

Diplomarbeit

**Repetitive transkranielle Magnetstimulation bei
PatientInnen mit chronischen Lumbalgie**

eingereicht von

Elisabeth Hlavka

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Neurochirurgie

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. med. univ. Michael Mokry

Mag. rer. nat. Karla Zaar

Graz, am 09.03.2021

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 09.03.2021

Elisabeth Hlavka eh.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungen und deren Erklärung.....	6
Abbildungsverzeichnis	7
Zusammenfassung	8
Abstract.....	9
1 Einleitung	10
1.1 Rückenschmerzen	11
1.1.1 Ursachen	11
1.1.2 Epidemiologie.....	11
1.1.3 Therapiemöglichkeiten	12
1.1.4 Redflags:.....	14
1.1.5 Chronifizierung.....	14
1.1.6 Yellow flags.....	15
1.1.7 Veränderungen im Gehirn bei chronische Schmerzen	16
1.2 Schmerzphysiologie und Anatomie	18
1.2.1 Schmerzfasern	18
1.2.1 Parakrine Funktion nozizeptiver Fasern	19
1.2.2 Schmerzleitung im Zentralnervensystem	19
1.2.3 Rückenmark.....	21
1.2.4 Formatio reticularis	22
1.2.5 Thalamus	22
1.2.6 Cortex	22
1.2.7 Deszendierende, hemmende Schmerzbahnen.....	23
1.3 TMS	24
1.3.1 Grundlagen der Neurophysiologie	24
1.3.2 Funktionsweise von TMS.....	25
1.3.3 Intensitätsbestimmung.....	27
1.3.4 Anwendung.....	27
1.3.5 Nebenwirkungen.....	30
1.3.6 rTMS und Schmerz.....	30
2 Material und Methoden	33

2.1	Studienziele, Hypothesen und erwartete Resultate.....	33
2.1.1	Fragestellungen.....	33
2.1.2	Hypothesen	34
2.1.3	Erwartete Resultate:.....	35
2.2	Studiendesign.....	35
2.3	Einschlusskriterien.....	36
2.4	Ausschlusskriterien	37
2.5	Intervention und Ablauf.....	37
2.5.2	Teilnehmerrekrutierung und Fallzahl	39
2.5.3	RMT-Bestimmung.....	40
2.5.4	M1- & DLPFC-Gruppe	41
2.5.5	Sham-Gruppe.....	42
2.5.6	Neuronavigation	43
2.5.7	Evaluation und Dokumentation.....	44
2.5.8	Auswertung.....	45
3	Ergebnisse –Resultate	46
3.1	Studienpopulation	46
3.1.1	Geschlechteraufteilung	46
3.1.2	Alter	47
3.1.3	Schmerzdauer	47
3.2	Häufigkeitsverteilung der Behandlungsarten.....	48
3.3	drop-outs	49
3.4	Schmerzintensität vorher-nachher	51
3.5	Schmerzintensität nach einzelnen Gruppen vor Behandlungsbeginn und nach 6 Wochen.....	52
3.6	NRS pro Behandlungseinheit in den unterschiedlichen Gruppen.....	54
3.7	Depressionsscore	55
3.8	Angstscore	57
3.9	Stressbelastung.....	58
3.10	Behandlungseffekt der einzelnen Gruppen über Behandlungseinheiten.....	59
3.10.1	Gruppe M1.....	60
3.10.2	Gruppe DLPFC.....	60
3.10.3	Gruppe Sham	60
3.11	Nebenwirkungen	61

4	Diskussion	63
4.1	Limitationen.....	65
4.2	Conclusio	66
5	Literaturverzeichnis	67
	Anhang -CRF.....	75
	Anhang – Fragebogen.....	78
	Anhang - IC	82

Abkürzungen und deren Erklärung

CGRP - Calcitonin gene related peptide

DSF – deutscher Schmerzfragebogen

DLPFC – dorsolateraler präfrontaler Kortex

G - Gray (Einheit)

Hz - Hertz (Einheit)

KG - Kontrollgruppe

MEP - Motorisch evoziertes Potential

MRT – Magnetresonanztomographie

μ V - micro Volt (Einheit)

NMDA - N-Methyl-D-Aspartat

NRS – Numeric rating scale

PNS - peripheres Nervensystem

TMS – transkranielle Magnetstimulation

RMT – resting motor Threshold

rTMS – repetitive transkranielle Magnetstimulation

SD - Standardabweichung

ZNS - Zentralnervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Magnetstimulator Mag Pro X100 inkl. Zubehör	28
Abbildung 2 Gruppenaufteilung.....	38
Abbildung 3 stimulierte Gehirnareale M1 & DLPFC	42
Abbildung 4 Kamera	44
Abbildung 5 Neuronavigationssoftware Localite TMS Navigator	44
Abbildung 6 Tortendiagramm - Geschlechteraufteilung.....	46
Abbildung 7 Tortendiagramm -Häufigkeitsverteilung der Behandlungsarten.....	47
Abbildung 8 Darstellung der Drop-outs in einem Flussdiagramm.....	48
Abbildung 9 Boxplot - durchschnittliche Schmerzintensität Baseline (1.Evaluierung) und nach 4 Wochen (2. Evaluierung).....	51
Abbildung 10 Schmerzintensität vorher - nachher je nach Gruppe.....	51
Abbildung 11 Boxplot - Depressionsscore 1.Evaluierung/2.Evaluierung.....	54
Abbildung 12 Boxplot - Angstscore 1.Evaluierung/2.Evaluierung.....	56
Abbildung 13 Boxplot - Stressbelastung 1.Evaluierung/2.Evaluierung.....	58
Abbildung 14 Behandlungseffekt der einzelnen Gruppen über Behandlungseinheiten in einem Liniendiagramm.....	58

Zusammenfassung

Gegenstand:

Im Fokus der zugrundeliegenden Studie liegt die repetitive, transkranielle Magnetstimulation zur Behandlung chronischer Schmerzen. Es wurden zwei unterschiedliche rTMS Paradigmen bei PatientInnen mit chronischen Lumbalgien in zwei unterschiedlichen Hirnregionen, dem motorischen Areal (M1) und dem dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC), angewandt und mit einer Kontrollgruppe verglichen.

Methode:

34 PatientInnen mit chronischen Lumbalgien wurden mittels neuronavigierter repetitiver transkranieller Magnetstimulation siebenmal behandelt. Die PatientInnen wurden randomisiert einer von drei Gruppen zugeteilt (M1, DLPFC, Sham). Die TMS wurde 5x in der ersten Woche und je 1x in der dritten und vierten Woche appliziert. Vor- und nach jeder Behandlung wurde die Schmerzintensität mittels NRS-Score ermittelt. Zu Beginn der Behandlungsserie und nach 4 Wochen wurden die Schmerz-, Angst-, Stress- und Depressionsausprägung mittels ausgewählter Module des deutschen Schmerzfragebogens evaluiert.

Ergebnisse:

Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der Schmerzintensität zwischen der ersten (vor Beginn der Stimulation mit rTMS) und der zweiten Evaluierung (nach 4 Wochen Stimulation mit rTMS), $p=0.015$ - die angegebene Schmerzintensität wurde geringer. Kein statistisch signifikanter Unterschied konnte bezüglich der Stress-, Depressions- und Angstaussprägung vor- und nach 4 Wochen Behandlung mit rTMS nachgewiesen werden. Es wurden kaum Nebenwirkungen und keine klinische Verschlechterungen beobachtet.

Schlussfolgerung:

Repetitive transkranielle Magnetstimulation kann die Schmerzintensität bei PatientInnen mit chronischen Lumbalgien signifikant reduzieren und ist deshalb eine vielversprechende Methode, zusätzlich zu konventionellen Therapieansätzen. Weitere Studien sind notwendig um den beobachteten Effekt innerhalb repräsentativer Kohorten zu validieren.

Abstract

Background:

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) is used for a variety of diagnostic and therapeutic applications including the treatment of psychiatric- and pain disorders. Evidence of therapeutic potential in patients suffering from chronic lower back pain (LBP) is limited. This study aims to evaluate the effectiveness of TMS in reduction of LBP.

Methods:

34 patients were enrolled in a randomized, single-blinded, placebo-controlled study. Patients were stimulated with high frequency rTMS over the M1 area or the DLPFC, a third group received sham TMS. In total, 7 sessions TMS were administered (5x 1st week, 1x 3rd and 4th week). Pain levels for LBP were assessed by NRS (0-10) at baseline and after each TMS session. Additionally, pain-, anxiety-, stress and depression were evaluated by modules taken from the German Pain Questionnaire at baseline and after 4 weeks.

Results:

NRS scores for LBP showed a significant decrease after 4 weeks (Baseline: 6.15 vs. Post-treatment: 4.48; $p = 0,015$). No significant change in stress-, depression- and anxiety levels was observed. Minor side-effects were reported in some cases.

Conclusion:

RTMS can reduce pain levels in LBP patients and is a potential therapy additionally to conservative treatment strategies. Further studies are needed to investigate which factors determine therapeutic success in the inhomogeneous cohort of LBP patients.

1 Einleitung

An Schmerzen zu leiden ist der häufigste Grund, weshalb Menschen einen Arzt aufsuchen (1). Wenn Schmerz nicht nachlässt, beeinflusst er das ganze Leben. Er steht körperlicher Aktivität, Teilnahme an Freizeitaktivitäten oder einem geregelten Arbeitsleben oft im Weg und drückt außerdem die Stimmung.

Insbesondere chronischer Rückenschmerz ist ein „klassisches Volksleiden“ und immer mehr Menschen sind davon betroffen (2)(3).

2019 gaben in Österreich 1,9 Mio. Personen an, in den letzten zwölf Monaten unter chronischen Lumbalgie oder einem anderen chronischen Rückenleiden gelitten zu haben (4).

Pharmakologische Therapieverfahren verhelfen einigen PatientInnen manchmal nur zu einer leichten Linderung der Symptomatik oder gehen mit unerwünschten Nebenwirkungen einher. Zahlreiche weitere Therapiemöglichkeiten, wie zum Beispiel Physiotherapie, Heilmassagen oder lokale Infiltrationen, werden angeboten, die meisten jedoch ohne klare Evidenz.

Viele Leidende wünschen sich daher ergänzende Therapieoption, um den Schmerz zu verringern und die Lebensqualität zu verbessern.

Transkranielle Magnetstimulation ist eine nicht-invasive Möglichkeit, um Neurone zu aktivieren oder zu inhibieren. Neuro-modulatorische Effekte durch wiederholte kortikale Stimulation können einen langfristigen Effekt auf neuronale Erregbarkeit haben. In zahlreichen Studien konnte bereits ein analgetischer Effekt durch repetitive transkranielle Magnetstimulation nachgewiesen werden (5)(6)(7).

Diese Diplomarbeit beschäftigt sich mit der Fragestellung, ob durch rTMS im primären motorischen Areal und im dorsolateralen, präfrontalen Kortex ein analgetischer Effekt bei PatientInnen mit chronischen Rückenschmerzen erzielt werden kann.

1.1 Rückenschmerzen

An chronischen Rückenschmerzen zu leiden ist ein weltweit verbreitetes, sehr häufiges Gesundheitsproblem (8). Rückenschmerzen führen seit Jahren die Rangliste der Ursachen für Arbeitsunfähigkeit und medizinische Rehabilitation an. Die Mehrzahl der Episoden von Rückenschmerzen haben ein mechanisches Problem, wie Muskelverspannungen oder Radikulopathien, als Ursprung und dauern nicht länger als 12 Wochen (9). Ein Teil der PatientInnen leidet jedoch länger als 3 Monate an Rückenschmerzen, sogenannten chronischen Rückenschmerzen. Diese können mechanischen, nicht mechanischen Ursprungs oder unspezifisch sein.

1.1.1 Ursachen

Zu den mit chronischen Rückenschmerzen verbundenen mechanischen Erkrankungen gehören unter anderem chronisch degenerative Veränderungen der Wirbelsäule, wie zum Beispiel die Spinalkanalstenose. Bandscheibenvorfälle oder Traumen können ebenfalls Rückenschmerzen verursachen. Die nichtmechanisch bedingten Schmerzen umfassen Erkrankungen infektiöser, neoplastischer, psychiatrischer, urologischer (z.B.: Urolithiasis), neurologischer (z.B.: periphere Neuropathie), rheumatologischer, endokrinologischer, vaskulärer (z.B.: Aneurysmen) und gynäkologischer Genese (z.B.: Endometriose)(9)(10).

1.1.2 Epidemiologie

Chronischer Schmerz ist eines der am stärksten beeinträchtigenden Symptome überhaupt und hat weltweit die höchste Invaliditätsrate (11).

Zirka 20% aller Menschen in Europa leiden an chronischen Schmerzen (12).

80% aller Menschen entwickeln irgendwann in ihrem Leben Rückenschmerzen (13).

Die Lebenszeitprävalenz an chronischen, unteren Rückenschmerzen zu leiden, liegt bei 40%, die Punktprävalenz bei 12% und die ein-monatige Prävalenz bei 23%.

5% bis 10% aller PatientInnen mit Rückenschmerzen entwickeln eine Chronifizierung (14).

2010 litten in Deutschland 3,5 Millionen Menschen an chronischen, meist neuropathischen Schmerzsyndromen, allen voran an neuropathischen Schmerzen, welche auf Läsionen im peripheren Nervensystem (PNS) oder zentralen Nervensystem (ZNS) zurückführbar waren. Davon konnten weniger als 40% zufriedenstellend pharmakologisch behandelt werden (15).

Freburger et. al und Meucci et al. zeigten, dass sich die Prävalenz für chronische lumbale Rückenschmerzen in 8 bzw. 14 Jahren verdoppelte (2)(3).

Das könnte aufgrund von Veränderungen im Lebensstil und in der Arbeitswelt der Fall sein. Die intensive Nutzung von Computern und anderen Technologien zu Hause bildet einen neuen Risikofaktor für akute und chronische Rückenschmerzen aufgrund der damit einhergehenden Muskelschwäche (16)(17).

Ebenfalls sind chronische untere Rückenschmerzen der häufigste Grund für Behinderungen in der Bevölkerung im erwerbsfähigen Alter (18).

1.1.3 Therapiemöglichkeiten

Für die Therapie von Rückenschmerzen gibt es zahlreiche Optionen:

Dazu zählen:

- Ca. 60 verschiedene Medikamente
- Über 100 Techniken wie Chirotherapie, Massage, Osteopathie etc.
- 20 verschiedene Formen und Techniken der Bewegungstherapie
- 26 verschieden passive physikalische Therapien
- 9 edukative Therapien und psychotherapeutische Verfahren
- 20 verschieden Formen von Injektionstherapie
- wachsendes Angebot sog. minimalinvasiver Verfahren
- unterschiedlichste operativer Verfahren
- „Lifestyle“-Produkte wie Betten, Stühle, Korsetts, ergotherapeutische Hilfen
- Zahlreiche komplementäre und alternative Heilmethoden und Produkte

(19)

1.1.3.1 Therapie nach Leitlinien für chronischen, unspezifischen Rückenschmerz

Gemäß den klinischen Leitlinien (10) für chronischen, unspezifischen Rückenschmerz werden folgende Therapiemaßnahmen empfohlen:

Unter den **nicht pharmakologischen Therapieoptionen** konnte für folgende Möglichkeiten eine mittlere Evidenz festgestellt werden:

- Körperliche Aktivität beibehalten, keine Bettruhe
- Bewegungstherapie zur Kräftigung und Stabilisierung der Muskulatur
- Verhaltenstherapie

Für Rehabilitation und Funktionssport, progressive Muskelentspannung, Wärmetherapie, manuelle Therapie, Massage, Rückenschule, Ergotherapie und Akupunktur zeigt sich in Studien eine niedrige Evidenz.

Eine **pharmakologische Therapie** wirkt häufig nur symptomatisch und ist deshalb eher in der akuten Phase indiziert, zu beachten sind die erheblichen Nebenwirkungen und Folgen bei einer Langzeitanwendung.

Es werden vor allem NSAR - und COX2-Hemmer, im Off-Label-Use bei Kontraindikation von NSAR - empfohlen. Auch Metamizol und Opioide können eingesetzt werden.

Perkutane oder operative Therapien sind bei chronischen unspezifischen Rückenschmerzen ebenso wenig indiziert wie intravenös, subkutan oder intravenös applizierbare Schmerzmittel, Glukokortikoide, Lokalanästhetika und Mischinfusionen (10).

1.1.4 Redflags:

Sogenannte „redflags“ sind Warnhinweise aus dem somatischen Bereich, welche auf eine schwerwiegende Erkrankung hinweisen und somit gegen einen unspezifischen Rückenschmerz sprechen.

Dazu zählen:

- Fieber, Nachtschweiß, Nacht-/Ruheschmerz
- Müdigkeit, Mattigkeit, Abgeschlagenheit
- Unklarer Gewichtsverlust
- Tumoranamnese
- Trauma in der Anamnese
- Motorische Ausfälle
- Hypo- / Hypersensibilität

All diese klinischen Befunde erfordern teilweise rasches Handeln und müssen daher abgeklärt werden, damit ein malignes Geschehen, eine höhergradige Kompression der Nervenwurzel mit Operationsindikation, eine Entzündung oder eine Fraktur ausgeschlossen werden können (10).

1.1.5 Chronifizierung

Ein Anteil von 5-10% aller RückenschmerzpatientInnen entwickelt eine Schmerzchronifizierung (14).

Folgende **Risikofaktoren** konnten dafür gefunden werden:

- männliches Geschlecht
- höheres Alter
- berufsbedingte Faktoren wie zum Beispiel Schwerstarbeit, geringe Arbeitszufriedenheit oder schlechte Arbeitsbedingungen

- soziale und wirtschaftliche Faktoren wie geringer Ausbildungsgrad, Sprachprobleme, niedriges Einkommen oder schwierige Familienverhältnisse
- psychische Faktoren wie Depressionen oder schlechte Copingstrategien (10)

Allgemein hängt die Chronifizierung mehr von sozialen und psychologischen Faktoren als von medizinischen Merkmalen an der Wirbelsäule ab (20).

Auf physiologischer Ebene fungiert Schmerz als Warnhinweis für eine potentielle Schädigung. Sind jedoch zentrale Verarbeitungszentren beschädigt, ist Schmerz auch ohne Auslöser spürbar.

Beim sogenannten wind-up Phänomen nimmt mittels synaptischer Plastizität die Stärke der glutaminergen Synapsen zwischen Schmerzrezeptor und Neuron im Hinterhorn zu. Es kommt zu einer zentralen Sensibilisierung mit Hyperalgesie und Allodynie. So wird auch die Entstehung eines „Schmerzgedächtnisses“ erklärt (21).

Ab 12 Wochen andauernden Rückenschmerzen, spricht man von chronischen Rückenschmerzen. Zur Chronifizierung tragen vor allem sogenannte yellow flags bei.

1.1.6 Yellow flags

Yellow flags sind psychosoziale Risikofaktoren, welche eine Chronifizierung stark begünstigen.

Hierzu zählen vor allem:

- Anhaltender Distress, beruflich wie privat
- Unzufriedenheit im beruflichen Alltag
- Milde Depression
- Katastrophisieren
- Hilfs- bzw. Hoffnungslosigkeit
- Angst-Vermeidungs-Verhalten
- Vermeidung körperlicher und sozialer Aktivitäten
- Non-verbales Ausdrucksverhalten

(10)

1.1.7 Veränderungen im Gehirn bei chronische Schmerzen

Apkarian et al. und Schmidt-Wilcke et al. (22)(23) zeigten, dass PatientInnen mit chronischen Schmerzen anatomische Veränderungen innerhalb von Regionen aufweisen können, die an der kognitiven und emotionalen Modulation von Schmerz beteiligt sind, wie zum Beispiel dem dorsolateralen und dem medialen präfrontalen Cortex, der Insula und dem anterioren cingulären Cortex. In Gehirnen von chronischen RückenschmerzpatientInnen konnte mittels struktureller MRT-Gehirnscandaten und voxelbasierter Morphometrie eine Volumenabnahme der neocortikalen grauen Substanz nachgewiesen werden. Die Dichte der grauen Substanz war vor allem im dorsolateralen präfrontalen Cortex und im rechten Thalamus verringert (22).

Apkarian et al. (22) zeigte, dass Patientin mit chronischen Lumbalgien ca. 5-11% weniger neokortikales Volumen der grauen Substanz als Personen in einer Kontrollgruppe haben. Das entspricht etwa der Abnahme, wie sie bei 10-20 Jahren normaler Alterung stattfinden würde. Das Ausmaß der Abnahme der grauen Substanz hängt mit der Schmerzdauer zusammen, je länger die Schmerzen, desto größer der Verlust (22).

Darüber hinaus zeigt sich in weiteren Gehirnbereichen wie dem linken Thalamus oder den Basalganglien einen Anstieg des Volumens der grauen Substanz, und eine signifikante Abnahme der grauen Substanz im Hirnstamm und im somatosensorischen Kortex (23). Aufgrund dieser Daten wird die Hypothese unterstützt, dass anhaltende Schmerzen mit einer kortikalen und subkortikalen Reorganisation auf struktureller Ebene verbunden sind, welche eine wichtige Rolle bei der Chronifizierung von Schmerzen spielt (23).

Seminowicz et al. (24) führte MRT-Scans vor- und 6 Monaten nach einer Intervention (Wirbelsäulenchirurgie oder Facettengelenksinfiltration) durch und verglich diese mit einer Kontrollgruppe. Es zeigte sich, dass SchmerzpatientInnen vor der Behandlung eine geringere Dichte des linken DLPFC hatten. 6 Monate nach der jeweiligen Intervention konnte eine Erhöhung der Dichte des linken DLPFC, des primären motorischen Cortex und der rechten vorderen Insula nachgewiesen werden. Die erhöhte Dichte des DLPFC korrelierte mit der Verringerung von Schmerzen und körperlichen Behinderung, die des primären motorischen Cortex mit der Verringerung der körperlichen Behinderung und die

der rechten vorderen Insula mit einer Schmerzverringerng. Strukturelle Veränderungen, welche durch chronischen Schmerz verursacht werden, scheinen reversibel zu sein. Diese Studie konnte nachweisen, dass mit der Behandlung des chronischen Rückenschmerzes, die normale Gehirnanatomie wiederhergestellt werden kann (24).

Auch andere Studien belegen, dass eine Volumenabnahme der grauen Substanz rückgängig gemacht werden kann, wenn die zu Grunde liegende Ursache, zum Beispiel eine schmerzhaft e Erkrankung wie Hüftarthrose, Kopfschmerzen oder Rückenschmerzen, beseitigt wird. In diesen Studien zeigt sich eine Reduktion der grauen Substanz von Schmerzpatienten in Hirnregionen, die an der Schmerzmodulation beteiligt sind, einschließlich dem dorsolateralen präfrontalen Cortex und dem anterioren cingulären Cortex. Nach erfolgreicher Schmerzbehandlung konnten diese Veränderungen rückgängig gemacht werden kann, so dass sich die betroffenen Hirnregionen in ihrer Anatomie normalisierten (24)(25)(26)(27).

Diese Erkenntnisse lassen die Schlussfolgerung zu, dass die Abnahme der Dichte der grauen Substanz bei chronischen SchmerzpatientInnen nicht auf den irreversiblen Verlust neuronaler Strukturen zurückzuführen ist , sondern eher durch andere Veränderungen des neuronalen Gewebes (28).

Außerdem zeigt sich in sensorischen und motorischen Kortexbereichen, welche eine wichtige Rolle bei der Wahrnehmung und Chronifizierung von Schmerzen spielen, eine erhöhte neuronale Aktivität und Konnektivität mit anderen Bereichen des Gehirns. Es kann angenommen werden, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen kortiko-striataler Konnektivität und Schmerzpersistenz besteht (24)(23)(22)(29).

Weitere Studien belegen, dass chronische SchmerzpatientInnen Veränderungen in der Neurochemie aufweisen, welche an einer psychologisch modulierten Analgesie beteiligt sind (30)(31)(32)(33)(34).

Ergebnisse von Untersuchungen mit In-vivo-Protonenresonanzspektrometrie zeigen einen Anstieg des Glutamats und / oder eine Abnahme des neuronalen Markers N-Acetylaspartat (NMDA) in den frontalen Kortizes von PatientInnen mit chronischen Rückenschmerzen (30)(32)(34) und bei PatientInnen mit Fibromyalgie (31)(33).

Diese Befunde lassen den Verdacht zu, dass die Verminderung der grauen Substanz bei Patienten mit chronischen Schmerzen mit einer möglichen Exzitotoxizität in Zusammenhang stehen könnte. Eine Studie mit transkranieller Magnetstimulation bei PatientInnen mit Fibromyalgie ergab eine geringere intrakortikale Kommunikation und Inhibierung im Vergleich zu Kontrollpersonen (35). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass es Defizite bei der intrakortikalen Modulation gibt, die sowohl GABAerge als auch glutamergen Mechanismen betreffen. Wood et al. zeigte außerdem Veränderungen im dopaminergen System (36).

Bushnell et al. zeigte, dass bei PatientInnen mit chronischen Schmerzen eine verringerte Rezeptorverfügbarkeit oder eine erhöhte endogene Freisetzung von Neurotransmittern nachweisbar ist. In beiden Fällen scheinen die für die Placebo-Analgesie wichtigen Neurochemikalien nicht so zu wirken wie bei gesunden Menschen (28).

1.2 Schmerzphysiologie und Anatomie

Nocizeption kommt vom lateinischen nocere und bedeutet schädigen. Schmerzen sind physiologisch und sollen uns vor Schädigungen warnen. Schmerz ist also ein natürliches Warnsignal und eine eigene Sinnesmodalität.

Durch Gewebläsionen oder hohe Intensitäten von Druck- oder Temperaturreizen werden Nozizeptoren durch Aktivierung von Kationenkanälen aktiv. Man kann verschiedene Arten von Nozizeptoren unterscheiden:

1.2.1 Schmerzfasern

1.2.1.1 A-delta Schmerzfasern

Sie besitzen eine schwache Myelinisierung und sind verantwortlich für den ersten hellen, scharfen Schmerz. Ihre Leitungsgeschwindigkeit beträgt 5-30m/s (21).

A-delta Fasern sind monospezifisch disponiert, hochschwellig mechanosensibel und thermosensibel (21)(37).

1.2.1.2 C-Schmerzfaser

C-Nervenendigungen sind nicht myelinisiert und daher haben sie auch eine langsamere Leitungsgeschwindigkeit, nämlich zirka 2 m/s, als A-delta Fasern. Sie erzeugen den dumpfen, brennenden Schmerz, welcher mit kurzer Verzögerung nach dem hellen, scharfen, ersten Schmerz eintritt.

C-Nozizeptoren reagieren auf mehrere Reizformen, nämlich chemische, mechanische, Hitze und Kälte und sind daher polyspezifisch disponiert. Auch für Pruritus sind sie verantwortlich (21)(37).

1.2.1 Parakrine Funktion nozizeptiver Fasern

Vor allem C-Fasern enthalten Vesikel, in denen Substanz P und Calcitonin generelated Peptid (CGRP) gespeichert sind. Substanz P führt zu einer ödematösen Schwellung aufgrund von erhöhter Permeabilität der Gefäßwände und CGRP führt aufgrund einer Hyperämie wegen einer Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur zu einer Überwärmung und Rötung. Es kommt auch zu einer Histaminfreisetzung aus Mastzellen, da Substanz P und CGRP diese triggern.

Daraufhin werden schmerzauslösende Mediatoren wie Prostaglandin E₂, Leukotriene, Bradykinin, Histamin, Zytokine und Neutrophine frei. Diese wiederum sensibilisieren die Nozizeptoren, sodass auch unterschwellige Reize Schmerzen auslösen können. Hierbei spricht man dann von Allodynie (21)(37).

1.2.2 Schmerzleitung im Zentralnervensystem

Das **erste Neuron** ist ein pseudounipolares Neuron dessen Perikaryon in den Spinalganglien liegt. Am proximalen Ende, welches in der Haut lokalisiert ist, befindet sich der Schmerzrezeptor. Es leitet den Schmerz vom Nozizeptor in der Haut bis zum Hinterhorn im Rückenmark, wo es aufs **zweite Neuron** verschaltet wird. Danach kreuzt die Bahn auf die Gegenseite und verläuft im kontralateralen anterolateralen Strang als Tractus spinothalamicus nach cranial Richtung Thalamus. Die Schmerzbahn verläuft gemeinsam

mit den Bahnen der Temperatur-, grobe Druck- und Tastempfindung als anterolaterales System.

Der Tractus spinothalamicus verläuft auf Höhe der Medulla oblongata, lateral des Lemniscusmedialis. Die Fasern des Tractus enden als zweites Neuron der sensiblen Bahn im Thalamus im Diencephalon. Dort startet das **dritte Neuron** und leitet die Impulse durch die Capsula interna nach oben zum somatosensiblen Cortex im Gyrus postcentralis. Dort enden die Fasern somatotopisch geordnet im Homunculus. Weitere Fasern enden unter anderem im Gyrus cinguli, in der Insula, im motorischen Cortex und im dorsolateralen, präfrontalen Cortex.

Durch absteigende Bahnen wie zum Beispiel aus dem Cortex, den Raphekernen oder dem zentralen Höhlengrau, wird die Schmerzweiterleitung gehemmt. Dafür werden unter anderem als Neurotransmitter Noradrenalin, Serotonin und Endorphine verwendet (21)(37).

1.2.3 Rückenmark

1.2.3.1 Hinterhorn

Das Hinterhorn des Rückenmarks wird in Lamina I – VII eingeteilt. Dort enden Fasern der sensiblen Neurone. Die dorsal gelegenen Laminae I und II bilden die Substantia gelatinosa und sind, so wie die Lamina VII, für die Schmerzweiterleitung verantwortlich. Hier enden nozizeptive Afferenzen. Sie werden, gemeinsam mit Fasern der Temperaturwahrnehmung, auf das 2. Neuron umgeschaltet und über den Tractus spinothalamicus an den Thalamus weitergeleitet.

Die Schmerzweiterleitung im Rückenmark wird durch endorphinerge Zwischenneurone, sogenannte Interneurone, gehemmt. Als Neurotransmitter fungieren dafür Serotonin und Noradrenalin aus den Raphekernen und dem Locus coeruleus (37).

1.2.3.2 Tractus spinothalamicus

Lamina I und II des Hinterhorns im Rückenmark bilden den Tractus spinothalamicus.

Der Tractus spinothalamicus erhält seine afferenten Fasern aus dem Spinalganglion und zieht bis zum Nucleus ventralis posterior des Thalamus im Diencephalon.

Er bildet gemeinsam mit dem Tractus spinoreticularis das sensible anterolaterale System und verfügt über die Qualitäten Druck-, Tast-, Temperatur-, und Schmerzempfindung. Nur die Fasern der Temperatur- und Schmerzempfindung kreuzen dann auf die Gegenseite.

Druck- und Tastempfindungsfasern kreuzen erst in der Commissura alba auf die Gegenseite. Wird der Tractus spinothalamicus geschädigt, kommt es zu einer Empfindungslosigkeit für Schmerz und Temperatur in der kontralateralen Körperhälfte unterhalb der Schädigungsebene (37).

1.2.3.3 Tractus spinoreticularis

Der Tractus spinoreticularis enthält Fasern aus den Laminae V-VII des ventralen Hinterhorns. Er verläuft ebenfalls in der ventrolateralen weißen Substanz nach kranial und endet, wie der Name schon sagt, in der Formatio reticularis.

Von der *Formatio reticularis* werden Schmerzimpulse zum Thalamus geleitet und von dort wieder zum Cortex. Sie enden vorwiegend in der Insula und im Gyrus cinguli und sind für anhaltenden, dumpfen, tiefen Schmerz und das für Schmerz typische Unwohlsein verantwortlich (37).

1.2.4 *Formatio reticularis*

Die *Formatio reticularis* ist eine netzartige Formation grauer Substanz und erstreckt sich vom Mittelhirn (Mesencephalon), durch die gesamte Medulla oblongata bis hinunter ins Rückenmark. Sie enthält auch einige Kerne wie zum Beispiel im Hirnstamm-Tegmentum-Anteil die Raphekerne und den Locus coeruleus. Beide haben eine hemmende Funktion auf die Schmerzleitung. Mittels Serotonin von den Raphekernen und Noradrenalin vom Locus coeruleus werden GABAerge Interneurone im Rückenmark aktiviert, welche dann mittels körpereigenen Opioiden, vor allem Enkephalinen, eine analgetische Wirkung erzielen und somit die Schmerzleitung hemmen. Einige Antidepressiva, welche die Serotonin- und/oder die Noradrenalin-Wiederaufnahme hemmen, wirken dadurch auch erfolgreich analgetisch (37).

1.2.5 Thalamus

Der Thalamus ist ein Kerngebiet und befindet sich im Zwischenhirn. Er hat eine intensive wechselseitige Faserbeziehung zur Großhirnrinde, denn alle sensiblen und sensorischen Bahnen projizieren in den Thalamus. Der Thalamus wird deshalb auch oft „Tor zum Bewusstsein“ genannt. Sein Nucleus ventralis posterior projiziert zur somatosensiblen Rinde und auch in andere Hirnregionen wie der Amygdala, dem motorischen Cortex, der vorderen Inselregion, dem periaqueduktalen Grau und dem Gyrus cinguli. Auch bei der Zerstörung des Gyrus postcentralis ist also noch eine dumpfe Schmerzwahrnehmung vorhanden (37).

1.2.6 Cortex

Ein Großteil der Schmerzfasern endet im somatosensorischen Cortex.

Der somatosensorische Cortex befindet sich am Gyrus postcentralis am Parietallappen, dorsal des Sulcus centralis. Er erstreckt sich über die Mantelkante nach unten bis zum

Sulcuslateralis. Diese Fasern sind somatotopisch geordnet als Homunculus. Wie beim motorischen Cortex sind auch hier manche Körperteile, entsprechend der Rezeptordichte, überproportional repräsentiert. Die Brodman Areale 1, 2 und 3 befinden sich dort. In Area 3b ist vor allem Schmerz lokalisiert. Seine Afferenzen bekommt der somatosensorische Cortex vom Thalamus.

Weitere cortikale Schmerzzentren sind im motorischen Cortex, in der vorderen Inselregion, im dorsolateralen, präfrontalen Cortex und im Gyrus cinguli.

Der präfrontale Cortex ist ein heterogenes System mit vielen kognitiven, affektiven und sensorischen Netzwerken.

Er ist der neokortikale Anteil des Frontallappens, welcher rostral des prämotorischen Cortex liegt und bis nach vorne zum Frontalpol reicht. Der hintere und seitliche Anteil davon wird als dorsolateraler, präfrontaler Cortex bezeichnet (37).

1.2.7 Deszendierende, hemmende Schmerzbahnen

Im Nervensystem gibt es auch hemmende Einrichtungen, sogenannte deszendierende Schmerzbahnen. Vom periaqueduktalen Grau im Mittelhirn gibt es eine negative Rückkopplung in die Raphekerne in der *Formatio reticularis*.

Mittels Serotonin von den Raphekernen und Noradrenalin vom *Locus coeruleus* in der *Formatio reticularis* werden hemmende Interneurone im Rückenmark aktiviert. Diese GABAergen Interneurone setzen körpereigene Opioide, vorwiegend Enkephaline, frei, welche die Schmerzübertragung nozizeptiver Primärafferenzen und Lamina I-Neurone hemmen.

Efferente Fasern, welche als Teil der Pyramidenbahn abwärts ziehen und im *Nucleus ventralis posterior* des Thalamus enden, regulieren den ebenfalls sensiblen Input (21)(37).

1.3 TMS

Transkranielle Magnetstimulation (kurz: TMS) ist eine sichere, nicht-invasive Technik, mit welcher, das Gehirn mittels Magnetimpulsen stimuliert werden kann (38). Dazu wird eine Spule an den PatientInnenkopf aufgesetzt, welche ein Magnetfeld erzeugt. Dieses extern angelegte, sich schnell ändernde Magnetfeld verursacht die Induktion schwacher elektrischer Ströme.

rTMS kann zur Axon Depolarisation und zur Aktivierung von verschiedenen prä- und postsynaptischen Strukturen führen (39). Es wird vermutet, dass rTMS, aufgrund neuronaler Plastizität, zu längerfristigen, funktionellen und strukturellen Veränderungen im Gehirn führen kann (40). Heute ist TMS eine Schlüsselmethode zur Untersuchung der Gehirnfunktion beim Menschen.

Außerdem kann TMS als eine potenzielle Therapie für neurologische und psychiatrische Erkrankungen eingesetzt werden. So wird TMS bereits in verschiedenen medizinischen Zentren therapeutisch als add-on Therapie bei unterschiedlichen psychiatrischen und neurologischen Krankheitsbildern verwendet . Vor allem in der Behandlung von Depressionen wird rTMS therapeutisch erfolgreich angewendet (41).

1.3.1 Grundlagen der Neurophysiologie

Neurone sind spezialisierte, erregbare Zellen, welche sich mit Informationsweiterleitung und Verarbeitung beschäftigen. Die circa 100 Milliarden Neurone in unserem Körper haben pro Zelle durchschnittlich 1000 Synapsen, also Kontaktstellen zu anderen Neuronen (21). Eine Nervenzelle erhält durch diese starke Vernetzung zahlreiche Informationen von anderen Neuronen (21).

Die Grundlage der Informationsübertragung wird vom Aktionspotential gebildet. Erregbar bedeutet, dass sie auf Abweichungen ihres Ruhemembranpotentials mit der Ausbildung eines Aktionspotentials reagieren können. Unter einem Aktionspotential versteht man eine, durch überschwellige Depolarisation ausgelöste, vorübergehende Abweichung des Membranpotentials vom Ruhepotential. Für ein Aktionspotential gilt das Alles-oder-Nichts-Prinzip. Wird die Reizschwelle überschritten, werden alle verfügbaren Na^+ -Kanäle geöffnet. Es entsteht ein immer gleich starkes Aktionspotential. Ist der Reiz zu gering, wird kein Aktionspotential ausgelöst (21).

1.3.2 Funktionsweise von TMS

Neurophysiologische Effekte der TMS sind Gegenstand gegenwärtiger Forschung und derzeit hauptsächlich Hypothesen-basiert. Es gibt jedoch zahlreiche Studien, welche bereits einige Mechanismen aufzeigen konnten:

Wird ein einzelner Impuls über dem primären motorischen Kortex (M1) abgegeben, erzeugt er mehrere absteigende Salven, welche als D (direkte) und I (indirekte) Wellen bezeichnet werden und durch invasive Aufzeichnungen am Rückenmark gemessen werden können. TMS um die Schwellenintensität ruft bevorzugt I-Wellen hervor (42). Es wird argumentiert, dass D-Wellen und frühe und spätere I-Wellen durch zumindest teilweise unabhängige Mechanismen erzeugt werden (43).

Es wird angenommen, dass D-Wellen von der direkten Stimulation von kortikospinalen Axonen in der subkortikalen weißen Substanz- oder Axon-Anfangssegment herrühren (44). Man darf davon ausgehen, dass frühe und spätere I-Wellen aus der Stimulation weniger (frühe I-Wellen) und mehr (späte I-Wellen) komplexer neuronaler Kortexkreise und deren absteigenden Verbindungen zu spinalen Motoneuronen resultieren (43). Die Untersuchung von D- und I-Wellen lieferte nützliche Einblicke in die physiologischen Mechanismen von TMS (45).

Eine wesentliche Einschränkung besteht jedoch darin, dass diese Experimente invasiv sind und Patienten mit Implantaten am Rückenmark erfordern.

Da das klinische Potenzial von rTMS zur Behandlung der Parkinson-Krankheit als sehr hoch eingeschätzt wird, haben mehrere experimentelle Studien die Auswirkungen der Magnetstimulation auf die Dopaminproduktion untersucht. Eine funktionelle bildgebende Untersuchung von Patienten mit Morbus Parkinson hat ergeben, dass rTMS im dorsolateralen präfrontalen Cortex die Konzentration von endogenem Dopamin im ipsilateralen Striatum erhöhte (46).

Eine weitere Studie konnte zeigen, dass hochfrequente (10 Hz) rTMS des linken dorsolateralen präfrontalen die ipsilaterale Dopaminfreisetzung in den Brodmann-Arealen 25/12 und 32 sowie im Brodmann-Areal 11, welches sich im medialen

orbitofrontalen Kortex befindet, erhöht. Nach Stimulation des rechten DLPFC wurden jedoch keine signifikanten Änderungen beobachtet (47).

Repetitives TMS beeinflusst auch die Expressionsniveaus verschiedener Rezeptoren und anderer Neuromediatoren. Nach rTMS-Exposition ist die Anzahl der β -Adrenorezeptoren im frontalen und cingulären Kortex verringert, die Anzahl der NMDA-Rezeptoren im ventromedialen Thalamus, Amygdala und parietalen Kortex jedoch erhöht (48).

Ratten, die 5 Tage lang mit elektromagnetischer Strahlung (60 Hz Frequenz, 20 G Amplitude) behandelt wurden, weisen in der Großhirnrinde und im Hippocampus einen hohen Gehalt an Stickoxid (NO) und cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) auf. Die Anzahl und Morphologie der Neuronen blieb jedoch unverändert. Basierend auf solchen Ergebnissen wurde vorgeschlagen, dass eine verstärkte Expression der Gene, die für die Synthese der neuronalen NO-Synthase verantwortlich sind, den Effekten von TMS zugrunde liegen könnte (49).

Nach heutiger Theorie werden die Auswirkungen von rTMS in erster Linie durch die verwendeten spezifischen Kombinationen von Stimulationsfrequenz und -intensität bestimmt. In Reaktion auf rTMS wird die neuronale Erregbarkeit aufgrund einer Verschiebung des Ionengleichgewichts um die Population stimulierter Neuronen verändert (50).

Diese Verschiebung manifestiert sich als veränderte synaptische Plastizität. Eine Hypothese besagt, dass die langanhaltenden therapeutischen Wirkungen von rTMS und die Wirkungen der Magnetstimulation auf die oben beschriebenen Prozesse mit zwei Phänomenen zusammenhängen: Langzeitpotenzierung und Langzeitdepression. Diese Prozesse wurden erstmals in Hippocampi von Nagetieren beschrieben (51).

Die therapeutischen Wirkungen von rTMS können durch ihre Gesamteinwirkung auf eine Reihe von unterschiedlichen Prozessen im Gehirn bestimmt werden, einschließlich Langzeitpotenzierung, Langzeitdepression, Veränderungen des zerebralen Blutflusses, der Aktivität bestimmter Enzyme, Wechselwirkungen zwischen kortikalen und subkortikalen Strukturen und der Genexpression. Die Lokalisation, die Intensität und Häufigkeit der Stimulation sowie die protein- und physikalisch-chemischen Bedingungen des stimulierten

Bereichs sind ebenfalls von besonderer Bedeutung, wenn die Wirkung der rTMS-Behandlung bestimmt werden soll (52).

1.3.3 Intensitätsbestimmung

Stimulation des motorischen Kortex am Gyrus präcentralis, führt zu einer Erregung der Muskelzelle und damit zur Kontraktion des Zielmuskels. Mittels Elektromyographie kann die Aktivierung des Zielmuskels als ein motorisch evoziertes Potential (MEP) dargestellt werden (53).

Dieses kann, unter Verwendung von Oberflächenelektroden, welche häufig über dem Muskelbauch des M. abductor pollicis abgeleitet werden, aufgezeichnet werden. In der Praxis wird die Motorschwelle durch die minimale TMS-Intensität definiert, welche erforderlich ist, um in etwa 50% von 5 bis 10 aufeinanderfolgenden Versuchen einen MEP von mindestens 50 μ V hervorzurufen. Dieser Parameter dient zur Abschätzung der Erregbarkeit von kortikospinalen Bahnen (54).

Je nach gewünschtem Ziel werden dann entweder überschwellige ($>100\%$ der motorischen Erregungsschwelle) oder unterschwellige ($<100\%$ der motorischen Erregungsschwelle) Stimuli abgegeben. Generell gelten unterschwellige Stimuli als sicherer, bezüglich unerwünschter Nebenwirkungen (55).

1.3.4 Anwendung

Im Allgemeinen wird Einzelpuls-TMS (einschließlich paired-puls TMS) verwendet, um die Gehirnfunktion zu untersuchen (56)(57)(58)(59). Darüber hinaus wird rTMS zur Neuromodulation verwendet wird, um Änderungen neuronaler Aktivität, und somit einen therapeutischen Effekt, zu induzieren, welcher über die Stimulationsperiode hinaus anhalten kann (5)(6)(41).

Je nach rTMS-Protokoll variieren die Langzeiteffekte. Ein durch rTMS induzierter Stimulationserfolg hängt vom Stimulationsort, der Stimulationsfrequenz und der Dauer der Stimulationseinheit ab. Eine niederfrequente Stimulation (<1 Hz) hat hemmende Wirkungen, während Hochfrequenzstimulation (> 5 Hz) zu erregenden Wirkungen im Gehirn führt (53). TMS aktiviert oder hemmt bevorzugt horizontal ausgerichtete Neurone

einer Ebene, welche sowohl zur Spule, als auch zur Gehirnoberfläche parallel sind (60).
Abbildung 1 zeigt den Magnetstimulator Mag Pro X100 mit einer Rundspule.



Abbildung 1 Magnetstimulator Mag Pro X100 inkl. Zubehör

1.3.4.1 Untersuchung von Gehirnfunktionen

Oft wird der aktivierende Effekt von TMS genutzt, zum Beispiel beim Motormapping: Hier kann durch Stimulation einzelner Areale eine Karte von motorischen Gehirnfunktionen erstellt werden. Karten zur kortikospinalen Erregbarkeit der transkraniellen Magnetstimulation sind ein wertvolles Instrument zur Untersuchung der Plastizität im kortikospinalen Trakt (56).

Ein Beispiel: Schlaganfall ist mit einer Reorganisation innerhalb der motorischen Bereiche beider Hemisphären verbunden. Die Abbildung der motorischen Darstellung der kortikalen Hand mithilfe der transkraniellen Magnetstimulation kann helfen, die Beziehung zwischen der Reorganisation im motorischen Cortex und der motorischen Erholung der betroffenen Hand nach einem Schlaganfall zu verstehen (59).

Picht et al. zeigten, dass die Aufnahme von präoperativen TMS-Kartierungsdaten die chirurgischen Ergebnisse verbessert, indem das Ausmaß der Resektion erhöht wird, ohne die Patientensicherheit oder die langfristigen funktionellen Ergebnisse zu gefährden (58).

Auch inhibitorische Effekte können durch TMS der Hirnrinde hervorgerufen werden. Die hemmende Wirkung kann zur Untersuchung von Gehirnfunktionen wie dem visuellen, sensorischen Cortex und des frontalen Augenfeldes verwendet werden, aus denen keine offensichtliche Reaktion wie beim motorisch hervorgerufene Potential hervorgehen kann (61).

TMS kann außerdem wichtige Informationen über die kortikale Funktion einer Reihe von neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer, frontotemporaler Demenz, Parkinson und verwandten extrapyramidalen Erkrankungen liefern. Abnormalitäten der TMS-Outcome-Messwerte, welche eine kortikale Übererregbarkeit ankündigen, wurden konsistent als frühe und intrinsische Merkmale der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) identifiziert. Kortikale Übererregbarkeit scheint die pathogene Basis von ALS zu bilden, welche durch transsynaptische Glutamat-vermittelte exzitotoxische Mechanismen vermittelt wird. Als Konsequenz dieser Forschungsergebnisse wurde TMS als potenzieller diagnostischer Biomarker entwickelt, der in der Lage ist, in früheren Stadien des Krankheitsprozesses die Pathologie der oberen motorischen Neuronen zu identifizieren und damit die ALS-Diagnose zu unterstützen. Von weiterer Bedeutung ist, dass bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen, die von den Ergebnissen bei ALS abweichen, deutliche TMS-Anomalien berichtet wurden (62).

Da die Impedanz der grauen Substanz größer ist als die der weißen Substanz, sind die elektrischen Ströme in subkortikalen Strukturen schwächer als in oberflächlichen Schichten, so dass subkortikale Strukturen wie die Basalganglien und der Thalamus durch TMS nicht aktiviert werden können (53).

1.3.5 Nebenwirkungen

TMS wird als sehr sicher und nebenwirkungsarm beschrieben (38)(55).

Leichte, vorübergehende Nebenwirkungen wie lokaler Schmerz und Kopfschmerzen treten jedoch häufig auf. Vor allem bei Stimulation mit hoher Intensität in frontalen Arealen kann es zu unangenehmen Kontraktionen der Gesichtsmuskulatur kommen, da die, unter der Haut liegende mimische Muskulatur mit erregt wird.

Die Induktion von epileptischen Anfällen ist eine weitere mögliche Nebenwirkung von TMS. Es wurde bisher von mehreren Fällen von durch rTMS ausgelösten epileptischen Anfällen berichtet, die meisten jedoch in den frühen Tagen vor der Erstellung von Sicherheitsrichtlinien. In den Jahren 1998 und 2009 wurden Sicherheitsrichtlinien für die Anwendung von TMS publiziert (38)(55). In Anbetracht der großen Anzahl von ProbandInnen und PatientInnen, die seit 1998 an rTMS-Studien teilgenommen haben, und der geringen Anzahl von Anfällen kann man davon ausgehen, dass das Risiko, durch rTMS Anfälle zu induzieren, sehr gering ist, sofern die Richtlinien eingehalten werden (55).

1.3.6 rTMS und Schmerz

Bei gesunden Probanden kann hochfrequente unilaterale rTMS im Handareal des primären Motorkortex (M1) eine bilaterale Erhöhung der Schmerzschwelle induzieren (63).

Dieses Phänomen wird auf die erhöhte Ausschüttung von endogenen Opioiden zurückgeführt. Diese Hypothese wird unterstützt dadurch, dass die Schmerzreduktion nach der Blockade der Opioid- μ -Rezeptoren durch Naloxon signifikant reduziert ist (64). De Andrade et al. verglich die analgetischen Wirkungen der Stimulation des motorischen Kortex oder des dorsolateralen präfrontalen Kortex vor und nach der Behandlung mit Naloxon oder Placebo in einem randomisierten, doppelblinden Crossover-Design bei gesunden Probanden. Eine Naloxoninjektion verringerte die analgetischen Wirkungen der M1-Stimulation signifikant, veränderte jedoch nicht die Wirkungen des rTMS des DLPFC oder des Sham-rTMS. Somit wurde gezeigt, dass endogene Opiode an den analgetischen

Wirkungen der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation des motorischen Kortex beteiligt sind (64).

Es wurden ebenfalls nach der Stimulation des dorsolateralen präfrontalen Kortex analgetische Wirkungen berichtet(5)(6)(64)(65)(66)(67), welche jedoch zumindest zum Teil auf anderen Mechanismen beruhen, da sie sich mit der Gabe von Naloxon nicht verändern ließen (64).

Wiederholt wurde also bereits mit rTMS schmerzreduzierend stimuliert. Deutliche Unterschiede bestehen jedoch zwischen den publizierten Studien bezüglich der Behandlungsprotokolle, Art der behandelten Schmerzen und Ausmaß und Dauer der Schmerzreduktion.

1.3.6.1 M1 Stimulation

Ambriz-Tututi et al. (2016) (7) konnten einen längerfristigen Schmerzurückgang bei PatientInnen mit chronischen unspezifischen Rückenschmerzen durch rTMS zeigen. Über einen Behandlungszeitraum von neun Monaten wurde das primäre motorische Areal (M1) bei 41 PatientInnen mit chronischen Rückenschmerzen stimuliert, während der ersten Woche täglich, anschließend in größer werdenden Behandlungsintervallen von 2-wöchentlich bis 2-monatlich. In dieser Gruppe wurde ein Schmerzurückgang von fast 80% nach 3 Wochen Behandlung beobachtet, der über die Studiendauer von 9 Monaten bestehen blieb. Zusätzlich wurde eine verbesserte Schlafqualität innerhalb dieser Behandlungsgruppe beobachtet. Die Studie von Ambriz-Tututi et al. führt bei einigen TeilnehmerInnen leichte, vorübergehende Kopfschmerzen und Müdigkeit als Nebenwirkungen der rTMS an (7).

1.3.6.2 DLPFC Stimulation

Da der dorsolaterale präfrontale Kortex (=DLPFC) auch an der Schmerzentstehung beteiligt ist, und bei anderen, mit Schmerz einhergehenden Krankheitsbildern, wie dem Burning-Mouth-Syndrom (64), Rückenmarksverletzungen (66) oder Fibromyalgie (6) bereits mit Erfolg stimuliert wurde, ist die Wirksamkeit von rTMS im linken DLPFC bei

PatientInnen mit chronischen Rückenschmerzen ebenfalls vielversprechend. Auch bei gesunden ProbandInnen linderte rTMS im linken DLPFC Schmerzen, die mittels Capsaicin induziert wurden (65); in dieser Studie hatten die ProbandInnen bereits nach der ersten Einheit rTMS im dorsolateralen, präfrontalen Kortex eine signifikante Schmerzreduktion ohne berichtete Nebenwirkungen.

2 Material und Methoden

Der Diplomarbeit liegt eine klinische Studie mit dem Titel: „Eine klinische Prüfung zum Effekt der Schmerzreduktion und Steigerung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) des primären motorischen Areals (M1) und des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) bei PatientInnen mit chronischen unteren Rückenschmerzen“, welche an der Universitätsklinik für Neurochirurgie von Februar 2019 bis März 2020 durchgeführt wurde, zugrunde.

2.1 Studienziele, Hypothesen und erwartete Resultate

Studienziel war es durch die Anwendung zweier rTMS-Protokolle, welche in der Literatur als analgetisch wirksam beschrieben werden, eine oder mehrere möglichst wirkungsvolle Methoden zur Schmerzreduktion bei chronischen unteren Rückenschmerzen zu erhalten. Die Methode der M1-Stimulation in der Studie von Ambriz-Tututi et al. (7) (2016) wurde repliziert und darüber hinaus wurde eine weitere rTMS-Behandlungsgruppe (randomisiert) aufgenommen, da sich die Stimulation des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) - bei anderen chronischen Schmerzsyndromen, wie Fibromyalgie, chronisch neuropathischen Schmerz und den Burning-Mouth-Syndrom (5)(6)(66) ebenfalls als effizient zur Schmerzreduktion herausgestellt hat.

Dazu wurden zwei real-rTMS-Gruppen -1. M1 – 2. DLPFC –, welche die zwei Behandlungsgruppen darstellen, sowie eine Sham-Gruppe– 3. Sham, welche die Kontrollgruppe darstellt, gebildet.

2.1.1 Fragestellungen

Fragestellungen der klinischen Studie und damit dieser Diplomarbeit sind:

Kommt es nach rTMS des M1-Areals oder des linken DLPFC zu einer Reduktion der Schmerzintensität bei chronischen unteren Rückenschmerzen?

Gibt es Unterschiede zwischen den zwei Behandlungsgruppen bezüglich möglicher Veränderungen der empfundenen Schmerzintensität?

Welche Nebenwirkungen können bei rTMS im M1-Areal, im DLPFC oder auch in der sham-Gruppe beobachtet werden?

Erwartet werden ein unmittelbarer, kurz- und längerfristiger Schmerzintensitätsrückgang in den real-TMS Gruppen. In der Sham-TMS Gruppe wird kein, oder nur ein sehr geringer Effekt erwartet.

Weiters werden leichte, nur vorübergehende Nebenwirkungen wie Muskelzuckungen oder Kopfschmerzen erwartet, nicht jedoch schwere Nebenwirkungen wie epileptische Anfälle oder Synkopen.

In der DLPFC-Gruppe wird aufgrund von vorherigen Studienergebnissen (5)(6)(66) ein kurzfristiger Schmerzintensitätsrückgang erwartet und in der M1-Gruppe aufgrund der vergleichbaren Studie von Ambritz-Tututi eine längerfristige Reduktion der Schmerzen (7).

2.1.2 Hypothesen

Die Nullhypothese lautet, dass sich die Behandlungsgruppe bzw. jeweils eine der Behandlungsgruppen nicht in der nach 4-wöchigen rTMS-Behandlung durchschnittlich angegebenen Schmerzintensität (bzw. der Veränderung der angegebenen Schmerzintensität im Vgl. zum Baseline-Wert) von der Kontrollgruppe (Sham-Gruppe) unterscheidet.

Die Alternativhypothese besagt, dass sich die Behandlungsgruppe bzw. jeweils eine der Behandlungsgruppen in der nach 4-wöchiger rTMS-Behandlung durchschnittlich angegebenen Schmerzintensität (bzw. der Veränderung der angegebenen Schmerzintensität im Vgl. zum Baseline-Wert) von der Kontrollgruppe (Sham-Gruppe) unterscheidet. – Dies gilt es zu überprüfen.

2.1.3 Erwartete Resultate:

- 1) Senkung des NRS¹-Scores nach Behandlung in den zwei Behandlungsgruppen.
- 2) Senkung des NRS-Scores nach Behandlung in den zwei real-rTMS-Gruppen größer als in der Sham-Gruppe (KG).
- 3) Auftreten von keinen- oder nur leichten Nebenwirkungen in Form von Kopfschmerzen, Schwindel oder Muskelkontraktionen

2.2 Studiendesign

Das Studiendesign ist prospektiv, monozentrisch und Placebo-kontrolliert (Sham-rTMS-Gruppe).

Verblindung besteht für alle teilnehmenden PatientInnen bezüglich der Art ihrer Behandlung bzw. ihrer Gruppenzugehörigkeit.

Die TeilnehmerInnen wurden randomisiert in drei Gruppen aufgeteilt:

Gruppe 1 erhielt rTMS im primären motorischen Kortex (=M1).

Gruppe 2 erhielt rTMS im dorsolateralen präfrontalen Kortex (=DLPFC).

Gruppe 3 erhielt Sham-TMS (Kontrollgruppe).

Gruppenteilung: Obwohl angenommen wird, dass die Geschlechtszugehörigkeit nur eine geringe Rolle bei der Rückenschmerzempfindung und auch beim Ansprechen auf die rTMS-Behandlung spielt, ist eine Strukturgleichheit der drei Gruppen bezüglich des Geschlechts wünschenswert.

Es wurde daher die Geschlechtszugehörigkeit beim Randomisierungsprozess berücksichtigt.

¹ Die numerische Rating Skala, abgekürzt NRS, ist ein Instrument der Selbstbeurteilung der Schmerzintensität durch den/die PatientIn, die Skala reicht von 0 („kein Schmerz“) bis 10 („maximal vorstellbarer Schmerz“).

2.3 Einschlusskriterien

- chronische unspezifische Lumbalgien
- Chronifizierung: Dauer der Erkrankung >3 Monate
- Schmerzintensität: durchschnittlicher Ruheschmerz ≥ 3 auf der NRS
- Alter 18 - 80 Jahre
- keine Medikamenteneinnahme - oder unveränderte, stabile Einnahme von Medikamenten
- insbesondere von Schmerzmedikamenten - seit zumindest vier Wochen vor rTMS-
Behandlung (siehe Ausschlusskriterien)
- Bereitschaft/Einwilligung zur Teilnahme an der Studie nach ausführlicher Information
mit Unterschrift dokumentiert

2.4 Ausschlusskriterien

- neurologische und psychische/psychiatrische Erkrankungen (insbes. Epilepsie, Schizophrenie, Aphasie)
- Metallimplantate im Kopf- und Halsbereich (außer Zahnersatz)
- elektronische Implantate (Herzschrittmacher, Kochlearimplantat)
- Neigung zu Kopfschmerzen und Ohrgeräuschen (Tinnitus)
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Alkohol- oder Drogenabusus
- Einnahme bestimmter Medikamente vier Wochen oder weniger vor Behandlungsbeginn und/oder während der Behandlung: tetracyclische Antidepressiva, antivirale oder antipsychotische Medikamente, Opioiddosis \geq äquivalent zu 100 mg Morphin p.o. pro Tag

Die Ausschlusskriterien wurden unter der Berücksichtigung von Leitlinien für TMS und TMS bei Schmerzbehandlungsforschung gewählt (38)(55)(68).

2.5 Intervention und Ablauf

Nach der Aufklärung und Einverständniserklärung erhielten alle PatientInnen eine Magnetresonanztomographie des Gehirns, um die Stimulationen neuronavigiert durchführen zu können.

Den Schmerzfragebogen haben alle Patientinnen bereits in der Schmerzambulanz oder nach der Aufklärung und Einverständniserklärung ausgefüllt.

Danach wurden sie randomisiert einer der drei Gruppen zugeteilt.

2.5.1.1 Randomisierung

Abbildung 2 zeigt die Aufteilung der 34 TeilnehmerInnen in den einzelnen Gruppen. Es wurden alle zu Beginn der rTMS-Behandlungsphase bereits in die Studie eingeschlossenen PatientInnen zunächst nach Geschlecht in die Gruppe m(männlich) und die Gruppe w(weiblich) geteilt. Jede dieser beiden Gruppen wurde nun randomisiert einer der drei Studien-Gruppen zugeteilt: Zuerst wurde eine Zufallsreihenfolge in der Gruppe weiblich gebildet (random.org), dann wurden in gegebener Zufallsreihenfolge immer 3 Plätze in einen zufälligen Rang gebracht (random.org), die drei Ränge wurden dann den drei Studiengruppen zugeordnet, anschließend die Teilnehmer mit Gruppezugehörigkeit wieder in die ursprüngliche Reihenfolge (nach Einschluss in die Studie) gebracht. Mit den männlichen Teilnehmern wurde in gleicher Weise vorgegangen. Es entsteht z.B.: 2, 3, 1, 2, 3, 2, 1, 2, 1, 3, 3, 1, 1, 1, 3, 2, 1, 3, 3, 2, 2, 1, 3, 2. – Aus PatientInnen, die erst später rekrutiert wurden, wurden nach Geschlecht geteilt Dreiergruppen gebildet, die so entstandenen Drei wurden wiederum in einen zufälligen Rang gebracht (random.org), die drei Ränge dann den drei Studiengruppen zugeordnet. Es entsteht z.B.: 2, 3, 1, oder 1, 3, 2.

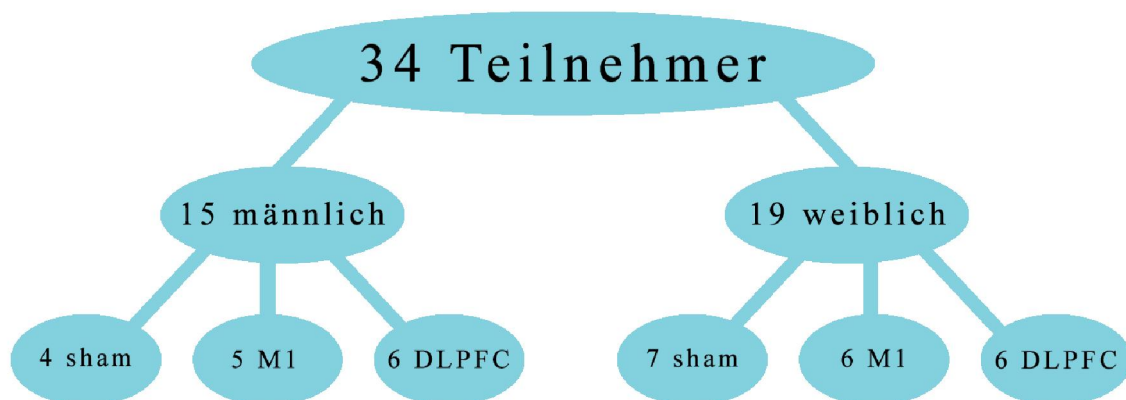


Abbildung 2 Grafik Gruppenaufteilung

2.5.2 Teilnehmerrekrutierung und Fallzahl

Die Rekrutierung fand über die Schmerzambulanz der Universitätsklinik für Anästhesie, Schmerz- & Intensivmedizin und über die Ambulanz der Universitätsklinik für Neurochirurgie statt, an welche sich potentielle TeilnehmerInnen im Rahmen ihrer chronischen Rückenschmerzen zur Beratung und/oder Behandlung wenden. Die Leitlinien für interdisziplinäre multimodale Schmerztherapie wurden während der klinischen Prüfung weiterhin verfolgt.

PatientInnen, welche oben angegebenen Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen, wurden dort über die (geplante) klinische Prüfung und die Möglichkeit zur Teilnahme informiert. Sofern Interesse bestand, erhielten sie von einem Arzt/ einer Ärztin weitere Informationen und den Kontakt zu StudienmitarbeiterInnen, so dass weitere Aufklärungs-, Besprechungs- und Behandlungstermine vereinbart werden konnten. An der Univ.-Klinik für Neurochirurgie erfolgte die ausführliche Aufklärung, Information und – sofern möglich und erwünscht - Einwilligung und Einschluss in die klinische Prüfung.

2.5.2.1 Fallzahlberechnung

Zur Fallzahlberechnung wurden NRS-Werte durchschnittlicher chronischer Rückenschmerzen vor Behandlung und nach – aus Sicht der PatientInnen – erfolgreicher Behandlung einer Studie von Mesrian et al. (69) entnommen. Die Studien-Autoren gehen von einer Normalverteilung aus die sie statistisch anhand der abschließenden Berechnungen bestätigen können.

Entsprechend wurde für die Fallzahlberechnung diese Verteilung (Normalverteilung) generiert und diskretisiert.

Getestet werden zwei Interventionsgruppen gegen eine Kontrollgruppe. Diese zwei Tests werden jeweils einzeln betrachtet. In jedem einzelnen Test hat die Kontrollgruppe am Anfang und am Ende des Tests eine Normalverteilung (Erwartungswert 5,1 mit SD-Abweichung 2,0). Jede der beiden Interventionsgruppen hat am Anfang die gleiche Verteilung wie die Kontrollgruppe; am Ende hat sie eine geschätzte Normalverteilung (Erwartungswert 2,55 mit SD-Abweichung 2,0). Als geeigneter Test wurde hierbei ein T-Test für unabhängige Stichproben herangezogen.

Gemäß Mittelwert der Kontrollgruppe = 5; Mittelwert der Interventionsgruppe = 2,55; und gemeinsame Standardabweichung = 2 ergibt sich für einen zweiseitigen Test $n=10$ (bei einseitigem Test $n=8$).

Die Berechnungen diesen Werten führen zu Fallzahlen je Gruppe zwischen 10 und 11. Es erfolgte daher eine konservative Rundung auf $n=11$.

Eine non-parametrische Alternativberechnung, bei welcher auf die Häufigkeitsverteilung fokussiert wurde, und anhand der Auswertung der Dichtefunktion (Erwartungswert 5.1; Standardabweichung 2.0) gerechnet wurde, führte zum selben Ergebnis einer Stichprobengröße von $n=11$ pro Gruppe.

Um die Möglichkeit bzw. die hohe Wahrscheinlichkeit von Drop-outs zu berücksichtigen, wird die Fallzahl je Gruppe auf $n=12$ erhöht: 12 PatientInnen je Gruppe, insgesamt 36 PatientInnen.

2.5.3 RMT-Bestimmung

Die PatientInnen wurden gebeten auf einem bequemen Behandlungsstuhl Platz zu nehmen. Bei Bedarf werden jederzeit alle Fragen der PatientInnen ausführlich beantwortet. Vor jeder rTMS-Behandlung wird die kortikale motorische Reizschwelle (resting motor threshold, RMT) ermittelt. Hierzu werden drei Oberflächenelektroden an der rechten Hand befestigt: die aktive Elektrode über dem Muskelbauch des M. abductor pollicis, die Erdungs-Elektrode am dorsalen Handgelenk, die Referenz-Elektrode über dem Art. Metacarpophalangealis pollicis und das entsprechende motorische Gehirnareal im linken präfrontalen Kortex mittels einzelner TMS-Pulse stimuliert. Der RMT ist definiert als die TMS-Stimulationsintensität, bei der im entspannten Zustand des Zielmuskels ca. 50% der TMS-Stimuli, ein motorisch evoziertes Potential (MEP) mit einer Amplitude von mindestens 0,05 mV auslösen bzw. nicht auslösen. Der RMT indiziert die generelle motorische Erregbarkeit des motorischen Systems.

2.5.4 M1- & DLPFC-Gruppe

Alle PatientInnen erhielten fünf rTMS-Einheiten an aufeinanderfolgenden Tagen in der ersten Behandlungswoche. Danach folgte jeweils eine Behandlung in Woche 3 und 4. Weitere Stimulationen folgten in Woche 6, 8, 12, 20, 28 und 36. Die Studie wurde über insgesamt 9 Monate je PatientIn fortgesetzt. In der hier vorliegenden Diplomarbeit werden jedoch nur die kurzfristigen Effekte, bis inkl. Behandlung 7 in Woche 4, berücksichtigt. Vor Beginn der Stimulationen, nach 4 Wochen und nach 9 Monaten wurden die Schmerzintensität und der Schmerzcharakter, die Lebensqualität und Depressions-, Angst-, und Stressausprägung mittels entsprechender Module des deutschen Schmerzfragebogens evaluiert.

Außerdem wurden vor und nach jeder Behandlungseinheit die jeweils aktuellen Schmerzintensitäten mittels NRS ermittelt.

Vor jeder Stimulation wurde nachgefragt, ob und wie sich der Schmerz im Vergleich zur letzten Einheit verändert hat und ob es sonst irgendwelche Auffälligkeiten gegeben hat. Auch nach möglichen Nebenwirkungen, wie Kopfschmerzen, Schwindel, Druckgefühl im Kopf, Müdigkeit wurde gefragt und diese möglichen Nebenwirkungen dokumentiert.

Zeitpunkt	Durchgeführte Maßnahme
Vor Behandlungsbeginn	Aufklärung, MRT und Fragebogen
Woche 1, Tag 1	M1 oder DLPFC Behandlung
Woche 1, Tag 2	M1 oder DLPFC Behandlung
Woche 1, Tag 3	M1 oder DLPFC Behandlung
Woche 1, Tag 4	M1 oder DLPFC Behandlung
Woche 1, Tag 5	M1 oder DLPFC Behandlung
Woche 3	M1 oder DLPFC Behandlung
Woche 4	M1 oder DLPFC Behandlung, Fragebogen

Tabelle 1 Ablauf M1 oder DLPFC Gruppe

Für die therapeutische Stimulation im M1 Areal wurden 95% des RMT verwendet. Dieses Areal wurde mit 10 biphasischen Pulse Trains zu je 10 Sekunden und einer Pause von 28 Sekunden zwischen den Trains stimuliert. Insgesamt wurden so 2000 Stimuli pro Einheit

abgegeben, die Frequenz beträgt 20Hz und die Gesamtstimulationsdauer pro Einheit beträgt ca. 6 Minuten (46).

Der linke dorsolaterale präfrontale Kortex wurde mit einer Frequenz von 5 Hz, einer Intensität von 90% des RMT und 1800 Pulsen pro Einheit stimuliert. Die 12 Trains hatten je 150 Pulse und dauerten je 30 Sekunden. Die Pausen zwischen den Trains dauerten je 10 Sekunden. Eine Einheit hatte somit eine Stimulationsdauer von ca. 8 Minuten (47).

Die Stimulationsareale DLPFC und M1 sind in Abbildung 3 dargestellt.

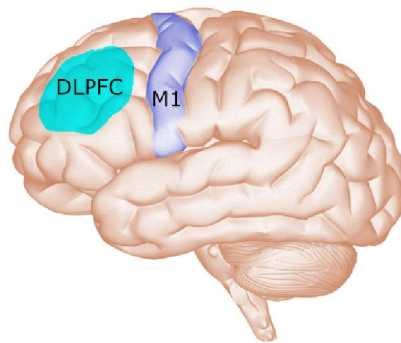


Abbildung 3 stimulierte Gehirnareale M1 & DLPFC

2.5.5 Sham-Gruppe

Die Sham-Gruppe erhielt ebenfalls in der ersten Woche fünf rTMS-Behandlungen an aufeinanderfolgenden Tagen, in Woche drei die sechste Stimulation und in Woche vier die siebte. Die Sham-PatientInnen erhielten also nur sieben Einheiten und nicht alle dreizehn. Nach Ausfüllen des Fragebogens in der vierten Woche, wurde die Gruppe jedoch bezüglich ihrer Gruppenzugehörigkeit „entblindet“ und es stand den PatientInnen frei, in die M1-Gruppe zu wechseln. Mit PatientInnen, welche sich dagegen entschieden, wurde die Studie beendet. Mit PatientInnen, welche in die M1-Gruppe wechselten, wurde der 9-Monate Behandlungs-Zyklus von neuem gestartet.

Zeitpunkt	Durchgeführte Maßnahme
Vor Behandlungsbeginn	Aufklärung und MRT (wenn möglich am gleichen Tag)
Woche 1, Tag 1	Sham-Stimulation

Woche 1, Tag 2	Sham-Stimulation
Woche 1, Tag 3	Sham-Stimulation
Woche 1, Tag 4	Sham-Stimulation
Woche 1, Tag 5	Sham-Stimulation
Woche 3	Sham-Stimulation
Woche 4, wenn möglich Montag	Sham Stimulation, „Entblindung“ und Möglichkeit zu wechseln Bei Wechsel, 1. M1 Behandlung (wenn möglich)

Tabelle 2 Ablauf Kontrollgruppe

Wenn die PatientInnen in der 4. Woche umsteigen, starten sie mit dem M1-Schema von vorne (siehe Tabelle Seite 32).

Die Sham-Stimulation fand über dem M1-Areal statt, dafür wurde die Spule um 180 Grad gedreht, sodass sich die Magnetimpulse nicht in den PatientInnenkopf, sondern in die Luft richteten. Weiters wurde die Intensität um die Hälfte reduziert, die PatientInnen konnten also noch den akustischen "Klick-Reiz" wahrnehmen.

2.5.6 Neuronavigation

Transkranielle Magnetstimulation kann anhand anatomischer Landmarken oder mittels Neuronavigation durchgeführt werden. Die der Diplomarbeit zugrundeliegenden Studie verwendete neuronavigationsgestütztes rTMS.

Für diese Methode wird ein MR-Bild der Gehirnoberfläche benötigt, auf welcher die Gyrierung des Cortex gut zu erkennen ist. Dafür wurden mittels eines MAGNETOM Prisma 3.0 Tesla Scanner (Siemens Healthcare, Deutschland) T1 gewichtete 3D MPRAGE MRT Sequenzen angefertigt. Diese Bilder können in ein spezielles Computerprogramm eingespielt werden, in welchem man Stimulationsziele planen kann. Dafür wurde die Software TMS Navigator (Localite GmbH, Deutschland) verwendet - zu sehen in Abbildung 5 -, welche mit einer Polaris Spectra (NDI, Canada) Infrarot tracking Kamera - Abbildung 4 - verbunden war.

Die zu stimulierenden Ziele können nun auf die gewünschte Position gesetzt werden, beispielsweise auf den dorsolateralen präfrontalen Cortex oder den Sulcus präcentralis um das primäre motorische Areal zu stimulieren.

Mittels Sensoren am Kopf der PatientInnen und an der Stimulationsspule des Geräts, kann eine Kamera die genaue Position bestimmen, somit kann die Behandlerin/der Behandler am Computerbildschirm seine aktuelle Position ablesen und zum gewünschten Ziel navigieren und dieses stimulieren.



Abbildung 5 Neuronavigationssoftware Localite TMS Navigator



Abbildung 4 Kamera

2.5.7 Evaluation und Dokumentation

Zu Beginn jeder Einheit, wurde der Patient/die Patientin nach der aktuellen Schmerzintensität gefragt. Diese wurden von den Patientinnen auf einer numerischen Skala von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (schlimmster, vorstellbarer Schmerz) eingeordnet.

Außerdem wurde nach dem Schmerzverhalten seit der letzten Stimulation gefragt: ob es weiterhin Schmerzspitzen gab, ob eine Reduktion oder Zunahme zu verspüren war und ob

es irgendwelche andere Veränderungen gab. Auch die Schlafqualität, sowie mögliche Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel oder ein Druckgefühl im Kopf wurden dokumentiert.

Daraufhin folgte die Stimulation im jeweiligen Areal und danach wurde nochmal die Schmerzintensität mittels NRS abgefragt. Es wurden ebenfalls akut auftretende Befindlichkeitsänderungen wie Entspannung, Kopfschmerzen oder Schwindel aufgeschrieben.

Die Schmerzevaluation mittels NRS wurde gewählt, da sie aussagekräftig die empfundene Schmerzintensität wiedergibt. Zudem ist sie ökonomisch, die Erhebungsdauer liegt im Sekundenbereich, sie ist daher für PatientInnen nicht belastend. Diese Methode ist außerdem klinisch und wissenschaftlich gebräuchlich, sie wird in vielen publizierten Studien eingesetzt.

2.5.7.1 Deutscher Schmerzfragebogen

Der deutsche Schmerzfragebogen (DSF) wird in der Schmerzzambulanz an der Universitätsklinik für Anästhesie und Notfallmedizin standardmäßig für chronische SchmerzpatientInnen zur Evaluierung verwendet. Für die Studie wurden Seite 3, (Schmerzlokalisierung, Schmerzqualität, Dauer und Beginn der Schmerzen), Seite 5 (Schmerzstärke, Auswirkungen der Schmerzen auf Alltag, Freizeit und Arbeitsfähigkeit), Seite 7 (Befinden, Stress-, Angst-, Depressionsausprägung), und Seite 13 (gesundheitsbezogene Lebensqualität) herangezogen.

2.5.8 Auswertung

Zur deskriptiven und interferenzstatistischen Datenauswertung wurde das Statistikprogramm SPSS (SPSS Inc.. für Windows, Version 26.0. Chicago) genutzt. Nach Überprüfung der Voraussetzungen für uni- und multivariante Verfahren wurden entsprechende parametrische bzw. nonparametrische Verfahren verwendet. Das Alpha-Fehler Niveau wurde bei 0.05 festgesetzt.

Alle Daten sind passwortgeschützt in Ordnern der medizinischen Universität Graz gespeichert.

3 Ergebnisse –Resultate

3.1 Studienpopulation

3.1.1 Geschlechteraufteilung

Die nachfolgende Grafik -Abbildung 6- zeigt die Geschlechterzugehörigkeit der StudienteilnehmerInnen.

Insgesamt 34 PatientInnen mit chronischen lumbalen Rückenschmerzen erfüllten während des Einschlusszeitraumes die Einschlusskriterien und waren mit der Teilnahme an der Studie einverstanden.

Von den Studienteilnehmern sind 15 Männer (44%) und 19 Frauen (56%).

Pro Gruppe sind die Geschlechter annähernd gleich verteilt. So finden sich in der Gruppe Sham (KG) 7 Frauen und 4 Männer, in der Gruppe M1 6 Frauen und 5 Männer und in der Gruppe DLPCF 6 Frauen und 6 Männer.



Abbildung 6 Tortendiagramm - Geschlechteraufteilung

3.1.2 Alter

Das Alter der Studienteilnehmer liegt Zeitpunkt der Behandlung bei durchschnittlich 54 Jahren (SD 11). zum Der/die jüngste Studienteilnehmer/in ist 30, der/die älteste 76 Jahre alt.

3.1.3 Schmerzdauer

Mehr als die Hälfte der TeilnehmerInnen (61,8%, n=21) leidet seit über 5 Jahren an Schmerzen, 23,5% der TeilnehmerInnen (n=8) seit zwischen 2 und 5 Jahren und 14,6% (n= 5) seit weniger als 2 Jahren.

3.2 Häufigkeitsverteilung der Behandlungsarten

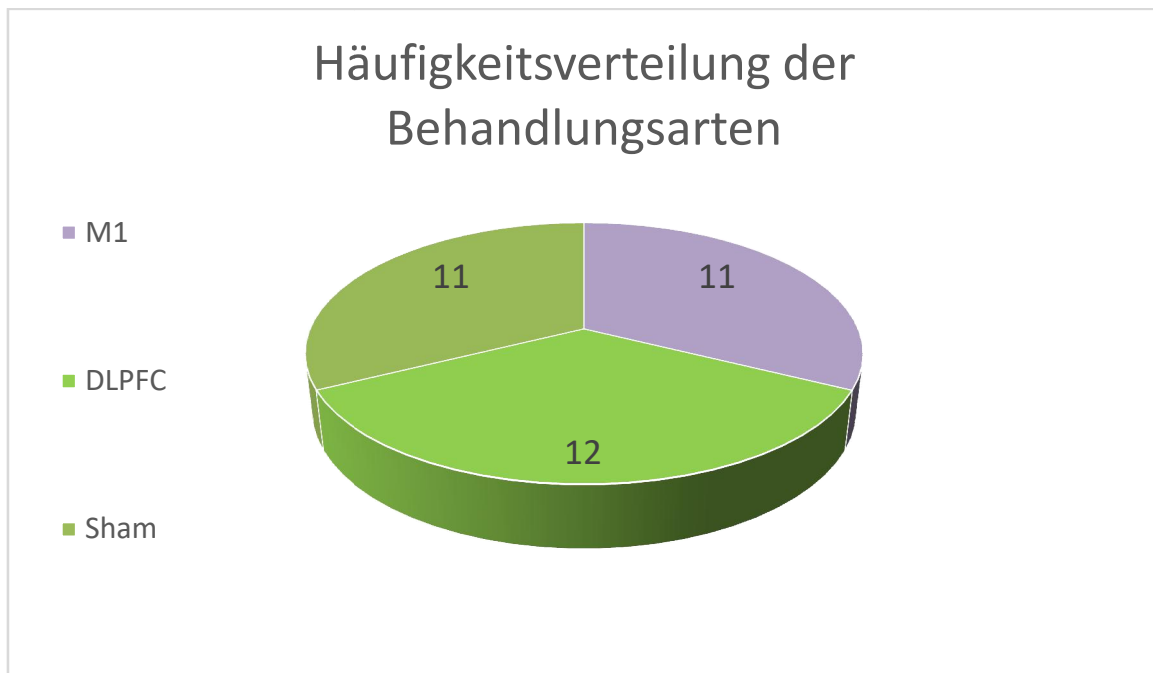


Abbildung 7 Tortendiagramm - Häufigkeitsverteilung der Behandlungsarten in den einzelnen Gruppen

Abbildung 8 zeigt, dass die ProbandInnen annähernd gleich auf alle 3 Gruppen aufgeteilt wurden. In der Gruppe Sham befinden sich 11 TeilnehmerInnen - davon 4 männlich und 7 weiblich -, in der Gruppe M1 ebenfalls 11 - davon 5 männlich und 6 weiblich - und in der Gruppe DLPFC 12 TeilnehmerInnen - davon 6 männlich und 6 weiblich

Die Geschlechtsverteilung wurde bei der Gruppenzuordnung per Randomisierung berücksichtigt und ist in den 3 Gruppenrelativ ausbalanciert.

3.3 drop-outs

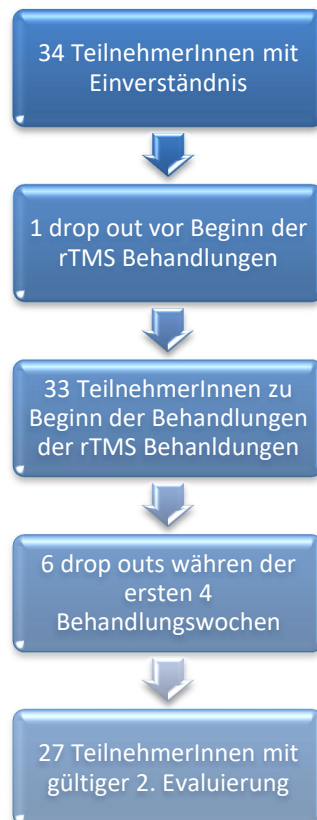


Abbildung 8 Darstellung der Drop-outs in einem Flussdiagramm

Bei der ersten Evaluierung konnten 33 von 34 ProbandInnen in die Studie eingeschlossen werden. Ein Proband konnte, trotz Einwilligung in die Studie, aus privaten Gründen nicht teilnehmen.

Weitere 6 TeilnehmerInnen haben die Studie innerhalb der ersten 4 Wochen verlassen, das entspricht einer drop-out Rate von 20,59%. 27 Fragebögen konnten bei der 2. Evaluierung (nach 4 Wochen rTMS) gültig ausgewertet werden.

2 dieser 6 Studienabgänger kamen zu keiner Behandlung, da sich nach Aufklärung und Einwilligung eine andere Therapieoption ergab, welche Erfolg zeigte (Physiotherapie, Rehabilitation).

Eine Person beendete die Teilnahme nach der ersten Behandlung, da sie Angst vor möglichen Nebenwirkungen hatte.

Zwei TeilnehmerInnen verließen die Studie frühzeitig, aufgrund von leichten Nebenwirkungen und damit verbundener Angst.

Ein/e Teilnehmer/in verlies die Studie nach der ersten Woche, da sich kein Effekt zeigte und der Aufwand der Anfahrt sehr hoch war.

Insgesamt kam es zu 3 drop-outs in der Gruppe Sham, 2 in der Gruppe DLPFC und 2 in der Gruppe M1.

3.4 Schmerzintensität vorher-nachher

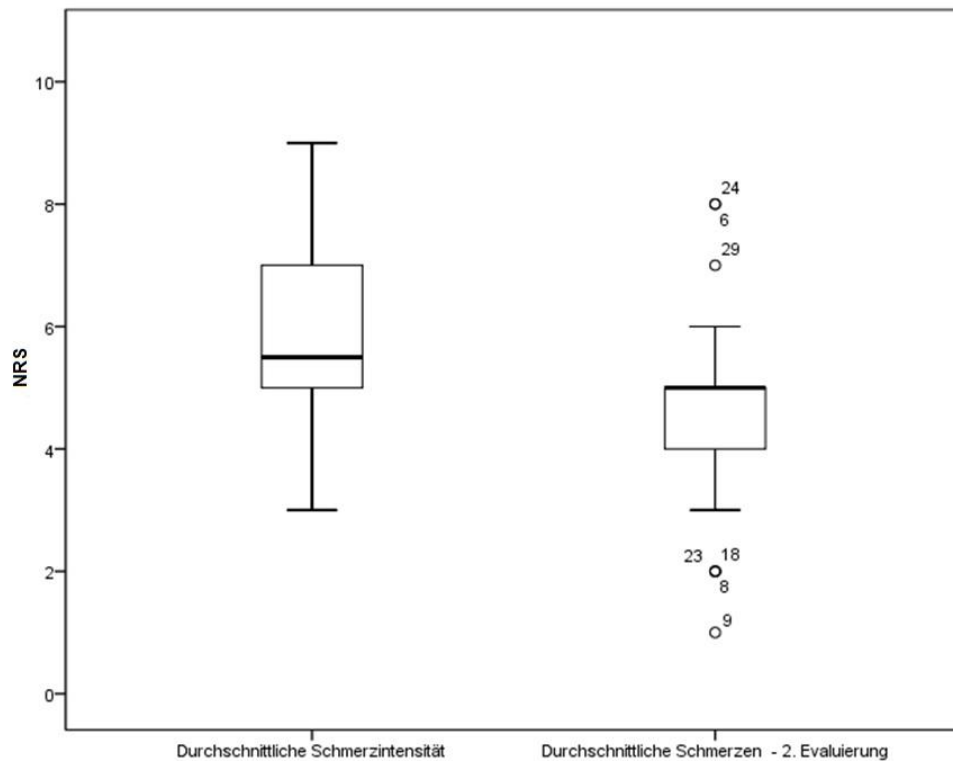


Abbildung9 Boxplot - durchschnittliche Schmerzintensität Baseline (1.Evaluierung) und nach 4 Wochen (2. Evaluierung)

Die mittels numerischer Rating Skala (NRS) erfasste Schmerzintensität der PatientInnen liegt zu Behandlungs-Beginn bei durchschnittlich 6,15 (SD \pm 1,77, Min.3,Max. 10, MD 6) auf der NRS. Nach Abschluss von 4 Wochen real rTMS- oder Sham-rTMS Behandlungen liegt die durchschnittliche Schmerzintensität bei 4,48 (SD \pm 1,78, MD 5). Die nach 4 Wochen erfasste durchschnittliche Schmerzintensität unterscheidet sich signifikant von den zu Behandlungsbeginn im Durchschnitt angegebenen Schmerzen ($p=0.015$). Die durchschnittliche Schmerzintensität ist bei der 2. Evaluierung deutlich geringer. Bei der ersten Evaluierung wird eine Schmerzintensität zwischen 3 (Min.) und 10 (Max.) auf der NRS angegeben, bei der zweiten Evaluierung liegt die Einschätzung der Schmerzintensität zwischen 1 (Min.) und 8 (Max.) auf der NRS.

3.5 Schmerzintensität nach einzelnen Gruppen vor Behandlungsbeginn und nach 6 Wochen

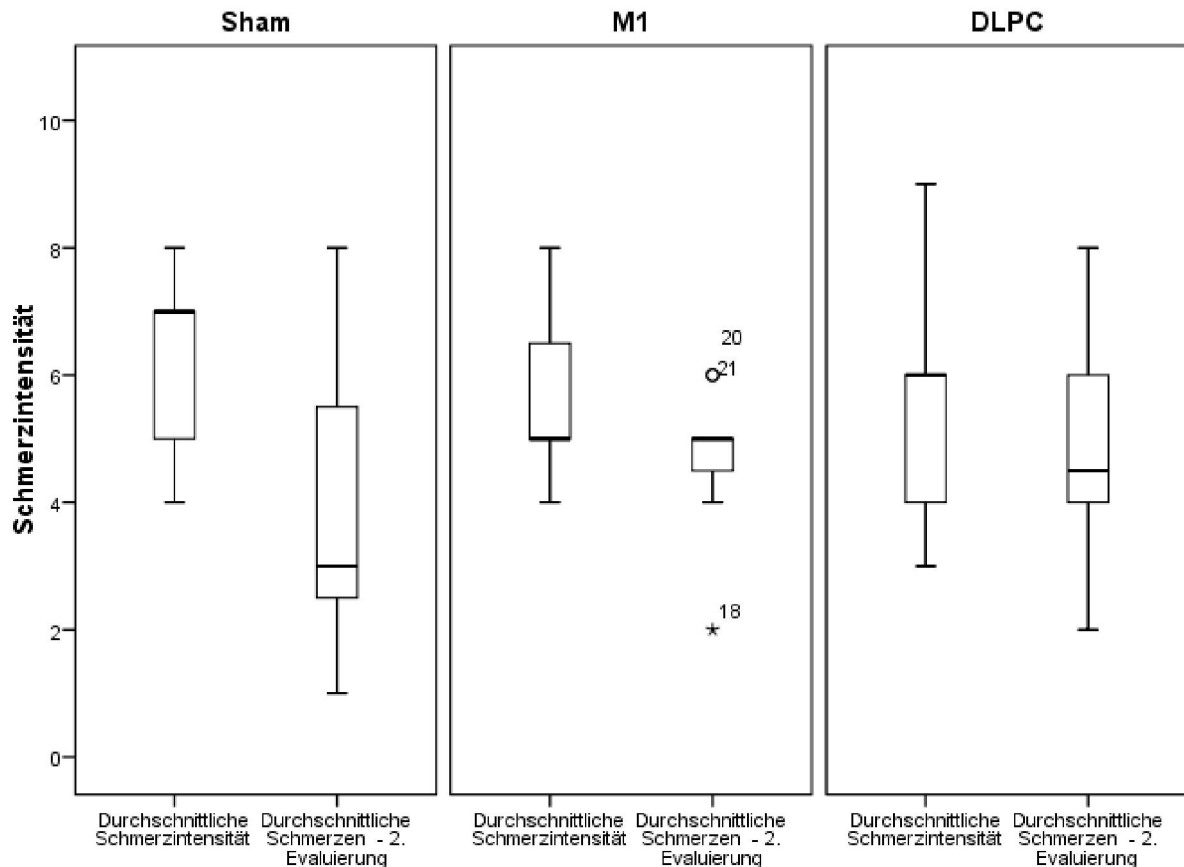


Abbildung 10 Boxplot - Schmerzintensität vorher (Baseline)-nachher (nach 4 Wochen rTMS) je nach Gruppe

In der Gruppe Sham zeigte sich bei der 1. Evaluierung ein durchschnittlicher NRS von 6,6 (SD 2,01) und ein Median von 7 (Perzentile 25/75: 4,75/8,25). Die durchschnittlichen Schmerzen bei der 2. Evaluierung ergeben einen Mittelwert von 3,75 (SD 2,38) und einen Median von 3 (Perzentile 25/75 2,00/5,75). Das Minimum an gemessener Schmerzintensität zu Beginn der Behandlung ist 4, nach der Behandlung 1 auf der NRS. Der maximale NRS-Wert bei der 1. Evaluierung in dieser Gruppe ist 10, bei der 2. Evaluierung 8.

Damit zeigt sich die größte Tendenz in Richtung Schmerzintensitätsverminderung in der Placebogruppe.

In der M1-Gruppe gibt es bei der 1. Evaluierung einen durchschnittlicher NRS von 5,64 (SD 1,20) und ein Median von 5 (Perzentile 25/75: 5,00/ 7,00). Die durchschnittlichen

Schmerzen bei der 2. Evaluierung ergeben einen Mittelwert von 4,73 (SD 1,10) und einen Median von 5 (Perzentile 25/75: 4,00/5,00). Das Minimum an gemessener Schmerzintensität zu Beginn der Behandlung ist 4, nach der Behandlung 2 auf der NRS. Der maximale NRS-Wert bei der 1. Evaluierung in dieser Gruppe ist 8, bei der 2. Evaluierung 6.

Auch in dieser Gruppe zeigt sich eine Tendenz in Richtung Schmerzintensitätsverminderung nach 4 Wochen Behandlung mit rTMS.

Die Gruppe DLPFC hat bei der 1. Evaluierung einen durchschnittlichen NRS-Wert von 6,25 (SD 1,96) und der Median liegt bei 6 (Perzentile 25/75: 5,25/ 7,75). Die durchschnittlichen Schmerzen bei der 2. Evaluierung ergeben einen Mittelwert von 4,88 (SD 1,89) und einen Median von 4,5 (Perzentile 25/75: 4,00/ 6,50). Das Minimum an gemessener Schmerzintensität zu Beginn der Behandlung ist 3, nach der Behandlung 2 auf der NRS.

Der maximale NRS-Wert bei der 1. Evaluierung in dieser Gruppe ist 9, bei der 2. Evaluierung 8.

In dieser Behandlungsgruppe ist ebenfalls eine Tendenz in Richtung Schmerzintensitätsabnahme nach 4 Wochen rTMS nachweisbar.

Aufgrund der kleinen Gruppengrößen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in den einzelnen Gruppen zwischen den durchschnittlichen Schmerzen vor Beginn der Behandlung und nach 4 Wochen.

Es ist jedoch in allen Gruppen (vor allem in der sham-Gruppe) eine deutliche Tendenz in Richtung Schmerzverminderung nachweisbar.

3.6 NRS pro Behandlungseinheit in den unterschiedlichen Gruppen

In der Gruppe M1 kam es - evaluiert mittels Wilcoxon-Test - nach der ersten Behandlungseinheit und nach der zweiten Behandlungseinheit zu einer statistisch signifikanten Abnahme der Schmerzintensität ($p=0,038$).

In der Gruppe DLPFC konnte nach der 3.- und nach der 5. Stimulation ein statistisch signifikanter NRS-Rückgang gemessen werden ($p=0,26$ nach der 3. und $p=0,41$ nach der 5. Einheit).

In der Kontrollgruppe (Gruppe sham) konnte kein signifikanter NRS Rückgang verzeichnet werden.

3.7 Depressionsscore

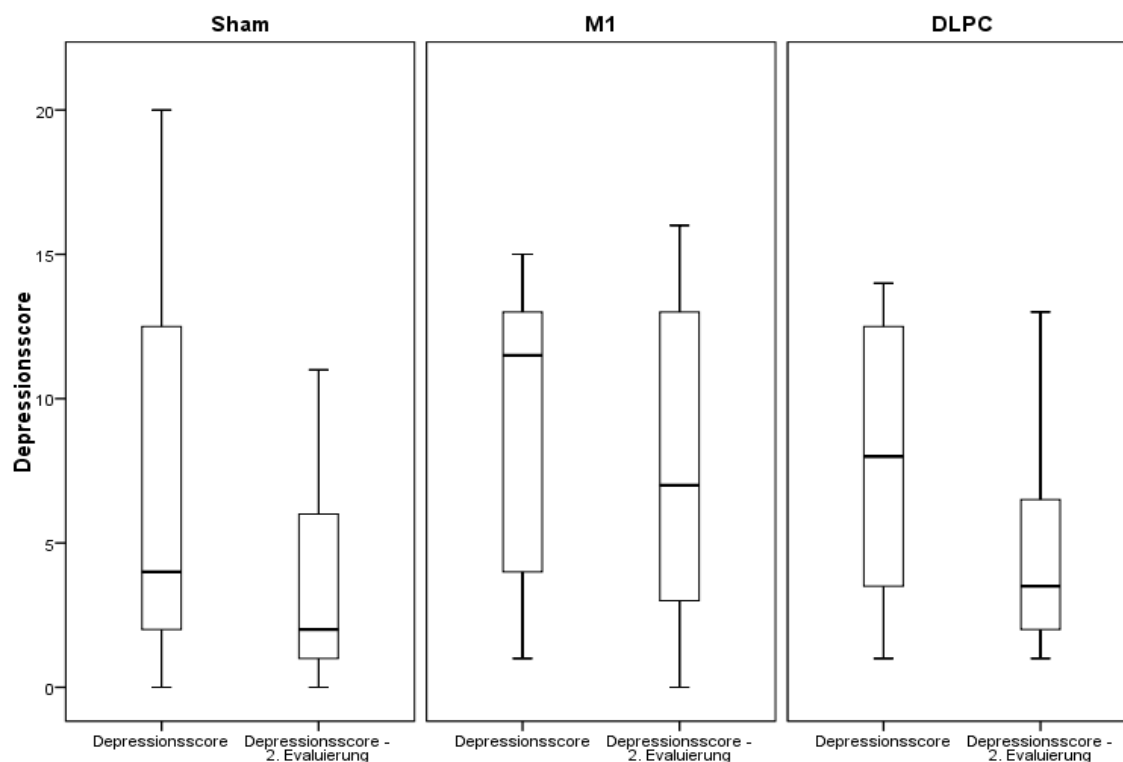


Abbildung 11 Boxplot - Depressionsscore 1.Evaluierung/2.Evaluierung

Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede ($p > 0.05$) zwischen der ersten und der zweiten Evaluierung der Depressionsausprägung in den einzelnen Gruppen. In allen Gruppen ist jedoch ein Rückgang des Depressionsscores zu verzeichnen.

Der Mittelwert der Depressionsausprägung vor der 1. Behandlung in der Gruppe sham ist 8,7, der Median 6,5 (Perzentile 25/75: 2,00/ 17,00). Nach der 2. Evaluierung ist der durchschnittliche Depressionsscore 3,75, der Median 2,5 (Perzentile 25/75: 0,50/7,00). In dieser Gruppe zeigt sich eine abnehmende Tendenz der Depressionsausprägung, jedoch keine statistische Signifikanz, was auf die sehr kleine Gruppengröße zurückführbar ist.

Der Mittelwert des Depressionsscores vor Beginn der Behandlung in der M1-Gruppe ist 9,7, der Median 11,5 (Perzentile 25/75: 3,50/ 13,50). Nach der 2. Evaluierung ist der durchschnittliche Depressionswert 7,73 und der Median 8 (Perzentile 25/75: 3,00/13,00).

Der Mittelwert der Depressionsausprägung vor der 1. Behandlung in der DLPFC Gruppe ist 8,33, der Median 8 (Perzentile 25/75: 5,25/13,25). Bei der 2. Evaluierung ist der durchschnittliche Depressionscore 4,75, der Median 3,5(Perzentile 25/75: 2,00/ 7,25).

Auffällig ist, dass der Ausgangswert des Depressionsscores der Gruppe Sham deutlich am niedrigsten ist.

3.8 Angstscore

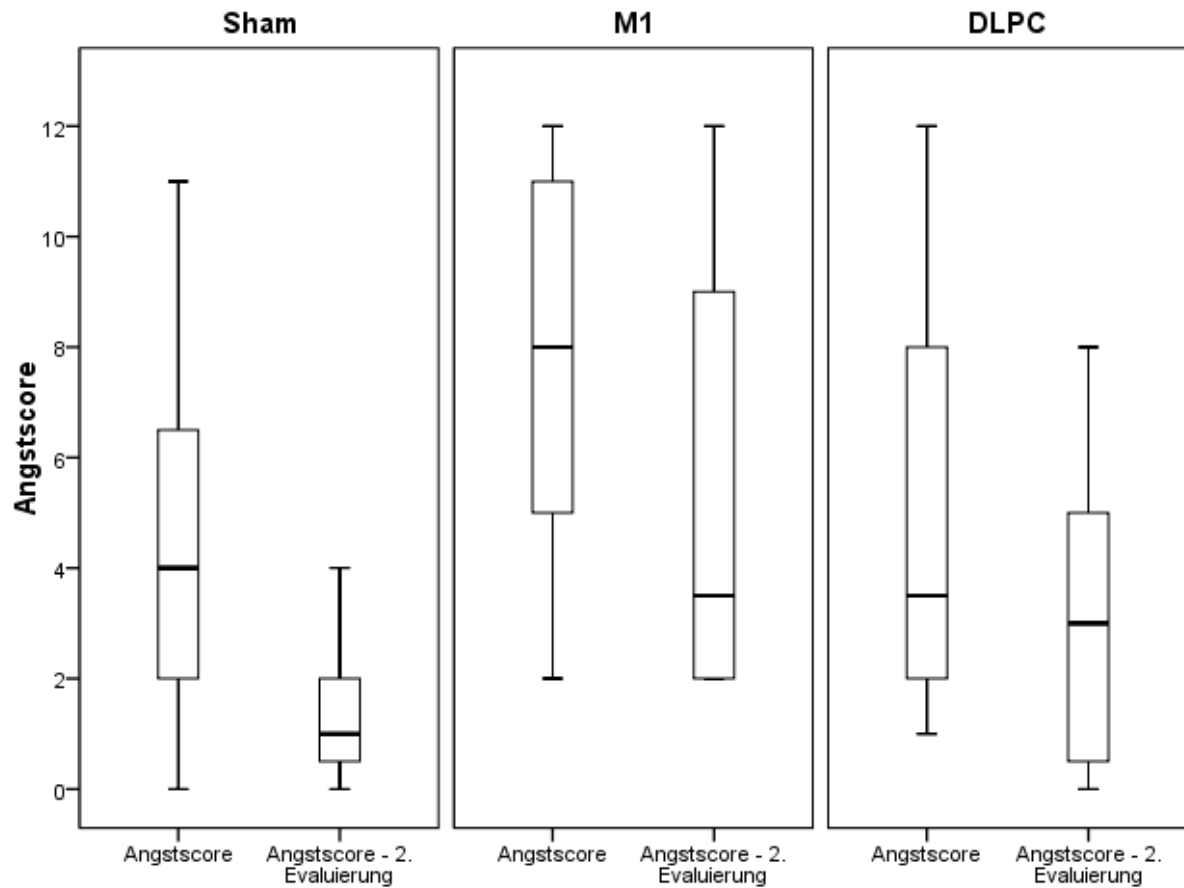


Abbildung 12 Boxplot - Angstscore 1.Evaluierung/2.Evaluierung

Im Vorher-/Nachher-Vergleich der Angstaussprägung zeigen sich signifikante Unterschiede in der sham-Gruppe. Auch in den zwei Interventionsgruppen kann eine Tendenz zur Verminderung der Angstaussprägung beobachtet werden.

3.9 Stressbelastung

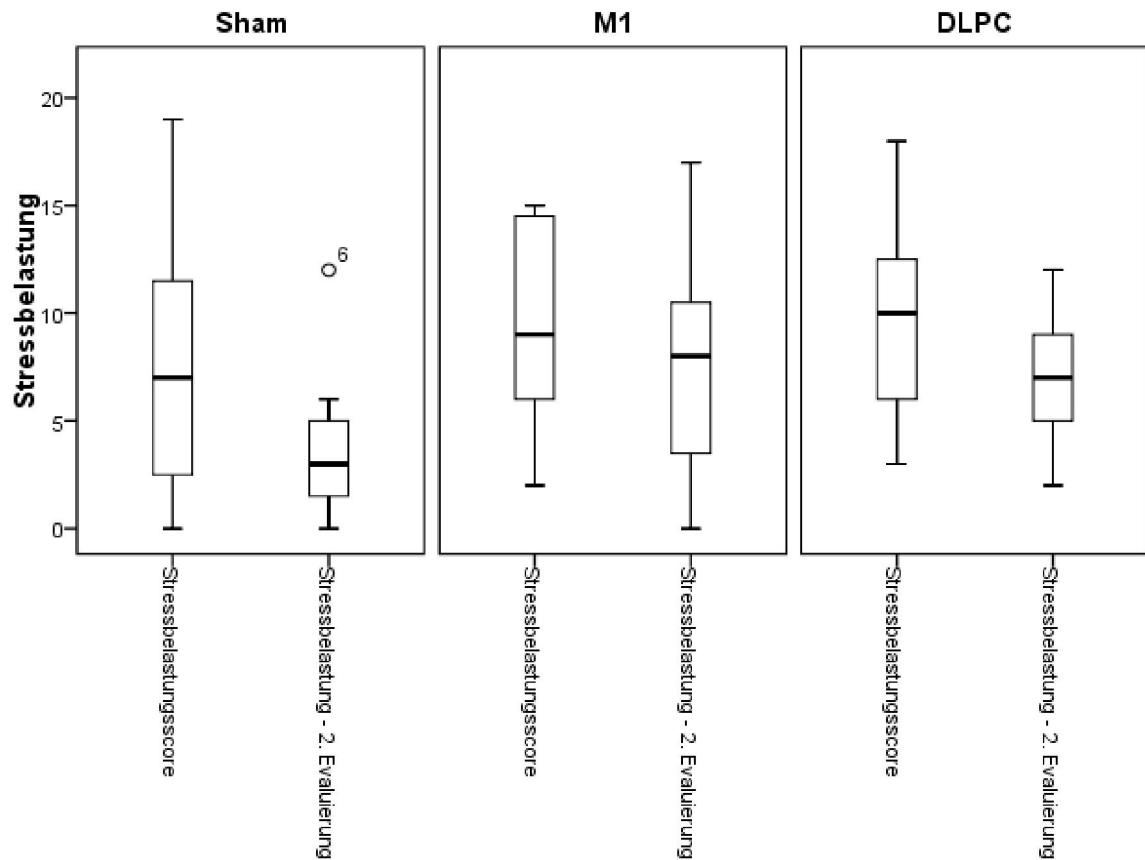


Abbildung 13 Boxplot - Stressbelastung 1.Evaluierung/2.Evaluierung

Bezüglich der Stressbelastung konnten in keiner Gruppe, weder in der Behandlungs- noch in der sham- Gruppe, signifikante Unterschiede von der ersten zur zweiten Evaluierung gefunden werden. Jedoch zeigt sich in der sham-Gruppe im Median die größte Tendenz zum Rückgang der Stressbelastung, jedoch nicht signifikant. ($p > 0,05$)

3.10 Behandlungseffekt der einzelnen Gruppen über Behandlungseinheiten

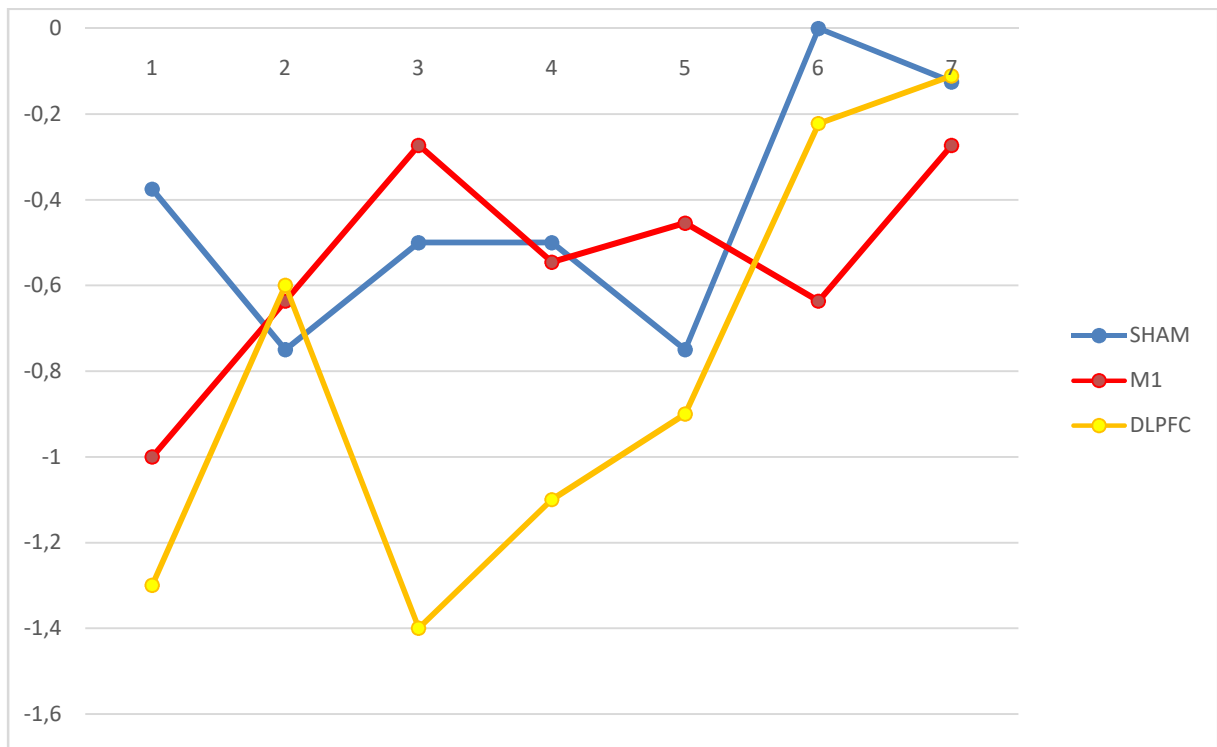


Abbildung 14 Behandlungseffekt der einzelnen Gruppen über Behandlungseinheiten in einem Liniendiagramm

Diese Grafik zeigt die Abnahme der Schmerzintensität (NRS) vor und nach jeder Behandlungseinheit = Effektstärke. Die x-Achse steht für die einzelnen Einheiten (1-7) und die y-Achse für die NRS-Abnahme.

Die größte Effektstärke zeigt sich anfänglich in der Behandlungsgruppe DLPFC. Nach der 1. Einheit konnte ein durchschnittlicher Schmerzintensitätsrückgang von ca. -1,3 NRS Punkten erzielt werden. Nach der 3. Einheit konnte wieder ein durchschnittlicher NRS-Wert von -1,4 gemessen werden. rTMS appliziert am DLPFC scheint also anfänglich eine schnelle Schmerzintensitätsminderung zu erwirken. Sie nimmt allerdings mit der Zeit ab.

In der Behandlungsgruppe M1 konnte ebenfalls ein deutlicher durchschnittlicher NRS-Rückgang, von ca. -1, nach der 1. Einheit beobachtet werden. Interessant an der M1-Gruppe ist, dass sie den Schmerzintensitätsrückgang über alle Einheiten beibehält, und somit einen zunehmend stabilen Behandlungseffekt zeigt. Dies konnte in der DLPFC und in der sham- Gruppe nicht beobachtet werden.

Die sham-Gruppe zeigte in der ersten Woche auch einen deutlichen Schmerzintensitätsrückgang, jedoch nicht so deutlich wie in den beiden Behandlungsgruppen. Auch konnte nicht nach jeder Einheit ein Rückgang verzeichnet werden.

3.10.1 Gruppe M1

In der Behandlungsgruppe M1 konnte ein deutlicher durchschnittlicher NRS-Rückgang – von ca. -1 – nach der 1. Einheit beobachtet werden. Interessant an der M1- Gruppe ist, dass sie den Schmerzintensitätsrückgang über alle Einheiten beibehält, und somit einen zunehmend stabilen Behandlungseffekt zeigt. Dies konnte in der DLPFC und in der sham-Gruppe nicht beobachtet werden.

3.10.2 Gruppe DLPFC

Die größte Effektstärke zeigt sich anfänglich in der Behandlungsgruppe DLPFC. Nach der 1. Einheit konnte ein durchschnittlicher Schmerzintensitätsrückgang von ca. -1,3 NRS Punkten erzielt werden. Nach der 3. Einheit konnte wieder ein durchschnittlicher nach-NRS- Werte von -1,4 gemessen werden. rTMS appliziert am DLPFC scheint also anfänglich eine schnelle Schmerzintensitätsminderung zu erwirken. Sie nimmt allerdings mit der Zeit ab.

Auf die Stress-, Angst- und Depressionsausprägung scheint die Behandlung keine statistisch signifikanten Auswirkungen zu haben. Jedoch zeigte sich in allen 3 Bereichen eine Tendenz in Richtung Besserung, trotz der kleinen Gruppengröße.

3.10.3 Gruppe Sham

Die sham-Gruppe zeigte in der ersten Woche auch einen deutlichen Schmerzintensitätsrückgang, jedoch nicht so deutlich wie in den beiden Behandlungsgruppen. Auch kann nicht nach jeder Einheit ein Rückgang gezeigt werden. Allerdings kann in der Sham-Gruppe ein signifikanter Unterschied zwischen der 1. Und der 2. Evaluierung bezüglich der Angstaussprägung gemessen werden. Auf die Stress- und Depressionsausprägung hat die sham-Behandlung keinen signifikanten Erfolg.

3.11 Nebenwirkungen

Einige der TeilnehmerInnen klagten über leichte Kopfschmerzen und verstärkter Müdigkeit nach der Stimulation, diese traten in allen Gruppen - also auch in der Kontrollgruppe - auf.

Direkt nach der Stimulation gaben 2 PatientInnen der DLPF- Gruppe, 5 der M1-Gruppe und 2 der Sham-Gruppe Kopfschmerzen an.

Im Laufe der 4 Wochen, jedoch ohne direkten zeitlichen Zusammenhang mit der rTMS Behandlung gaben 5 Personen der DLPFC-Gruppe, 5 der M1-Gruppe und 5 der Sham-Gruppe Kopfschmerzen an. Häufig wurde von der PatientInnen die Ursache jedoch nicht in der Behandlung gesehen, da zum Beispiel die Kopfschmerzen vorbekannt waren, ein grippaler Infekt auftrat, "Wetterfühligkeit" beschrieben wurde oder die Blutdruckmedikation umgestellt wurde.

Über Müdigkeit direkt nach der Stimulation klagten 5 Personen in der DLPFC-Gruppe, 3 der M1-Gruppe und 3 der Sham-Gruppe.

Außerdem beschrieb je eine Person der DLPFC-Gruppe einmalig Mundtrockenheit, Kribbeln im Stimulationsgebiet, Ohrensausen, ein Druckgefühl im Kopf nach der Stimulation und eine vorübergehende Verschlechterung eines vorbekannten Tinnitus'. Zwei Personen berichteten von einem klopfenden Gefühl nach der Stimulation. All diese Nebenwirkungen traten nur einmalig auf und verschwanden nach kurzer Zeit von selbst.

In der M1 Gruppe kam es bei einem Patienten zu einem subjektiv vermehrtem Haarausfall. Eine Patientin/Ein Patient in der Sham-Gruppe beschrieb ein Druckgefühl im Kopf und eine/ein weitere/r Sehstörungen in Form von Flimmern und Doppelbildern. Auch diese Symptome verschwanden alle in kurzer Zeit von selbst und waren von geringer Intensität.

Alle TeilnehmerInnen konnten die Stimulation jedoch gut aushalten und Nebenwirkungen traten sowohl in den Behandlungsgruppen als auch in der sham-Gruppe auf. Vereinzelt wurde jedoch bei besonders unangenehmen Punkten auf Wunsch der PatientInnen die Intensität leicht reduziert und dies dokumentiert.

In der Gruppe M1 wurde bei 5 PatientInnen bei einzelnen Einheiten die Intensität reduziert:

Bei einer Patientin/einem Patienten einmal von 50% auf 48% bei allen Punkten und ein weiteres Mal von 49% auf 47% bei 2 Punkten.

Bei einer weiteren Person gab es einen schmerzhaften Stimulationspunkt der dreimal eine niedrigere Intensität forderte: einmal von 49% auf 42%, zweimal von 46% auf 40%.

Bei einer weiteren Person wurde einmal bei 3 Punkten von 48% auf 30% reduziert und in einer anderen Einheit von 48% auf 40% bei 7 Punkten.

Bei einer vierten Person wurde einmal von 49% auf 45% reduziert und einmal von 50% auf 45% reduziert, jeweils bei allen Punkten.

Und bei einer fünften Person bei einer einzigen Einheit von 60% auf 50% über allen Stimulationspunkten.

In den Gruppen DLPFC und Sham kam es zu keinen schmerzhaften Punkten und dadurch zu keiner Intensitätsveränderung.

Bezüglich der Schlafqualität berichteten einige PatientInnen eine deutliche Verbesserung, diese wurde jedoch nicht evaluiert oder statistisch ausgewertet.

4 Diskussion

Mithilfe dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass rTMS im primären motorischen Areal und im dorsolateralen präfrontalen Cortex Einfluss auf die Schmerzintensität der PatientInnen hat und es zu einer signifikanten Schmerzreduktion kommt.

Auch in der Depressions- Angst- und Stressausprägung kann eine fallende Tendenz beobachtet werden. Jedoch ist die Fallzahl zu klein, um eine statistische Signifikanz in den einzelnen Gruppen zu erreichen.

Diese Studie ist die erste, welche den linken dorsolateralen präfrontalen Cortex bei PatientInnen mit chronischen Lumbalgien mittels rTMS behandelte.

Vorarbeiten konnten bereits zeigen, dass rTMS im M1 Areal bei PatientInnen mit chronischen Lumbalgien (7) und rTMS im DLPFC bei anderen SchmerzpatientInnen (5)(66) zu Schmerzreduktion führt. Dieser Effekt konnte auch in dieser, der Diplomarbeit zugrundeliegenden Studie, beobachtet werden.

Zurückzuführen sind diese Effekte auf neuromodulatorische Prozesse. Mögliche neurochemische Veränderungen, sind zum Beispiel eine erhöhte endogene Opioidausschüttung durch Stimulation des M1-Areals (63) oder eine veränderte endogene Dopaminproduktion durch Stimulation des linken dorsolateralen präfrontalen Cortex (46)(47).

Außerdem könnten die Effekte auch auf veränderte Expressionsniveaus bestimmter Rezeptoren (48) oder veränderter Genexpression (49) zurückführbar sein.

Eine weitere Hypothese besagt, dass durch rTMS die neuronale Erregbarkeit aufgrund einer Verschiebung des Ionengleichgewichts um die Population stimulierter Neuronen verändert wird (50).

Die Behandlungen mit rTMS verliefen durchwegs nebenwirkungsarm und es kam zu keinen schwerwiegenden Komplikationen wie z.B.: einem epileptischen Anfall oder einer Synkope.

Die aufgetretenen Nebenwirkungen waren allesamt von leichter Intensität, verschwanden innerhalb von kurzer Zeit von selbst und traten auch in der sham-Gruppe auf.

Die hier verwendeten rTMS-Protokolle können also als sicher und nebenwirkungsarm bestätigt werden.

Außerdem konnte auch in dieser Studie sowohl der Placebo- als auch der Noceboeffekt aufgezeigt und bestätigt werden. Die sham-Gruppe, die keine echte rTMS-Behandlung erhielt, zeigte sowohl erwünschte Effekte – Schmerzreduktion - als auch unerwünschte Nebenwirkungen – wie z.B. leichte vorübergehende Kopfschmerzen - ähnlich wie die Behandlungsgruppen.

rTMS führte zu einer signifikanten Schmerzreduktion und kann als mögliche zusätzliche Therapieoption bei chronischen unteren Rückenschmerzen eingesetzt werden, jedoch werden noch weitere, größere Studien benötigt. So könnten die schmerzreduzierenden Effekte der hier verwendeten Protokolle nochmals evaluiert werden.

Wichtig wäre auch aufzuzeigen, ob und welche PatientInnen in besonderem Maße von rTMS-Behandlungen zur Schmerzreduktion profitieren. Denkbar wären u.a. die Art des Schmerzes (unspezifisch, neuralgisch,...), die Schmerzdauer (Monate vs. Jahre oder Jahrzehnte), die Schmerzlokalisierung (und zusätzlich weitere betroffene Körperregionen), Multimorbidität, Persönlichkeitseigenschaften, die mit deutlichen Unterschieden in der Ansprechbarkeit auf rTMS-Behandlungen einhergehen könnten, zu differenzieren.

Ebenso könnte eine Kombination dieser beiden Protokolle zu vielversprechenden Resultaten führen, da eine rTMS-Behandlung von M1 in dieser Studie einen ausgeprägteren langfristigen und eine rTMS-Behandlung vom DLPFC einen besseren kurzfristigen Effekt der Schmerzreduktion hatte.

4.1 Limitationen

Aufgrund der sehr kleinen Gruppengröße, lässt sich oft kein signifikanter Unterschied feststellen. Wegen der mehrwöchigen Studiendauer und des damit verbundenen hohen Personalaufwands und Fahrtaufwands der TeilnehmerInnen und der Ein- und Ausschlusskriterien konnten jedoch nicht mehr PatientInnen akquiriert werden. Größere Studien mit einer höheren TeilnehmerInnenanzahl an größeren Zentren sind notwendig um deutlichere Effekte nachweisen und verifizieren zu können.

Weiters sind die Schmerzen der TeilnehmerInnen inhomogen. Teils weisen die PatientInnen deutliche Zeichen von neuropathischen Schmerzen auf, teils von unspezifischen chronischen Rückenschmerzen. Ob es für die rTMS-Behandlung von Bedeutung ist, welche Schmerzqualität und -ursache vorliegt und wie ausgeprägt anatomische oder degenerative Veränderungen in der Lendenwirbelsäule sind, ist nicht klar.

Ein weiteres Problem der Studie ist, dass sie sehr zeitaufwendig für PatientInnen und Ärzte ist. In der ersten Woche müssen die PatientInnen jeden Tag zur Behandlung kommen und nehmen dafür oft eine lange Fahrzeit in Kauf. Die lange Fahrzeit und der damit verbundene hohe Zeit- und Kostenaufwand war für einige potentielle TeilnehmerInnen auch ein Grund, nicht an der Studie teilzunehmen.

4.2 Conclusio

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die beiden verwendeten rTMS-Paradigmen im linken motorischen Areal und im linken dorsolateralen präfrontalen Cortex Einfluss auf die Schmerzintensität der PatientInnen haben. Es kam zu einer signifikanten Schmerzreduktion. Jedoch konnte auch in der Kontrollgruppe eine deutliche Tendenz in Richtung Schmerzintensitätsrückgang verzeichnet werden.

Außerdem konnte auch in der Depressions- Angst- und Stressausprägung eine fallende Tendenz beobachtet werden. Jedoch sind die Gruppen zu klein, um eine statistische Signifikanz in den einzelnen Gruppen zu erreichen.

Aufgrund der Ergebnisse, kann geschlossen werden, dass rTMS im primären motorischen Cortex und rTMS im linken dorsolateralen präfrontalen Cortex zu einer Schmerzreduktion führt.

Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Behandlungsprotokolle nebenwirkungsarm und gut verträglich sind und daher rTMS in Zukunft als mögliche zusätzliche Therapieoption bei PatientInnen mit chronischen Lumbalgien eingesetzt werden kann.

Weiters konnte auch in dieser Studie sowohl der Placebo- als auch der Noceboeffekt aufgezeigt und bestätigt werden. Die sham-Gruppe, die keine echte rTMS-Behandlung erhielt, zeigte sowohl erwünschte Effekte – Schmerzreduktion - als auch unerwünschte Nebenwirkungen – wie z.B. leichte vorübergehende Kopfschmerzen - ähnlich wie die Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass rTMS zu einer statistisch signifikanten Schmerzreduktion führt und als mögliche add-on Therapie bei chronischen Lumbalgien eingesetzt werden kann, jedoch noch weitere, größere Studien benötigt werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Curković B. The pain epidemiology. *Reumatizam*. 2007;54(2):24–7.
2. Freburger JK, Holmes GM, Agans RP, Jackman AM, Darter JD, Wallace AS, et al. The rising prevalence of chronic low back pain. *Arch Intern Med*. 2009 Feb;169(3):251–8.
3. Meucci RD, Fassa AG, Paniz VM, Silva MC, Wegman DH. Increase of chronic low back pain prevalence in a medium-sized city of southern Brazil. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013 May;14:155.
4. Jeannette Klimont. Österreichische Gesundheitsbefragung 2019 Hauptergebnisse des Austrian Health Interview Survey (ATHIS) und methodische Dokumentation. Guglgasse 13, 1110 Wien; 2020.
5. Umezaki Y, Badran BW, DeVries WH, Moss J, Gonzales T, George MS. The Efficacy of Daily Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for Burning Mouth Syndrome (BMS): A Randomized Controlled Single-blind Study. *Brain Stimul*. 2016;9(2):234–42.
6. Short EB, Borckardt JJ, Anderson BS, Frohman H, Beam W, Reeves ST, et al. Ten sessions of adjunctive left prefrontal rTMS significantly reduces fibromyalgia pain: a randomized, controlled pilot study. *Pain*. 2011 Nov;152(11):2477–84.
7. Ambriz-Tututi M, Alvarado-Reynoso B, Drucker-Colin R. Analgesic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in patients with chronic low back pain. *Bioelectromagnetics*. 2016 Dec;37(8):527–35.
8. Balagué F, Mannion AF, Pellisé F, Cedraschi C. Non-specific low back pain. *Lancet* (London, England). 2012 Feb;379(9814):482–91.
9. Borenstein DG. Chronic low back pain. *Rheum Dis Clin North Am*. 1996 Aug;22(3):439–56.

10. Chenot J-F, Greitemann B, Kladny B, Petzke F, Pflingsten M, Schorr SG. Non-Specific Low Back Pain. *Dtsch Arztebl Int.* 2017 Dec;114(51–52):883–90.
11. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet (London, England).* 2015 Aug;386(9995):743–800.
12. van Hecke O, Torrance N, Smith BH. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *Br J Anaesth.* 2013 Jul;111(1):13–8.
13. Patrick N, Emanski E, Knaub MA. Acute and Chronic Low Back Pain. *Med Clin North Am.* 2016 Jan;100(1):169–81.
14. Manchikanti L, Singh V, Falco FJE, Benyamin RM, Hirsch JA. Epidemiology of low back pain in adults. *Neuromodulation.* 2014 Oct;17 Suppl 2:3–10.
15. . Masuhr Karl F, Masuhr Florian , *Neurologie.*, 7.Edition. Georg Thieme Verlag. Rüdigerstraße 14 D-70469 Stuttgart 1: KG,; 2013. 565 p.
16. Heneweer H, Vanhees L, Picavet HSJ. Physical activity and low back pain: a U-shaped relation? *Pain.* 2009 May;143(1–2):21–5.
17. Knuth AG, Bacchieri G, Victora CG, Hallal PC. Changes in physical activity among Brazilian adults over a 5-year period. *J Epidemiol Community Health [Internet].* 2010 Jul 1;64(7):591 LP – 595.
18. H.D. MJHSSHN. *Gesundheit, Gesundheitsreport 2016. Analyse der Arbeitsunfähigkeit. Schwerpunkt Gender und.* Heidelb medhochzwei Verlag. 2016

19. Haldeman S, Dagenais S. What have we learned about the evidence-informed management of chronic low back pain? Vol. 8, *The spine journal : official journal of the North American Spine Society*. United States; 2008. p. 266–77.
20. Valat JP, Goupille P, Vedere V. Low back pain: risk factors for chronicity. *Rev Rhum Engl Ed*. 1997 Mar;64(3):189–94.
21. Jan C. Behrends, Josef Bischofberger, Rainer Deutzmann, Heimo Ehmke, Stephan Frings SG et. al. *Physiologie*. 2. überarb. Rüdigerstraße 14 D-70469 Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2012
22. Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, Levy RM, Harden RN, Parrish TB, et al. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci*. 2004 Nov;24(46):10410–5.
23. Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, Ganssbauer S, Draganski B, Bogdahn U, Altmeyen J, et al. Affective components and intensity of pain correlate with structural differences in gray matter in chronic back pain patients. *Pain*. 2006 Nov;125(1–2):89–97.
24. Seminowicz DA, Wideman TH, Naso L, Hatami-Khoroushahi Z, Fallatah S, Ware MA, et al. Effective treatment of chronic low back pain in humans reverses abnormal brain anatomy and function. *J Neurosci*. 2011 May;31(20):7540–50.
25. Obermann M, Nebel K, Schumann C, Holle D, Gizewski ER, Maschke M, et al. Gray matter changes related to chronic posttraumatic headache. *Neurology*. 2009 Sep;73(12):978–83.
26. Rodriguez-Raecke R, Niemeier A, Ihle K, Ruether W, May A. Brain gray matter decrease in chronic pain is the consequence and not the cause of pain. *J Neurosci*. 2009 Nov;29(44):13746–50.

27. Gwilym SE, Filippini N, Douaud G, Carr AJ, Tracey I. Thalamic atrophy associated with painful osteoarthritis of the hip is reversible after arthroplasty: a longitudinal voxel-based morphometric study. *Arthritis Rheum.* 2010 Oct;62(10):2930–40.
28. Bushnell MC, Ceko M, Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat Rev Neurosci.* 2013 Jul;14(7):502–11.
29. Baliki MN, Petre B, Torbey S, Herrmann KM, Huang L, Schnitzer TJ, et al. Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain. *Nat Neurosci.* 2012 Jul;15(8):1117–9.
30. Grachev ID, Fredrickson BE, Apkarian A V. Brain chemistry reflects dual states of pain and anxiety in chronic low back pain. *J Neural Transm.* 2002 Oct;109(10):1309–34.
31. Harris RE, Sundgren PC, Pang Y, Hsu M, Petrou M, Kim S-H, et al. Dynamic levels of glutamate within the insula are associated with improvements in multiple pain domains in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2008 Mar;58(3):903–7.
32. Grachev ID, Fredrickson BE, Apkarian A V. Abnormal brain chemistry in chronic back pain: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Pain.* 2000 Dec;89(1):7–18.
33. Harris RE, Sundgren PC, Craig AD, Kirshenbaum E, Sen A, Napadow V, et al. Elevated insular glutamate in fibromyalgia is associated with experimental pain. *Arthritis Rheum.* 2009 Oct;60(10):3146–52.
34. Gussew A, Rzanny R, Gullmar D, Scholle H-C, Reichenbach JR. 1H-MR spectroscopic detection of metabolic changes in pain processing brain regions in the presence of non-specific chronic low back pain. *Neuroimage.* 2011 Jan;54(2):1315–23.

35. Mhalla A, de Andrade DC, Baudic S, Perrot S, Bouhassira D. Alteration of cortical excitability in patients with fibromyalgia. *Pain*. 2010 Jun;149(3):495–500.
36. Wood PB, Schweinhardt P, Jaeger E, Dagher A, Hakyemez H, Rabiner EA, et al. Fibromyalgia patients show an abnormal dopamine response to pain. *Eur J Neurosci*. 2007 Jun;25(12):3576–82.
37. Trepel M. *Neuroanatomie Struktur und Funktion*. 6. Auflage. Urban & Fischer Elsevier GmbH, Hackerbrücke 6 D-80335 München.; 2015.
38. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998 Jan;108(1):1–16.
39. Pascual-Leone A, Tormos JM, Keenan J, Tarazona F, Canete C, Catala MD. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol*. 1998 Jul;15(4):333–43.
40. Muller-Dahlhaus F, Vlachos A. Unraveling the cellular and molecular mechanisms of repetitive magnetic stimulation. *Front Mol Neurosci*. 2013;6:50.
41. Janicak PG, O'Reardon JP, Sampson SM, Husain MM, Lisanby SH, Rado JT, et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder: a comprehensive summary of safety experience from acute exposure, extended exposure, and during reintroduction treatment. *J Clin Psychiatry*. 2008 Feb;69(2):222–32.
42. Di Lazzaro V, Ziemann U, Lemon RN. State of the art: Physiology of transcranial motor cortex stimulation. *Brain Stimul*. 2008 Oct;1(4):345–62.
43. Di Lazzaro V, Profice P, Ranieri F, Capone F, Dileone M, Oliviero A, et al. I-wave origin and modulation. *Brain Stimul*. 2012 Oct;5(4):512–25.

44. Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Saturno E, Pilato F, Insola A, et al. Comparison of descending volleys evoked by transcranial magnetic and electric stimulation in conscious humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998 Oct;109(5):397–401.
45. Di Lazzaro V, Rothwell JC. Corticospinal activity evoked and modulated by non-invasive stimulation of the intact human motor cortex. *J Physiol*. 2014 Oct;592(19):4115–28.
46. Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci*. 2001 Aug;21(15):RC157.
47. Cho SS, Strafella AP. rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex. *PLoS One*. 2009 Aug;4(8):e6725.
48. Lisanby SH, Belmaker RH. Animal models of the mechanisms of action of repetitive transcranial magnetic stimulation (RTMS): comparisons with electroconvulsive shock (ECS). *Depress Anxiety*. 2000;12(3):178–87.
49. Cho SI, Nam YS, Chu LY, Lee JH, Bang JS, Kim HR, et al. Extremely low-frequency magnetic fields modulate nitric oxide signaling in rat brain. *Bioelectromagnetics*. 2012 Oct;33(7):568–74.
50. Kuwabara S, Cappelen-Smith C, Lin CS-Y, Mogyoros I, Burke D. Effects of voluntary activity on the excitability of motor axons in the peroneal nerve. *Muscle Nerve*. 2002 Feb;25(2):176–84.
51. Hoogendam JM, Ramakers GMJ, Di Lazzaro V. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimul*. 2010 Apr;3(2):95–118.

52. Chervyakov A V, Chernyavsky AY, Sinitsyn DO, Piradov MA. Possible Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Transcranial Magnetic Stimulation. *Front Hum Neurosci.* 2015;9:303.
53. Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallee A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Ann Phys Rehabil Med.* 2015 Sep;58(4):208–13.
54. Boroojerdi B, Battaglia F, Muellbacher W, Cohen LG. Mechanisms influencing stimulus-response properties of the human corticospinal system. *Clin Neurophysiol.* 2001 May;112(5):931–7.
55. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol.* 2009 Dec;120(12):2008–39.
56. van de Ruit M, Perenboom MJL, Grey MJ. TMS brain mapping in less than two minutes. *Brain Stimul.* 2015;8(2):231–9.
57. Könönen M, Tamsi N, Säisänen L, Kemppainen S, Määttä S, Julkunen P, et al. Non-invasive mapping of bilateral motor speech areas using navigated transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci Methods.* 2015 Jun;248:32–40.
58. Picht T, Frey D, Thieme S, Kliesch S, Vajkoczy P. Presurgical navigated TMS motor cortex mapping improves outcome in glioblastoma surgery: a controlled observational study. *J Neurooncol.* 2016 Feb;126(3):535–43.
59. Ludemann-Podubecka J, Nowak DA. Mapping cortical hand motor representation using TMS: A method to assess brain plasticity and a surrogate marker for recovery of function after stroke? *Neurosci Biobehav Rev.* 2016 Oct;69:239–51.
60. Tofts PS. The distribution of induced currents in magnetic stimulation of the nervous system. *Phys Med Biol.* 1990 Aug;35(8):1119–28.

61. Terao Y, Ugawa Y. Basic mechanisms of TMS. *J Clin Neurophysiol*. 2002 Aug;19(4):322–43.
62. Vucic S, Kiernan MC. Transcranial Magnetic Stimulation for the Assessment of Neurodegenerative Disease. *Neurotherapeutics*. 2017 Jan;14(1):91–106.
63. Maarrawi J, Peyron R, Mertens P, Costes N, Magnin M, Sindou M, et al. Motor cortex stimulation for pain control induces changes in the endogenous opioid system. *Neurology*. 2007 Aug;69(9):827–34.
64. de Andrade DC, Mhalla A, Adam F, Texeira MJ, Bouhassira D. Neuropharmacological basis of rTMS-induced analgesia: the role of endogenous opioids. *Pain*. 2011 Feb;152(2):320–6.
65. Brighina F, De Tommaso M, Giglia F, Scalia S, Cosentino G, Puma A, et al. Modulation of pain perception by transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex. *J Headache Pain*. 2011 Apr;12(2):185–91.
66. Nardone R, Holler Y, Langthaler PB, Lochner P, Golaszewski S, Schwenker K, et al. rTMS of the prefrontal cortex has analgesic effects on neuropathic pain in subjects with spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2017 Jan;55(1):20–5.
67. Nahmias F, Debes C, de Andrade DC, Mhalla A, Bouhassira D. Diffuse analgesic effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers. *Pain*. 2009 Dec;147(1–3):224–32.
68. Klein MM, Treister R, Raij T, Pascual-Leone A, Park L, Nurmikko T, et al. Transcranial magnetic stimulation of the brain: guidelines for pain treatment research. *Pain*. 2015 Sep;156(9):1601–14.
69. Mesrian A, Neubauer E, Schiltenswolf M. [Reduction in pain intensity after treatment for chronic back pain. When is it clinically meaningful?]. *Schmerz*. 2007 Jun;21(3):212,214-217.

Anhang -CRF

CASE REPORT FORM – STUDIE „LOW BACK PAIN &rTMS“ – Seite 1

Teilnehmer/innen-Code:

Behandlungsgruppe:

Demographische Daten: (Datum)

Geburtsdatum:	Geschlecht:
Körpergröße:	Gewicht:
Familienstand:	Beruf:

Medikamenteneinnahme: (Datum)

Präparat-Name	Dosis pro Tag

Schmerzanamnese: (Datum)

Eingangsuntersuchung (Fragebögen) am: (Datum)

Angst	
Depression	
Lebensqualität	

Abschlussuntersuchung (Fragebögen) am: (Datum)

Angst	
Depression	
Lebensqualität	

Teilnehmer/innen-Code:

Behandlungsgruppe:

rTMS- Behandlungen

Nr./Datum/Uhrzeit	Schmerzintensität vorr TMS Numerische Rating Skala (NRS) - Ruheschmerz	Schmerzintensität nachr TMS Numerische Rating Skala (NRS) - Ruheschmerz
01.		
02.		
03.		
04.		
05.		
06.		
07.		
08.		
09.		
10.		
11.		
12.		
13.		
14.		
15.		
16.		
17.		
18		
19.		

Teilnehmer/innen-Code:

Behandlungsgruppe:

Notizen

Anhang – Fragebogen

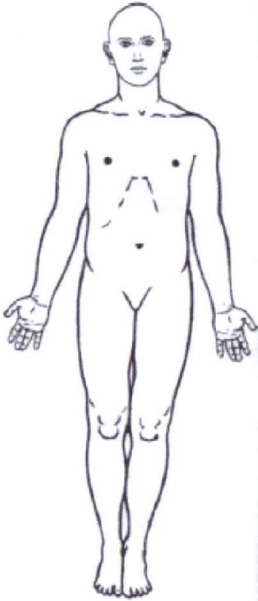
Patient: _____ Datum beim Ausfüllen:
Tag Monat Jahr

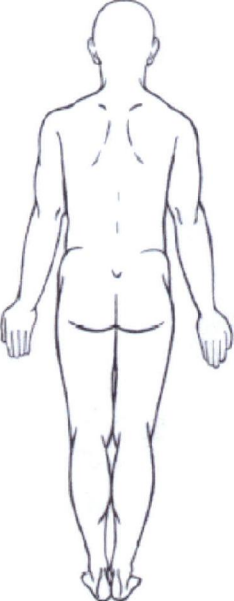
1. Geburtsdatum:
Tag Monat Jahr Alter: _____ Jahre

2. Geschlecht: männlich weiblich

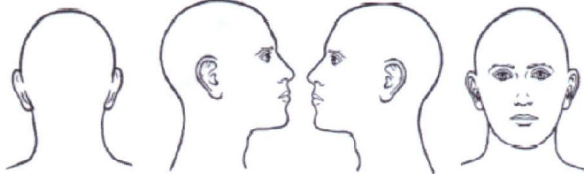
3. Körpergröße (cm): 4. Körpergewicht (kg):

5. Bitte zeichnen Sie im Körperschema ein, an welchen Körperstellen Ihre Schmerzen auftreten





Bitte beschreiben Sie Ihre Schmerzen mit eigenen Worten:



6. Wegen welcher Schmerzen kommen Sie hauptsächlich zur Behandlung? _____

7. a) **Seit wann** bestehen diese Schmerzen?

weniger als 1 Monat 1 Monat bis 1/2 Jahr 1/2 Jahr bis 1 Jahr 1 bis 2 Jahre 2 bis 5 Jahre mehr als 5 Jahre

b) Gibt es ein genaues Datum, ab dem die Schmerzen aufgetreten sind?
Tag Monat Jahr

11. Geben Sie im Folgenden die **Stärke Ihrer Schmerzen** an. Kreuzen Sie bitte **auf den unten aufgeführten Skalen** an, wie stark Sie Ihre Schmerzen empfinden (unter Ihrer üblichen Medikation). Ein Wert von 0 bedeutet, Sie haben keine Schmerzen, ein Wert von 10 bedeutet, Sie leiden unter Schmerzen, wie sie für Sie nicht stärker vorstellbar sind. Die Zahlen dazwischen geben Abstufungen der Schmerzstärke an.

a) Geben Sie bitte zunächst Ihre **momentane Schmerzstärke** an:

[0] [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10]
kein Schmerz vorstellbarer Schmerz stärkster Schmerz

b) Geben Sie jetzt bitte Ihre **durchschnittliche Schmerzstärke** während der letzten 4 Wochen an:

[0] [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10]
kein Schmerz vorstellbarer Schmerz stärkster Schmerz

c) Geben Sie jetzt bitte Ihre **größte Schmerzstärke** während der letzten 4 Wochen an:

[0] [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10]
kein Schmerz vorstellbarer Schmerz stärkster Schmerz

d) Geben Sie jetzt an, welche **Schmerzstärke** für Sie bei erfolgreicher Behandlung **erträglich** wäre:

[0] [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10]
kein Schmerz vorstellbarer Schmerz stärkster Schmerz

12. In den folgenden Fragen geht es um Ihre Schmerzen während der **letzten 3 Monate**. Für diesen Zeitraum möchten wir Genaueres über die **Auswirkungen der Schmerzen** erfahren.

a) **An wie vielen Tagen** konnten Sie in den letzten 3 Monaten aufgrund von Schmerzen nicht Ihren üblichen Aktivitäten nachgehen (z.B. Beruf, Schule, Haushalt)?

an etwa Tagen

In der folgenden Bewertung der Beeinträchtigung durch die Schmerzen bedeutet ein Wert von 0, Sie haben keine Beeinträchtigung. Ein Wert von 10 bedeutet, Sie sind völlig beeinträchtigt. Die Zahlen dazwischen geben Abstufungen der Beeinträchtigung an.

b) In welchem Maße haben die Schmerzen in den letzten 3 Monaten Ihren **Alltag** (Ankleiden, Waschen, Essen, Einkaufen etc.) beeinträchtigt?

[0] [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10]
keine Beeinträchtigung Beeinträchtigung völlige Beeinträchtigung

c) In welchem Maße haben die Schmerzen in den letzten 3 Monaten Ihre **Freizeitaktivitäten** oder Unternehmungen im **Familien- oder Freundeskreis** beeinträchtigt?

[0] [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10]
keine Beeinträchtigung Beeinträchtigung völlige Beeinträchtigung

d) In welchem Maße haben die Schmerzen in den letzten 3 Monaten Ihre **Arbeitsfähigkeit** (einschließlich Hausarbeit) beeinträchtigt?

[0] [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10]
keine Beeinträchtigung Beeinträchtigung völlige Beeinträchtigung

17. Fragen zu Ihrem Befinden

Bearbeitungshinweis: Bitte lesen Sie jede Aussage und kreuzen Sie die Zahl 0, 1, 2 oder 3 an, die angeben soll, wie sehr die Aussage **während der letzten Woche** auf Sie zutraf. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Versuchen Sie, sich spontan für eine Antwort zu entscheiden.

- 0 Traf **gar nicht** auf mich zu
 1 Traf **bis zu einem gewissen Grad** auf mich zu oder **manchmal**
 2 Traf **in beträchtlichem Maße** auf mich zu oder **ziemlich oft**
 3 Traf **sehr stark** auf mich zu oder **die meiste Zeit**

1. Ich fand es schwer, mich zu beruhigen.	0	1	2	3	S
2. Ich spürte, dass mein Mund trocken war.	0	1	2	3	A
3. Ich konnte überhaupt keine positiven Gefühle mehr erleben.	0	1	2	3	D
4. Ich hatte Atemprobleme (z.B. übermäßig schnelles Atmen, Atemlosigkeit ohne körperliche Anstrengung).	0	1	2	3	A
5. Es fiel mir schwer, mich dazu aufzuraffen, Dinge zu erledigen.	0	1	2	3	D
6. Ich tendierte dazu, auf Situationen überzureagieren.	0	1	2	3	S
7. Ich zitterte (z.B. an den Händen).	0	1	2	3	A
8. Ich fand alles anstrengend.	0	1	2	3	S
9. Ich machte mir Sorgen über Situationen, in denen ich in Panik geraten und mich lächerlich machen könnte.	0	1	2	3	A
10. Ich hatte das Gefühl, dass ich mich auf nichts mehr freuen konnte.	0	1	2	3	D
11. Ich bemerkte, dass ich mich schnell aufregte.	0	1	2	3	S
12. Ich fand es schwierig, mich zu entspannen.	0	1	2	3	S
13. Ich fühlte mich niedergeschlagen und traurig.	0	1	2	3	D
14. Ich reagierte ungehalten auf alles, was mich davon abhielt, meine momentane Tätigkeit fortzuführen.	0	1	2	3	S
15. Ich fühlte mich einer Panik nahe.	0	1	2	3	A
16. Ich war nicht in der Lage, mich für irgendetwas zu begeistern.	0	1	2	3	D
17. Ich fühlte mich als Person nicht viel wert.	0	1	2	3	D
18. Ich fand mich ziemlich empfindlich.	0	1	2	3	S
19. Ich habe meinen Herzschlag gespürt, ohne dass ich mich körperlich angestrengt hatte (z.B. Gefühl von Herzrasen oder Herzstolpern).	0	1	2	3	A
20. Ich fühlte mich grundlos ängstlich.	0	1	2	3	A
21. Ich empfand das Leben als sinnlos.	0	1	2	3	D

DASS © Nilges, Korb, Essau 2012

Diese Zeile bitte nicht ausfüllen:

D: _____ A: _____ S: _____

Modul L Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In diesem Fragebogen geht es um die Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Ihre Angaben ermöglichen es nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie gut Sie Ihre Alltagstätigkeiten ausüben können.

Bitte beantworten Sie jede Frage, indem Sie die Antwortmöglichkeit ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich bei der Antwort auf eine Frage unsicher sind, beantworten Sie diese bitte so gut wie möglich.

	aus- gezeichnet	sehr gut	gut	weniger gut	schlecht
1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

In den folgenden Fragen geht es um Tätigkeiten, die Sie vielleicht im Laufe eines normalen Tages ausüben. Sind Sie derzeit aufgrund Ihrer Gesundheit bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?

	ja, stark eingeschränkt	ja, etwas eingeschränkt	nein, überhaupt nicht eingeschränkt
2. mittelschwere Tätigkeiten , z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. mehrere Treppenabsätze steigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer **körperlichen** Gesundheit die folgenden Probleme bei der Arbeit oder bei anderen Alltagstätigkeiten?

	nein, nie	ja, selten	ja, manchmal	ja, meistens	ja, immer
4. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Ich konnte nur bestimmte Arbeiten oder andere Tätigkeiten ausführen.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund **seelischer** Probleme die folgenden Schwierigkeiten bei der Arbeit oder bei anderen Alltagstätigkeiten (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?

	nein, nie	ja, selten	ja, manchmal	ja, meistens	ja, immer
6. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Ich konnte meine Arbeit oder andere Tätigkeiten nicht so sorgfältig wie sonst erledigen.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	überhaupt nicht	ein wenig	mäßig	ziemlich	sehr
8. Inwieweit haben Schmerzen <u>in den vergangenen 4 Wochen</u> Ihre Alltagstätigkeiten (im Beruf und zu Hause) beeinträchtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich in den vergangenen 4 Wochen gefühlt haben und wie es Ihnen ergangen ist. Bitte kreuzen Sie bei jeder Frage die Antwort an, die am besten beschreibt, wie Sie sich gefühlt haben.

	immer meistens	ziemlich oft	manchmal	selten	nie
Wie oft fühlten Sie sich <u>in den vergangenen 4 Wochen</u> ...					
9. ruhig und gelassen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. voller Energie?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. entmutigt und traurig?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	immer	meistens	manchmal	selten	nie
12. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme <u>in den vergangenen 4 Wochen</u> Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Veterans RAND 12 Gesundheitsfragebogen (VR-12). Entwickelt auf der Grundlage des MOS-RAND 36 Version 1.0 mit Unterstützung des US Department of Veterans Affairs. © Kazis et al. 2006. Dt. Version: Buchholz & Kohlmann 2015.

Anhang - IC

Eine klinische Prüfung zum Effekt der Schmerzreduktion und Steigerung der Lebensqualität durch repetitive² transkranielle³ Magnetstimulation⁴ (rTMS)⁵ des primären motorischen Areals⁶ und des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex bei PatientInnen mit chronischen (lumbosakralen⁷) Rückenschmerzen

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient⁸!

Wir laden Sie ein an der oben genannten klinischen Prüfung teilzunehmen. Die Aufklärung darüber erfolgt in einem ausführlichen ärztlichen Gespräch.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung erfolgt freiwillig. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden. Die Ablehnung der Teilnahme oder ein vorzeitiges Ausscheiden aus dieser Studie hat keine nachteiligen Folgen für Ihre medizinische Betreuung.

Klinische Prüfungen sind notwendig, um verlässliche neue medizinische Forschungsergebnisse zu gewinnen. Unverzichtbare Voraussetzung für die Durchführung einer klinischen Prüfung ist jedoch, dass Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser klinischen Prüfung schriftlich erklären. Bitte lesen Sie den folgenden Text als Ergänzung zum Informationsgespräch mit Ihrem Prüfarzt sorgfältig durch und zögern Sie nicht Fragen zu stellen.

Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur

wenn Sie Art und Ablauf der klinischen Prüfung vollständig verstanden haben,

wenn Sie bereit sind, der Teilnahme zuzustimmen und

wenn Sie sich über Ihre Rechte als Teilnehmer an dieser klinischen Prüfung im Klaren sind.

Zu dieser klinischen Prüfung, sowie zur Patienteninformation und Einwilligungserklärung wurde von der zuständigen Ethikkommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben.

² repetitive = sich wiederholende

³ transkranielle = durch den Schädel

⁴ Magnetstimulation = Stimulation von Bereichen des Gehirns durch Magnetfelder

⁵ repetitive transkranielle Magnetstimulation, Abkürzung = rTMS

⁶ Das primäre (=erste) motorische Areal (=Gebiet) und der dorsolaterale (=rückwärts seitliche) präfrontale (=vorne am Stirnhirn)Kortex (=Rinde, äußere Schicht des Gehirns) sind Bereiche des Gehirns, die gut mit rTMS erreicht werden können. Siehe Abbildung Seite 3.

⁷ lumbosakral = in der Lendenwirbel- und Kreuzbeinregion

⁸ Wegen der besseren Lesbarkeit wird im weiteren Text zum Teil auf die gleichzeitige Verwendung weiblicher und männlicher Personenbegriffe verzichtet. Gemeint und angesprochen sind – sofern zutreffend – immer beide Geschlechter.

Ziel dieser klinischen Prüfung ist es, mit repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) eine Schmerzreduktion und Steigerung der Lebensqualität bei chronischen Rückenschmerzen zu erreichen, wie frühere Studien dies bereits zeigen konnten.

Die rTMS ist eine nicht-invasive, schmerzlose Stimulationstechnik. Sie gilt als sicher und weitgehend nebenwirkungsfrei. Aus Sicherheitsgründen gelten dabei folgende Ausschlusskriterien:

- neurologische und psychische/psychiatrische Erkrankungen (insbes. Epilepsie, Schizophrenie, Aphasie)
- Metallimplantate im Kopf- und Halsbereich (außer Zahnersatz)
- elektronische Implantate (Herzschrittmacher, Kochlearimplantat)
- Neigung zu Kopfschmerzen und Ohrgeräuschen (Tinnitus)
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Alkohol- und Drogenabusus
- Einnahme bestimmter Medikamente kurz vor Behandlungsbeginn (tetracyclische Antidepressiva, antivirale⁹ oder antipsychotische Medikamente, Opioiddosis > Äquivalent¹⁰ zu 100mg/d Morphin)

Bitte fragen Sie im Zweifelsfall nach, ob diese Voraussetzungen erfüllt sind.

1. Was ist der Zweck der klinischen Prüfung?

An Schmerzen zu leiden ist die häufigste Ursache, weshalb PatientInnen ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen. Unter den chronischen Schmerzen stehen Rückenschmerzen in Österreich an erster Stelle. Trotz interdisziplinärer Behandlungsansätze ist bei Chronifizierung (>3 Monate) häufig keine zufriedenstellende Schmerzreduktion zu erzielen. Dies hat erhebliche Auswirkungen auf die krankheitsbezogene Lebensqualität und die psychosoziale wie auch berufliche Situation der Betroffenen.

In der Literatur wurde vielfach von Schmerzreduktion durch rTMS berichtet. Sowohl der primäre motorische Kortex (M1) als auch der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) wurden bereits mit rTMS schmerzreduzierend stimuliert. Deutliche Unterschiede bestehen jedoch zwischen den publizierten Studien bezüglich der Behandlungsprotokolle, Art der behandelten Schmerzen und Ausmaß und Dauer der Schmerzreduktion.

⁹Antivirale Medikamente hemmen die Vermehrung von Viren. Sie werden u.a. gegen Influenza eingesetzt.

¹⁰ Äquivalent = Entsprechung (d.h. der Opioid-Wirkstoff soll eine bestimmte Dosis nicht überschreiten)

Im Rahmen dieser klinischen Prüfung sollen drei verschiedene Behandlungsprotokolle miteinander verglichen werden bezüglich ihres kurz- und längerfristigen Effekts auf Schmerzintensität und krankheitsbezogene Lebensqualität.

Was ist nun unter transkranieller Magnetstimulation (TMS) zu verstehen, bzw. wie funktioniert diese? „Transkraniell“ bedeutet „durch die Schädeldecke hindurch“. Es ist bekannt, dass Magnetfelder durch nichtmetallische feste Stoffe (wie etwa Knochengewebe) fast ungehindert eindringen und dort wirksam werden können. Im Zuge der TMS werden nun mittels einer Spule impulsartige Magnetfelder an der Schädeldecke erzeugt, die in Folge impulsartige elektrische Felder hervorrufen (Faraday Gesetz). Da die Gewebe unterhalb der Spule elektrisch leitend sind, kommt es in weiterer Folge zu kleinen elektrischen Strömen (Trafoprinzip). Diese Ströme können nun zu lokalen Erregungen in bestimmten Nervenstrukturen führen, bzw. die Erregung in einem Nervenverband verändern. Man kennzeichnet diese Art der induktiven Kopplung als „nichtinvasiv“ da diese ohne körperliche Verletzung erfolgt. Bei der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) werden Einzelpulse derselben Intensität wiederholt über einem Gehirnareal abgegeben.

Die rTMS ist eine nicht-invasive, schmerzlose Stimulationstechnik, die als sicher und weitgehend nebenwirkungsfrei gilt (sofern entsprechende Sicherheitsrichtlinien sowie Ein- und Ausschlusskriterien eingehalten werden).

2. Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es?

Patienten mit chronifizierten Schmerzsyndromen – wie chronischen unspezifischen Rückenschmerzen – werden nach den Richtlinien für „interdisziplinäre multimodale Schmerztherapie“ umfassend durch Ärzte und Therapeuten verschiedener Fachrichtungen über Behandlungsmöglichkeiten informiert und behandelt. Dies erfolgt u.a. an der interdisziplinären Schmerzambulanz der Univ. Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin in Graz, deren Patient/in Sie sind.

Es ist nicht erforderlich während Ihrer Teilnahme an der klinischen Prüfung der Schmerzbehandlung mittels rTMS auf bereits eingeleitete oder neue bzw. zusätzliche Behandlungsmöglichkeiten (medikamentös, interventionell, psychologisch, psychotherapeutisch, physiotherapeutisch, ergotherapeutisch) zu verzichten.

Bitte geben Sie jedoch an, wenn sich an Ihrer aktuellen Therapie etwas ändert, so dass überprüft werden kann, ob die Ein- und Ausschlusskriterien für Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung weiterhin gegeben sind.

2. Wie ist der Ablauf bei dieser Pilotstudie?

Da es bei einer Studie um die Überprüfung einer wissenschaftlichen Fragestellung geht, werden vier kleine Studiengruppen bestehend aus je zwölf Frauen und Männern benötigt.

Dabei sind je Teilnehmer/in insgesamt vierzehn Termine an vierzehn verschiedenen Untersuchungstagen geplant:

Der erste Termin findet an der Abteilung für Neuroradiologie (Univ.-Klinik für Radiologie) statt und dauert mit Vor- und Nachbereitung ca. 60 Minuten. Dort wird eine Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt, um eine dreidimensionale bildliche Darstellung des Gehirns anzufertigen. – So können ganz gezielt (mit Neuronavigation) Gehirnareale mit rTMS stimuliert werden, die sich in früheren Studien als effektiv in der Schmerzreduktion gezeigt haben. Die nachfolgenden rTMS-Einheiten finden dann an der Univ.-Klinik für Neurochirurgie, Neurochirurgische Ambulanz, statt, wobei hier jeweils ca. 30 Minuten bis eine Stunde einzuplanen sind.

Je Patient/in werden 5 rTMS-Behandlungen an aufeinanderfolgenden Tagen der ersten Woche durchgeführt - und in den Wochen 3, 4, 6, 8, 12, 20, 28, 36 jeweils einer TMS-Behandlung.

Um zu überprüfen, wie sich die Art der Schmerzen, die Schmerzintensität, die Befindlichkeit und die Lebensqualität im Zeitverlauf verändern, wird einmal vor der ersten rTMS-Einheit und einmal nach der letzten rTMS-Einheit ein vierseitiger Fragebogen vorgegeben.

Zu allen anderen Terminen ist es lediglich notwendig, Ihre aktuelle Schmerzintensität vor und nach der rTMS-Behandlung mittels numerischer Rating-Skala (NRS) einzuschätzen.

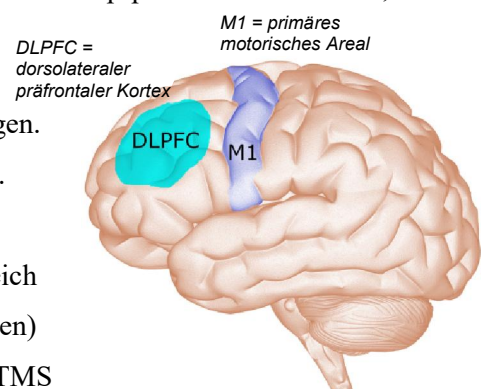
Der zeitliche Ablauf für die dreizehn rTMS Hauptuntersuchungen ist gleich. Zunächst werden Sie gebeten eine bequeme Position im leicht nach hinten geneigten Untersuchungsstuhl mit Armlehnen einzunehmen. Im Kopfbereich, etwas oberhalb des Untersuchungsstuhls, befindet sich die achterförmige Stimulationsspule. Um die Spule in Bezug auf die Kopfposition auszurichten, wird

ein optischer Marker¹¹ an der Stirn befestigt. Während der Stimationsphasen sollten Sie sich möglichst wenig bewegen.

Als erstes erfolgt die Einstellung der Stimulationsintensität.

Dazu wird die sogenannte kortikale Erregbarkeit oder Motorschwelle bestimmt. Die Spule wird zunächst im Bereich des linksseitigen handmotorischen Areals (Hoher Stirnlappen) positioniert und dann werden einige leicht überschwellige TMS

Einzelpulse appliziert. Sobald der/die UntersucherIn Muskelzuckungen an einem Finger der rechten Hand erkennt, wird die Intensität am Stimulator so weit zurückgestellt, bis diese Zuckung bei leicht angespannter Hand gerade noch ausgelöst wird. Diese individuelle aktive Motorschwelle



¹¹besteht aus einer leichten Metall-Figur, welche mithilfe eines Klebestreifen auf der Haut befestigt wird

(=100% Wert) wird nun als Basis für die nachfolgende rTMS-Behandlung verwendet, deren Intensität, je nach Gruppe, auf 90% oder 95% dieses Wertes eingestellt wird.

Bei der hier geplanten Stimulation werden zehn bis zwölf Pulsserien (mit je 150 – 200 Pulsen, 5 – 20 Hz, dazwischen Pausen von 10 – 30 Sek.) angewandt.

3. Worin liegt der Nutzen einer Teilnahme an der Studie?

Die Ergebnisse dieser Studie sollen helfen zu klären, welches rTMS Stimulationsprotokoll für die Behandlung von chronischen Rückenschmerzen am besten geeignet ist.

Für Sie als Patient ergibt sich daraus eine mögliche Schmerzreduktion und Verbesserung der Lebensqualität. Es ist jedoch auch möglich, dass Sie durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie keinen direkten Nutzen für Ihre Gesundheit ziehen.

4. Gibt es Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen?

In dieser Studie kommen die Einzelpuls TMS und repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) zur Anwendung. Durch den Einsatz der Einzelpuls TMS über dem motorischen Hirnareal kommt es zu kurzzeitigen Erregungen in motorischen Nerven welche zu kleinen Muskelzuckungen an der Hand führen. Bei der rTMS über dem dorsolateralen, präfrontalen Kortex kann es zu Kontraktionen der Gesichtsmuskeln kommen, welche von manchen Teilnehmern als unangenehm erlebt werden, die aber nicht gefährlich sind.

Im Zuge der rTMS können leichte, aber vorübergehende Kopfschmerzen auftreten, ansonsten sind keine gesundheitlichen Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen zu erwarten. Eine chronische Epilepsieerkrankung, Metallteile im Bereich des Kopfes sowie das Tragen von Implantaten sind jedoch Ausschlussgründe (siehe Seite 1).

5. Zusätzliche Einnahme von Arzneimitteln?

Eine zusätzliche Einnahme von Medikamenten ist nicht erforderlich.

6. Hat die Teilnahme an dieser Studie sonstige Auswirkungen auf die Lebensführung und welche Verpflichtungen ergeben sich daraus?

Keine.

7. Wann wird die Studie vorzeitig beendet?

Sie können jederzeit, ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen und aus der Studie ausscheiden ohne dass Ihnen dadurch Nachteile entstehen. Es ist aber auch möglich, dass die Versuchsleitung entscheidet Ihre Teilnahme an der Studie vorzeitig zu beenden, ohne vorher Ihr Einverständnis einzuholen. Gründe hierfür können sein, dass Erfordernisse der Studie - wie beispielsweise Begleiterkrankungen, Einnahme bestimmter Medikamente - nicht oder nicht mehr erfüllt sind.

8. In welcher Weise werden die im Rahmen dieser Studie gesammelten Daten verwendet?

Sofern gesetzlich nicht etwas Anderes vorgesehen ist, haben nur die am Projekt Beteiligten und deren MitarbeiterInnen Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen Sie namentlich genannt werden. Diese Personen unterliegen der Schweigepflicht. Die Weitergabe der Daten erfolgt ausschließlich zu statistischen Zwecken und Sie werden ausnahmslos darin nicht namentlich genannt. Auch in Veröffentlichungen von Daten dieser Studie werden Sie nicht namentlich genannt. Falls Sie Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen, werden alle bisher angefallenen Daten gelöscht.

9. Entstehen für die Teilnehmer Kosten? Gibt es einen Kostenersatz oder eine Vergütung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser Studie entstehen für Sie keine Kosten. Kostenersatz oder Vergütung sind nicht geplant.

10. Möglichkeit zur Diskussion weiterer Fragen

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser Studie stehen Ihnen Frau Mag. Karla Zaar (Studienleiterin) sowie Frau Hlavka und Herr Roosen gerne zur Verfügung. Auch Fragen, die Ihre Rechte als Teilnehmer oder Teilnehmerin an dieser Studie betreffen, werden Ihnen gerne beantwortet.

Name der Kontaktperson: Mag. Karla Zaar

Während der Untersuchungszeiten erreichbar unter: 0316 385 30091

Name der Kontaktperson: Elisabeth Hlavka

Während der Untersuchungszeiten erreichbar unter: 0676 7015767

11. Einwilligungserklärung

Name des Patienten / der Patientin in Druckbuchstaben:

.....

Geb.Datum: Kennzahl:

Ich erkläre mich bereit, an der „Studie zum Effekt der Schmerzreduktion und Steigerung der Lebensqualität durch repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) des primären motorischen Areals und des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex bei PatientInnen mit chronischen lumbosakralen Rückenschmerzen " teilzunehmen.

Ich bin von, meinem behandelnden Arzt bzw. Ärztin an der Schmerzambulanz der Univ.-Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin ausführlich und verständlich über mögliche Belastungen und Risiken, sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie, sowie der sich für mich daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text dieser Probandenaufklärung und Einwilligungserklärung, die insgesamt sechs Seiten umfasst gelesen. Aufgetretene Fragen wurden mir verständlich und genügend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit mich zu entscheiden. Ich habe aktuell keine weiteren Fragen mehr.

Ich werde den Anordnungen die für die Durchführung dieser wissenschaftlichen Studie erforderlich sind Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Ich bin zugleich damit einverstanden, dass meine im Rahmen dieser Studie ermittelten Daten aufgezeichnet werden. Beim Umgang der im Rahmen der Studie „Low Back Pain_rTMS“ erhobenen Daten werden die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes 2000 beachtet¹². Alle Personen, die auf Grund ihrer beruflichen Tätigkeit Zugang zu diesen Daten haben, sind - unbeschadet anderer gesetzlicher Verpflichtungen - gemäß § 15 DSG 2000 an das Datengeheimnis gebunden.

Nach dem DSG 2000 sind „personenbezogene Daten“ Angaben über Studienteilnehmer/-innen, durch die deren Identität bestimmt oder bestimmbar ist. Unter „indirekt personenbezogenen Daten“ versteht das DSG 2000 Daten, deren Personenbezug derart ist, dass die Identität der Studienteilnehmer/-innen mit rechtlich zulässigen Mitteln nicht ermittelt werden kann.

¹² Datenschutzbeauftragter des Prüfzentrums: office.datenschutz@medunigraz.at
Datenschutzbeauftragter der KAGes: datenschutz@kages.at

Mir ist bekannt, dass zur Überprüfung der Richtigkeit der Datenaufzeichnung Beauftragte der zuständigen Behörden, der Ethikkommissionen und des Auftragsgebers der Prüfung beim Prüfarzt Einblick in die Daten nehmen dürfen.

Mir ist auch bekannt, dass ich meine Zustimmung zur Datenverwendung ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für meine medizinische Behandlung jederzeit widerrufen kann, wobei ein Widerruf grundsätzlich die Unzulässigkeit der weiteren Verwendung der Daten bewirkt, sofern nicht andere gesetzliche Vorschriften oder überwiegende berechnigte Interessen die Datenverwendung weiterhin zulässig machen.

Eine Kopie dieser Probandeninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt an der Universitätsklinik für Neurochirurgie.

.....

(Datum und Unterschrift des Teilnehmers)

.....

(Datum, Name und Unterschrift des behandelnden Arztes/Ärztin und der verantwortlichen Untersuchungsleiterin)