass bereits eine geringe Amplitude ausreicht um zu einer Erregung zu führen.

Als Chronaxie wird die Reizdauer bezeichnet, die bei doppelter Rheobase benötigt wird. Auch diese ist bei myelinisierten Neuronen geringer, sodass diese bereits bei geringerer Reizdauer erregt werden.

Dieser Zusammenhang zeigt, dass bei der elektrischen Stimulation die Reizdauer (Pulsweite) und die Reizamplitude einen erheblichen Einfluss darauf haben, welche und wie viele Neurone erregt werden (Claßen und Schnitzler 2013: 26-36).

1.2.3.2. Gate-Control-Theorie

Das Ziel der epiduralen Rückenmarkstimulation ist es, die Schmerzweiterleitung auf Höhe des Rückenmarks zu hemmen. Die primär afferenten Schmerzneurone ziehen über die Hinterwurzel ins Hinterhorn des Rückenmarks ein, wo die Verschaltung auf ascendierende Neurone sowie eine Reizmodulation stattfindet (Guan 2012).

Durch die elektrische Stimulation werden lediglich die Hinterstränge sowie Teile der Hinterwurzel stimuliert. Holsheimer (2002) beschreibt, dass die Stimulation

den Hinterstrang mit einer Eindringtiefe von nur 0,2-0,25mm erfasst, sodass nur oberflächlich liegende Fasern stimuliert werden. Bei diesen Fasern handelt es sich um A β -Fasern, welche Informationen von Berührung, Druck, Vibration und Propriozeption leiten.

Das Prinzip der Schmerzhemmung lässt sich am ehesten durch die Gate-Control-Theorie von Melzack und Wall (1965) beschreiben. Diese postulieren, dass die Stimulation von A β -Fasern zu einer Hemmung schmerzaktiver Fasern im Hinterhorn führt. Der Grund liegt darin, dass schmerzleitende C-Fasern im Hinterhorn auf wide-dynamic-range-Neurone (WDR-Neurone) projizieren. Die stimulierten A β -Fasern geben Kollateralen ab, die ins Hinterhorn ziehen und über Interneurone die Aktivität dieser WDR-Neurone hemmen (siehe Abbildung 5). Somit kommt es zu einer geringeren Schmerzweiterleitung. Diese Wirkung macht man sich beispielsweise im alltäglichen Gebrauch durch Pusten, oder Reiben bei einer Verletzung zunutze.

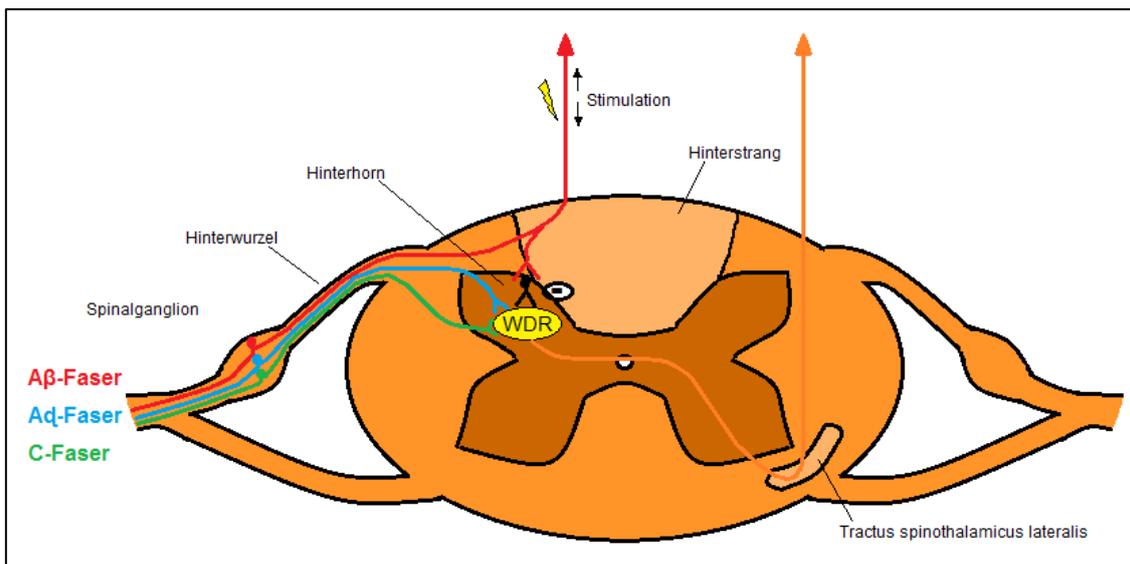


Abbildung 5: Die epidurale Rückenmarkstimulation führt zur Aktivierung der Hinterstränge. Eine antidrome Erregungsausbreitung führt über Interneurone im Hinterhorn zur Hemmung von WDR-Neuronen, sodass die Weiterleitung von Impulsen von schmerzleitenden C-Fasern gehemmt wird (in Anlehnung an Linderoth und Meyerson 2010).

In der klinischen Beobachtung bestätigt sich dieser Mechanismus, da eine Schmerzreduktion nur möglich ist, wenn das Schmerzareal durch Parästhesien

maskiert ist. Diese Parästhesien entstehen durch Stimulation von A β -Fasern (Guan 2012).

Allerdings gibt die Gate-Control-Theorie keine Erklärung für alle beobachteten klinischen Erfahrungen, sodass der genaue Wirkmechanismus dadurch nicht in seiner Gänze beschrieben werden kann.

Es bleibt beispielsweise unklar, weshalb nur chronische Schmerzen neuropathischen, ischämischen und sympathischen Ursprungs effektiv behandelt werden können, nozizeptive Schmerzen hingegen nicht. Außerdem kann nach Beendigung der Stimulation eine noch Minuten bis Stunden anhaltende Schmerzreduktion beobachtet werden (Epstein und Palmieri 2012).

1.2.3.3. Einfluss auf Transmittergleichgewichte und supraspinale Effekte

Studien zeigten, dass es durch die epidurale Rückenmarkstimulation zu einer veränderten Freisetzung von Transmittern kommt.

Es konnte eine vermehrte Ausschüttung des inhibierenden GABA beobachtet werden, was mit einer Schmerzreduktion assoziiert war. Die These, dass GABA bei der Schmerzhemmung eine Rolle spielt, konnte durch weitere Studien untermauert werden. So konnte durch die Gabe eines GABA-Agonisten eine weitere Schmerzreduktion indiziert werden (Lind et al. 2008). Dagegen nahm die schmerzlindernde Wirkung bei Gabe eines GABA-Antagonisten ab (Duggan und Foong 1985). Daniel und MacDermott (2009) fanden im Hinterhorn von Mäusen eine signifikante Anzahl von GABA-Interneuronen, welche durch A β -Fasern aktiviert werden konnten und eine Hemmung von A δ - und C-Fasern hervorriefen.

Des Weiteren zeigte sich durch die Stimulation eine induzierte Serotoninfreisetzung. Dieser Transmitter führt vermutlich zu einer vermehrten Synthese und Expression von schmerzreduzierenden Substanzen, wie Dynorphin, Enkephalin und GABA, sodass dies als mögliche Erklärung für die verzögerte Schmerzreduktion dient.

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit der verzögerten Schmerzreduktion liegt darin, dass durch die Stimulation die wind-up-Funktion der WDR-Neurone gehemmt wird (Guan 2012).

Linderoth et al. (1992) fanden in einem Tierversuch heraus, dass neben Serotonin auch Substanz P vermehrt freigesetzt wurde und vermutlich Anteil an dem analgetischen Effekt hat.

Zudem wird eine vermehrte Freisetzung von Noradrenalin und Acetylcholin vermutet. So konnte in einer Studie durch Gabe von α 2-Adrenorezeptor-Agonisten die Schmerzreduktion erhöht werden (Schechtmann et al. 2010).

Neben dem segmentalen spinalen Effekt wird ein supraspinaler Mechanismus über deszendierende Bahnen angenommen. Roberts und Rees (1994) konnten in Tierexperimenten zeigen, dass durch die Stimulation Bereiche des Nucleus pretectalis anterior aktiviert wurden, welche zu einer deszendierenden Schmerzhemmung führen.

Stiller et al. (1995) entdeckten zudem, dass es zu einer Hemmung von GABA im periaquäduktalen Grau kam, was ebenfalls eine deszendierende Schmerzhemmung bewirkte.

In Anbetracht der berichteten supraspinalen Mechanismen führten Smits et al. (2012) eine Studie an Ratten durch, um die Bedeutung der Elektrodenlage im Rückenmark zu erforschen. Die Tiere, bei denen die Elektrode auf Höhe der verletzten Afferenzen implantiert wurde, zeigten eine wesentlich höhere Schmerzreduktion als die Tiere, bei denen die Elektrode weiter kranial implantiert wurde. Somit konnte gezeigt werden, dass die Elektrodenlage im Bezug zum Rückenmark trotz supraspinaler Effekte von erheblicher Bedeutung ist.

1.3. Abdeckung des Schmerzareals durch Parästhesien: beeinflussende Faktoren

1.3.1. Elektrodenposition

Je nachdem, welche Nervenfasern des Rückenmarks stimuliert werden, kommt es zu einem unterschiedlichen Verteilungsmuster der Parästhesien.

Über die Hinterwurzel gelangen die Afferenzen der Peripherie in das Rückenmark. Eine Stimulation bewirkt somit eine Parästhesieabdeckung des entsprechenden Dermatoms (siehe Abbildung 6). Häufig werden dabei jedoch auch motorische Fasern der Vorderwurzel erfasst, sodass es zu unangenehmen Sensationen mit Muskelkontraktionen kommen kann.

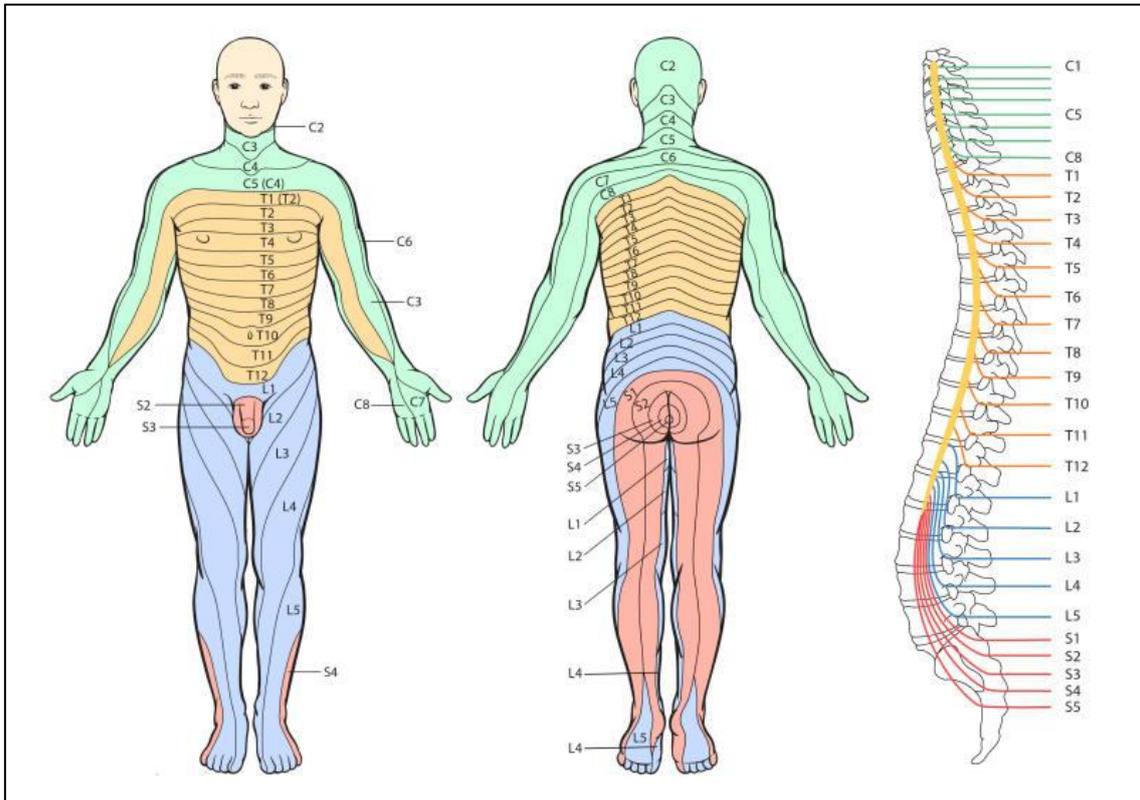


Abbildung 6: Darstellung der von Spinalnerven abgebildeten Dermatome (Fong 2009).

Wird der Hinterstrang stimuliert, führt dies zu einer Stimulation sowohl von Neuronen des Dermatoms, auf dem die Kathode liegt, als auch von Fasern kaudaler Dermatome. Der Hinterstrang ist somatotop gegliedert. Das bedeutet, dass ins Rückenmark einziehende Nervenfasern sich lateral anordnen. Somit präsentieren mediale Fasern weiter kaudal gelegene Dermatome. Für die Therapie ist die Stimulation des Hinterstrangs wegen der größeren Parästhesieabdeckung und weniger unangenehmer Sensationen wünschenswert. Dies wird am besten erreicht, indem die Elektrode auf der physiologischen Mittellinie positioniert wird (Kerry 2006). Die horizontale Ausrichtung der Kathode hat gemäß der

Somatotopie ebenfalls Einfluss auf das stimulierte Körperareal (Wesselink et al. 1999).

Obwohl Neurone der Hinterwurzel weiter von der Elektrode entfernt liegen, haben sie eine geringere Reizschwelle, da sie einen größeren Durchmesser (ca. 12-15 μ m) als korrespondierende Neurone des Hinterstrangs haben. Des Weiteren ist die Reizschwelle beim Eintritt in das Hinterhorn am niedrigsten, da die Umgebungsstrukturen einen hohen Widerstand aufweisen (Holsheimer 2002).

Die ins Rückenmark einziehenden Neurone haben den größten Faserdurchmesser und werden daher bevorzugt stimuliert, sodass besonders das Dermatom, auf dem die Kathode liegt, mit Parästhesien abgedeckt wird. Nach Eintritt in den Hinterstrang geben sie Kollateralen an das Hinterhorn ab und verzweigen sich in kraniale Richtung. Mediale Fasern sind daher dünner und besitzen eine höhere Reizschwelle.

Parker et al. (2012) beschreiben, dass für die Parästhesieabdeckung nur circa 4-5 Fasern pro Dermatom rekrutiert werden. Es werden vor allem Fasern mit großem Durchmesser stimuliert, welche ein großes rezeptives Feld abbilden.

Barolat et al. (1993) führten eine Studie zum neuroanatomischen Mapping mit 106 Patienten durch. Abbildung 7 zeigt die stimulierten Körperareale in Abhängigkeit der Kathodenposition im Bezug zur Wirbelkörperhöhe.

Einleitung

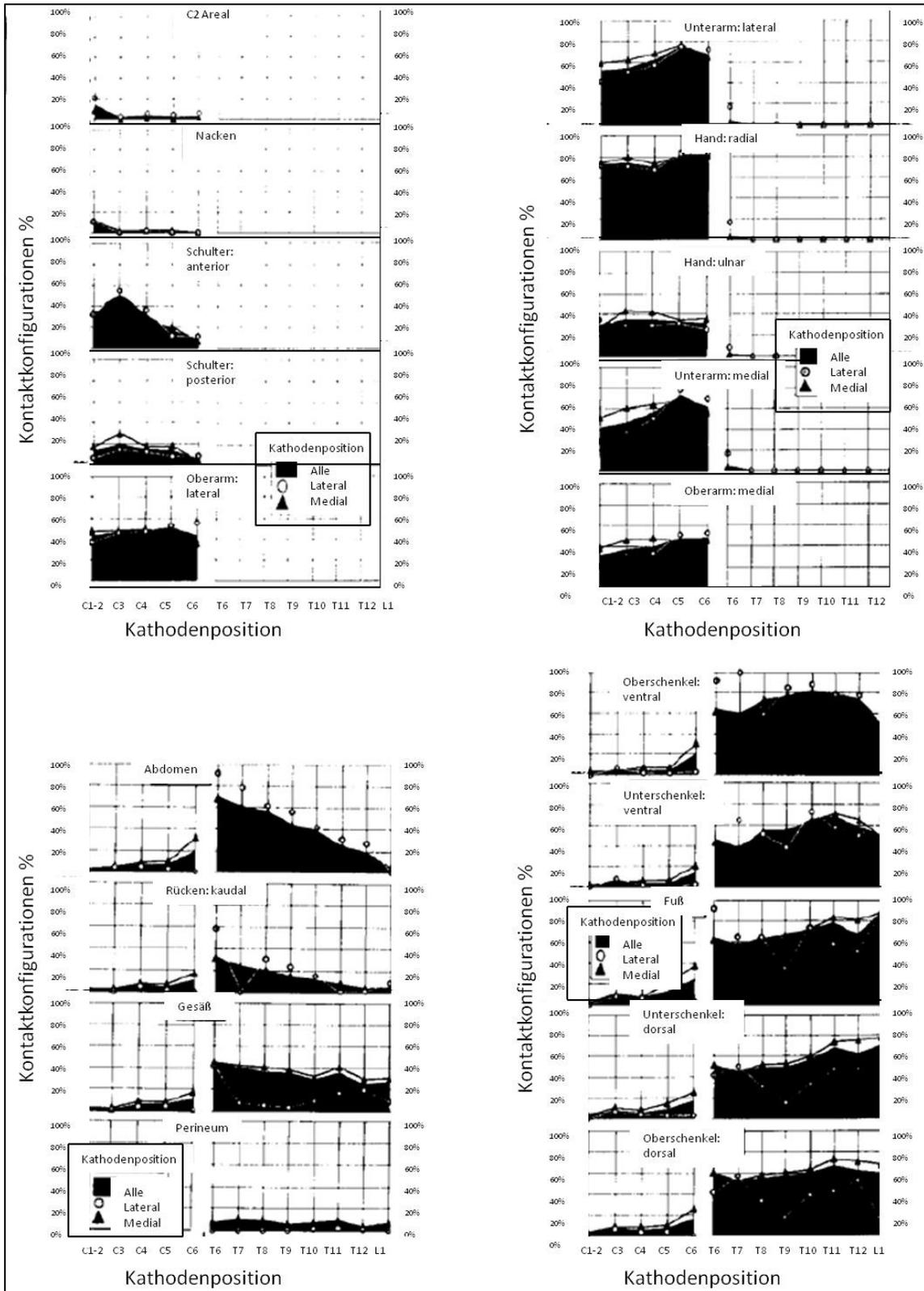


Abbildung 7: Stimulierbarkeit der Körperareale, je nach Höhe der Kathodenposition. y-Achse: Prozentualer Anteil aller Kontaktfigurationen auf Wirbelkörperhöhe, bei der das Körperareal stimulierbar war (Barolat et al. 1993).

In der klinischen Anwendung erweist sich die Stimulation des unteren Rückens und des Gesäß als schwierig. Mögliche Erklärungen sind der kleinere Durchmesser und die geringere Anzahl an Fasern sowie die tiefere Position im Hinterstrang (Holsheimer und Barolat 1998).

Kameyama et al. (1996) untersuchten das Rückenmark von Leichen und fanden, dass anatomisch erhebliche interindividuelle Unterschiede bestehen. Dies hat Einfluss auf die Ausbreitung der Parästhesien durch die elektrische Stimulation.

1.3.2. Liquordicke

Aufgrund der verschiedenen Gewebeeigenschaften des stimulierten Areals, findet bei Stimulation eine inhomogene Verteilung des elektrischen Feldes statt. Liquor hat einen wesentlich geringeren Widerstand als die graue und weiße Substanz des Rückenmarks und somit die höchste Leitfähigkeit. Daher fließen ca. 90% des Stroms über den Liquor, sodass weniger als 10% der elektrischen Dichte in das Rückenmark eintreten. Die höchste Dichte der isoelektrischen Feldlinien liegt im Bereich der Liquorschicht, direkt an dem stimulierenden Kontakt (siehe Abbildung 8) (Holsheimer 2002).

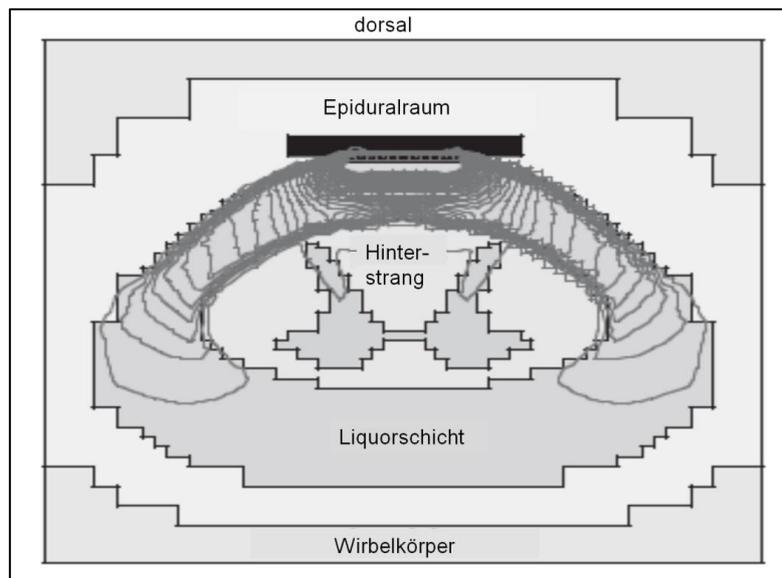


Abbildung 8: Verteilung der elektrischen Dichte bei epiduraler Rückenmarkstimulation (vergleiche Holsheimer 2002).

Je größer der posteriore Epiduralraum ist, desto häufiger werden die Hinterwurzeln stimuliert, da sich der Strom lateral über den Liquor ausbreitet. Um trotzdem die Hinterstränge zu stimulieren, ist somit eine höhere Energie notwendig (Ross und Abejón 2014). Abbildung 9 zeigt die Liquordicke je nach Höhe des Rückenmarks. Im mittleren Thorakalbereich ist diese am größten, sodass hier die meiste Energie nötig ist, um großflächige Parästhesien durch Stimulation der Hinterstränge zu erzeugen (Holsheimer und Barolat 1998).

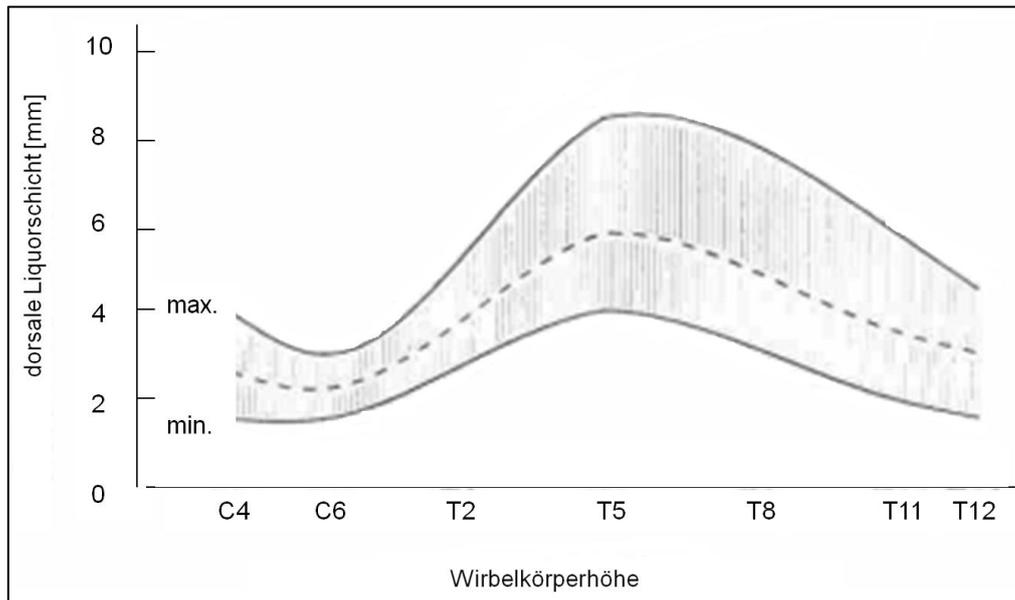


Abbildung 9: Liquordicke im Bezug zur Wirbelkörperhöhe (vergleiche Holsheimer und Barolat 1998).

1.3.3. Stimulationsparameter

Die Stimulationsparameter haben einen großen Einfluss auf die Parästhesieabdeckung und sind somit nach Elektrodenimplantation die wichtigste Stell-schraube um das therapeutische Ergebnis zu verbessern. Neben der Kontakt-konfiguration ist die Pulsweite, Frequenz und Stromstärke von Bedeutung, um das gewünschte Stimulationsgebiet zu erfassen.

Durch verschiedene Kontaktkonfigurationen kann das elektrische Feld in seiner Lokalisation verändert werden. Die Position der Kathode im Bezug zum Rückenmark macht dabei den Hauptfaktor der Stimulation aus und hat einen ca.

30fach stärkeren Effekt auf das elektrische Feld als die der Anode. Die Anoden führen lediglich zu dessen Modulation (Kunnumpurath et al. 2009). Bei bipolarer Stimulation mit weitem Kontaktabstand werden vorwiegend die Hinterwurzeln stimuliert. Bei geringerem Kontaktabstand ist das elektrische Feld dichter gebündelt, sodass eine präzisere Lokalisation der Stimulation stattfindet und vermehrt der Hinterstrang stimuliert wird (Manola et al. 2007).

Ein optimaler Effekt der Parästhesieausbreitung wird in den meisten Studien bei bipolarer Stimulation oder transversaler tripolarer Stimulation (+++) beschrieben. D'Mello und Dickenson (2008) zeigten, dass vor allem bipolare Stimulation in longitudinaler Ausrichtung ein gutes Stimulationsergebnis erzielte, da so das elektrische Feld in Faserrichtung der Neurone verläuft. Die Form der transversalen tripolaren Stimulation erlaubt hingegen eine höhere Eindringtiefe und ermöglicht eine bessere mediolaterale Ansteuerbarkeit.

Studien von Holsheimer et al. (2011) und Lee et al. (2011) zeigten, dass sich durch eine Erhöhung der Pulsweite die Parästhesieabdeckung signifikant vergrößert. Es kam zur zusätzlichen Rekrutierung von dünneren Nervenfasern, welche vor allem medial liegen. Somit wurden vermehrt Areale tiefer gelegener Dermatome aktiviert („caudal shift“).

Lee et al. (2011) stellten fest, dass die bei erhöhter Pulsweite angegebenen Parästhesien oft nicht mehr den Bereich erfassten, der bei niedrigerer Pulsweite angegeben wurde. Als mögliche Erklärung führten sie an, dass die Aufmerksamkeit auf intensiver stimulierte Bereiche gerichtet sei, sodass schwächer stimulierte Areale nicht mehr wahrgenommen wurden. Ihre Arbeit ergab, dass bei niedrigerer Pulsweite vor allem die Hinterwurzeln stimuliert wurden, was sich in einem segmentalen Parästhesiemuster äußerte.

Die Ergebnisse einer Studie von Abejón et al. (2010) ergaben, dass durch Variieren der Frequenz eine signifikante Verbesserung des stimulierten Bereichs erzielt wurde. Die optimale Frequenz lag hierbei bei 65Hz. Bei ihnen führte eine Veränderung der Pulsweite jedoch zu keiner signifikanten Verbesserung des Parästhesieareals.

Durch eine Erhöhung der Stromstärke kann eine größere Parästhesieausbreitung erreicht werden, da zusätzlich Nervenfasern mit höherer Reizschwelle erfasst werden (Lee et al. 2011).

1.3.4. Körperlage des Patienten

Ein weiterer Einflussfaktor auf die Parästhesieabdeckung ist die Körperlage des Patienten. Ursächlich sind eine Änderung des Abstands zwischen Elektrode und Rückenmark sowie der Dicke der dorsalen Liquorschicht. In Rückenlage ist der Abstand geringer als im Sitzen oder Stehen; in Bauchlage ist er am höchsten. In einer Studie von Rousseau und Richter (2010) erfassten lediglich 53,6% der Kombinationen, die in Bauchlage zu einer optimalen Stimulation führten, auch in der Senkrechten noch das gewünschte Areal.

Je größer die Distanz zwischen Elektrode und Rückenmark ist, desto häufiger werden die Hinterwurzeln stimuliert, da der Hauptstrom lateral über den Liquor abfließt. Bei geringerem Abstand werden hingegen bevorzugt die Hinterstränge stimuliert, sodass sich ein unterschiedliches Parästhesiemuster ergibt (Ross und Abejón 2014).

1.4. Weiterentwicklung der Technologien:

PentaTM-Elektrode

Im Jahr 1967 wurde die erste Rückenmarkstimulation durch Shealy et al. (1967) mit einer unipolaren Plattenelektrode durchgeführt. Diese wurde über einen batteriebetriebenen externen Sender mittels Radiofrequenz angesteuert.

Seitdem sind die Entwicklungen der Technologien sowohl im Bereich der Elektroden als auch der Generatoren fortgeschritten. Heute werden implantierbare Generatoren verwendet, von denen es aufladbare und batteriebetriebene Modelle gibt. Auch im Bereich der Elektroden ist die Entwicklung vorangegangen. Für die Therapie stehen Stab- und Plattenelektroden mit unterschiedlicher Anzahl an Kontakten zur Verfügung. Dank der Weiterentwicklungen sind die Kontaktflächen sowie deren Abstände zueinander kleiner geworden, was eine

präzisere Stimulation erlaubt. Die hohe Anzahl an Kontakten gewährleistet die Einstellung zahlreicher Kontaktkonfigurationen.

Der Vorteil von Plattenelektroden gegenüber Stabelektroden liegt in einer größeren Stimulationsfläche. Aufgrund des größeren Formats ist das Dislokationsrisiko bei ihnen wesentlich geringer. Allerdings erfordert die Größe der Elektroden auch einen invasiveren operativen Eingriff, der normalerweise in Vollnarkose durchgeführt wird, sodass kein intraoperatives Testen möglich ist.

Bei Stabelektroden breitet sich der Strom zirkulär aus, sodass auch das Ligamentum flavum stimuliert wird, was zu unangenehmen Empfindungen führen kann. Aufgrund der geringeren Stabilität im Epiduralraum geben Patienten bei Lagewechsel eine größere Parästhesieänderung als Patienten mit Plattenelektroden an (Falowski et al. 2008).

Seit 2010 ist die Plattenelektrode Penta™ von St. Jude Medical zugelassen. Die Elektrode enthält 20 Kontakte, welche in 5 Reihen und 4 Spalten angeordnet sind (siehe Abbildung 10). Die äußeren Kontakte sind nur paarig ansteuerbar, sodass sich 16 stimulierbare Kontakte ergeben. Damit ist sie die Elektrode mit den meisten Kontakten auf dem Markt.

Die Maße des Paddles betragen 46x11x2mm. Die Stimulationskontakte weisen eine Größe von 4mm Länge und 1mm Breite auf. Zueinander haben sie einen Längsabstand von 3mm und einen Seitenabstand von 1mm (St. Jude Medical, 2010a).

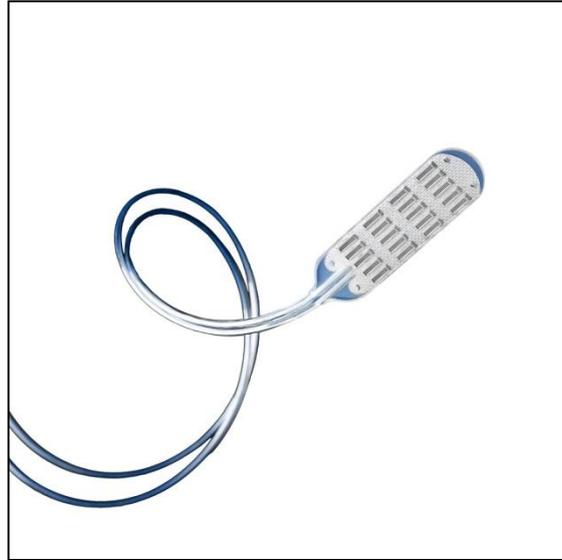


Abbildung 10: Penta™-Elektrode: Anordnung der Stimulationskontakte (St. Jude Medical, o.J.).

Durch ihre fünfzeilige Anordnung und die nötige Flexibilität kann die Elektrode gezielt Nervengruppen stimulieren. Aktuell hat die Penta™-Elektrode die breiteste laterale Kontaktanordnung, wodurch lateral gelegene Neurone stimuliert und anatomische Asymmetrien ausgeglichen werden können. Die Elektrode verfügt über die kleinsten Stimulationskontakte, sodass der Strom mit einer hohen Zielgenauigkeit fokussiert werden kann (St. Jude Medical, o.J.).

Bislang gibt es in der Literatur nur wenige Studien, die den Einsatz der Penta™-Elektrode an Patienten untersuchen.

Richter et al. (2011a) berichten, dass mit der Penta™-Elektrode dank der lateralen Kontakte eine Stimulierbarkeit des unteren Rückens möglich ist. Dieses Gebiet ist sonst schwer zu erfassen, da es nur eine geringe Anzahl korrespondierender Nervenfasern gibt, welche weit lateral liegen und anschließend verjüngt medial zu liegen kommen. In ihrer Studie wurden aufgrund früher klinischer Beobachtungen lediglich fünf Patienten eingeschlossen. Weitere Ergebnisse von Richter et al. (2011b) zeigen bei einem Kollektiv von elf Patienten, dass durch die Stimulation mit der Penta™-Elektrode eine signifikante Schmerzreduktion von durchschnittlich 4,9 Punkten auf einer VAS-Skala erfolgte. Alle Patienten gaben mindestens eine moderate Besserung durch die Stimulation an. Im Durchschnitt konnten 94,4% des Schmerzareals durch Parästhesien abgedeckt werden. Für dieses Ergebnis war

eine Stimulation der gesamten Elektrode notwendig, wobei die medialen Kontakte bei Patienten am häufigsten benutzt wurden.

Ein Nachteil der Elektrode liegt darin, dass für die Implantation aufgrund ihrer Größe eine operative Flavektomie erforderlich ist. Diese wird normalerweise in Vollnarkose durchgeführt, sodass eine intraoperative Lagetestung nicht möglich ist und die korrekte Elektrodenplatzierung erst postoperativ überprüft werden kann (Richter et al. 2011a; Szmuda et al. 2012).

1.5. Ziel der Studie und Studienlage

Da bei der Implantation der PentaTM-Elektrode in Vollnarkose kein intraoperatives Testen der Positionierung möglich ist, ist es für den klinischen Gebrauch von großer Bedeutung, welche Schmerzareale je nach Elektrodenlokalisierung therapiert werden können. Somit kann eine erneute Reoperation zur Lagekorrektur gegebenenfalls vermieden werden.

Ziel der vorliegenden Studie war es, bei Patienten mit einer PentaTM-Elektrode zu untersuchen, welche Körperareale je nach Elektrodenposition stimuliert werden können. Dafür wurden bei sechs Patienten des Universitätsklinikums Tübingen verschiedene Kontaktlokalisationen stimuliert und die erzeugten Parästhesien erfasst. Zum einen sollte überprüft werden, ob sich das Parästhesiemuster bei wiederholter Stimulation zuverlässig reproduzieren lässt. Zum anderen sollte die Zuordnung des stimulierten Körperareals im Bezug zum Stimulationsort am Rückenmark aufgezeigt werden.

Bei vier Patienten lag die Elektrode auf derselben Wirbelkörperhöhe. Es wurde untersucht, ob eine gleiche Kontaktlokalisation zur selben Stimulation von Körperarealen führt. Wäre dies der Fall, könnte man Vorhersagen auf das therapierbare Areal je nach Elektrodenlokalisierung machen, sodass das Risiko einer postoperativen Lagekorrektur reduziert werden könnte.

Bislang gibt es keine Studien, die die Parästhesieabdeckung im Bezug zum Stimulationsort bei der PentaTM-Elektrode detailliert untersuchen.

Das letzte bekannte neuroanatomische Mapping wurde durch Barolat et al. (1993) mit verschiedenen Elektrodentypen durchgeführt. Sie werteten die Stimulierbarkeit von 20 Körperarealen je nach Elektrodenposition aus. Sie beschränkten sich mit der Lokalisationsbeschreibung der Elektrode auf die Wirbelkörperebene und eine grobe Einteilung in medial und lateral gelegene Elektroden (siehe 1.3.1.).

Da die PentaTM-Elektrode 16 ansteuerbare Kontakte besitzt, kann im Vergleich zu herkömmlichen Elektroden eine wesentlich präzisere Einstellung des elektrischen Feldes erfolgen, und es können auch weiter lateral gelegene Nervenfasern erfasst werden (St. Jude Medical, o.J.). Daher ist es von Interesse, welche Körperregionen mit dieser neuen Elektrode therapiert werden können.

Eine grobe Orientierung für die Implantation der PentaTM-Elektrode gibt St. Jude Medical (2010b):

- Th8: unterer Rückenbereich und Gesäß
- Th9-10: Beinrückseite und Füße, sakrale Dermatome

In einer Veröffentlichung klinischer Ergebnisse aus Großbritannien wurde bei sieben Patienten mit PentaTM-Elektrode geschildert, welche Körperregionen je nach Elektrodenlokalisierung stimuliert werden konnten. Es handelt sich jedoch lediglich um eine grobe Schilderung (siehe Tabelle 1). Von Interesse ist, dass die Elektrode bei drei der sieben Patienten in Spinalanästhesie gelegt wurde, sodass ein intraoperatives Testen möglich war (Mathew 2011).

Tabelle 1: Klinische Ergebnisse aus Großbritannien mit der PentaTM-Elektrode (Mathew 2011).

Elektrodenlokalisierung	Stimulationsareal	Anzahl Patienten
Th8	Thorax und Rücken	1
Th8/9	Rücken (n=3), Beine (n=2), Thorax (n=1)	3
Th9	Rücken (n=2), Beine (n=2)	2
Th10/11 (lateral)	Rücken unilateral, Beine unilateral	1
Th12	Rücken, Beine	1

Zudem sollte in der Arbeit analysiert werden, ob die Pulsweite sowie die Stimulationsrichtung einen Einfluss auf die Parästhesieabdeckung und damit auf das therapierbare Areal haben.

Abschließend wurde ein kurzer Überblick über die klinischen Erfahrungen der Therapie mit der PentaTM-Elektrode am Universitätsklinikum Tübingen gegeben.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine klinisch-prospektive Studie zur Ermittlung der Parästhesieabdeckung, je nach Kontaktlokalisation bei Patienten, die mit einer PentaTM-Elektrode therapiert wurden.

Nach Vorliegen des Votums der Ethikkommission der Universitätsklinik Tübingen (Projektnummer: 444/2012BO2) und Aufklärung der Studienpatienten (siehe Anhang) wurden die Messungen im Zeitraum 01/2012-09/2013 in der Abteilung für Neurochirurgie am Universitätsklinikum Tübingen durchgeführt.

Für die Messungen wurden alle Patienten auf dem Rücken gelagert, um einen Einfluss der Lagevariante zu vermeiden.

Anschließend wurden anhand eines einheitlichen Stimulationsprotokolls 20 verschiedene bipolare Kontaktkonfigurationen bei zwei verschiedenen Pulsweiten getestet. Die Stimulationen wurden mit Hilfe eines Medizintechnikers von St. Jude Medical durchgeführt.

Bei dem Ablauf der Messungen wurde die Stromstärke in kleinen Intervallen erhöht, bis der Patient erste Parästhesien verspürte (PT: Perception Threshold). Anschließend wurde die Stromstärke weiter erhöht, bis die Parästhesien für den Patienten deutlich spürbar waren (CT: Comfort Threshold).

Bei Vorliegen des CT wurden die vom Patienten angegebenen Parästhesien in ein Körperschema eingetragen und mit den anderen Konfigurationen weiter Verfahren.

Im Zeitabstand von 0-84 Wochen wurde bei jedem Patienten die Messung wiederholt um eine Reproduzierbarkeit der Messungen zu überprüfen.

Aufgrund unterschiedlicher Ergebnisse der gleich durchgeführten Messungen führten wir bei vier Patienten eine Plausibilitätskontrolle durch, um einen Hinweis auf mögliche Einflussfaktoren zu erlangen.

Die Lagebestimmung der verschiedenen Kontakte der PentaTM-Elektrode wurde mit Hilfe postoperativer bzw. bei Nachuntersuchungen gemachter CT-/ Röntgenbilder vollzogen. Eine grobe Einteilung wurde über die Wirbelkörperhöhe

erzielt. Für die feinere Bestimmung wurde ein Raster über den Wirbelkörpern erstellt und jedem Kontakt eine Koordinate zugeordnet.

Anschließend wurde die Kontaktlokalisierung der Kathode mit den stimulierten Körperarealen in Bezug gesetzt.

2.2. Studienpopulation

Für die Studie wurden sechs Patienten aus der neurochirurgischen Schmerzambulanz des Universitätsklinikums Tübingen rekrutiert, die aufgrund neuropathischer Schmerzen mit einer PentaTM-Elektrode therapiert wurden. Die geringe Fallzahl erklärt sich dadurch, dass die Elektrode seit 2010 auf dem Markt ist und daher erst wenige Patienten therapiert wurden. Die Patienten wurden sowohl mündlich als auch schriftlich über den Studienablauf, Freiwilligkeit, Anonymität sowie eventuelle Risiken aufgeklärt. Zudem wurde darauf hingewiesen, dass jederzeit ohne Angabe von Gründen ein Austritt aus der Studie möglich sei. Bei Einverständnis wurden die Probanden im Rahmen der klinischen Nachsorge den Messungen zugeführt.

Tabelle 2 gibt einen Überblick über das Patientenkollektiv.

Tabelle 2: Studienpopulation für die Bestimmung der Parästhesieausbreitung je nach Kontaktlokalisation.

ID	Alter [a]	Geschlecht	Indikation	Schmerzlokalisation	Elektrodenposition
1	51	m	Clusterkopfschmerz	links temporal	C1/2
2	75	m	Multi-segmentale Spinalstenose	Lendenwirbelsäule, Oberschenkel links lateral	Th5/6
3	74	w	FBSS	Lendenwirbelsäule, Gesäß, Oberschenkel rechts lateral, Oberschenkel links lateral	Th8
4	80	w	FBSS	Unterschenkel rechts ventral, Fuß rechts dorsal, Großzehe rechts	Th8
5	51	w	FBSS	Lendenwirbelsäule, linker Oberschenkel	Th7/8
6	52	w	FBSS	Lendenwirbelsäule, rechter Oberschenkel	Th8/9

Das Alter der Patienten lag zwischen 51-80 Jahren (M=64a). Von den Patienten waren vier weiblich und zwei männlich.

Vier Patienten wurden wegen eines Failed-back-surgery-Syndroms therapiert, ein Patient wegen multisegmentaler Spinalstenose und ein Patient wegen Clusterkopfschmerz.

Die häufigste Elektrodenlokalisation lag im Bereich Th8 (n=4). Bei je einem Patienten wurde die Elektrode auf Höhe C1/2 und Th5/6 implantiert.

Die Schmerzlokalisation lag vornehmlich im Lendenwirbelbereich und der unteren Extremitäten. Nur bei Patient 1 lagen die Schmerzen links temporal.

Patienten, die die folgenden Kriterien erfüllten, wurden in die Studie eingeschlossen.

Einschlusskriterien:

- Patienten über 18 Jahre
- Bereits implantierte Penta™-Elektrode auf Grund neuropathischer Schmerzen
- Einwilligungsfähigkeit

Ausschlusskriterien:

- Fehlendes Einverständnis zur Durchführung der Studie
- Keine ausreichende Patientencompliance und Kooperationsfähigkeit
- Erhebliche Wirbelsäulenanomalien

2.3. Körperschema zur Abbildung stimulierter Areale

Die vom Patienten angegebenen Parästhesien wurden detailliert erfasst und in ein Körperschema per Hand eingezeichnet.

Das Körperschema wurde nach klinischer Relevanz in insgesamt 47 Areale eingeteilt (siehe Abbildung 11). Die Nummerierung erfolgte von kranial nach kaudal, wobei ungerade Zahlen die rechte und gerade Zahlen die linke Körperhälfte repräsentieren. Bei der Auswertung wurden die Areale als stimulierbar gewertet, wenn mehr als 50% der Fläche von Parästhesien abgedeckt wurde. Bei den Arealen, die die Oberschenkel und Unterschenkel medial bzw. lateral repräsentieren (Areal 31-34 und Areal 39-42), wurde das Areal erst bei mehr als 75%iger Abdeckung als stimulierbar gewertet, da diese Areale mit den ventralen bzw. dorsalen Arealen überlappen. Der genaueren Erfassung dieser Region liegt die klinisch große Relevanz zugrunde.

Somit konnte die Parästhesieabdeckung einzelner Stimulationen in Form der Zahlen der Körperareale zugeordnet werden.

Eine ähnliche Methodik findet sich in der Studie von Barolat et al. (1993), welche ebenfalls ein neuroanatomisches Mapping durchführten. Sie benutzten ein Körperschema mit 108 Arealen, welche für die Auswertung auf 20 Areale reduziert wurden.

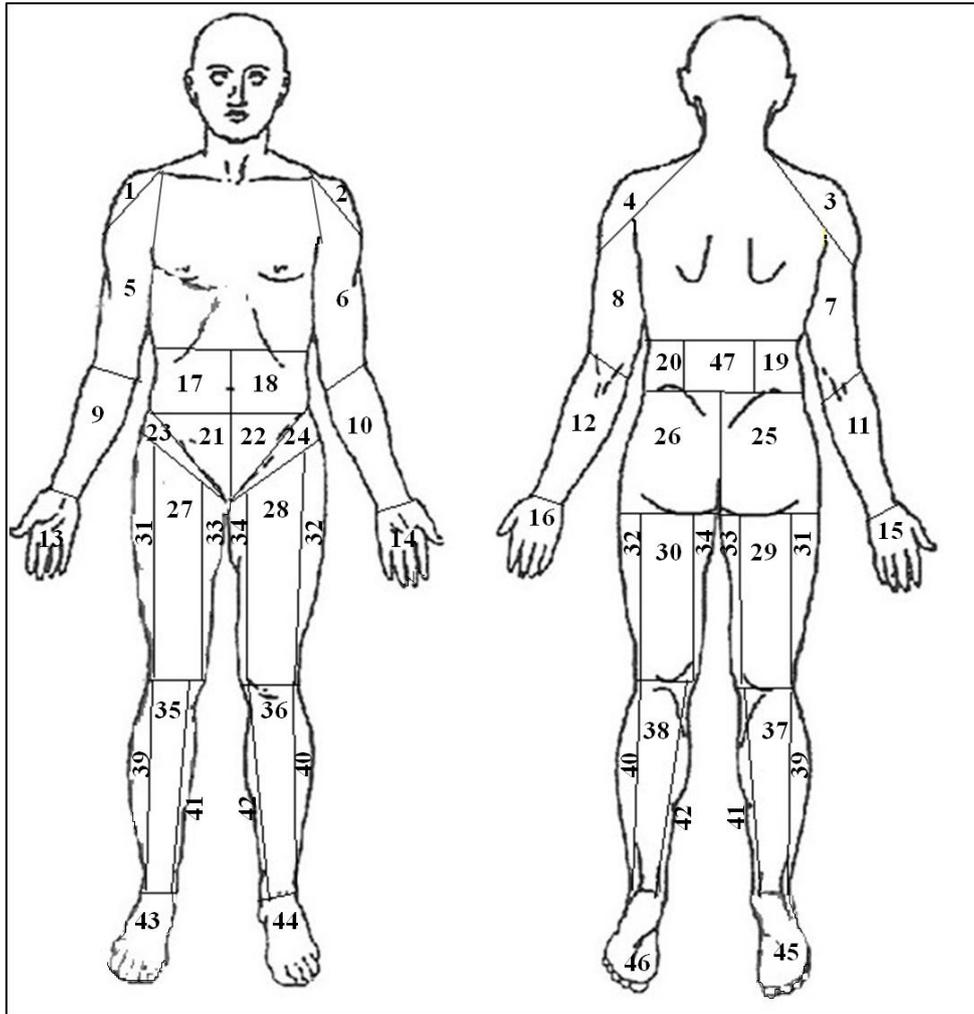


Abbildung 11: Körperschema zum Eintragen der Parästhesieausbreitung.

2.4. Einteilung der Elektrodenposition mit Hilfe eines Rückenmarkrasters

Für die Bestimmung der Position der Elektrodenkontakte wurden Röntgen/CT-Bilder der Wirbelsäule in a.p. herbeigezogen, die postoperativ oder bei Nachuntersuchungen angefertigt wurden.

Eine grobe Einteilung der Elektrodenlokalisierung wurde zunächst durch die Wirbelkörperhöhe festgelegt. Für die detailliertere Eingrenzung wurde ein Raster benutzt, welches mit Hilfe des Programms „Geogebra“ festgesetzt wurde. Die Wirbelkörperhöhe, auf der die Elektrode lag, wurde zunächst horizontal eingeteilt. Als radiologische Landmarken dienen die Oberkanten der benachbarten

Wirbelkörper. Dieser Bereich wurde anschließend in 5 gleich große Zeilen unterteilt und von A-E beschriftet.

Als vertikale Landmarke wurde zunächst die anatomische Mittellinie des Wirbelkörpers bestimmt. Anschließend wurden 15 vertikale Spalten mit 1mm Abstand eingezeichnet, sodass die 8. Spalte genau auf der Mittellinie liegt. Die Kontaktbreite der Elektroden beträgt 1mm, sodass diese als Maß für die Spalten herangezogen wurde. Die Spalten wurden von 1- 15 nummeriert (siehe Abbildung 12).

Die einzelnen Kontakte der PentaTM-Elektrode konnten somit einem genauen Punkt auf dem Rückenmarksraster zugeordnet werden. Als Zuordnungspunkt wurde das Feld genommen, in dem die größte Fläche des Elektrodenkontakts lag. Somit lässt sich jeder Kontakt mittels drei Faktoren beschreiben: Wirbelkörperhöhe (C1-Th9)- Horizontale (A-E)-Vertikale (1-15).

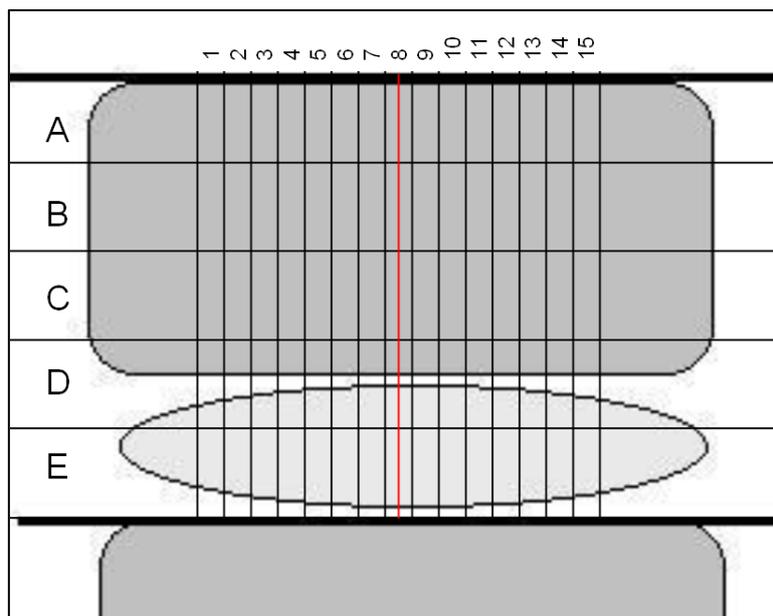


Abbildung 12: Rückenmarksraster: die rote Linie entspricht der radiologischen Mittellinie.

2.5. Stimulationsprotokoll

Die PentaTM-Elektrode besitzt 16 stimulierbare Kontakte. Für die Messungen wurden 20 bipolare Kontaktkonfigurationen ausgewählt, von denen 12 vertikal,

4 horizontal und 4 diagonal ausgerichtet waren (siehe Tabelle 3 und Abbildung 13).

Tabelle 3: Stimulationsprotokoll mit bipolaren Verschaltungsmustern.

Kontakt-konfiguration	Ka-thode	Anode	Stimula-tionsrich-tung
1	3	5	↓
2	4	6	↑
3	10	8	↓
4	7	9	↑
5	13	11	↓
6	12	14	↑
7	9	8	↓
8	8	9	↑
9	2	1	↓
10	16	15	↓
11	1	2	↑
12	15	16	↑
13	11	3	→
14	3	11	←
15	14	6	→
16	6	14	←
17	14	3	↘
18	3	14	↖
19	11	6	↗
20	6	11	↙

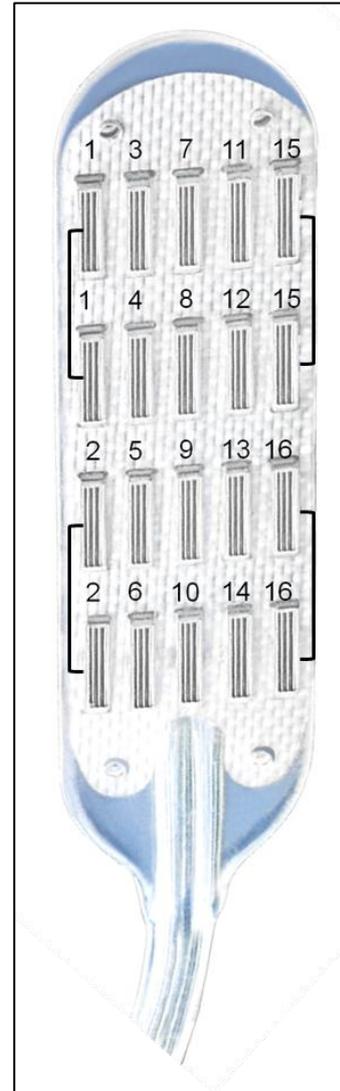


Abbildung 13: Kontaktanordnung der Penta™-Elektrode (verändert nach St. Jude Medical o.J. in Anlehnung an St. Jude Medical 2010a).

Zunächst wurden die 20 Kontaktkonfigurationen bei einer Pulsweite von 100µs und einer Frequenz von 60Hz durchgeführt. Im Anschluss daran wurden dieselben 20 Kontaktkonfigurationen bei einer erhöhten Pulsweite von 400µs bei

gleich bleibender Frequenz gemessen, um einen Einfluss der Pulsweite auf die Parästhesieabdeckung zu untersuchen.

Bei jedem einzelnen Stimulationsmuster wurde die Spannung beginnend bei 0mV in 0,05-0,1mV-Schritten hochreguliert, bis der Patient erste Parästhesien angab. Diese Stromstärke wurde als Perception Threshold notiert. Anschließend wurde die Stromstärke bis zum Comfort Threshold erhöht und die vom Patienten angegebenen Parästhesien im Körperschema eingetragen.

Alle Patienten wurden zu einer weiteren Sitzung eingeladen, wo dieselben Messungen erneut durchgeführt wurden (siehe Tabelle 4). Bei Patient 6 wurden aus organisatorischen Gründen alle Messungen an einem Tag durchgeführt.

Tabelle 4: Stimulationsablauf.

1. Messung	2. Messung
<ul style="list-style-type: none"> • 20 bipolare Kontaktkonfigurationen (PW=100µs, Fq= 60Hz) • 20 bipolare Kontaktkonfigurationen (PW=400µs, Fq=60Hz) 	<ul style="list-style-type: none"> • 20 bipolare Kontaktkonfigurationen (PW=100µs, Fq= 60Hz) • 20 bipolare Kontaktkonfigurationen (PW=400µs, Fq=60Hz) • Ggf. Plausibilitätskontrolle

2.6. Plausibilitätskontrolle

Aufgrund der Diskrepanz der stimulierten Körperareale zwischen der ersten und zweiten Messung wurde bei vier Patienten eine Plausibilitätskontrolle durchgeführt. Die Zielsetzung lag darin zu untersuchen, ob die bestehende Diskrepanz durch die bei der zweiten Messung häufig abweichend angegebenen CT hervorgerufen wurde.

Bei vier Patienten wurden drei Stimulationsmuster ausgewählt, welche je dreimal bei dem vom Patienten angegebenen CT erfasst wurden. Weitere dreimal wurde der bei der ersten Messung des Patienten angegebene CT voreingestellt und die Parästhesieausbreitung darunter erhoben.

2.7. Datenauswertung, Datenreduktion und statistische Analyse

Die Messergebnisse der Stimulationen wurden schriftlich erhoben und mit Namen bezeichnet. Zur Auswertung der Daten wurde eine Pseudonymisierung durchgeführt, sodass eine direkte Zuordnung zu einer Person nicht mehr möglich war.

Die Rohdaten wurden zunächst mit der zugehörigen Kathodenlokalisierung, Stimulationsrichtung, PT, CT und den Nummern der stimulierten Körperareale in Excel-Tabellen eingepflegt. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm JMP 11.

2.7.1. Reproduzierbarkeit der Messergebnisse

Für die Auswertung der Reproduzierbarkeit wurde die unterschiedliche Pulsweite beachtet. Es wurden die Messergebnisse der 20 Kontaktkonfigurationen für die Pulsweiten separat mit denen der zweiten Messung verglichen. Messungen, welche aufgrund einer Überschreitung des Output Limit oder aus anderen Gründen zu keiner effektiven Stimulation von Körperarealen führten, wurden nicht in die Auswertung aufgenommen.

Die Übereinstimmung stimulierter Körperareale wurde wie folgt berechnet:

$$\text{Übereinstimmende Areale} = \frac{\text{Anzahl gleicher stimulierter Areale}}{\text{Summe insgesamt stimulierter Areale}} \cdot 100\%$$

Die Ergebnisse wurden in einem Boxplot getrennt nach Patienten-ID dargestellt. Zusätzlich wurden in einem Kreisdiagramm die auf alle Patienten bezogenen relativen Häufigkeiten der übereinstimmenden Areale stufenweise von 0% Übereinstimmung bis 100% Übereinstimmung aufgezeigt.

Dieselbe Methode wurde bei der Plausibilitätsprüfung angewandt, um zu überprüfen, ob der bei wiederholter Messung anders angegebene CT ursächlich für die unterschiedliche Parästhesieausbreitung ist. Die Ergebnisse wurden ge-

trennt für die Übereinstimmung der Körperareale beim vom Patienten angegebenen CT und beim vom Untersucher vorgegebenen CT geprüft. Die Übereinstimmung wurde prozentual eingeteilt in 100% Übereinstimmung, $\geq 50\%$ Übereinstimmung und $< 50\%$ Übereinstimmung und miteinander verglichen.

Für die Beurteilung der Reproduzierbarkeit von PT und CT wurde die relative Abweichung zum Mittelwert beider Messungen berechnet. Die Ergebnisse wurden durch ein Boxplot getrennt nach Patienten-ID dargestellt.

2.7.2. Neuroanatomisches Mapping

2.7.2.1. Darstellung der Körperareale im Bezug zur Kathodenposition

Für die Auswertung des neuroanatomischen Mappings wurden die Kathodenlokalisationen der jeweiligen Messungen als Bezugspunkt gewählt. Dieses Vorgehen wurde gewählt, da die Kathodenposition den größten Einfluss auf die Bildung des elektrischen Feldes hat und somit den Hauptfaktor für die Stimulation der Neuronen ausmacht (Barolat et al. 1993).

Die genaue Kathodenlokalisation wurde mit Hilfe des Rückenmarkrasters angegeben.

Um die Zuverlässigkeit der Stimulation der Körperareale zu berücksichtigen, wurden diese pro Kontaktkonfiguration nach Häufigkeit der Wiederholbarkeit kodiert:

Tabelle 5: Kodierung stimulierbarer Körperareale.

Kodierung	Stimulierbarkeit eines Körperareals	Wertung der Stimulation
1	1x bei niedriger PW	negativ
2	2x bei niedriger PW	negativ
3	1x bei niedriger PW und 1x bei hoher PW	negativ
4	2x bei niedriger PW und 1x bei hoher PW	positiv
5	1x bei hoher PW	negativ
6	2x bei hoher PW	positiv
7	1x bei niedriger PW und 2x bei hoher PW	positiv
8	2x bei niedriger PW und 2x bei hoher PW	positiv

In die Auswertung wurden nur Körperareale einbezogen, welche als positiv stimulierbar galten.

Für jede Wirbelkörperhöhe wurde zunächst ein Überblick gegeben über die zugehörigen Kontaktlokalisationen. In einem nebenstehenden Körperschema wurden die Körperareale markiert, welche positiv stimuliert werden konnten.

In einer weiteren Tabelle wurden die exakten Kathodenlokalisationen mit den zugehörigen positiv stimulierbaren Körperarealen aufgelistet.

2.7.2.2. Stimulierbarkeit gleicher Körperareale bei identischer Kathodenlokalisation

Bei vier Patienten war die PentaTM-Elektrode auf Wirbelkörperhöhe Th8 lokalisiert. Daher ergaben sich Überschneidungen der Elektrodenkontakte im Bezug zum Rückenmarkraster.

Zur Überprüfung, ob bei gleicher Kathodenlokalisation gleiche Körperareale stimuliert werden können, wurden für die jeweiligen Kathodenlokalisationen die absoluten und relativen Häufigkeiten der wiederholt stimulierbaren Körperareale bei den verschiedenen Patienten ermittelt. Graphisch wurden diese mittels Kreisdiagrammen dargestellt.

2.7.3. Einfluss der Pulsweite auf die Parästhesieabdeckung

Es wurde untersucht, ob eine erhöhte Pulsweite zu einer Stimulierung von mehr Körperarealen führte.

Separat wurde für jeden Patienten und jede der 20 Kontaktkonfigurationen die Differenz der stimulierten Körperareale ermittelt:

$$\text{Differenz stimulierter Körperareale} = \emptyset \text{ Anzahl stimulierbarer Körperareale (PW } 400\mu\text{s)} - \emptyset \text{ Anzahl stimulierbarer Körperareale (PW } 100\mu\text{s)}$$

Anschließend wurde mit Hilfe von JMP ein Einstichproben-t-Test durchgeführt und überprüft, ob bei erhöhter Pulsweite signifikant mehr Körperareale stimuliert wurden.

Des Weiteren wurde untersucht, welche Körperareale bei erhöhter Pulsweite vermehrt stimuliert wurden. Für die 20 Kontaktkonfigurationen wurde ermittelt, welche Körperareale bei Pulsweite 100 μ s stimuliert wurden und welchen Dermatomen diese entsprachen. Das kranialste sowie das kaudalste Dermatom wurden als Begrenzung für die stimulierbaren Nervenfasern gewählt. Anschließend wurden die bei erhöhter Pulsweite zusätzlich stimulierten Areale nach der relativen Häufigkeit eingeteilt in:

- kranial der Begrenzung liegend
- auf gleicher Höhe liegend
- kaudal der Begrenzung liegend

Zum Schluss wurde für jede der drei Kategorien der Gesamtdurchschnitt aller Mittelwerte gebildet.

2.7.4. Einfluss der Stimulationsrichtung auf die Parästhesieabdeckung

Für die Darstellung der Abhängigkeit der Stimulationsrichtung auf die Parästhesieausbreitung wurde die durchschnittliche Anzahl stimulierter Körperareale bei horizontaler, vertikaler und diagonaler Stimulation getrennt voneinander betrachtet.

Für jede der 20 Kontaktkonfigurationen wurde die durchschnittliche Anzahl stimulierter Areale pro Patient ermittelt. Anschließend wurde die Verteilung der durchschnittlich stimulierten Areale je nach Stimulationsrichtung betrachtet. Die Werte stammten aus einer Normalverteilung, sodass ein anschließender Vergleich der Mittelwerte mit einer einfaktoriellem Varianzanalyse durchgeführt wurde.

Bei Vorliegen eines signifikanten Unterschieds der Mittelwerte ($p \leq 0,05$) wurde mit einer Kontrastanalyse untersucht, welche Mittelwerte sich voneinander signifikant unterscheiden. Da es sich um einen multiplen Mittelwertevergleich handelt, wurde eine Bonferroni-Korrektur durchgeführt, um eine Kumulation des Alphafehlers zu vermeiden. Es wurden folgende drei Hypothesen geprüft:

H₁: Die Mittelwerte durchschnittlich stimulierter Areale unterscheiden sich bei diagonaler und horizontaler Stimulation.

H₂: Die Mittelwerte durchschnittlich stimulierter Areale unterscheiden sich bei vertikaler und horizontaler Stimulation.

H₃: Die Mittelwerte durchschnittlich stimulierter Areale unterscheiden sich bei diagonaler und vertikaler Stimulation.

Entsprechend der Bonferroni-Korrektur wurden die Kontraste der Mittelwerte als signifikant gewertet, wenn:

$$p \leq \frac{0,05}{\text{Anzahl unabhängiger Hypothesen}} = \frac{0,05}{3} = 0,017.$$

2.8. Klinische Ergebnisse der Schmerztherapie mit der PentaTM-Elektroden bei Patienten des Universitätsklinikums Tübingen

Die Datenerhebung der klinischen Ergebnisse der Schmerztherapie mit der PentaTM-Elektrode erfolgte mit Hilfe von Patientenakten der am Universitätsklinikum Tübingen behandelten Patienten.

Anhand eines Auswertebogens (s. Anhang) wurden die Daten gefiltert und anschließend pseudonymisiert. Insbesondere Indikation, Schmerzlokalisierung,

Elektrodenlokalisation sowie Komplikationen wurden erfasst. Des Weiteren wurde auf einer Viererskala die Patientenzufriedenheit durch die Stimulation eingestuft.

Bei den Patienten, welche an der Studie zum neuroanatomischen Mapping teilnahmen, wurden weitere Angaben, die aus den Arztbriefen nicht ersichtlich waren, anamnestisch ergänzt.

3. Ergebnisse

3.1. Reproduzierbarkeit der Messergebnisse

3.1.1. Übereinstimmung der Parästhesieausbreitung

Es wurde angenommen, dass eine Wiederholung einer Stimulation mit gleichem Verschaltungsmuster, Pulsweite und Frequenz bei demselben Patienten zu einer gleichen Stimulierbarkeit der Körperareale führt. Um die Reproduzierbarkeit zu überprüfen, wurde der Anteil der übereinstimmend stimulierten Körperareale der 40 wiederholten Messungen ermittelt. Eine Fehleranfälligkeit wegen subjektiven Empfindens der stimulierten Körperregion wurde in die Annahme einbezogen, sodass keine absolute Übereinstimmung aller Körperareale, jedoch eine über 90%ige angenommen wurde. Einige Messungen konnten wegen Erreichen der Leistungsgrenze des Stimulationsgerätes (Output Limit) nicht in die Auswertung aufgenommen werden. Tabelle 6 sind die gültigen Messungen pro Patienten sowie die ermittelten statistischen Kennzahlen zu entnehmen. Die graphische Darstellung der Ergebnisse ist in Abbildung 14 in Form von Boxplot-Diagrammen ersichtlich.

Tabelle 6: Reproduzierbarkeit der stimulierten Körperareale bei gleichem Patienten. Die Wiederholung der Messungen erfolgte bei identischer Kontaktkonfiguration, Pulsweite (100µs/400µs) und Frequenz (60Hz).

ID	N	M [%]	SD [%]	SE [%]	95% KI unten [%]	95% KI oben [%]
1	25	34,8	26,2	5,3	24,0	45,6
2	35	24,3	29,9	5,1	14,0	34,6
3	39	40,4	32,4	5,2	29,9	50,9
4	40	22,6	29,6	4,7	13,2	32,1
5	36	59,7	41,1	6,8	45,8	73,6
6	27	45,6	33,6	6,5	32,3	58,9

Ergebnisse

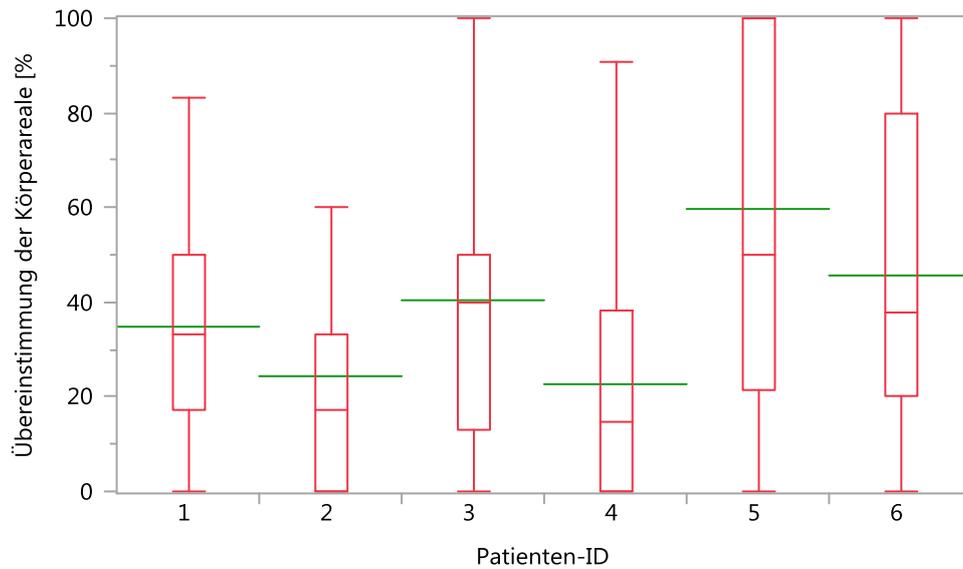


Abbildung 14: Übereinstimmung der stimulierten Körperareale bei gleicher Kontaktkonfiguration, Pulsweite (100 μ s/400 μ s) und Frequenz (60Hz). Grüne Linie: Mittelwert.

Die Mittelwerte der übereinstimmend stimulierten Areale lagen im Bereich von 22,6% (Patient 4) bis 59,7% (Patient 5).

Somit konnte die Annahme, dass eine Wiederholung der Messungen zu einer mindestens 90%igen Übereinstimmung der stimulierten Körperareale führt, nicht bestätigt werden. Der Anteil der wiederholt stimulierten Körperareale liegt wesentlich niedriger.

Abbildung 15 spiegelt die relativen Häufigkeiten der Übereinstimmung stufenweise von 0-100% wieder.

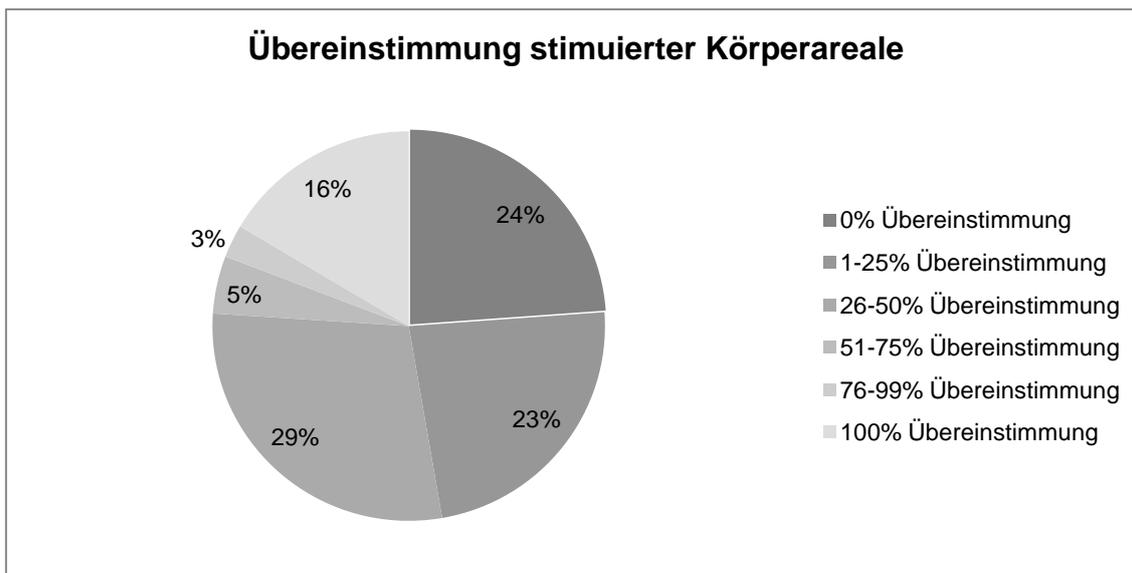


Abbildung 15: Durchschnittlicher Anteil der Übereinstimmung stimulierbarer Körperareale bei gleichem Patienten, Kontaktkonfiguration, Pulsweite und Frequenz.

Eine Reproduzierbarkeit eines identischen Parästhesiemusters (100% Übereinstimmung) wurde lediglich in 16% der Fälle beobachtet. Eine Stimulierbarkeit von mehr als der Hälfte der zuvor stimulierten Körperareale (Übereinstimmung > 50%) wurde bei 24% der Messungen erzielt.

Folglich konnte nicht bestätigt werden, dass die Wiederholung einer Messung zu einer erneuten Stimulation aller Körperareale führt.

3.1.2. Übereinstimmung des Perception Threshold und Comfort Threshold

Aufgrund der schlechter als erwarteten Übereinstimmung der Parästhesieausbreitung wurde untersucht, inwieweit der PT bzw. CT bei wiederholter Messung bei gleichem Patienten, Stimulationsmuster, Pulsweite und Frequenz differieren, um dies als mögliche Ursache auszuschließen. Angenommen wurde eine Abweichung von weniger als 20%.

In die Auswertung wurden die 40 wiederholten Messungen aufgenommen, wobei einige aufgrund von Output Limit nicht eingeschlossen werden konnten. Tabelle 7 und 8 zeigt die Ergebnisse der relativen Abweichung des PT bzw. CT. Eine graphische Darstellung ist in Abbildung 16 und 17 sichtbar.

Ergebnisse

Tabelle 7: Relative Abweichung des PT bei wiederholter Messung, bei gleichem Patienten, Kontaktkonfiguration, Pulsweite (100µs/400µs) und Frequenz (60Hz).

ID	N	M [%]	SD [%]	SE [%]	95% KI unten [%]	95% KI oben [%]
1	24	14,7	13,2	2,7	9,1	20,3
2	36	6,3	4,7	0,8	4,7	7,9
3	38	12,9	12,5	2,0	8,8	17,0
4	40	10,7	9,9	1,6	7,6	13,9
5	35	13,2	23,8	4,0	5,0	21,4
6	22	10,8	9,6	2,1	6,6	15,1

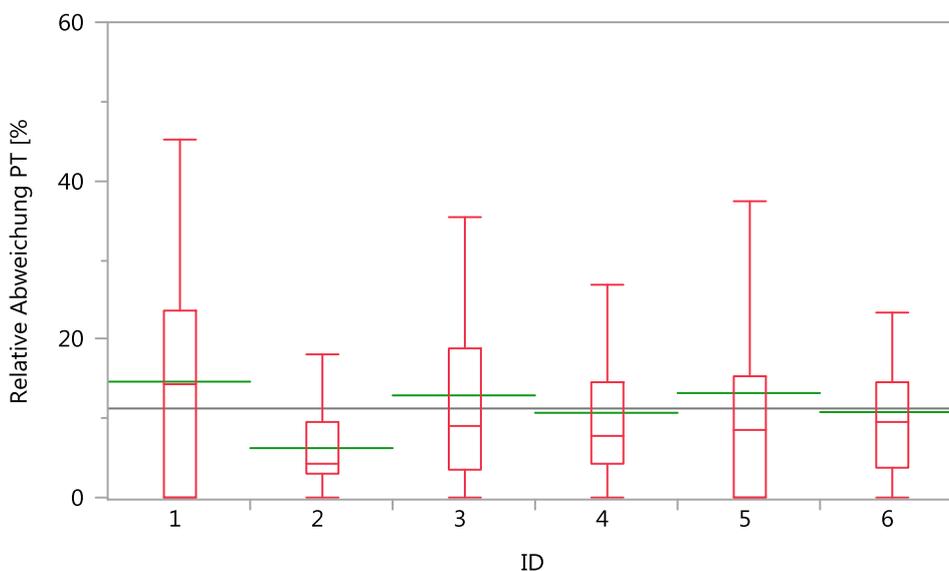


Abbildung 16: Relative Abweichung des PT bei wiederholter Messung, bei gleichem Patienten, Kontaktkonfiguration, Pulsweite (100µs/400µs) und Frequenz (60Hz). Grüne Linie: Mittelwert

Tabelle 8: Relative Abweichung des CT bei wiederholter Messung, bei gleichem Patienten, Kontaktkonfiguration, Pulsweite (100µs/400µs) und Frequenz (60Hz).

ID	N	M [%]	SD [%]	SE [%]	95% KI unten [%]	95% KI oben [%]
1	25	15,4	11,6	2,3	10,6	20,2
2	38	10,7	7,3	1,19	8,3	13,1
3	39	18,9	14,4	2,3	14,3	23,6
4	40	14,6	10,3	1,6	11,3	17,9
5	35	11,3	9,4	1,6	8,1	14,5
6	18	16,0	14,6	3,4	8,8	23,2

Ergebnisse

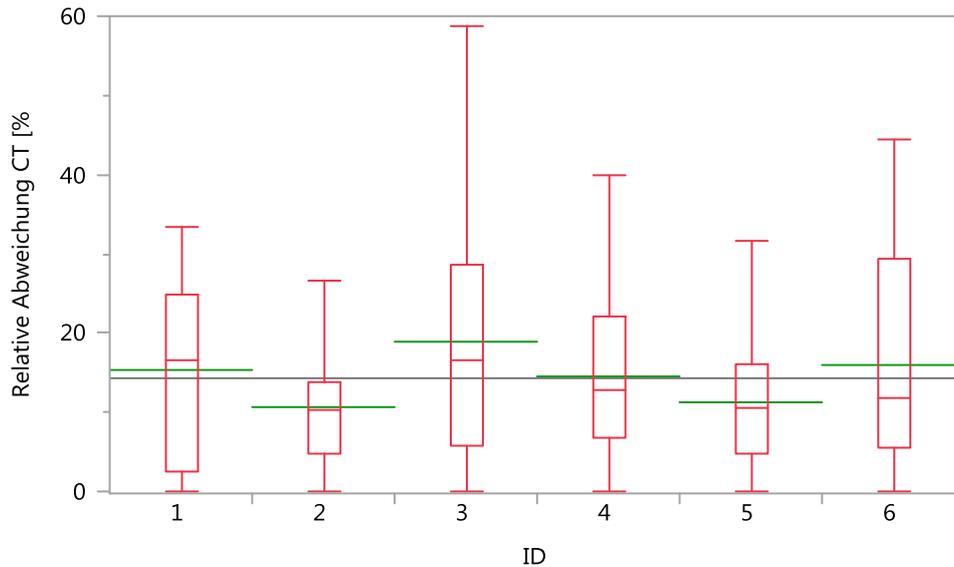


Abbildung 17: Relative Abweichung des CT bei wiederholter Messung, bei gleichem Patienten, Kontaktkonfiguration, Pulsweite (100 μ s/400 μ s) und Frequenz (60Hz). Grüne Linie: Mittelwert

Aus den erzielten Daten wurden der Gesamtmittelwert sowie weitere statistische Kennzahlen für die relative Abweichung des PT bzw. CT bestimmt (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Berechnung des Gesamtmittelwerts der relativen Abweichung des PT bzw. CT. Die Analyse beruht auf Daten von wiederholten Messungen, bei gleichem Patienten, Kontaktkonfiguration, Pulsweite (100 μ s/400 μ s) und Frequenz (60Hz).

	N	M [%]	SD [%]	SE [%]	95% KI unten [%]	95% KI oben [%]
PT	6	11,5	2,9	1,2	8,4	14,5
CT	6	14,5	3,1	1,3	11,2	17,7

Der PT weicht bei wiederholter Messung im Mittel um 11,5% (SD=2,9%) und der CT um 14,5% (SD= 3,1%) ab.

Somit konnte bestätigt werden, dass die relative Abweichung des PT und CT bei wiederholter Messung um weniger als 20% differiert.

3.1.3. Einfluss des verändert angegebenen Comfort Threshold auf die Parästhesieausbreitung bei wiederholter Messung

Aufgrund der Abweichung der stimulierten Körperareale bei gleich durchgeführten Messungen wurde bei vier Patienten eine Plausibilitätskontrolle durchgeführt. Es wurde untersucht, inwieweit diese Abweichung mit dem vom Patienten bei der wiederholten Messung unterschiedlich angegebenen CT zusammenhängt.

Bei den Patienten wurden drei Stimulationsmuster ausgewählt, welche je dreimal beim vom Patienten angegebenen CT erfasst wurden. Dreimal wurde der bei der ersten Messung des Patienten angegebene CT voreingestellt und die Parästhesieausbreitung darunter erhoben. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Relative Häufigkeiten der Übereinstimmung des stimulierten Körperareals bei voreingestelltem CT und vom Patienten angegebenen CT. Die Daten wurden beim gleichem Patienten, Kontaktkonfiguration, Pulsweite (100µs/400µs) und Frequenz (60Hz) erhoben.

Übereinstimmung der Körperareale						
ID	voreingestellter CT			vom Patienten angegebenem CT		
	100% [%]	≥50% [%]	<50% [%]	100% [%]	≥50% [%]	<50% [%]
2	40,8	20,8	38,3	25,0	33,9	41,1
3	15,5	20,6	63,8	17,8	27,3	54,9
5	36,4	14,7	52,0	33,3	44,4	22,0
6	23,3	56,6	20,0	45,0	21,7	33,3
M	29,0	28,2	43,5	30,3	31,8	37,8
SD	11,7	19,2	18,8	11,7	9,8	13,8

Die Ergebnisse zeigen, dass es sowohl beim voreingestellten CT als auch beim angegebenen CT zu Diskrepanzen des stimulierten Körperareals kam. Bei voreingestelltem CT wurde eine 100% Übereinstimmung in durchschnittlich 29,0% der Fälle erreicht, während diese bei angegebenen CT bei 30,3% lag. Somit war die Übereinstimmung der Körperareale bei vom Patienten angegebenen CT sogar geringfügig besser, sodass sich daraus kein Hinweis ergab, dass die Diskrepanz auf unterschiedlich angegebene CT zurückzuführen war.

3.2. Neuroanatomisches Mapping

Das Ziel des neuroanatomischen Mappings lag darin zu untersuchen, welche Körperareale je nach Kathodenlokalisierung stimuliert werden können. Da es sich um eine geringe Fallzahl an Patienten handelt, sind die Ergebnisse im Sinne von Kasuistiken einzuordnen. In ein Körperschema wurden die Körperareale eingezeichnet, welche auf dieser Wirbelkörperhöhe positiv stimuliert werden konnten. Detaillierte Informationen über die exakte Kathodenposition mit zugehörigen Körperarealen sind den anschließenden Tabellen zu entnehmen.

Des Weiteren wurde untersucht, ob bei verschiedenen Patienten gleiche Körperareale stimuliert werden können, wenn die Kathode im Bezug zum Rückenmark dieselbe Lokalisation aufweist.

3.2.1. Höhe C1/C2

Bei Patient 1 lag die Elektrode auf Wirbelkörperhöhe C1/C2. Die in der nachfolgenden Abbildung 18 nach dem Patienten mit „1“ nummerierten Koordinaten zeigen die Kontaktlokalisationen der Elektrode im Bezug zum Rückenmark.

In dem nebenstehenden Körperschema sind die Körperareale markiert, welche sich positiv stimulieren ließen. Als positive Stimulation wurden die Körperareale gewertet, welche bei den vier Messungen mindestens dreimal bzw. zweimal bei hoher Pulsweite stimuliert wurden.

Ergebnisse

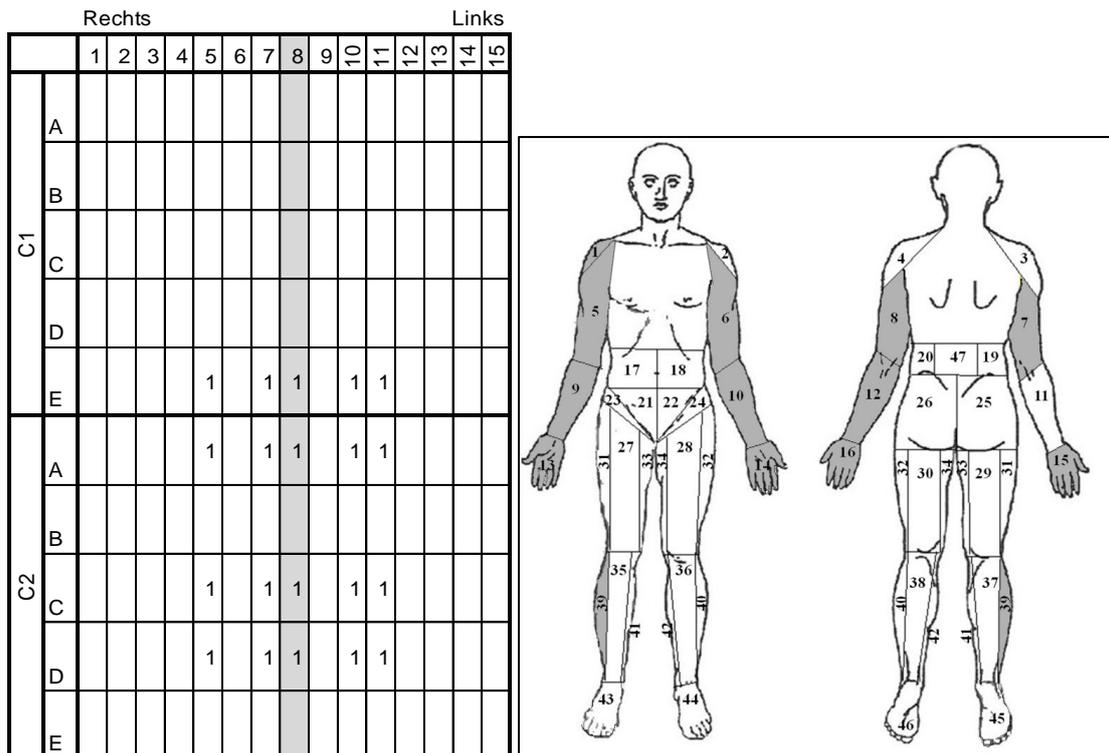


Abbildung 18: Kontaktlokalisierung der Elektrode von Patient 1 mit zugehörigen positiv stimulierbaren Körperarealen.

Es zeigte sich, dass bei dem untersuchten Patienten die Kontakte der Elektrode vor allem im Bereich C2 lagen und damit weitestgehend beide Armpartien abgedeckt werden konnten.

Die genauen Kathodenlokalisationen mit zugehörigen positiv stimulierbaren Körperarealen sind Tabelle 11 zu entnehmen.

Ergebnisse

Tabelle 11: Positiv stimulierte Areale mit zugehöriger Kathodenposition von Patient 1.

Positiv stimulierte Areale	Kathoden-lokalisierung
1	C1_E8
5	C1_E8
	C2_A7
	C2_A8
	C2_C8
6	C1_E7
	C2_A10
	C2_D10
	C2_D11
7	C1_E8
	C2_A7
	C2_A8
8	C1_E11
	C2_A10
	C2_A11
	C2_D7
	C2_D10
9	C2_A8
	C2_C8
	C2_D8
10	C1_E11
	C2_A11
	C2_D10
12	C1_E11
	C2_A10
	C2_A11
	C2_C11
	C2_D10
	C2_D11
13	C2_D8
14	C1_E11
	C2_A11
	C2_C11
	C2_D8
	C2_D10
C2_D11	
15	C2_D8
16	C1_E11
	C2_A11
	C2_C11
	C2_D10
39	C2_D8

Kathoden-lokalisierung	Positiv stimulierte Areale
C1_E7	6
C1_E8	1
	5
	7
C1_E11	8
	10
	12
	14
16	
C2_A7	5
	7
C2_A8	5
	7
C2_A10	9
	6
	8
12	
C2_A11	8
	10
	12
	14
16	
C2_C8	5
	9
C2_C11	12
	14
	16
C2_D7	8
C2_D8	9
	13
	14
	15
39	
C2_D10	6
	8
	10
12	
14	
16	
C2_D11	6
	12
	14

Es zeigte sich, dass Areale des rechten Arms vor allem durch median gelegene Elektrodenkontakte stimuliert wurden (v.a. Spalte 8). Die rechts lateralen Kontakte (Spalte 5) führten zu keiner positiven Stimulation.

Die Areale des linken Arms wurden hauptsächlich durch die links lateralen Kontakte erreicht (Spalte 10+11).

Für die rechte Schulter und Oberarm wurden die oberen beiden Kontaktzeilen benötigt (C1_E-C2_A). Rechter Unterarm und Hand wurden durch die beiden unteren Kontaktzeilen stimuliert (C2_C-C2_D). Für den linken Arm war solch eine Aufteilung in kraniale und kaudale Zeilen nicht möglich.

3.2.2. Höhe Th5/Th6

Bei Patient 2 lag die Elektrode auf Wirbelkörperhöhe Th5/Th6. Die in der nachfolgenden Abbildung 19 nach dem Patienten mit „2“ nummerierten Koordinaten zeigen die Kontaktlokalisationen der Elektrode im Bezug zum Rückenmark.

In dem nebenstehenden Körperschema sind die Körperareale markiert, welche sich positiv stimulieren ließen.

Ergebnisse

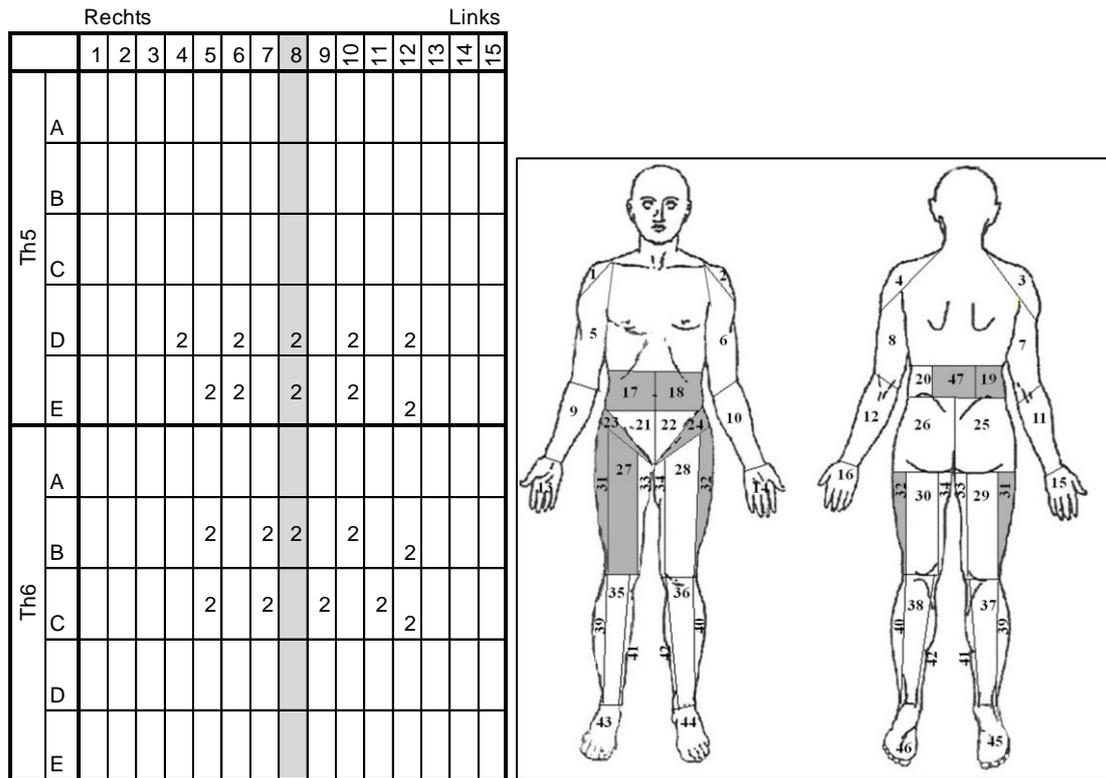


Abbildung 19: Kontaktlokalisierung der Elektrode von Patient 2 mit zugehörigen positiv stimulierbaren Körperarealen.

Es zeigte sich, dass bei diesem Patienten vor allem ringförmig der Bauch- und Rückenbereich sowie beide Leisten und insbesondere laterale Anteile des Oberschenkels stimuliert wurden. Die genauen Kathodenlokalisationen mit zugehörigen positiv stimulierbaren Körperarealen sind Tabelle 12 zu entnehmen.

Tabelle 12: Positiv stimulierte Areale mit zugehöriger Kathodenposition.

Positiv stimulierte Areale	Kathodenlokalisation	Kathodenlokalisation	Positiv stimulierte Areale
17	Th5_D4	Th5_D4	17
	Th5_D6	Th5_D6	17
	Th5_E5	Th5_D8	18
	Th5_E6		31
	Th6_B7		32
18	Th5_D8	Th5_D10	18
	Th5_D10	Th5_E5	17
	Th5_E10	Th5_E6	17
	Th6_B10		23
	Th6_C11	Th5_E10	18
19	Th6_C9	Th6_B7	17
23	Th5_E6	Th6_B7	23
	Th6_B7		27
24	Th6_B8	Th6_B8	24
27	Th6_B7	Th6_B10	18
	Th6_C7	Th6_C7	27
31	Th5_D8	Th6_C9	19
32	Th5_D8	Th6_C11	47
47	Th6_C9		18

Rechts liegende Körperareale wurden vor allem durch rechts liegende Kontakte stimuliert (v.a. Spalte 6+7). Links liegende Körperareale wurden durch mediale und links liegende Kontakte stimuliert (v.a. Spalte 8+10). Es konnte keine klare Tendenz der Stimulationshöhe festgestellt werden, bei der Bauch, Rücken sowie Oberschenkel stimuliert wurden. Die Leisten konnten durch Kontakte der Zeile Th6_B stimuliert werden.

3.2.3. Höhe Th7-9

Die Elektroden der Patienten 3, 4, 5 und 6 lagen auf Wirbelkörperhöhe Th8. Bei Patient 5 erreichte die obere Kontaktreihe der Elektrode den kaudalen Abschnitt von Th7 und bei Patient 6 erreichte die untere Kontaktreihe den kranialen Abschnitt von Th9.

Die genauen Kontaktlokalisationen der Elektroden der einzelnen Patienten sind in Abbildung 20 dargestellt. Die Kontakte sind nach der jeweiligen Patientennummer beziffert.

Ergebnisse

Das nebenstehende Körperschema zeigt die Körperareale, welche insgesamt positiv stimuliert wurden.

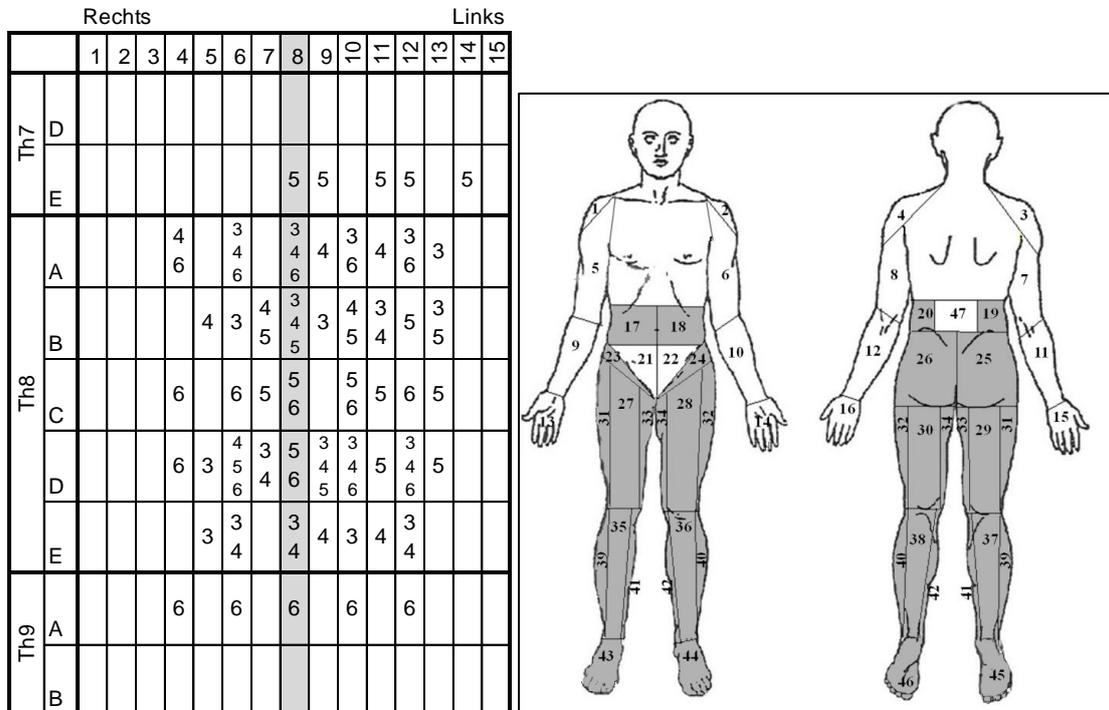


Abbildung 20: Kontaktlokalisationen der Elektroden nach Patienten-ID beziffert mit zugehörigen positiv stimulierbaren Körperarealen.

Es zeigte sich, dass bei einer Elektrodenlage in Höhe Th7-Th9 vor allem Bauch- und Rückenpartie sowie Gesäß, Leisten und beide Beine stimuliert werden konnten.

3.2.3.1. Stimulierbare Körperareale mit Kontakten auf Höhe Th8

Die nachfolgenden Körperschemata (Abbildung 21) zeigen separat, welche Körperareale bei den vier Patienten positiv stimuliert wurden. Es wurden nur Messungen durch Kathodenkontakte im Bereich Th8 in die Auswertung aufgenommen.

Ergebnisse

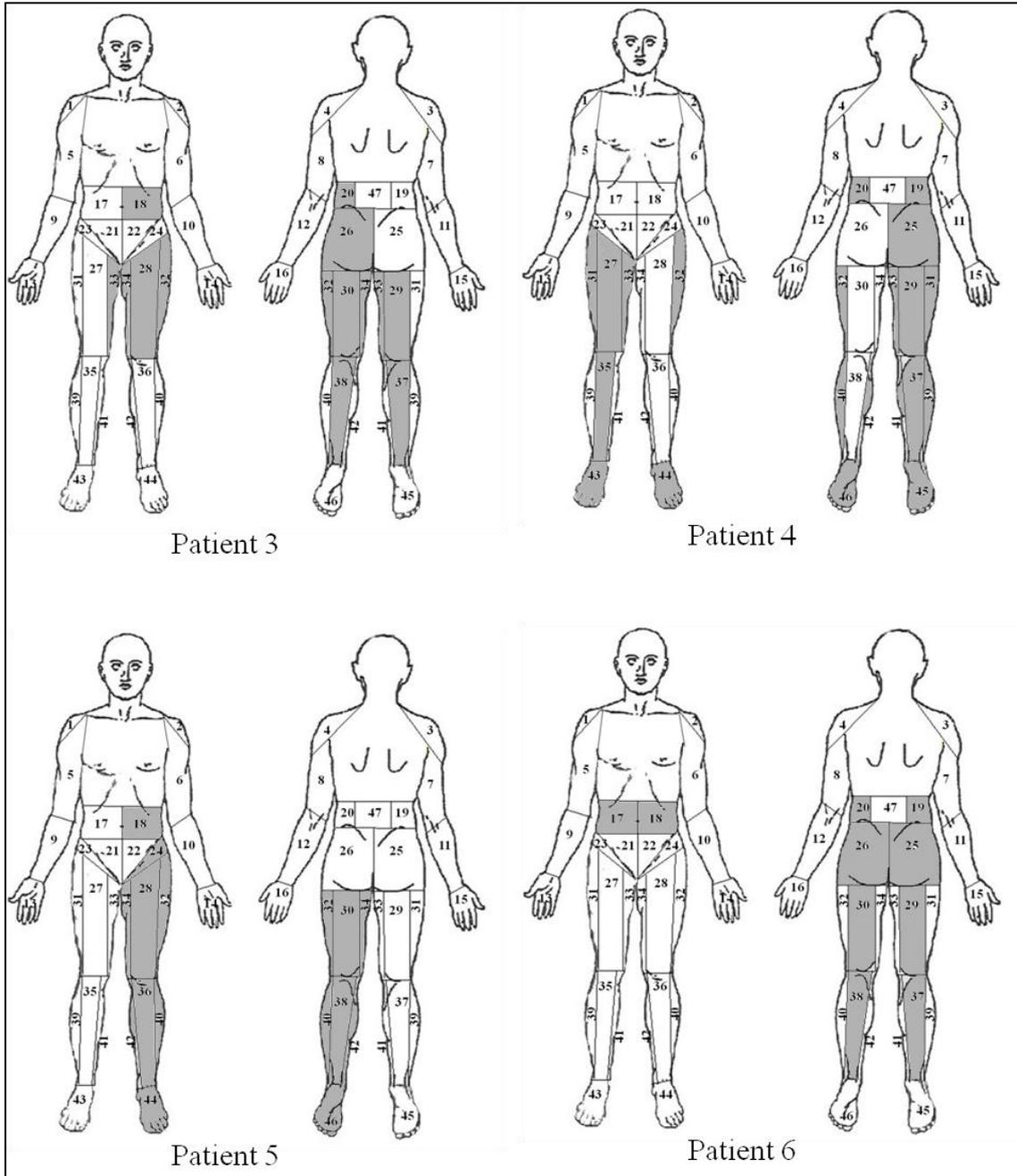


Abbildung 21: Positiv stimulierbare Areale durch Kathoden im Bereich Th8.

Es zeigte sich, dass durch Stimulation im Bereich Th8 Areale der Beinregion und des Bauch-, Rücken- und Gesäßbereichs abgedeckt wurden. Allerdings sind die positiv stimulierbaren Areale individuell unterschiedlich lokalisiert.

Bei Patient 3 wurden die Beine vor allem dorsal stimuliert; eine positive ventrale Stimulation wurde hauptsächlich am linken Oberschenkel beobachtet.

Ergebnisse

Bei Patient 4 war eine positive Stimulation vor allem des rechten Beins und bei der FüÙe möglich. Das linke Bein ließ sich kaum positiv stimulieren.

Bei Patient 5 ergab die Auswertung, dass keine positive Stimulation des rechten Beins erfolgte. Das linke Bein konnte hingegen durch die Stimulation komplett abgedeckt werden.

Bei Patient 6 war die Stimulation auf die dorsalen Anteile der Beine sowie das Gesäß beschränkt.

Die Stimulation des oberen Bauch und Flankenbereichs wurde bei allen Patienten vor allem durch eine segmentale bandförmige Stimulation erzielt.

Insgesamt zeigte sich ein individuelles Stimulationsmuster trotz ähnlicher Projektion der Kontakte zum Rückenmark.

Die Körperareale, welche bei mehreren Patienten positiv stimuliert wurden, sind in der nachfolgenden Abbildung 22 veranschaulicht.

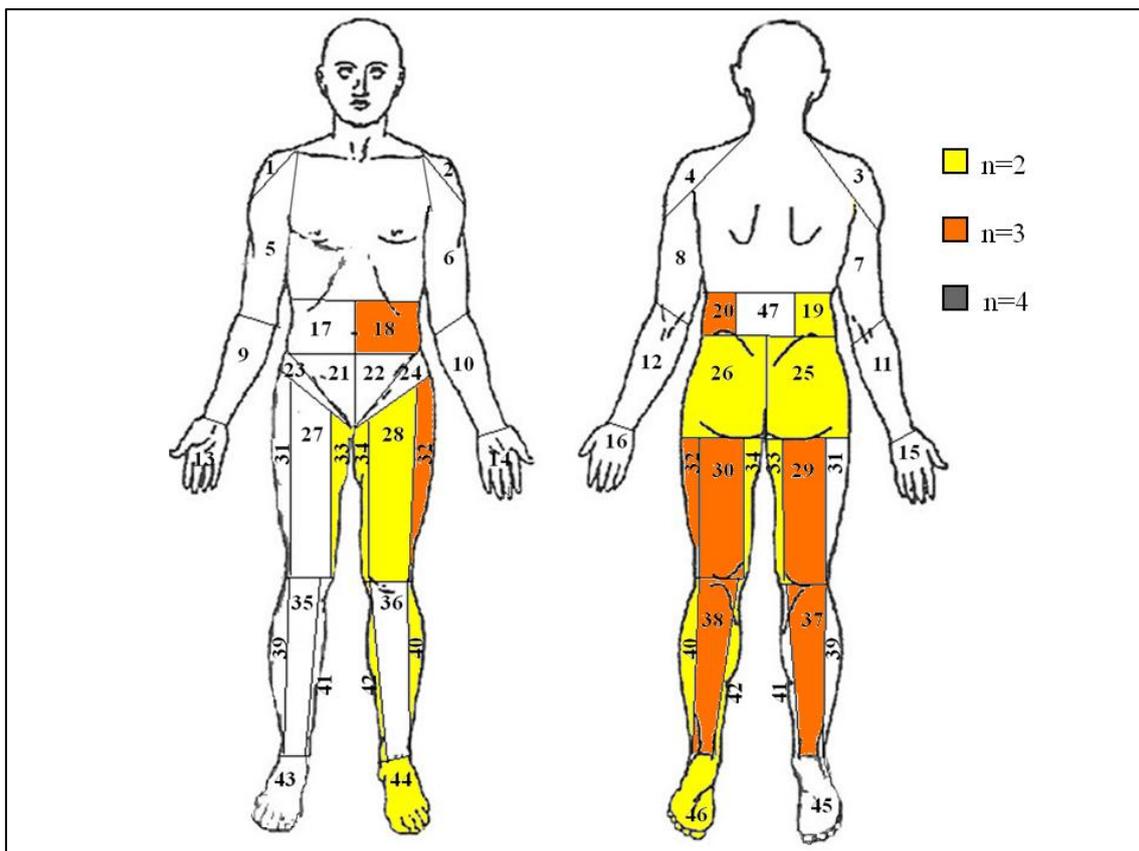


Abbildung 22: Positive Stimulation von Körperarealen mit Kathodenlokalisation auf Höhe Th8 bei ≥ 2 Patienten.

Insgesamt erfolgte eine positive Stimulation der dorsalen Beinpartie häufiger als im Falle der ventralen Beinpartie. Es zeigte sich, dass es kein Körperareal gibt, welches sich bei allen vier Patienten positiv stimulieren ließ. Somit lässt sich sagen, dass eine Elektrodenposition auf gleicher Wirbelkörperhöhe bei verschiedenen Patienten zu unterschiedlichen Parästhesiemustern führt.

3.2.3.2. Stimulierbarkeit gleicher Körperareale bei identischer Kathodenlokalisation

Untersucht wurde, inwieweit es bei verschiedenen Patienten mit gleicher Kathodenlokalisation zu einer Übereinstimmung der stimulierten Körperareale kam. Insgesamt gab es 14 Koordinaten, auf denen eine Kathode von zwei Patienten lag, und 7 Koordinaten, auf denen eine Kathode von drei Patienten lag. Tabelle 13 gibt die Häufigkeit der stimulierten Körperareale bei zwei Patienten an.

Tabelle 13: Anzahl identisch stimulierter Körperareale bei gleicher Kathodenlokalisation zweier Patienten.

Kathodenlokalisation	Absolute Häufigkeit der übereinstimmenden Körperareale		Übereinstimmende Körperareale
	n=1	n=2	
A4	6	0	
A10	7	0	
A12	5	3	20-30-38
B7	6	0	
B10	7	0	
B11	3	0	
B13	2	0	
C8	12	2	30-38
C10	5	2	18-30
D7	3	0	
D8	7	0	
E6	5	0	
E8	12	0	
E12	2	0	

Insgesamt wurde bei 3 von 14 (21,4%) Positionen eine Stimulation von mindestens einem gleichen Körperareale erreicht. Die Übereinstimmung der stimulierten Körperareale lag jedoch auch bei diesen Lokalisationen immer unter 40%.

Abbildung 23 zeigt die relativen Häufigkeiten der identisch stimulierten Körperareale an.

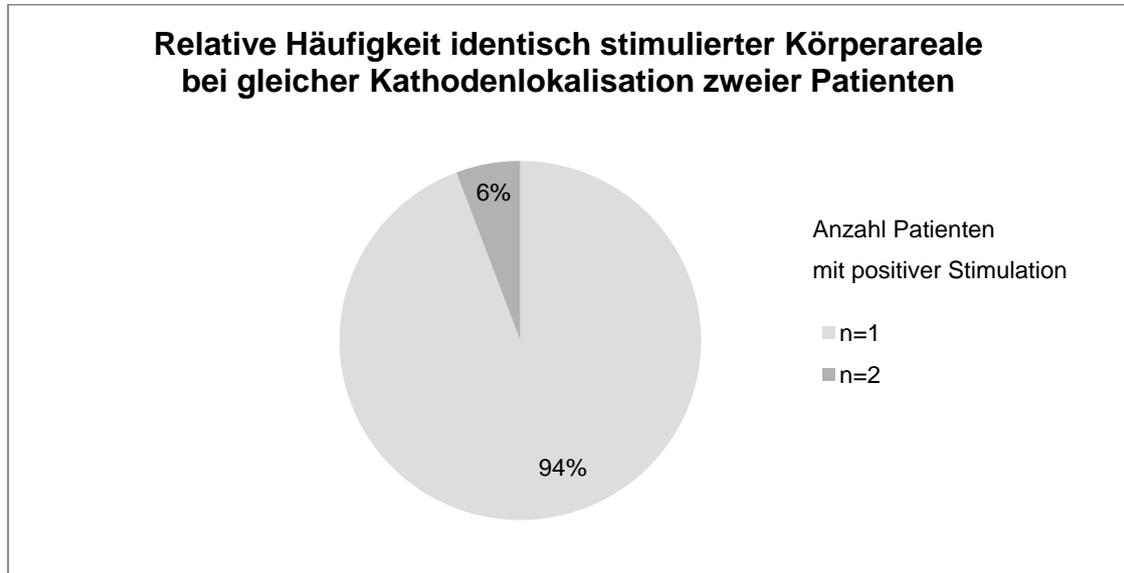


Abbildung 23: Relative Häufigkeit gleich stimulierter Körperareale bei zwei Patienten mit gleicher Kathodenlokalisierung.

Es zeigte sich, dass von allen stimulierten Körperarealen nur 6% bei beiden Patienten aktiviert wurden.

Die Auswertung der übereinstimmend stimulierten Körperareale bei drei Patienten ist in Tabelle 14 ersichtlich.

Tabelle 14: Anteil identisch stimulierter Körperareale bei gleicher Kathodenlokalisierung drei Patienten.

Kathodenlokalisierung	Absolute Häufigkeit der übereinstimmenden Körperareale			Übereinstimmende Körperareale
	n=1	n=2	n=3	
A6	13	1	0	29
A8	10	3	0	20-30-38
B8	12	0	0	
D6	11	0	0	
D9	6	0	0	
D10	8	1	0	30
D12	2	2	0	18-20

Bei 4 von 7 (57,1%) Positionen konnte mindestens ein gleiches Körperareal stimuliert werden. Es gab keine Position, bei der bei allen drei Patienten mindestens ein gleiches Körperareal stimuliert wurde.

Abbildung 24 zeigt die relativen Häufigkeiten der identisch stimulierten Körperareale an.

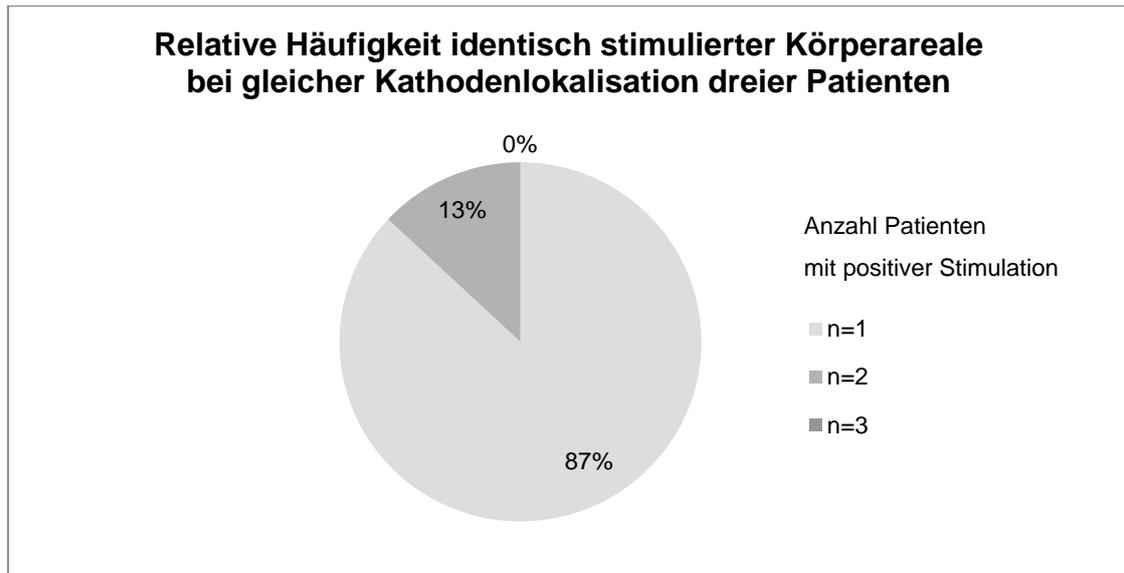


Abbildung 24: Relative Häufigkeit gleich stimulierter Körperareale bei drei Patienten mit gleicher Kathodenlokalisation.

Bei lediglich 13% aller stimulierten Körperareale wurden diese bei zwei Patienten stimuliert. Es gab kein Körperareal, welches bei allen drei Patienten mit gleicher Kathodenposition positiv stimuliert wurde.

Die Ergebnisse zeigen, dass eine identische Kathodenposition bei verschiedenen Patienten nur selten zu einer positiven Stimulation gleicher Körperareale führen. Bei drei Patienten konnte nie eine identische Stimulation eines Körperareals beobachtet werden, sodass sich keine Vorhersage treffen lässt, welche Areale bei bekannter Kathodenposition zuverlässig stimuliert werden.

3.3. Einfluss der Pulsweite auf die Parästhesieabdeckung

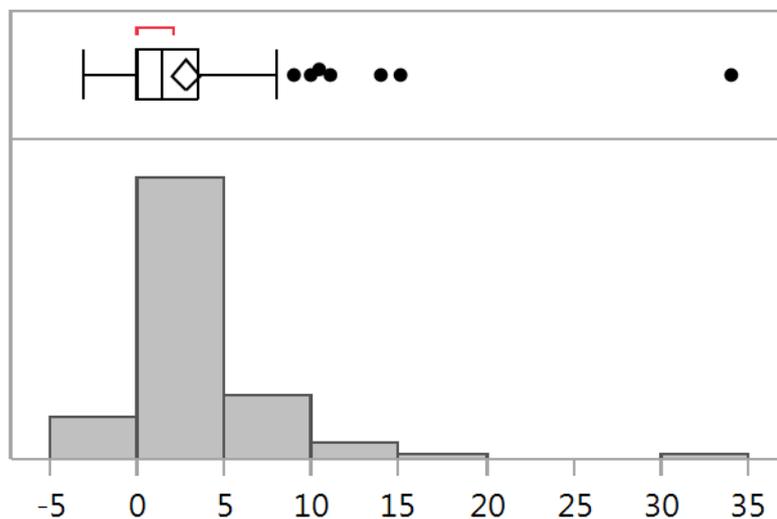
Untersucht wurde die Fragestellung, inwieweit eine erhöhte Pulsweite eine Erhöhung der Parästhesieabdeckung zur Folge hat und welche Körperareale zusätzlich stimuliert werden.

Bei einer Pulsweite von 100µs wurden durchschnittlich 2,3 Körperareale (SD=1,6) stimuliert, während bei erhöhter Pulsweite von 400µs durchschnittlich 5,0 Körperareale (SD=4,7) stimuliert wurden (siehe Tabelle15).

Tabelle 15: Anzahl der stimulierten Körperareale bei unterschiedlicher Pulsweite.

	N	M [%]	SD [%]	SE [%]	95% KI unten [%]	95% KI oben [%]
PW 100µs	110	2,3	1,6	0,2	2,6	2,0
PW 400µs	110	5,0	4,7	0,5	5,9	4,1

Es wurde für jede Kontaktkonfiguration die Differenz der durchschnittlich stimulierten Areale bei hoher Pulsweite im Vergleich zur niedrigeren Pulsweite ermittelt. Die Verteilung der resultierenden Werte ist in Abbildung 25 ersichtlich.



Differenz Anzahl stimulierter Areale PW400µs-PW100µs

Abbildung 25: Häufigkeitsverteilung der Differenz stimulierter Körperareale bei PW 400µs und PW 100µs.

Durchschnittlich wurden bei erhöhter Pulsweite 2,7 Körperareale mehr stimuliert (SD=4,4).

Der Einstichproben-t-Test ergab einen signifikant erhöhten Anteil stimulierter Areale bei erhöhter Pulsweite ($p < 0,001$).

Zudem wurde analysiert, welche Dermatomenanteile bei höherer Pulsweite zusätzlich stimuliert wurden. Abbildung 26 gibt die relativen Häufigkeiten der extra stimulierten Körperareale im Bezug zur Dermatomenhöhe an.

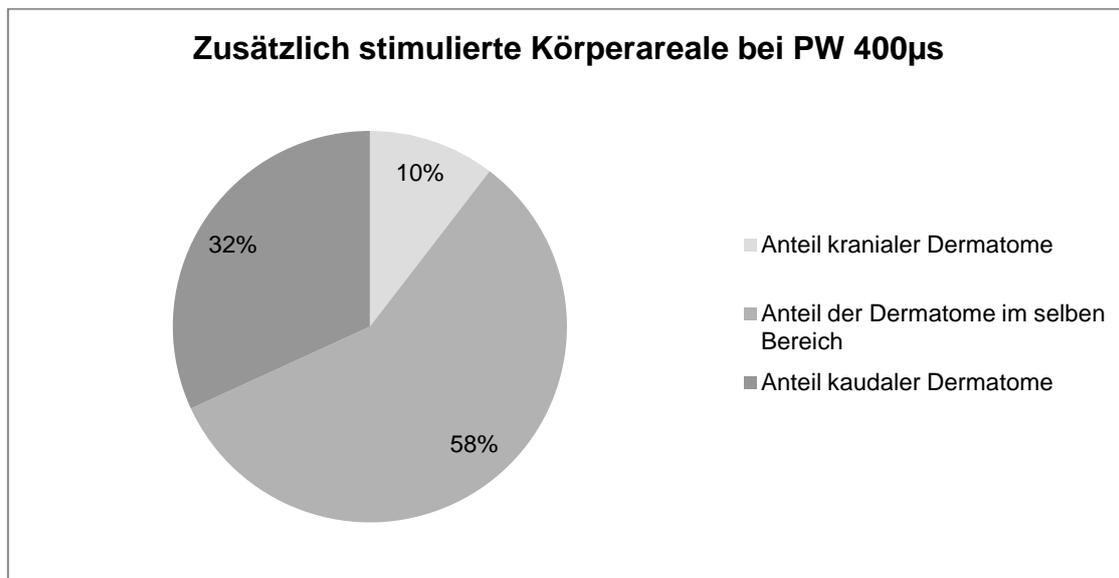


Abbildung 26: Lokalisation der zusätzlich stimulierten Körperareale bei erhöhter Pulsweite.

Es zeigte sich, dass vor allem Dermatome, die sich im Bereich der gleichen Segmenthöhen befinden, aktiviert wurden. Dies traf auf durchschnittlich 58% der zusätzlich stimulierten Areale zu.

32% der zusätzlich stimulierten Körperareale präsentierten Areale kaudal gelegener Segmente und 11% kranial gelegener Segmente.

Es lässt sich festhalten, dass bei einer höheren Pulsweite von 400 μ s signifikant mehr Körperareale stimuliert wurden als bei einer Pulsweite von 100 μ s. Die zusätzlich stimulierten Körperareale lagen hauptsächlich auf gleicher Dermatomenhöhe und es wurden relativ mehr kaudale als kraniale Dermatome erfasst.

3.4. Einfluss der Stimulationsrichtung auf die Parästhesieabdeckung

Untersucht wurde, ob verschiedene Stimulationsrichtungen einen Einfluss auf die Parästhesieausbreitung haben.

Die folgende Abbildung 27 zeigt die durchschnittlich stimulierten Areale je nach diagonaler, horizontaler und vertikaler Stimulation.

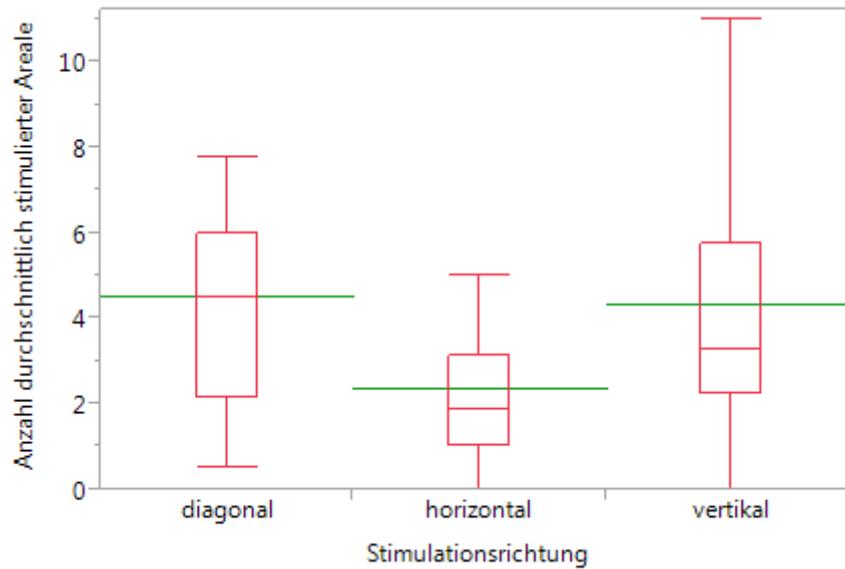


Abbildung 27: Anzahl durchschnittlich stimulierter Körperareale in Abhängigkeit von der Stimulationsrichtung. Grüne Linie: Mittelwert

Durchschnittlich wurden bei diagonaler Stimulation 4,5 Körperareale (SD=2,7), bei horizontaler Stimulation 2,4 Areale (SD=2,4) und bei vertikaler Stimulation 4,3 Areale (SD=3,2) stimuliert. Die statistischen Kenngrößen sind Tabelle 16 zu entnehmen.

Tabelle 16: Anzahl stimulierter Körperareale in Abhängigkeit von der Stimulationsrichtung.

Stimulationsrichtung	N	M [%]	SD [%]	SE [%]	95% KI unten [%]	95% KI oben [%]
diagonal	24	4,5	2,7	0,5	3,4	5,6
horizontal	24	2,4	2,4	0,5	1,4	3,4
vertikal	71	4,3	3,2	0,4	3,6	5,1

Die Daten stammten aus einer Normalverteilung, sodass zum Vergleich der Mittelwerte eine einfaktorische Varianzanalyse durchgeführt wurde. Das Ergebnis ergab, dass sich mindestens ein Mittelwert von den anderen signifikant unterscheidet ($p=0,01$).

Um zu ermitteln, welche Mittelwerte sich signifikant voneinander unterscheiden, wurde anschließend eine Kontrastanalyse durchgeführt. Unter Berücksichtigung der Bonferroni-Korrektur ergab sich, dass bei horizontaler Stimulation signifikant weniger Körperareale stimuliert wurden als bei diagonalen oder vertikalen Stimulation. Bei diagonalen Stimulation war im Vergleich zur vertikalen Stimulation kein signifikanter Unterschied feststellbar (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Kontrastanalyse zur Ermittlung, welche Mittelwerte (Anzahl stimulierter Körperareale) sich je nach Stimulationsrichtung signifikant voneinander unterscheiden.

Stimulationsrichtung	Stimulationsrichtung	p-Wert
diagonal	horizontal	0,01
vertikal	horizontal	0,01
diagonal	vertikal	0,78

Somit konnte gezeigt werden, dass bei einer horizontalen Stimulation signifikant weniger Körperareale stimuliert wurden.

3.5. Klinische Ergebnisse der Schmerztherapie mittels PentaTM-Elektroden bei Patienten des Universitätsklinikums Tübingen

Am Universitätsklinikum Tübingen wurden bisher elf Patienten aufgrund ihrer Schmerzsymptomatik mit einer PentaTM-Elektrode therapiert. Das Alter der Patienten lag bei 39-82 Jahren. Der Altersdurchschnitt betrug 58,63 Jahre (SD=15,69). Sechs Patienten waren weiblich und fünf Patienten männlich. Die häufigste Indikation für die Stimulation mit der PentaTM-Elektrode war das Failed-back-surgery-Syndrom (n=6). Je ein Patient litt unter Clusterkopfschmerz, Multisegmentaler Spinalstenose, Postzosterneuralgie, Complex Regional Pain Syndrom Typ I und Genitofemoralis-Neuralgie.

Ergebnisse

Die häufigste Schmerzlokalisierung lag im Bereich der Beine. Dies gaben neun von elf Patienten an, wobei die Oberschenkel am häufigsten betroffen waren (n=7). Am zweithäufigsten waren Schmerzen im Bereich der Lendenwirbelsäule (n=5). Ein Patient gab Schmerzen im Bereich des Arms an und einer im Bereich des Kopfes.

Bei Patienten mit Schmerzen im Bereich der Lendenwirbelsäule variierte die Elektrodenposition von Th6-Th8. Bei Patienten mit Schmerzen in den Beinen lag die Elektrode im Bereich von Th6-Th10/11. Die häufigste Elektrodenlokalisierung war im Segment Th8 (n=5). Für die Stimulation im Bereich des Kopfs und des Arms lagen die Elektroden auf Höhe C1/2 bzw. C3/4.

Tabelle 18 gibt einen Überblick über das Patientenkollektiv.

Tabelle 18: Patientenkollektiv, das am Universitätsklinikum Tübingen mit einer Penta™-Elektrode therapiert wurde.

ID	Alter [a]	Geschlecht	Indikation	Schmerzlokalisierung	Elektrodenposition	Komplikationen
1	51	m	Clusterkopfschmerz	links temporal	C1/2	Druckgefühl im Bereich der Elektrode, Bewegungsempfindlichkeit, vermehrte Krämpfe, Schmerzen des rechten Schulterblatts
2	75	m	Multi-segmentale Spinalstenose	Lendenwirbelsäule, Oberschenkel links lateral	Th5/6	Keine Schmerzreduktion des ventralen linken Oberschenkels trotz Parästhesieabdeckung
3	74	w	FBSS	Lendenwirbelsäule, Gesäß, Oberschenkel rechts lateral, Oberschenkel links lateral	Th8	Lendenwirbelsäule nicht erfasst
4	80	w	FBSS	Unterschenkel rechts ventral, Fuß rechts dorsal, Großzehe rechts	Th8	Schwierigkeit mit Einfinden in Technik

Ergebnisse

5	51	w	FBSS	Lendenwirbelsäule, linker Oberschenkel	Th7/8	
6	52	w	FBSS	Lendenwirbelsäule, rechter Oberschenkel	Th8/9	
7	47	w	FBSS	Unterschenkel links lateral, Fuß links	Th10	Lagekorrektur der Elektrode, keine Schmerzreduktion des Rückens, Infektion
8	46	m	FBSS	Lendenwirbelsäule, beide Beine	Th 7/8	Schmerzgebiet nicht ausreichend abgedeckt, Schmerzzunahme im Bereich des Rückens
9	82	m	Postzosterneuralgie	Oberarm rechts lateral, Unterarm rechts lateral, Hand rechts plantar	C3/4	Explantation: negative Testphase
10	48	w	CRPS 1	Bein rechts	Th 10/11	Lagekorrektur der Elektrode, Explantation: Schmerzzunahme
11	39	m	Genitofemoralis-Neuralgie	Oberschenkel links ventral und lateral, Genitalbereich	Th8	Explantation: negative Testphase, Infektion

Bei drei Patienten musste die PentaTM-Elektrode explantiert werden. Zwei der Patienten hatten in der Testphase eine unzureichende Schmerzreduktion bzw. Abdeckung des Körperareals, wobei sich bei einem Patienten zusätzlich eine Infektion entwickelte. Bei einem anderen der genannten drei Patienten wurde nach einer negativen Testphase die Elektrodenposition von Th7/8 auf Th10/11 korrigiert. Es traten danach verstärkt Rückenschmerzen auf, obwohl der Schmerzbereich durch Parästhesien abgedeckt wurde, sodass die Elektrode entfernt wurde.

Bei einem weiteren Patienten war eine postoperative Lagekorrektur erforderlich, womit dies insgesamt bei zwei der elf Patienten der Fall war. Bei dem ge-

nannten Patienten konnte durch die Korrektur ein gutes Therapieergebnis erzielt werden.

Bei den Patienten, bei denen die Implantation der Penta™-Elektrode erfolgreich war (n=8) konnte bei sechs Patienten eine Schmerzreduktion von mehr als 50% erreicht werden. Drei Patienten konnten postoperativ die Medikation reduzieren, ein Patient konnte sie ganz absetzen. Zwei Patienten benötigten weiterhin die vorige Schmerzmedikation.

Die Ermittlung der Patientenzufriedenheit des gesamten Kollektivs ergab, dass sich die Schmerzsymptomatik bei drei Patienten sehr gebessert hat. Bei vier Patienten hat es sich gebessert und bei einem Patienten leicht gebessert. Bei drei Patienten konnte keine Besserung der Symptomatik erreicht werden. Bei diesen Patienten wurde die Elektrode wie oben erwähnt explantiert (siehe Abbildung 28).

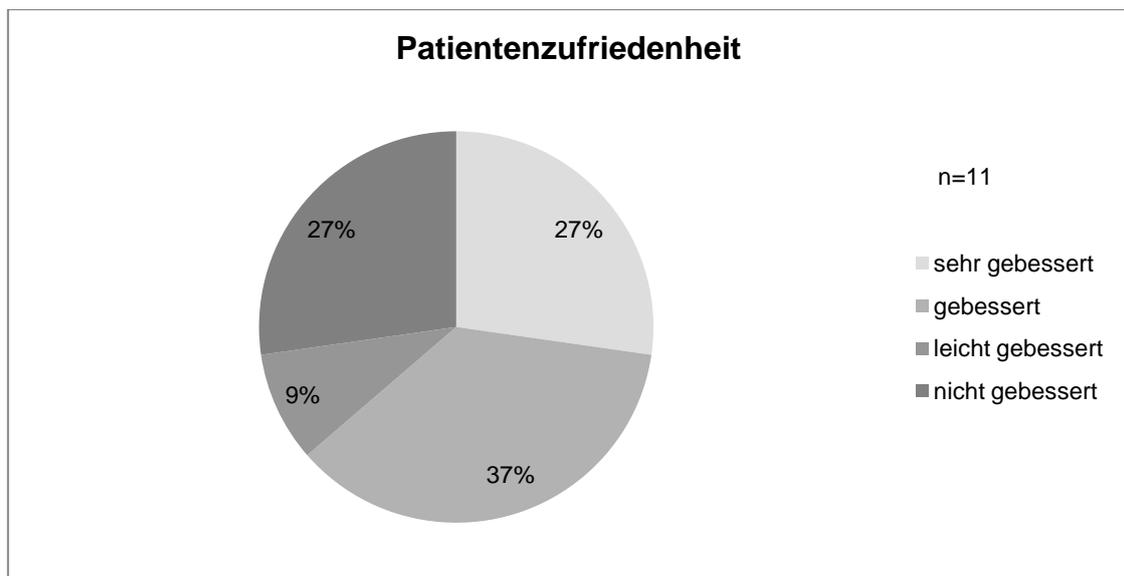


Abbildung 28: Zufriedenheit der Patienten, welche am Universitätsklinikum Tübingen mit einer Penta™-Elektrode therapiert wurden.

4. Diskussion

4.1. Ergebnisse

Reproduzierbarkeit der Messergebnisse

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass es bei wiederholter Stimulation zu intraindividuellen Unterschieden der Parästhesieausbreitung kam. Somit konnte die Hypothese, dass eine Wiederholung der Stimulation mit gleicher Kontakt-konfiguration, Frequenz und Pulsweite zu einer identischen Parästhesieausbrei-tung führt, nicht bestätigt werden. Des Weiteren zeigte sich, dass die bei wie-derholter Messung angegebenen PT und CT geringfügig differierten. Ein vor-eingestellter CT (Differenz=0mA) führte jedoch zu keiner Verbesserung der übereinstimmenden Parästhesieausbreitung, sodass dies als mögliche Ursache nicht bestätigt werden konnte.

Bislang sind keine Studien bekannt, die die intraindividuelle Reproduzierbarkeit des Stimulationsareals untersuchen.

Die folgenden Faktoren stellen mögliche Erklärungsversuche für die Abwei-chung der Parästhesieabdeckung dar:

- Die Parästhesieabdeckung ist nicht objektivierbar und hängt vom subjektiven Empfinden des Patienten ab. Gegebenenfalls ist durch vorangegangene Stimulationen die Genauigkeit des Parästhesieempfindens herabgesetzt.
- Missverhältnis zwischen der vom Patienten berichteten Parästhe-sieausbreitung und der im Körperareal erfassten Gebiete.
- Der Zeitabstand zwischen den wiederholten Messungen lag zwischen 0-84 Wochen, sodass ein Verrutschen der Elektrode denkbar wäre.
- Trotz wiederholter Messung unter standardisierten Bedingungen in Rückenlage ist eine leichte Lageveränderung des Patienten nicht ausschließbar.

Neuroanatomisches Mapping

Aufgrund der geringen Reproduzierbarkeit des Parästhesiemusters wurden „positiv stimulierbare Areale“ definiert, die für die Auswertung des neuroanatomischen Mappings verwendet wurden. Die Überlegung dahinter war, dass nur zuverlässig stimulierbare Körperareale in das Mapping einbezogen werden sollten, um dieses als mögliche Empfehlung für zukünftige Patienten betrachten zu können. Dabei wurden die Körperareale als positiv gewertet, die bei derselben Kontaktkonfiguration (2 Messungen bei $PW=100\mu s$, 2 Messungen bei $PW=400\mu s$) mindestens dreimal stimuliert wurden bzw. zweimal bei hoher Pulsweite. Die Körperareale, die jeweils bei erhöhter Pulsweite stimuliert wurden, wurden mit in die Auswertung aufgenommen, da eine längere Stimulationsdauer zu einer vermehrten Rekrutierung von Nervenfasern führt und somit ein größeres und verändertes Parästhesiemuster erklärt (siehe 1.3.3.).

Die Auswertung ergab, dass eine Elektrodenposition auf Höhe C1/C2 Areale beider Armpartien stimulierte. Dieses Ergebnis stimmt mit den Ergebnissen der Studie von Barolat et al. (1993) überein (siehe Abbildung 11). Bei dem Patienten wurden Areale des rechten Arms vor allem durch mediane Kontakte und Areale des linken Arms durch links laterale Kontakte stimuliert. Dies spricht dafür, dass die physiologische Mittellinie weiter links lag und nicht der anatomischen entsprach. Unklar bleibt, warum beim rechten Arm eine Stimulation kranialer Zeilen zu einer kranialen Parästhesieabdeckung des Arms führte, beim linken Arm hingegen nicht.

Durch eine Elektrodenposition auf Höhe Th5/Th6 wurden ringförmig der Bauch- und Rückenbereich sowie beide Leisten und die lateralen Oberschenkel stimuliert. In der Studie von Barolat et al. (1993) wurden auf dieser Wirbelkörperhöhe ebenfalls Teile des Abdomens und Rückens erfasst. Die Leisten wurden in ihrer Studie nicht separat untersucht, sodass dafür keine Daten vorliegen. Zudem waren Gesäß, sowie die kompletten Beine inklusive der Füße stimulierbar.

Die Daten der Studie bezogen sich lediglich auf den prozentualen Anteil der Kontaktkombinationen, die eine Stimulation hervorriefen. Somit bleibt unklar,

bei welchem Anteil aller Patienten es zu einer Stimulation im betrachteten Areal kam. Vermutlich besteht die Diskrepanz der stimulierbaren Körperareale von Patient 2 im Vergleich zu denen von Barolat et al. (1993) aufgrund interindividueller Unterschiede des Rückenmarks. Auch die Daten von Barolat et al. (1993) geben Anhalt dafür, dass nicht jedes Körperareal bei jedem Patienten stimuliert werden konnte, da die Stimulierbarkeit der beschriebenen Areale immer unter 80% lag.

Durch eine Stimulation im Bereich Th7-Th9 konnte der Bauch, laterale Rücken, beide Leisten sowie das Gesäß erfasst werden. Zudem wurde die komplette untere Extremität abgedeckt. Vergleicht man diese Ergebnisse mit der Studie von Barolat et al. (1993), so wird ersichtlich, dass bei ihnen die gleiche Parästhesieabdeckung möglich war. Bei ihnen wurde eine Analyse der Leistenregion nicht durchgeführt, sodass dafür keine Daten vorliegen. Sie zeigten jedoch eine zusätzliche Stimulierbarkeit des Perineums, welches in unserer Studie keine Berücksichtigung fand.

Die vorliegenden Daten bestätigen auch die Empfehlung von St. Jude Medical (2010b), dass durch Lokalisation der Elektrode auf Höhe Th8 eine Stimulation des unteren Rückens und des Gesäß stattfindet.

Der Bericht von Patienten aus Großbritannien zeigte ebenfalls eine Abdeckung von Rücken, Beinen und Thorax in diesem Bereich. Der Thorax wurde in unserer Auswertung jedoch nicht aufgenommen (Mathew 2011).

Alle Studien geben den Rücken als ein Areal an. In der vorliegenden Arbeit wurde dieses Gebiet in drei Areale aufgegliedert: rechts-lateral, medial, links-lateral. Der Grund dafür liegt darin, dass Patienten meist eine Parästhesieabdeckung im Flankenbereich angaben, der mediale Anteil, wo häufig die Schmerzen lokalisiert sind, jedoch nicht abgedeckt wurde. Die Ergebnisse zeigen, dass der mediale Anteil des Rückens auch auf dieser Wirbelkörperhöhe nicht stimulierbar war.

Zu den Ergebnissen ist zu sagen, dass zunächst nur die allgemein stimulierbaren Areale aller vier Patienten aufgezeigt wurden. Es fand keine

Betrachtung der Häufigkeit einer solchen Stimulierbarkeit bei verschiedenen Patienten statt. Dies zeigte die weitere Analyse von Wirbelkörperhöhe Th8.

Die separate Auswertung der Parästhesieausbreitung der Patienten bei Höhe Th8 ergab ein individuelles Stimulationsmuster. Es gab kein Areal, welches bei allen Patienten positiv stimuliert werden konnte. Bei drei der vier Patienten konnten die dorsalen Ober- und Unterschenkel sowie der linke Bauch- und Rückenbereich stimuliert werden.

Somit konnte die Fragestellung, ob eine identische Stimulationslokalisation zu einer einheitlichen Parästhesieabdeckung bei verschiedenen Patienten führt, bereits durch diese Erkenntnisse nicht bestätigt werden.

Dies ergab auch die detailliertere Auswertung identischer Kathodenlokalisationen unterschiedlicher Patienten. Bei zwei Patienten mit gleicher Kathodenlokalisation waren 6% aller Areale bei beiden Patienten stimulierbar. Bei drei Patienten mit gleicher Kathodenlokalisation fand nie eine Stimulierbarkeit gleicher Körperareale statt. Lediglich 13% der stimulierbaren Areale wurden bei zwei der drei Patienten stimuliert.

Somit ergeben die Ergebnisse dieser klinischen Studie, dass die Stimulation von Kathoden mit derselben Projektion auf die Wirbelsäule bei verschiedenen Patienten zu keiner einheitlichen Parästhesieabdeckung führt. Das bedeutet, dass interindividuell unterschiedliche Nervenfasern stimuliert werden, sodass keine zuverlässige Vorhersage bezüglich des therapierbaren Körperareals getroffen werden kann.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass selbst eine grobe Einteilung der Kathodenlokalisation auf eine Wirbelkörperhöhe keine klare Vorhersage erlaubt, welche Areale stimulierbar sind.

Diese Daten bestätigen somit die Beobachtungen, dass der Neuronenverlauf des Rückenmarks individuell unterschiedlich ist (Kameyama et al. 1996).

Einfluss der Pulsweite auf die Parästhesieabdeckung

Die Daten ergeben, dass bei einer Pulsweite von 400 μ s signifikant mehr Körperareale stimuliert wurden als bei einer Pulsweite von 100 μ s. Bei den zusätzlich stimulierten Arealen handelte es sich vor allem um Areale, welche gleiche Dermatommhöhen repräsentierten. Des Weiteren wurden mehr kaudale als kraniale Dermatome stimuliert.

Somit lässt sich sagen, dass durch die erhöhte Pulsweite in erster Linie Nervenfasern im gleichen Segmentbereich rekrutiert wurden. Zusätzlich wurden Nervenfasern kaudaler Dermatome häufiger stimuliert als Fasern kranialer Dermatome, was einer Rekrutierung von relativ mehr medialen als lateralen Fasern entspricht.

Holsheimer et al. (2011), Yearwood et al. (2011) und Lee et al. (2011) beschreiben ebenfalls eine erhöhte Parästhesieabdeckung mit caudal shift bei höheren Pulsweiten. Bei den Studien von Holsheimer et al. und Yearwood et al. handelte es sich um klinische Studien. Sie untersuchten die Parästhesieabdeckung bei Pulsweiten zwischen 90-450 μ s bzw. 50-1000 μ s. Die Parästhesieausbreitung wurde in beiden Studien in ein Körperschema eingetragen und anschließend mit einem Computerprogramm die Summe der Pixel je nach Pulsweite verglichen. Für die Bewertung der zusätzlich erfolgten Parästhesieausbreitung wurde ebenfalls eine Dermatommabbildung verwendet. In der vorliegenden Doktorarbeit wurde lediglich die Anzahl der stimulierten Körperareale je nach Pulsweite verglichen, da diese für die Hauptfragestellung des neuroanatomischen Mappings verwendet wurden. Somit ist die Präzision bei der Frage nach erhöhter Parästhesieabdeckung sowie Ausbreitung je nach Pulsweite geringer als in den erwähnten klinischen Studien.

Die Studie von Lee et al. (2011) beruhte auf einem mathematischen Computermodell, in dem die Ausbreitung des elektrischen Felds sowie die Stimulierbarkeit der Neurone in Abhängigkeit der Pulsweite analysiert wurde. Auch sie bestätigen, dass es durch erhöhte Pulsweite zu einer vermehrten Rekrutierung von Neuronen kommt, wobei relativ mehr medial gelegene Fasern stimuliert werden. Dies erklärt die Beobachtung, dass häufiger kaudal gelegene als kranial gelegene Dermatome zusätzlich stimuliert werden.

Eine weitere Studie von Abejón et al. (2010) ergab, dass es bei erhöhter Pulsweite zu keiner signifikanten Erhöhung der Abdeckung des zu therapierenden Areal kam. Dies ist in Anbetracht der vorigen Studien verwunderlich. Allerdings wurde nur das zu therapierende Areal untersucht, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass es auch bei ihnen zu einer erhöhten Parästhesieabdeckung kam, die jedoch nicht das gewünschte Gebiet beinhaltete.

Einfluss der Stimulationsrichtung auf die Parästhesieabdeckung

Die vorliegenden Daten zeigen, dass bei horizontaler Stimulation signifikant weniger Körperareale stimuliert wurden als bei vertikaler oder diagonaler Stimulation.

In der Literatur sind bisher keine Studien bekannt, bei denen die Parästhesieausbreitung in Abhängigkeit zur Stimulationsrichtung untersucht wurde.

D'Mello und Dickenson (2008) beschreiben in einer Arbeit über den Wirkmechanismus der epiduralen Rückenmarkstimulation, dass vor allem eine longitudinale Ausrichtung des elektrischen Feldes zu einer effektiven Stimulation führt, da der Hauptstrom dem Faserverlauf der Neurone entspricht. Bei horizontaler Stimulation ist das elektrische Feld um 90° zum Hauptfaserverlauf des Hinterstrangs versetzt. Es ist davon auszugehen, dass dies der Grund für die geringere Anzahl rekrutierter Neurone ist.

Klinische Ergebnisse der Schmerztherapie mittels Penta™-Elektroden bei Patienten des Universitätsklinikums Tübingen

In dieser Arbeit wurde ein kurzer Überblick über klinische Ergebnisse von Patienten, die in Tübingen mit einer Penta™-Elektrode therapiert wurden, gegeben. Bei zwei der elf Patienten war eine Reoperation notwendig, um die Elektrodenposition zu korrigieren. Bei drei Patienten musste die Elektrode langfristig aufgrund von Infektion oder fehlender Schmerzreduktion explantiert werden. Insgesamt gaben 64% der Patienten eine gebesserte bis sehr gebesserte Symptomatik ihrer Schmerzen an, wobei die Aussagen bei Patienten, welche nicht

als Studienpatienten befragt wurden, aus den Krankenakten entnommen wurde. Es konnten keine objektiven Anhaltspunkte wie die Visuelle Analogskala prä- und postoperativ für alle Patienten ermittelt werden.

Abschließend lässt sich sagen, dass die Mehrheit der Patienten eine verbesserte Schmerzsymptomatik durch die Elektrode erzielte.

Interessant wäre ein Vergleich des Outcomes von Patientengruppen mit herkömmlichen Elektroden und dem Patientenkollektiv der PentaTM-Elektrode unter Berücksichtigung des Anteils des stimulierbaren Schmerzareals.

Die klinischen Ergebnisse von Richter et al. (2011b) zeigen, dass bei den Patienten mindestens eine moderate Besserung der Schmerzen erzielt wurde und es im Durchschnitt zu einer Schmerzreduktion von 4,9 Punkten auf der VAS-Skala kam.

Somit zeigt sich, dass eine Schmerztherapie mit der PentaTM-Elektrode bei der Mehrheit der Patienten erfolgreich ist. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Daten von Richter et al. sowie der vorliegenden Arbeit auf einer geringen Fallzahl von jeweils elf Patienten beruhen. Des Weiteren muss der invasivere Eingriff im Vergleich zu Stabelektroden und deren Outcome abgewogen werden.

4.2. Limitationen und methodische Einschränkungen

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass diese durch eine geringe Fallzahl ermittelt wurden. Insbesondere das neuroanatomische Mapping ist daher im Sinne von Kasuistiken zu verstehen. Die Wirbelkörperhöhe C1/2 und Th5/6 spiegelt jeweils nur die Parästhesieabdeckung eines Patienten wieder. Auch die Analyse von Th8 kann aufgrund der geringen Stichprobe von vier Patienten lediglich einen Hinweis darauf liefern, inwieweit bei Patienten mit einer Behandlung durch die PentaTM-Elektrode die Ergebnisse verallgemeinerbar sind.

Da die Ergebnisse jedoch sehr deutlich sind, ist vor allem angesichts der bislang leeren Studienlage davon auszugehen, dass eine gleiche Stimulationslokalisierung der Kathode im Bezug zum Rückenmark ein interindividuelles

Parästhesiemuster hervorruft. Diesbezüglich sind jedoch weitere Studien zur Validierung notwendig.

Bei den eingeschlossenen Patienten war die Implantation der Elektrode unterschiedlich lange her, sodass ein Störfaktor, wie beispielsweise Gewöhnung an die Stimulation, mit in die Messdaten einfließt. Des Weiteren war der Zeitabstand zwischen den beiden Messungen unterschiedlich groß (0-84 Wochen). Da die Messungen im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen stattfanden, war dies jedoch nicht vermeidbar. Somit ist für Patienten mit längerem Zeitabstand eine, wenn auch nur geringe, Dislokation der Elektrode wahrscheinlicher.

Für die Kontaktlokalisierung der Elektroden wurde ein sehr feines Rückenmarksraster gewählt. Absicht dahinter war, dass die PentaTM-Elektrode mit ihren vielen Kontakten und geringen Kontaktabständen in der Lage ist gezielt Nerven Gruppen zu stimulieren. Es sollte untersucht werden, ob eine Verallgemeinerung und Vorhersage je nach Kathodenposition bezüglich des korrespondierenden Körperareals getroffen werden kann. Der Nachteil eines solch präzisen Rückenmarksrasters liegt darin, dass dieses durch postoperative Röntgen/CT-Bilder erstellt wurde. Somit wirkt sich bereits ein leicht schräg eingestellter Strahlengang auf die Kontaktlokalisierung aus. Ebenso wenig werden interindividuelle anatomische Varianzen kaschiert. Für die Anfertigung des Rückenmarksrasters wurden die aktuellsten Wirbelsäulenaufnahmen verwendet. Daher ist ein eventuelles Verrutschen der Elektrode nicht berücksichtigt und würde zu falschen Kontaktlokalisationen führen.

Ein Vergleich der Methodik von Barolat et al. (1993) zeigt, dass sie für die Einteilung der Kontaktlokalisierung ebenfalls Röntgen- und CT-Bilder verwendeten. In ihrer Arbeit blieb unerwähnt, wann die Erstellung dieser Bilder erfolgte. Allerdings nutzten sie ein wesentlich gröberes Raster und unterteilten die Kathodenposition lediglich in Wirbelkörperhöhe und medial oder lateral liegende Kontakte. Für die horizontale Einteilung wurde die radiologische Mittellinie als Marke gewählt. Bei einem Kathodenabstand kleiner-gleich 3mm wurden diese als medial, ansonsten als lateral eingestuft.

Da im Rückenmark Neurone verschiedener Körperregionen dicht beieinander liegen und die geringen Kontaktabstände der PentaTM-Elektrode eine gezielte Stimulation von Nervenfasern erlaubt, wurde in der Arbeit ein sehr präzises Rückenmarkraster gewählt. So konnte untersucht werden, was für einen Einfluss die unterschiedlichen Kathodenlokalisationen auf die Parästhesieausbreitung haben.

Eine weitere Fehleranfälligkeit der Studie liegt in der Erfassung der Parästhesieausbreitung, da diese nicht objektivierbar ist. Der Patient musste das subjektive Empfinden in Worte fassen und möglichst exakt die Ausbreitung beschreiben. Diese wurde anschließend von einer weiteren Person in ein Körperschema eingetragen. Durch präzises Nachfragen wurde versucht möglichst viele Missverständnisse auszuräumen. Des Weiteren ist ein verändertes Parästhesieempfinden durch die unterschiedliche Hintereinanderschaltung von Kontaktkonfigurationen denkbar.

Es wurden nur Areale als stimulierbar gewertet, wenn mehr als 50% (bzw. 75% bei medialen und lateralen Ober-/Unterschenkeln) des Bereichs von Parästhesien erfasst wurden. Somit gingen kleinere Parästhesieflächen in der Auswertung verloren. Andererseits wurden auch Teile eines Körperareals als stimulierbar definiert, die ggf. nicht erfasst wurden.

Bei der Fragestellung nach der Reproduzierbarkeit stimulierter Areale sowie Einflussfaktoren auf die Parästhesieabdeckung (Pulsweite bzw. Stimulationsrichtung) wurde die Anzahl stimulierter Körperareale herangezogen. Dabei fand keine Berücksichtigung der unterschiedlichen Arealgrößen statt.

Bei Studien, welche ebenfalls mit der Erfassung der Parästhesieausbreitung arbeiteten, wurden diese ebenfalls per Hand in ein Körperschema eingezeichnet.

Barolat et al. (1993) beschreiben in ihrer Studie, dass die Parästhesien zunächst in ein Körperschema mit 108 Arealen eingetragen wurden, welche anschließend für die Datenanalyse auf 20 Areale reduziert wurden. Es liegt keine Beschreibung vor, welche Eigenschaften erfüllt sein mussten, damit ein zu analysierendes Areal als stimulierbar gewertet wurde.

Holsheimer et al. (2011) erfassten die Parästhesieausbreitung ebenfalls mit Hilfe eines Körperschemas. Die Sensationen wurden zum Teil durch den Patienten selber oder eine weitere Person frei eingezeichnet. Zur Angabe der Parästhesieausbreitung wurden die Körperschemata eingescannt und die Anzahl der Pixel mit einem Computerprogramm ausgewertet. Die Lokalisation des stimulierten Gebietes wurde durch visuellen Vergleich mit den Dermatomenlokalisationen bewertet. Das Ziel dieser Arbeit war, den Einfluss der Parästhesieabdeckung bei unterschiedlichen Pulsweiten zu erfassen und deren Ausbreitung in kraniale bzw. kaudale Dermatome zu ermitteln. Daher war eine Beschreibung der exakt stimulierbaren Körperregionen nicht notwendig.

Es zeigt sich, dass die erwähnten Studien denselben Einschränkungen, bestehend in den nur subjektiv empfundenen Parästhesien, unterlagen. Von Vorteil ist, dass in der Studie von Holsheimer et al. (2011) die erfassten Gebiete teilweise vom Patienten selber eingetragen wurden, sodass es zu keinem Missverhältnis zwischen den empfundenen und den in das Körperschema eingetragenen Parästhesien kam. Zudem kann durch die computergesteuerte Auswertung der Parästhesiefläche durch Anzahl der Pixel ein exakteres Ergebnis erzielt werden. Ein Vergleich der Methoden zur Erfassung der Stimulierbarkeit der Areale ist nicht möglich, da diese in der Studie von Barolat et al. nicht detailliert genug aufgeführt sind.

Eine weitere Limitation der Studie ist die geringe individuelle Reproduzierbarkeit der stimulierbaren Körperareale. Dies beeinflusst den Vergleich der stimulierbaren Areale verschiedener Patienten. Um eine möglichst große Aussagekraft zu erreichen, wurden in die Analyse nur die Messwerte eingeschlossen, die eine als positiv geltende Stimulation eines Körperareals hervorgerufen haben. Es sind weitere Studien notwendig, um zu überprüfen, ob diese intraindividuelle Diskrepanz beispielsweise wegen methodischer Mängel oder aber verallgemeinert auftritt.

Bei der Bewertung der Daten des neuroanatomischen Mappings muss berücksichtigt werden, dass lediglich eine Auswertung der Stimulation aufgrund der Kathodenlokalisation erfolgte. Dies wurde gewählt, da sie den Haupteffekt auf

die Stimulierbarkeit der Neurone hat. Die zugehörige Anodenposition wurde nicht berücksichtigt, sodass der Einfluss der Stimulationsrichtung sowie die Distanz zwischen Kathode und Anode nicht mit erfasst wurden. Die Ergebnisse zeigen jedoch, dass beispielsweise eine horizontale Stimulation zu signifikant weniger stimulierbaren Körperarealen führte. Arbeiten, die in Zukunft den Effekt der Stimulationslokalisation auf die stimulierbare Körperregion untersuchen, sollten diese Störvariable in dem Studienprotokoll mit berücksichtigen. Bei dem neuroanatomischen Mapping von Barolat et al. (1993) wurde ebenfalls nur die Kathodenposition in Betracht gezogen.

Da die lateralen Kontakte der Elektrode nur gemeinsam angesteuert werden können, ergeben sich für die Kathodenlokalisation zwei Positionen. Diese wurden in der Analyse getrennt und somit doppelt verwertet, da anderenfalls eine Kathodenposition weggefallen wäre.

In die Analyse des neuroanatomischen Mappings sind sowohl Messergebnisse bei niedriger als auch bei hoher Pulsweite eingeflossen. Da die Pulsweite einen Einfluss auf die stimulierbaren Körperregionen hat (siehe 3.3.), sind die Ergebnisse jedoch nicht als gleichwertig zu betrachten. Die verschiedenen Messergebnisse wurden erhoben, um den Einfluss der Pulsweite auf die Parästhesieausbreitung zu ermitteln. Es flossen alle Daten in das neuroanatomische Mapping ein, da im klinischen Alltag ebenfalls verschiedene Pulsweiten genutzt werden.

Da bei dem neuroanatomischen Mapping nur bipolare Stimulationen durchgeführt wurden, ist eine Aussage über die mit der PentaTM-Elektrode allgemein stimulierbaren Areale nur eingeschränkt möglich. Der Vorteil dieser Elektrode liegt gerade aufgrund der vielen Kontakte in einer zahlreichen Variation der Einstellung des elektrischen Feldes. Des Weiteren kann das Verhalten der Parästhesieausbreitung durch Regulation von Pulsweite und Frequenz moduliert werden. Somit sind sicherlich mehr Körperregionen stimulierbar als in dieser Arbeit aufgezeigt wurden.

4.3. Ausblick

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass es sowohl intraindividuelle als auch interindividuelle Unterschiede der therapierbaren Körperareale bei der epiduralen Rückenmarkstimulation mit der PentaTM-Elektrode gibt. Somit lässt sich nicht zuverlässig vorhersagen, welche Körperregionen bei identischer Kathodenposition stimuliert werden können. Selbst wenn man die Kathodenposition auf eine Wirbelkörperhöhe beschränkt, lassen sich lediglich Tendenzen therapierbarer Regionen aufzeigen. Laut der vorliegenden Ergebnisse ist es somit nicht möglich die PentaTM-Elektrode in Vollnarkose zu legen und mit großer Wahrscheinlichkeit das gewünschte Areal durch bipolare Stimulation mit den vorliegenden Pulsweiten und Frequenzen zu erfassen.

Weiterhin zeigen die Daten, dass durch die Stimulationsrichtung und die Pulsweite das Parästhesieareal moduliert werden kann.

Die Arbeit wirft die Frage auf, warum es bei gleicher Stimulation zu einer intraindividuellen Diskrepanz der Parästhesieausbreitung kommt. Es besteht weiterer Forschungsbedarf, um dies zu erörtern.

Da die Ergebnisse dieser Arbeit auf einer geringen Fallzahl beruhen, sind weitere Studien notwendig, um präzisere Ergebnisse und eine Verallgemeinerbarkeit zu erreichen.

Anhand der vorliegenden Daten ist für die Bedeutung in der Praxis zu sagen, dass es keinen Hinweis darauf gibt, dass eine genaue Vorhersage des therapierbaren Schmerzareals möglich ist, wenn die Elektrodenkontakte an einer bestimmten Stelle im Bezug zum Rückenmark liegen. Somit muss nach Alternativen für diese Problematik gesucht werden. Wie in manchen Literaturen zu lesen ist, erfolgte bereits die Implantation einer PentaTM-Elektrode in Spinalanästhesie, worunter ein intraoperatives Testen der Elektrodenlage möglich war (Sarubbo et al. 2010; Mathew 2011). Anderenfalls könnte zunächst mit einer Stabelektrode in Lokalanästhesie die richtige individuelle Position der Elektrode ermittelt werden, um im Anschluss daran die größere PentaTM-Elektrode in Vollnarkose zu implantieren.

Die Daten zeigen, wie wichtig der Einfluss der Stimulationsparameter auf die Parästhesieabdeckung ist. Somit ist deren postoperative Modulation von großer Bedeutung, um die Parästhesieabdeckung zu optimieren. Durch die 16 ansteuerbaren Kontakte ermöglicht die PentaTM-Elektrode zahlreiche Varianten, mittels derer das elektrische Feld verändert werden kann, um gezielt Fasergruppen zu erfassen.

5. Zusammenfassung

Bei neuropathischen Schmerzen, die konservativ nicht ausreichend behandelt werden können, besteht die Therapiemöglichkeit mittels epiduraler Rückenmarkstimulation mit der PentaTM-Elektrode. Damit eine Schmerzreduktion erzielt werden kann, muss das zu therapierende Areal durch Parästhesien maskiert sein. Standardisiert findet die Elektrodenimplantation in Vollnarkose statt, so dass erst postoperativ die richtige Elektrodenposition feststellbar ist.

Ziel der durchgeführten Studie war es zu analysieren, welche Körperregionen je nach Elektrodenlokalisierung therapiert werden können und ob bei verschiedenen Patienten mit gleicher Elektrodenlokalisierung dieselben Körperareale stimuliert werden.

Hierfür wurde bei sechs Patienten untersucht, welche Körperareale je nach Kathodenlokalisierung stimuliert wurden. Die Parästhesieausbreitung wurde bei 20 bipolaren Kontaktkonfigurationen bei einer Frequenz von 60 Hz und zwei Pulsweiten (100µs/400µs) ermittelt und mit der Lage der Kathode korreliert. Die Kathodenposition wurde mit einem Rückenmarksraster mit Hilfe von Röntgen/CT-Bildern bestimmt.

Bei vier Patienten lag die Elektrode auf Wirbelkörperhöhe Th8. Es gab kein Körperareal, welches sich durch Kathoden in diesem Bereich bei allen Patienten zuverlässig stimulieren ließ. Eine identische Kathodenposition lag bei maximal drei Patienten vor. Weniger als 10% der insgesamt stimulierten Körperareale ließen sich bei den verschiedenen Patienten gleich stimulieren.

Weitere Ergebnisse zeigten, dass die intraindividuelle Reproduzierbarkeit der stimulierten Areale bei lediglich 22,6-59,7% lag.

Bei höherer Pulsweite (400µs) wurden signifikant mehr Körperareale stimuliert. Bei vertikaler Stimulationsrichtung wurden hingegen signifikant weniger Areale als bei diagonaler sowie vertikaler Richtung stimuliert.

Zusammenfassend lassen die Daten keine zuverlässige Vorhersage auf die therapierbaren Körperareale in Abhängigkeit der Elektrodenposition zu, wobei dies postoperativ durch Stimulationsparameter moduliert werden kann.

6. Literaturverzeichnis

Abejón D, Cameron T, Feler C, Pérez-Cajaraville J. (2010) Electric parameters optimization in spinal cord stimulation. Study in conventional nonrechargeable systems. *Neuromodulation* 13(4): 281-6.

Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, Sampaio C, Sindrup S, Wiffen P. (2006) EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 13(11): 1153-69.

Barolat G, Massaro F, He J, Zeme S, Ketcik B. (1993) Mapping of sensory responses to epidural stimulation of the intraspinal neural structures in man. *J Neurosurg* 78(2): 233-9.

Barolat G. (1998) Epidural spinal cord stimulation: anatomical and electrical properties of the intraspinal structures relevant to spinal cord stimulation and clinical correlations. *Neuromodulation* 1(2): 63-71.

Baron R. (2008) Therapie neuropathischer Schmerzen. AWMF-Registernummer 030/114.

Baron R. (2012) Pharmakologisch nicht interventionelle Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen. AWMF-Registernummer: 030/114.

Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. (2006) Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 10(4): 287-333.

Claßen J, Schnitzler A. (2013) Interventionelle Neurophysiologie. Grundlagen und therapeutische Anwendung. Georg Thieme Verlag.

Daniele CA, MacDermott AB. (2009) Low-threshold primary afferent drive onto GABAergic interneurons in the superficial dorsal horn of the mouse. *J Neurosci* 29(3): 686-95.

D'Mello R, Dickenson AH. (2008) Spinal cord mechanisms of pain. *Br J Anaesth* 101(1): 8-16.

Duggan AW, Foong FW. (1985) Bicuculline and spinal inhibition produced by dorsal column stimulation in the cat. *Pain* 22(3): 249-59.

Epstein LJ, Palmieri M. (2012) Managing chronic pain with spinal cord stimulation. *Mt Sinai J Med* 79(1): 123-32.

- Falowski S, Celii A, Sharan A. (2008) Spinal cord stimulation: an update. *Neurotherapeutics* 5(1): 86-99.
- Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. (2005) Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 118(3): 289-305.
- Fong J (2009) Dermatomes. <http://aic-server4.aic.cuhk.edu.hk/web8/Dermatomes.htm> [Zugriff 29.09.2014].
- Guan Y. (2012) Spinal cord stimulation: neurophysiological and neurochemical mechanisms of action. *Curr Pain Headache Rep* 16(3): 217-25.
- Holsheimer J, Barolat G. (1998) Spinal geometry and paresthesia coverage in spinal cord stimulation. *Neuromodulation* 1(3): 129-36.
- Holsheimer J. (2002) Which Neuronal Elements are Activated Directly by Spinal Cord Stimulation. *Neuromodulation* 5(1): 25-31.
- Holsheimer J, Buitenweg JR, Das J, de Sutter P, Manola L, Nuttin B. (2011) The effect of pulse width and contact configuration on paresthesia coverage in spinal cord stimulation. *Neurosurgery* 68(5): 1452-61.
- Jeon Y, Huh BK. (2009) Spinal cord stimulation for chronic pain. *Ann Acad Med Singapore* 38(11): 998-1003.
- Kameyama T, Hashizume Y, Sobue G. (1996) Morphologic features of the normal human cadaveric spinal cord. *Spine (Phila Pa 1976)* 21(11): 1285-90.
- Kerry B. (2006) The Technology: The Anatomy of a Spinal Cord and Nerve Root Stimulator: The Lead and the Power Source. *Pain Medicine* 7: 27 -34.
- Kumar K, Hunter G, Demeria D. (2006) Spinal cord stimulation in treatment of chronic benign pain: challenges in treatment planning and present status, a 22-year experience. *Neurosurgery* 58(3): 481-96.
- Kunnumpurath S, Srinivasagopalan R, Vadivelu N. (2009) Spinal cord stimulation: principles of past, present and future practice: a review. *J Clin Monit Comput* 23(5): 333-9.
- Lee D, Hershey B, Bradley K, Yearwood T. (2011) Predicted effects of pulse width programming in spinal cord stimulation: a mathematical modeling study. *Med Biol Eng Comput* 49(7): 765–774.

Lind G, Meyerson BA, Winter J, Linderoth B. (2003) Implantation of laminotomy electrodes for spinal cord stimulation in spinal anesthesia with intraoperative dorsal column activation. *Neurosurgery* 53(5): 1150-3.

Lind G, Schechtmann G, Winter J, Meyerson BA, Linderoth B. (2008) Baclofen-enhanced spinal cord stimulation and intrathecal baclofen alone for neuropathic pain: Long-term outcome of a pilot study. *Eur J Pain* 12(1): 132-6.

Linderoth B, Gazelius B, Franck J, Brodin E. (1992) Dorsal column stimulation induces release of serotonin and substance P in the cat dorsal horn. *Neurosurgery* 31(2): 289-96.

Linderoth B, Meyerson BA. (2010) Spinal cord stimulation: exploration of the physiological basis of a widely used therapy. *Anesthesiology* 113(6): 1265-7.

Manola L, Holsheimer J, Veltink PH, Bradley K, Peterson D. (2007) Theoretical investigation into longitudinal cathodal field steering in spinal cord stimulation. *Neuromodulation* 10(2): 120-32.

Mathew R. (2011) Five column paddle leads – early clinical experience in the UK. 10th World Congress of the International Neuromodulation Society. London.

Melzack R, Wall PD. (1965) Pain mechanisms: a new theory. *Science* 150(3699): 971-9.

Niesert W, Zenz M. (2005) Prophylaxe chronischer Schmerzen. *Dtsch Arztebl* 102(22): A-1586 / B-1329 / C-1255.

Parker JL, Karantonis DM, Single PS, Obradovic M, Cousins MJ. (2012) Compound action potentials recorded in the human spinal cord during neurostimulation for pain relief. *Pain* 153(3): 593-601.

Richter E, Abramova M, Alò K. (2011a) Low Back Paresthesia Coverage with Lateral Programming of Five-column Paddle Leads: Technical Report. *Journal of Neurosurgical Review* 1: 64-68.

Richter E, Sabo R, Garber J. (2011b) A Retrospective Data Collection Study to Evaluate Patients Implanted with a Novel 5-Column Paddle Lead.

Roberts MHT, Rees H. (1994) Physiological basis of spinal cord stimulation. *Pain Rev* 1: 184-98.

- Ross E, Abejón D. (2014) Improving patient experience with spinal cord stimulation: implications of position-related changes in neurostimulation. *Neuromodulation* 1: 36-41.
- Rousseau K, Richter E. (2010) Low Back Paresthesia Coverage in Prone Position is Poor Predictor of Sitting Coverage. North American Neuromodulation Society. 14th Annual Meeting. <http://www.neuromodulation.org/uploads/10-Rousseau%20Presentation%201.ppt>. [Zugriff 10.11.2014].
- Sarubbo S, Latini F, Tugnoli V, Quatralo R, Granieri E, Cavallo MA. (2012) Spinal anesthesia and minimal invasive laminotomy for paddle electrode placement in spinal cord stimulation: technical report and clinical results at long-term followup. *ScientificWorldJournal* 2012: 201053.
- Schechtmann G, Lind G, Winter J, Meyerson BA, Linderoth B. (2010) Intrathecal clonidine and baclofen enhance the pain-relieving effect of spinal cord stimulation: a comparative placebo-controlled, randomized trial. *Neurosurgery* 67(1): 173-81.
- Shealy CN, Mortimer JT, Reswick JB. (1967) Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesth Analg* 46(4): 489-91.
- Smits H, van Kleef M, Joosten EA. (2012) Spinal cord stimulation of dorsal columns in a rat model of neuropathic pain: evidence for a segmental spinal mechanism of pain relief. *Pain* 153(1): 177-83.
- Stiller CO, Linderoth B, O'Connor WT, Franck J, Falkenberg T, Ungerstedt U, Brodin E. (1995) Repeated spinal cord stimulation decreases the extracellular level of gamma-aminobutyric acid in the periaqueductal gray matter of freely moving rats. *Brain Res* 699(2): 231-41.
- St. Jude Medical. (2010a) Bedienungsanleitung: Paddle-Elektroden-Kits.
- St. Jude Medical. (2010b) Die erste fünfzeilige Plattenelektrode für unerreichte laterale Elektrodenabdeckung und Genauigkeit.
- St. Jude Medical.(o.J.) <http://www.sjm.de/Produkte/Penta>. [Zugriff 07.11.2014].
- Struijk JJ, Holsheimer J, van Veen BK, Boom HB. (1991) Epidural spinal cord stimulation: calculation of field potentials with special reference to dorsal column nerve fibers. *IEEE Trans Biomed Eng* 38(1): 104-10.
- Szmuda T, Olijewski W, Sloniewski P, Dzierzanowski J. (2012) Recent Development Of Five Column Paddle Spinal Cord Electrode Used For

Intractable Pain After Traumatic Lumbar Spine Injury. *The Internet Journal of Neurosurgery* 8: 1 .

Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. (2008) Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 70(18): 1630-5.

van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. (2014) Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain* 155(4): 654-662.

von der Laage D. (2012) *SchmerzAtlas Patient*. Grüenthal GmbH.
https://www.gruenthal.com/cmsdata/change-pain-portal/de_DE/ePaper/PatientenAtlas/page2.html#/2. [Zugriff 07.01.2015].

Wesselink WA, Holsheimer J, King GW, Torgerson NA, Boom HB. (1999) Quantitative aspects of the clinical performance of transverse tripolar spinal cord stimulation. *Neuromodulation* 2(1): 5-14.

Yearwood TL, Hershey B, Bradley K, Lee D. (2010) Pulse width programming in spinal cord stimulation: a clinical study. *Pain Physician* 13(4): 321-35.

Zenz M, Jurna I. (2001) *Lehrbuch der Schmerztherapie: Grundlagen, Theorie und Praxis für Aus- und Weiterbildung*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Professor Dr. med. Matthias Morgalla und Herrn Dipl.-Ing. Tobias Hanitsch.

Die Stimulationsmessungen wurden gemeinsam mit Herrn Dipl.-Ing. Hanitsch durchgeführt, der für die Einstellung der Stimulationsparameter verantwortlich war.

Die Rekrutierung der Patienten sowie die Zurverfügungstellung der Patientendaten erfolgte durch Prof. Dr. Morgalla.

Die Datenaufbereitung sowie die Auswertung der Ergebnisse erfolgten unter Rücksprache mit Prof. Dr. Morgalla durch mich. Für die Auswertung des neuroanatomischen Mappings, wurde die statistische Beratung des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie Tübingen in Anspruch genommen.

Die Literaturrecherche erfolgte in Eigenleistung. Die Arbeit wurde von Herrn Prof. Dr. Morgalla betreut.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 29.01.2015

Franziska Karl

8. Anhang

8.1. Einverständniserklärung

PATIENTENINFORMATION UND EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

für die klinische Studie

„Neuromodulation mit der Penta™-Elektrode: klinische Ergebnisse – neuroanatomisches Mapping“

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,
auf Grund ihrer Schmerzsymptomatik werden Sie an der Universitätsklinik Tübingen bereits mit einer Penta-Elektrode behandelt.

Da diese Elektrode erst seit 2010 zugelassen ist, gibt es bisher nur wenige Studien, die diese Elektrode beleuchten. Daher haben wir uns zum Ziel gesetzt, diese Therapie weiter zu untersuchen und möchten Sie einladen an unserer klinischen Studie teilzunehmen.

1. Ziel des Forschungsprojektes

Damit die Therapie mit der Penta-Elektrode zu einer Schmerzreduktion führen kann, ist es wichtig, dass diese im Rückenmarksbereich richtig lokalisiert ist.

Wir möchten mit unserer Studie einen Beitrag leisten, die genaue Positionierung der Penta-Elektrode in Abhängigkeit des Schmerzareals zu untersuchen und möchten die Therapieerfolge an unserer Klinik überprüfen.

2. Ablauf und Inhalt der Untersuchungen

Um dies zu untersuchen führen wir bei Patienten, wie Ihnen, die bereits eine Penta-Elektrode implantiert haben Simulationsmessungen durch. Dabei verschalten wir verschiedene Kontakte der Elektrode und protokollieren die Areale in denen Sie ein Kribbeln verspüren.

Hierfür erhöhen wir die Stimulationsstärke so weit, bis es für Sie als angenehm empfunden wird und befragen Sie, in welchen Körperbereichen Sie das Kribbeln wahrnehmen. Die Stimulationsparameter liegen alle im therapeutischen Bereich.

Nach einigen Wochen werden wir die Untersuchung bei Ihnen ein zweites Mal durchführen, um zu überprüfen, wie aussagekräftig die jeweiligen Ergebnisse sind.

Schließlich würden wir Sie gerne über Ihre Therapiezufriedenheit mit der Penta-Elektrode befragen und noch einen Schmerzfragebogen von Ihnen ausfüllen lassen.

3. Freiwilligkeit und Anonymität

Die Teilnahme an der klinischen Studie ist freiwillig. Sie können die Teilnahme jederzeit ohne Benennung eines Grunds beenden. Neben den Mitarbeitern der Studiendurchführung, werden keine weiteren Personen über ihre Daten und die bei Ihnen erhobenen Ergebnisse informiert.

4. Was nutzt Ihre Teilnahme?

Die Ergebnisse dieser Studie sollen zeigen, in welchem Bereich die Elektrode implantiert werden muss, um bestmöglich zu wirken. Wir erhoffen uns durch Ihre Teilnahme, die Therapie für kommende Patienten zu verbessern, sodass ihnen mit ihren Schmerzen geholfen werden kann.

Wir danken Ihnen recht herzlich, wenn Sie sich dazu bereit erklären uns in dieser Aufgabe zu unterstützen.

5. Welche Risiken sind mit einer Teilnahme verbunden?

Durch Ihre Teilnahme an der Studie kann es bei der Stimulation gegebenenfalls durch eine zu hohe Stimulationsintensität zu Schmerzempfindungen und Muskelanspannungen kommen. Falls Sie solch eine Reaktion bemerken, werden wir die Intensität sofort herunter regulieren. Zudem kann durch die Stimulation Ihr Generator schneller entladen werden.

6. Einverständniserklärung

Ich bin damit einverstanden, dass die im Rahmen der klinischen Studie erhobenen Daten und Untersuchungsergebnisse in anonymisierter Form zu Forschungszwecken verwendet werden. Ich habe die Informationen zu der klinischen Studie gelesen und bin mit einer Teilnahme

- Einverstanden
- Nicht einverstanden

Datum

Unterschrift

8.2. Auswertebogen: Klinische Ergebnisse der Schmerztherapie

Auswertungsprotokoll - Penta

Patientendaten

Name :.....

Vorname:.....

Geburtsdatum:.....

Geschlecht: Männlich

Weiblich

Anamnese

Schmerztyp:

- Neuropathisch:
 - Rücken-Bein-Schmerzsyndrom (FBSS)
 - Postlaminektomiesyndrom
 - Radikulopathie
 - Inkomplette Plexusläsionen
 - Rückenmarkläsionen
 - Phantomschmerz
 - Stumpfschmerz
 - Zoster-/ Postzosterneuralgie
 - Metabolische (Poly-)Neuropathien
 - Leistenschmerz
- Sympathisch:
 - CRPS1
 - CRPS2
- Ischämieschmerz/ gefäßbedingt:
 - pAVK
 - Stadium 2b
 - Stadium 3
 - therapierefraktäre Angina pectoris
 - Raynaud Syndrom

Schmerzlokalisierung:

Schmerzdauer:

- ≤6 Monate
- ≥6 Monate

Schmerzcharakter:

- Stumpf
- Stechend
- Ausstrahlend
- Dumpf
- Bewegungsabhängig
- Brennend
- Ziehend

VAS:

- prä OP
- post OP:

Begleitsymptome:

Sozialanamnese:

Rentenbegehren

Beruf :

Familienstand:

- Ledig
- Verheiratet
- Verwitwet
- Geschieden

Soziale Umstände:

- Kinder

Voroperationen:

Medikamente:

- Opiate
- Antidepressiva
- Antikonvulsiva
- NSAID
- Sonstige:

Konservative Therapiemaßnahmen:

- Physiotherapie
- Akupunktur
- Massagen
- TENS
- Sympathische Blocks
- Sonstige:

Kontraindikationen:

- Schrittmacher
- Defibrillator
- Chirurgische Kontraindikationen:
- Infektionen
- Gerinnungsstörungen
- Anästhesiologische Kontraindikationen:
- Herzerkrankungen
- Allergien
- Depressionen und anderen psychiatrischen Erkrankungen:
 - Ja
 - Nein
- psychiatrisches Konsil
 - Depressionen
 - Psychosen
 - Neurosen
 - Persönlichkeitsstörung
 - Sonstiges:

Fragebogen

- BDI- Beck Depression Inventory: Punkte:
- PDI – Pain Disability Index: Punkte:
- SF 36 - Fragebogen zum Gesundheitszustand: Punkte:

Zusätzliche schmerzbeeinflussende Faktoren

- Diabetes
- Schilddrüsenerkrankungen
- Rheuma
- Polyneuropathien
- Sonstige.....

Befund

Zeichen einer Nervenschädigung: Ja
Nein

Ausdehnung des Schmerzareals:

Diagnostik

Sind andere Schmerzursachen ausgeschlossen: Ja
Nein

Bildgebende Diagnostik:

- MRT
- CT
- EMG

Indikation

.....
.....

OP 1 – Teststimulation

Op Datum:

Anästhesieart:

- ITN
- Standby + LA

Elektrodenlage:

Elektrodentyp:

- Octrode
- Lamitrode
- Penta

Abdeckung des Schmerzgebietes:

- Ja
- Nein

Testphase

Dauer:

Ergebnis:

- $\geq 50\%$ Schmerzreduktion
- Verbesserung der Lebensqualität
- Reduktion von Medikamenten

Generatorimplantation/ ggf. Elektrodenimplantation

Datum:

Lokalisation:

Anästhesieart:

- ITN
- Standby+ LA

Generatortyp:

Elektrodentyp:

- Stabelektrode
- Plattenelektrode

OP-Bilder:

Nachuntersuchung- ambulant

Zeitpunkt post OP:

Abdeckung des Schmerzareales:

Stimulationsart:

- kontinuierlich
- intermittierend- Dauer:

Nachprogrammierung notwendig:

- Ja
- Nein

Patientenzufriedenheit:

- Nicht gebessert
- Leicht gebessert
- Gebessert
- Sehr gebessert

VAS:

≥50 % Reduktion im Vergleich mit prä OP:

- Ja
- Nein

Fragebogen:

- | | |
|---|---------|
| <input type="checkbox"/> BDI- Beck Depression Inventory: | Punkte: |
| <input type="checkbox"/> PDI – Pain Disability Index: | Punkte: |
| <input type="checkbox"/> SF 36 - Fragebogen zum Gesundheitszustand: | Punkte: |

Medikamentenreduktion:

Zusätzliche Maßnahmen notwendig:

Komplikationen

Zeitpunkt post Op:

Lokale Probleme:

- Schmerzen im Bereich des Generators
- Schmerzen im Bereich des Kabel

Schmerzgebiet nicht mehr ausreichend abgedeckt

Zusätzliche Beschwerden:

- Schmerzen
- Parästhesien
- Habituation
- Infektion
- Kabelbruch
- Kabeldislokation
- Generatorprobleme

Reoperation notwendig:

- Ja Grund:
- Nein

Ergebnis

Hat sich das bislang für den Patienten gelohnt?

- Sehr
- Mäßig
- Gering
- Gar nicht