

**Diplomarbeit**

**Eine Studie zum längerfristigen Effekt der  
Schmerzreduktion durch repetitive transkranielle  
Magnetstimulation (rTMS) des primären motorischen  
Areal (M1) und des linken dorsolateralen präfrontalen  
Kortex bei chronischen Rückenschmerzen**

eingereicht von

**Annika Irina Eitler**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr.<sup>in</sup> 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.<sup>a</sup> Karla Zaar

### *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 21.12.2021*

*Annika Irina Eitler eh*

## Danksagungen

Diese Gelegenheit möchte ich nutzen, um jenen Personen zu danken, welche durch ihre Unterstützung zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben.

Ein großes Danke gilt Univ. Prof. Dr. Michael Mokry, Vorstand der Universitätsklinik für Neurochirurgie des LKH Graz, welcher dieser Diplomarbeit überhaupt erst ermöglichte.

Zudem möchte ich mich bei Mag.<sup>a</sup> Karla Zaar für die umfassende Betreuung und das mir entgegengebrachte Vertrauen bei der Durchführung der TMS-Sessions herzlich bedanken.

Des Weiteren danke ich Dr.med. Sascha Freigang, Dr.med. Christian Lehner und Mag. Dr. Istvan-Szilard Szilagyí für ihre Unterstützung bei der Umsetzung der Studie und Dr.<sup>in</sup> med. Elisabeth Hlavka für die gemeinsame Arbeit.

Auf diesem Weg möchte ich auch meinen Eltern, Andrea und Martin, dafür danken, dass sie mir das jahrelange Studium überhaupt erst ermöglicht haben, mich bei all meinen Ideen unterstützen und nie aufgehört haben an mich zu glauben. Ebenso bedanke ich mich bei meiner Schwester, Jana, deren Faszination für den menschlichen Körper fast so groß ist wie meine eigene. Dich stolz zu machen ist und bleibt eine der größten Motivationsquellen für alles was ich tue.

Zu guter Letzt bedanke ich mich bei meinem Freund, Patrick, der unermüdlich Korrektur gelesen hat und mich mit seinen Fragen auf neue Ideen gebracht hat. Danke, dass du immer für mich da bist!

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	ii
Inhaltsverzeichnis .....	iii
Glossar und Abkürzungen .....	v
Abbildungsverzeichnis .....	vii
Zusammenfassung .....	x
Abstract .....	xii
1 Einleitung .....	14
1.1 Motivation .....	14
1.2 Zielsetzung & Forschungsfrage .....	15
1.3 Neuheitswert .....	16
2 Grundlagen .....	17
2.1 Untere Rückenschmerzen .....	17
2.1.1 Definition .....	17
2.1.2 Epidemiologie .....	17
2.1.3 Risikofaktoren .....	19
2.1.4 Differenzierung zwischen spezifischen und unspezifischen unteren Rückenschmerzen .....	19
2.1.5 Ursachen von unspezifischen Rückenschmerzen .....	20
2.1.6 Therapieoptionen .....	23
2.2 Schmerzempfinden .....	26
2.3 Primärer Somatomotorischer Cortex (M1) .....	33
2.3.1 Anatomie und Lokalisation des M1-Areals .....	33
2.3.2 Funktion des M1-Areals .....	34
2.4 Dorsolateraler Präfrontaler Cortex (DLPFC) .....	36
2.4.1 Anatomie und Lokalisation des DLPFC .....	36
2.4.2 Funktion des DLPFC .....	38
2.5 Transkranielle Magnetstimulation (TMS) .....	41
2.5.1 Wirkmechanismus .....	41
2.5.2 Durchführung .....	44
2.5.3 Einsatzgebiete .....	45
3 Methoden .....	48
3.1 Ziel der Studie .....	48
3.2 Studiendesign .....	48
3.3 Studienpopulation .....	49
3.3.1 Einschlusskriterien .....	50
3.3.2 Ausschlusskriterien .....	50
3.4 Rekrutierung und Aufklärung .....	50
3.4.1 Fallzahlberechnung .....	51
3.5 Randomisierung .....	51
3.6 MRT-Bildgebung und Planung .....	52
3.7 Durchführung der TMS Behandlungen .....	53
3.8 Evaluierung der Schmerzintensität und Lebensqualität .....	54
3.9 Statistische Analysen .....	55
4 Ergebnisse .....	56
4.1 Deskriptive Statistik .....	56
4.1.1 Alter und Geschlechtsverteilung .....	56
4.1.2 Schmerzcharakteristika .....	58
4.1.3 Schweregrad der Schmerzen .....	64
4.1.4 Depressivität, Angst und Stressbelastung .....	66

4.1.5	Lebensqualität.....	68
4.2	Explorative Statistik.....	71
4.2.1	Größe der Stichprobe .....	71
4.2.2	Schmerzintensität .....	72
4.2.3	Psychologische Faktoren und Lebensqualität.....	74
4.2.4	Nebenwirkungen .....	78
5	Diskussion.....	81
5.1	Schmerzreduktion .....	81
5.2	Effekte auf die Lebensqualität.....	85
5.3	Limitationen der Studie .....	88
5.4	Fazit.....	89
6	Literatur.....	91
Anhang A:	Fragebogen .....	103
Anhang B:	Informed Consent .....	107

## Glossar und Abkürzungen

ACC - anteriorer cingulärer Cortex

BA – Brodmann-Areal

BOLD-MRT – blood-oxygen-level-dependent Magnetresonanztomographie

CT – Computertomographie

cTBS – continuous Theta Burst Stimulation

DASS – Depressions-Angst-Stress-Skala

DLPFC - dorsolaterale präfrontale Cortex

DNA – Desoxyribonukleinsäure

DSF - Deutschen Schmerzfragebogen

EMG – Elektromyographie

fMRT – funktionelle Magnetresonanztomographie

H-Reflex - Hoffmann-Reflex

Hz – Hertz

ISI - inter-Stimulus Intervall

iTBS – intermittent Theta Burst Stimulation

KSK – körperliche Summenskala

LMM - linear mixed-effects modelling

LTD - long term depression

LTP - long term potentiation

M1 - primärer motorischer Cortex

MEP - motorisch evoziertes Potential

MPRAGE - Magnetization Prepared Rapid Acquisition with Gradient Echoes

MRT – Magnetresonanztomographie

NRS – Numerische Schmerzrating Skala

NSAR – Nichtsteroidale Antirheumatika

OCD – obsessive compulsive disorder

PAG - periaquäduktales Grau

p.o. – per os

PSK – psychische Summenskala

PTSD - Posttraumatischen Belastungsstörung

RMT - resting motor threshold

rTMS - Repetitive transkranielle Magnetstimulation

SAE - Serious Adverse Event

TBS - Theta Burst Stimulation

TMS – transkranielle Magnetstimulation

VAS - visuelle Analogskala

WHO – World Health Organisation

YLD - Years lived with Disability

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1</b> Sagittale MRT Aufnahmen der Lendenwirbelsäule in T1- und T2-Gewichtung, welche Modic Veränderungen vom Typ I, II und III zeigen (23).....	21
<b>Abbildung 2</b> Adaptation des WHO-Stufenschema der Schmerzmedikation nach Vargas-Schaffer (30).....	24
<b>Abbildung 3</b> Schematische Darstellung der Hirnareale, welche mit der Entwicklung chronischer Schmerzen in Zusammenhang stehen (47).....	30
<b>Abbildung 4</b> Schematische Darstellung der somatotopischen Gliederung des primären motorischen Cortex (52).....	33
<b>Abbildung 6</b> Algorithmus zur Bestimmung des DLPFC als TMS-Ziel (58).....	37
<b>Abbildung 7</b> Histologischer Aufbau des Cortex und dessen Gliederung in die sechs Schichten (39).....	42
<b>Abbildung 8</b> Schematische Darstellung der epidural aufgezeichneten D- und I-Wellen (6).....	43
<b>Abbildung 9</b> Histogramm zur Darstellung der Altersverteilung in der gesamten Studienpopulation (n = 34).....	56
<b>Abbildung 10</b> Boxplot zur Darstellung der Verteilung des Alters in Jahren in den drei Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPFC.....	58
<b>Abbildung 11</b> Boxplot zur Darstellung der durchschnittlichen Schmerzintensität der letzten vier Wochen in den drei Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPFC gemessen auf der NRS mit Werten von 1 bis 10.....	63
<b>Abbildung 12</b> Boxplot zur Darstellung der größten Schmerzintensität der letzten vier Wochen in den drei Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPFC gemessen auf der NRS mit Werten von 1 bis 10.....	64
<b>Abbildung 13</b> Boxplot zur Darstellung des Depressionsscores in den drei Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPFC bei Studieneintritt.....	66
<b>Abbildung 14</b> Boxplot zur Darstellung des Angstscores in den drei Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPFC bei Studieneintritt.....	67
<b>Abbildung 15</b> Boxplot zur Darstellung des Stressbelastungsscores in den drei Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPFC bei Studieneintritt.....	68
<b>Abbildung 16</b> Boxplot zur Darstellung der Lebensqualität anhand der körperlichen Summenskala in den drei Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPFC bei Studieneinschluss.....	69

<b>Abbildung 17</b> Boxplot zur Darstellung der Lebensqualität anhand der psychischen Summenskala in den drei Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPFC bei Studieneinschluss .....	70
<b>Abbildung 18</b> Flowchart zur Darstellung der Fallzahlen zu den drei Evaluierungszeitpunkten sowie Gründe für den frühzeitigen Ausschluss von Proband*innen.....	71
<b>Abbildung 19</b> Mittelwerte der Schmerzintensität gemessen auf der NRS vor und nach der TMS in den drei Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPFC über den Verlauf von 36 Wochen .....	73
<b>Abbildung 20</b> Boxplot zur Darstellung der Schmerzintensität in den drei Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPFC gemessen auf der NRS vor der ersten TMS, nach der TMS in Woche vier und in Woche 36 in den drei Behandlungsgruppen .....	73
<b>Abbildung 21</b> Boxplot zur Darstellung des Depressionsscores in den drei Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPFC bei Studieneintritt, nach der TMS in Woche vier und in Woche 36.....	74
<b>Abbildung 22</b> Boxplot zur Darstellung des Angstscores in den drei Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPFC bei Studieneintritt, nach der TMS in Woche vier und in Woche 36.....	75
<b>Abbildung 23</b> Boxplot zur Darstellung des Stressbelastungsscores in den drei Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPFC bei Studieneintritt, nach der TMS in Woche vier und in Woche 36.....	76
<b>Abbildung 24</b> Boxplot zur Darstellung der Lebensqualität in den drei Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPFC anhand der körperlichen Summenskala bei Studieneintritt, nach der TMS in Woche vier und in Woche 36	77
<b>Abbildung 25</b> Boxplot zur Darstellung der Lebensqualität in den drei Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPFC anhand der psychischen Summenskala bei Studieneintritt, nach der TMS in Woche vier und in Woche 36	77

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b> Behandlungsprotokoll für die drei Behandlungsgruppen sowie Zeitpunkte der Evaluierung mittels Schmerzfragebogen.....	49
<b>Tabelle 2</b> Beschreibung der Altersverteilung in Jahren in den drei Behandlungsgruppen .....	57
<b>Tabelle 3</b> Numerische und prozentuelle Geschlechtsverteilung in den drei Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPFC .....	58
<b>Tabelle 4</b> Numerische und prozentuelle Verteilung der Schmerzlokalisierung in den drei Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPFC sowie der gesamten Studienpopulation.....	59
<b>Tabelle 5</b> Numerische und prozentuelle Beschreibung der Schmerzdauer in den drei Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPFC sowie der gesamten Studienpopulation.....	60
<b>Tabelle 6</b> Vorhandensein von ausstrahlenden Schmerzen in den drei Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPFC sowie Auflistung der einzelnen Ausstrahlungsgebiete .....	61
<b>Tabelle 7</b> Durchschnittliche Schmerzintensität der letzten vier Wochen in den drei Behandlungsgruppen gemessen bei Studieneinschluss auf der NRS mit Werten von 1 bis 10.....	62
<b>Tabelle 8</b> Größte Schmerzintensität der letzten vier Wochen in den drei Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPFC gemessen bei Studieneinschluss auf der NRS mit Werten von 1 bis 10 .....	64
<b>Tabelle 9</b> Verteilung des Schweregrades nach Korff in den Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPFC bei Studieneinschluss.....	65
<b>Tabelle 10</b> Verteilung der demographischen Daten, Schmerzcharakteristika und Lebensqualität in den drei Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPFC bei Studieneinschluss .....	70
<b>Tabelle 11</b> Aufschlüsselung der aufgetretenen Nebenwirkungen in den drei Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPFC .....	80

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Weltweit sind untere Rückenschmerzen die chronische Erkrankung, welche die meisten erlebten Jahre mit körperlicher Einschränkung bedingen. Durch repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) konnten bereits vielversprechende Erfolge verzeichnet werden, wie beispielsweise die Behandlung therapieresistenter Depressionen durch Stimulation des dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC). Auch in der Therapie von Rückenschmerzen gibt es Hinweise auf eine analgetische Wirkung durch Stimulation des primären motorischen Cortex (M1).

**Ziel:** Ziel dieser Arbeit ist es den längerfristigen Effekt von rTMS über M1 und DLPFC auf die Schmerzintensität und Lebensqualität von Patient\*innen mit chronischen, unspezifischen Schmerzen im unteren Rücken zu beleuchten.

**Methoden:** Insgesamt wurden 34 Patient\*innen randomisiert in drei Gruppen aufgeteilt, welche die Lokalisation der TMS bestimmten: In den beiden Behandlungsgruppen wurde entweder M1 mit 95% des Resting Motor Thresholds (RMT) bei 20 Hz oder der linke DLPFC mit 90% des RMT bei 5 Hz stimuliert. Die verblindete Kontrollgruppe erhielt vier Wochen lang Sham-TMS über M1. Über 36 Wochen hinweg erhielten die Proband\*innen 13 TMS-Behandlung, wobei diese in Woche 1 an fünf aufeinanderfolgenden Tagen und anschließend jeweils einmal in Woche 3, 4, 6, 8, 12, 20, 28 und 36 durchgeführt wurden. Vor und nach jeder TMS-Behandlung wurde die aktuelle Schmerzstärke anhand der Numerischen Schmerzrating Skala (NRS) von 1 bis 10 erhoben und in Prozentsätze auf einer 11-Punkte Skala konvertiert. Die Lebensqualität wurde anhand des Deutschen Schmerzfragebogens (DSF) zu Studienbeginn, sowie nach der Behandlung in Woche 4 und 36 evaluiert. Mit Hilfe von statistischen Verfahren wurde die Veränderung der Schmerzintensität, sowie der Lebensqualität für die Dauer der rTMS untersucht.

**Ergebnisse:** In allen drei Gruppen war es am Endpunkt der Studie zu einer signifikanten Reduktion der Schmerzen im unteren Rücken im Vergleich zu Studienbeginn gekommen ( $p = 0,010$ ). Zum Endpunkt in Woche 36 war die Schmerzintensität mit durchschnittlich 38,17% in der DLPFC Gruppe signifikant

niedriger als in der M1 Gruppe mit 56,11% ( $p = < 0,001$ ). Es kam zu einer signifikanten Erhöhung der Lebensqualität in Bezug auf das körperliche und psychische Befinden ( $p = 0,002$ ), wobei die DLPFC Gruppe im Mittel den höchsten Wert auf der psychischen Summenskala (49,12 Punkte) erreichte. Zudem zeigte sich eine signifikante Reduktion des Stressbelastungsscores ( $p = < 0,001$ ) und des Angstscores ( $p = 0,003$ ), während von keinem statistisch signifikanten Effekt auf den Depressionsscore ( $p = 0,188$ ) berichtet werden kann.

**Diskussion:** rTMS erweist sich als potenzielle langfristige Therapiemöglichkeit bei chronischen, unteren Rückenschmerzen, wobei es Hinweise auf eine analgetische Wirkung und positive Auswirkungen auf die Lebensqualität gibt, die bei Stimulation des linken DLPFC ausgeprägter sind als bei Stimulation von M1. Weitere Studien sind nötig, um diesen Effekt zu verifizieren.

## Abstract

**Background:** Low back pain (LBP) is the chronic disease which causes the most years lived with disability worldwide. Promising results have been reported for use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), for example in treating therapy-resistant major depression by stimulating the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) as well as chronic LBP by targeting the primary motor cortex (M1).

**Objective:** The aim of this study is to evaluate the long-term effect rTMS has on patients suffering from chronic LBP referring to their pain intensity and quality of life.

**Methods:** 34 patients were randomly assigned to one of three groups, which determined the localization TMS was applied: In the two treatment groups either M1 was stimulated with 95% of resting motor threshold (RMT) and 20 Hz or the left DLPFC was targeted with 90% of RMT and 5 Hz. Throughout the first 4 weeks there was a control group which received a sham stimulation over M1. Over the course of 36 weeks the patients received 13 TMS sessions, whereas the first five were applied in week 1 and then repeated in week 3, 4, 6, 8, 12, 20, 28 and 36 with one session per week. Before and after each TMS session pain intensity was assessed using the numeric pain rating scale (NRS) ranging from 0 to 10 points and then converted into percentage using an 11-point scale. Quality of life was evaluated before the study started and after the TMS sessions in week 4 and 36 using page 3, 5, 7 and 13 of the German Pain Questionnaire (DSF). Using statistical analysis the changes in pain intensity and life quality were assessed for the duration of rTMS treatment.

**Results:** There was a significant reduction in pain intensity of LBP in all three study groups ( $p = 0,010$ ). After 36 weeks mean pain intensity showed to be significantly lower in the DLPFC (38, 17%) than in the M1 group (56,11%,  $p < 0,001$ ). Looking at the quality of life there was a significant improvement concerning physical and mental wellbeing ( $p = 0,002$ ), especially in the DLPFC group which on average scored the highest on the psychological sum scale (49,12 points). There was a significant reduction in overall stress ( $p < 0,001$ ) and anxiety scores ( $p = 0,003$ ), while no statistically relevant effect on depression scores can be reported ( $p = 0,188$ ).

**Discussion:** In conclusion, rTMS appears to potentially be a long-term treatment modality to relief chronic LBP, whose positive effects on the quality of life seem to be more distinctive when stimulating the left DLPFC instead of M1. Further studies will be needed to verify this effect.

# 1 Einleitung

## 1.1 Motivation

Laut der Global Burden of Disease Study 2017 sind Schmerzen im Bereich des unteren Rückens weltweit die chronische Erkrankung, welche die meisten Years lived with Disability (YLD), also erlebte Jahre mit körperlicher Einschränkung, bedingt (1). Generell wird die Prävalenz für untere Rückenschmerzen weltweit auf Werte zwischen 15 - 45% geschätzt und sie können somit durchaus als weit verbreitetes Symptom angesehen werden (2, 3). Für Gesundheits- und Sozialsysteme geht dies mit einer enormen finanziellen Belastung einher. Die durch Schmerzen im unteren Rücken verursachten Kosten sind vergleichbar mit den durch kardiovaskuläre Erkrankungen und Krebserkrankungen entstehenden Ausgaben (3). Betroffene haben neben den Schmerzen auch mit negativen Auswirkungen auf die Psyche und den sozioökonomischen Status zu kämpfen. Insgesamt sind sie mit einer verminderten Lebensqualität assoziiert (4). Die Häufigkeit und multidimensionalen Folgen dieser chronischen Erkrankung geben Anlass zur Forschungsarbeit im Bereich der Therapiemöglichkeiten, die Betroffenen angeboten werden können.

Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) bietet die Möglichkeit nicht-invasiv und gezielt einzelne Hirnareale zu stimulieren. In den letzten Jahrzehnten wuchs die Evidenz zu dieser Stimulationsmöglichkeit und es konnten in der Behandlung gewisser Krankheitsbilder, zu denen beispielsweise neuropathische Schmerzen und Depressionen zählen, vielversprechende Erfolge verzeichnet werden (5, 6). Allen voran machen die Nicht-Invasivität und das geringe Risiko für Nebenwirkungen, welches bei Einhalten der aktuellen Richtlinien besteht, die rTMS zu einer attraktiven Therapiemodalität. Dies gilt vor allem für das Management chronischer Erkrankungen (7). Ambriz-Tututi et al. (2016) konnten in einer randomisierten, Placebo kontrollierten, prospektiven Studie, im Rahmen welcher bei 41 Patient\*innen mit chronischen, unspezifischen Rückenschmerzen den primären motorischen Cortex (M1) über neun Monate hinweg in immer größer werdenden Behandlungsintervallen mittels rTMS stimuliert wurde, ein signifikanter Rückgang der Schmerzwerte, welcher durch eine visuelle Analogskala (VAS) erfasst wurde, beobachtet werden. Dieser Effekt konnte bereits nach der ersten

Behandlungswoche festgestellt werden und führte im Mittel nach drei Behandlungswochen zu einer Reduktion des Schmerzwertes, im Vergleich zum Ausgangsschmerzwert um rund 80%. Zudem kam es bei jenen Patient\*innen, welche mittels rTMS behandelt wurden, zu einer Verbesserung der Lebensqualität. Diese wurde durch Fragebögen erhoben (8). Diese Studie gab Anlass dazu, das Behandlungsprotokoll mittels rTMS über dem M1 Areal an der Universitätsklinik für Neurochirurgie in Graz an einem österreichischen Patient\*innenkollektiv zu untersuchen und fungierte im Weiteren als Vorbildarbeit.

In der durchgeführten Studie wurde neben dem M1 Areal in einer anderen Behandlungsgruppe der linke dorsolaterale präfrontale Cortex (DLPFC) stimuliert. Der DLPFC gilt als etabliertes rTMS Stimulationsziel in der Behandlung therapieresistenter Depressionen (9). Doch auch ein analgetischer Effekt konnte durch rTMS des linken DLPFC beobachtet werden, beispielsweise nach experimenteller Schmerzinduktion durch kutane Capsaicin Applikation oder bei Fibromyalgie (9, 10). Allerdings gibt es bis dato keine Studien, in denen der analgetische Effekt neuronavigierter rTMS über dem linken DLPFC evaluiert wurde (9). Der große Einfluss psychosozialer Faktoren auf chronische, unspezifische Schmerzen im unteren Rücken sowie die mangelnde Evidenz hinsichtlich des linken DLPFC als Stimulationsziel zur Schmerzlinderung waren ausschlaggebend dafür dieses Hirnareal in der durchgeführten Studie als Ziel aufzunehmen.

## **1.2 Zielsetzung & Forschungsfrage**

Das Ziel dieser Arbeit ist es, den längerfristigen Effekt der Schmerzreduktion durch rTMS des M1-Areals und des linken DLPFC bei chronischen, unspezifischen unteren Rückenschmerzen zu beleuchten. Diese Fragestellung wurde an der Universitätsklinik für Neurochirurgie in Graz im Rahmen der „rTMS for Low Back Pain“ Studie, einer prospektiven, monozentrischen, randomisierten, in den ersten 4 Wochen Placebo kontrollierten Studie, behandelt.

Die Forschungsfragen, welche im Rahmen dieser Arbeit beantwortet werden sollen, lauten wie folgt:

- Kommt es nach rTMS des M1-Areals zu einer längerfristigen Reduktion der Schmerzintensität bei chronischen unspezifischen Rückenschmerzen?
- Kommt es nach rTMS des linken DLPFC zu einer längerfristigen Reduktion der Schmerzintensität bei chronischen unspezifischen Rückenschmerzen?
- Verändert sich im Vergleich zur Situation vor der rTMS-Behandlung die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient\*innen?

### **1.3 Neuheitswert**

Der Neuheitswert dieser Arbeit besteht darin, dass im Gegensatz zur Vergleichsstudie von Ambriz-Tututi et al. (2016) ein österreichisches Patient\*innenkollektiv untersucht wird. Des Weiteren werden die Effekte durch rTMS über dem linken DLPFC bei chronischen, unspezifischen Schmerzen im Rücken evaluiert. Im Gegensatz zu vielen anderen Studien wird die rTMS des M1-Areals wie auch des DLPFC neuronavigiert durchgeführt, was mit einer höheren Präzision der Stimulation einhergeht.

## **2 Grundlagen**

### **2.1 Untere Rückenschmerzen**

#### **2.1.1 Definition**

Unter Rückenschmerzen allgemein versteht man unterschiedlich stark empfundene Schmerzen am Rücken, also dem Bereich zwischen 7. Halswirbel und den Gesäßfalten (11). Spricht man von unteren Rückenschmerzen bezieht sich dies auf die Region kaudal des unteren Randes der 12. Rippe (3, 12, 13). Diese Schmerzen können mit oder ohne Ausstrahlung des Schmerzes in die Beine einhergehen (12). Hinsichtlich der Ätiologie kann man zwischen spezifischen und unspezifischen Rückenschmerzen unterscheiden. Bei den spezifischen Rückenschmerzen, die nur rund 5-15% aller Rückenschmerzen ausmachen, kann eine anatomisch-pathologische Ursache gefunden werden, die die Schmerzen bedingt. Unspezifische Rückenschmerzen sind mit 85-95% weitaus häufiger (11, 13, 14). Nach dem zeitlichen Verlauf teilt man Rückenschmerzen in akute, subakute und chronische Rückenschmerzen ein. Von akuten Rückenschmerzen spricht man bei neu aufgetretenen Schmerzepisoden, die weniger als 6 Wochen andauern, subakut beziehen sich auf eine Schmerzdauer zwischen 6 und 12 Wochen und bei persistierenden Schmerzen über 12 Wochen spricht man von chronischen Rückenschmerzen. (12, 15)

#### **2.1.2 Epidemiologie**

Zur weltweiten Prävalenz der unteren Rückenschmerzen liegen keine konkreten Daten vor. Laut einem systematischen Review von Meucci et al. (2015) wird sie auf 19,6% der Erwachsenen im Alter von 20-59 Jahren geschätzt (16). Hoy et al. (2014) gehen in ihrem systematischen Review, der „Global Burden of Disease Study 2010“ von einer durchschnittlichen weltweiten Prävalenz von Schmerzen im unteren Rücken von 9,4% aus (17). In einer Vorarbeit, in der Daten aus Populationsstudien aus 54 Ländern im Zeitraum von 1980 bis 2009 eingeschlossen wurden, ermittelten sie eine monatliche Prävalenz von 23,3%. Das Lebenszeitrisiko an unteren Rückenschmerzen zu leiden geben sie mit  $39,9\% \pm 24,3\%$  an. (18) In der „Österreichischen Gesundheitsbefragung 2014“ der Statistik Austria, gaben 24,4% der Befragten an, im letzten Jahr an chronischen Rückenschmerzen gelitten zu

haben (19). Generell wird die weltweite Prävalenz von Schmerzen im unteren Rücken auf Werte zwischen 15-45% geschätzt (2).

Die weltweite Inzidenz dafür, erstmalig eine Schmerzepisode im Bereich des unteren Rückens zu erleiden, liegt laut Hoy et al. (2010) bei 6,3–15,4%. Zählt man das Auftreten aller Schmerzen im unteren Rücken, also erstmalig wie auch rezidivierend auftretende Schmerzen, so liegt die Inzidenz bei 1,4%–36% (13).

Sie betrifft Menschen aller Altersgruppen, jedoch sind am häufigsten Erwachsene im Alter von 40-80 Jahren betroffen (3, 18). Obwohl jahrelang davon ausgegangen wurde, dass die Prävalenz von unteren Rückenschmerzen bei Erwachsenen mittleren Alters (40-65 Jahre) am höchsten ist, so zeigte ein systematischer Review von Dionne et al. (2006), dass diese Annahme nur für milde, also nicht stark beeinträchtigende, Rückenschmerzen gilt. Die Prävalenz schwer beeinträchtigender Rückenschmerzen nimmt allerdings sehr wohl mit dem Alter zu (20). So wird die Prävalenz von unteren Rückenschmerzen in der älteren Population (älter als 65 Jahre) mit 27% angenommen, während sie bei Erwachsenen (18-65 Jahre) mit 15% geschätzt wird (2). Derzeit wird angenommen, dass Schmerzen im unteren Rücken am häufigsten im Alter von 35-55 Jahren auftreten und diese Episoden im Alter immer länger dauern und als schmerzhafter empfunden werden (2).

Obwohl diese Erkrankung beide Geschlechter gleichermaßen betrifft, so ist die Prävalenz unter den Frauen etwas höher (13, 18). Als Hauptgrund dafür wird das gehäufte Auftreten von Schmerzen im unteren Rücken während der Schwangerschaft und nach der Geburt eines Kindes angenommen. Systematische Reviews schätzen die Prävalenz von Schmerzen im unteren Rücken auf 45-49% aller schwangeren Frauen. Im Gegensatz dazu ist der Anteil der durch körperliche Arbeit verursachten unteren Rückenschmerzen bei Männern deutlich höher. (2)

Schmerzen im unteren Rücken sind weltweit die chronische Erkrankung, die mit einem Anteil von 17,5% der Gesamtheit Grund für die meisten YLD (years lived with disability) ist (1).

### **2.1.3 Risikofaktoren**

Bisher konnten sowohl biomechanische als auch psychologische und soziale Faktoren etabliert werden, die mit einem erhöhten Risiko an Schmerzen im Bereich des unteren Rückens zu leiden einhergehen. So begünstigt beispielsweise das Heben von Lasten oder das Ausführen repetitiver Bewegungen im Beruf das Auftreten von Schmerzen. Das gleiche gilt für wiederholt längeres Sitzen und einen Mangel an körperlicher Aktivität. Auch Lifestyle Faktoren wie Rauchen und Adipositas erhöhen das Risiko. Zu den psychologischen Faktoren, die das Auftreten von Rückenschmerzen begünstigen, zählen Depressionen, Stress und Angststörungen. Zu den sozioökonomischen Einflussfaktoren lässt sich sagen, dass Menschen mit geringem Einkommen und wenig Bildung häufiger an Schmerzen im unteren Rücken leiden. Zusätzlich wird eine gewisse genetische Prädisposition, vor allem bezüglich des betroffenen Rückenabschnitts, vermutet. (2, 3, 12, 14, 21)

### **2.1.4 Differenzierung zwischen spezifischen und unspezifischen unteren Rückenschmerzen**

Spezifischen Rückenschmerzen liegen dann vor, wenn sich ein anatomisch-pathologisches Korrelat zu den Beschwerden der Patient\*innen finden lässt (14). Im unteren Rücken kann die Ursache des Schmerzes die Lendenwirbelsäule, Strukturen in direkter Nähe der Lendenwirbelsäule, die Nervenwurzeln oder den Spinalkanal betreffen. Die Lendenwirbelsäule betreffend sind das zum Beispiel Frakturen, maligne Neoplasien, Infektionen, epidurale Abszesse, das Cauda equina Syndrom und Spondyloarthropathien. Andere mögliche Ursachen sind ein rupturiertes Aortenaneurysma, Radikulopathien und die Spinalkanalstenose. Um die selteneren spezifischen, unteren Rückenschmerzen, welche 5-15% der Schmerzen in unteren Rücken ausmachen, von den unspezifischen zu unterscheiden, muss klinisch auf das Vorhandensein sogenannter „Red Flags“, also Symptome, die Hinweis auf eine der oben genannten Erkrankungen sind, geachtet werden. Besteht klinisch der Verdacht auf eine morphologisch nachweisbare Ursache der Schmerzen, so ist eine weitere Bildgebung mittels MRT indiziert. Die Abgrenzung zwischen spezifischen und unspezifischen Rückenschmerzen ist in der

Praxis nicht einfach und die „Red Flags“ sind einzeln durch ihre niedrige Sensitivität nicht ausreichend und müssen im Gesamtkontext betrachtet werden. (14, 15)

Klassische Beispiele für „Red Flags“ sind ein erhebbares Trauma in der Anamnese oder das Vorliegen einer Osteoporose, welche auch durch systemische Steroidtherapie verursacht werden kann. Diese können ein Hinweis auf eine Fraktur im Bereich der Lendenwirbelsäule sein. Ebenso können Neoplasien oder Metastasen im unteren Rücken Schmerzen verursachen. Daran muss vor allem bei älteren Patient\*innen, bei welchen bereits ein Tumor diagnostiziert wurde, gedacht werden. Unerklärlicher Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, Müdigkeit und eine Zunahme der Schmerzen nachts und im Liegen sind weitere Hinweise auf das Vorliegen von Neoplasien oder Metastasen. Haben Patient\*innen Fieber, Schüttelfrost und allgemeine Krankheitszeichen und fand erst kürzlich eine Infiltrationsbehandlung an der Wirbelsäule statt, muss an eine Infektion als Ursache für die Schmerzen im unteren Rücken gedacht werden. Bei Schmerzen, die in ein Bein oder beide Beine ausstrahlen und einem Dermatom zugeordnet werden können, kann eine Radikulopathie oder Neuropathie vorliegen. Weitere klassische Red Flags hierfür sind neu aufgetretene Paresen oder Parästhesien sowie eine Blasen- oder Mastdarmstörung. Bessert sich der Schmerz bei Bewegung und liegen eine periphere Arthritis, Enthesitis, Psoriasis oder Uveitis vor, kann auch eine axiale Spondyloarthritis Grund der Rückenschmerzen sein. (15)

### **2.1.5 Ursachen von unspezifischen Rückenschmerzen**

Der genaue Mechanismus der Entstehung von Rückenschmerzen, denen keine spezifische Erkrankung zu Grunde liegt, ist bis dato ungeklärt (3, 22). Viele Auffälligkeiten in der MRT Bildgebung, wie zum Beispiel das Vorliegen einer Bandscheibenprotrusion, kommen bei komplett asymptomatischen Patient\*innen genauso vor wie bei unter Rückenschmerzen Leidenden (14). Es ist daher umstritten, ob auf Grund solcher Auffälligkeiten in der Bildgebung wirklich eine Aussage über das Vorliegen einer Erkrankung beziehungsweise den weiteren Krankheitsverlauf getroffen werden kann (3).

Als potenzielle Mitverursacher in der Entstehung unspezifischer Rückenschmerzen stehen radiologisch nachweisbare osteoarthritische Veränderungen an den

Facettengelenken zur Diskussion. Obwohl die Infiltration der Facettengelenke mit einem Lokalanästhetikum bei Betroffenen oft kurzzeitig den Schmerz lindert, konnte in der Framingham Heart Study kein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein der radiologischen Veränderungen und dem tatsächlichen Auftreten von Schmerzen im unteren Rücken nachgewiesen werden (3). Eine weitere radiologische Veränderung, die bei Individuen mit unspezifischen Rückenschmerzen gefunden werden kann, sind Modic Veränderungen (3). Als Modic Veränderungen werden pathologische Signalintensitäten in der T1- und T2-Gewichtung an der Wirbeldeckplatte und im subchondralen Knochengewebe in der MRT Bildgebung bezeichnet. Diese wurden von Modic et al. (1988) gemäß der Modic Klassifikation in drei Typen eingeteilt. Modic Veränderungen vom Typ I können bei Knochenmarksödem und Hypervaskularisierung gefunden werden, Modic Typ II beschreibt den Ersatz von Knochenmark durch Fettgewebe und Modic Typ III zeigt Sklerosierungen und Trabekelfrakturen. (22) In Abbildung 1 sind Modic Veränderungen aller drei Typen anhand von MRT Aufnahmen zu sehen.

## Modic Changes

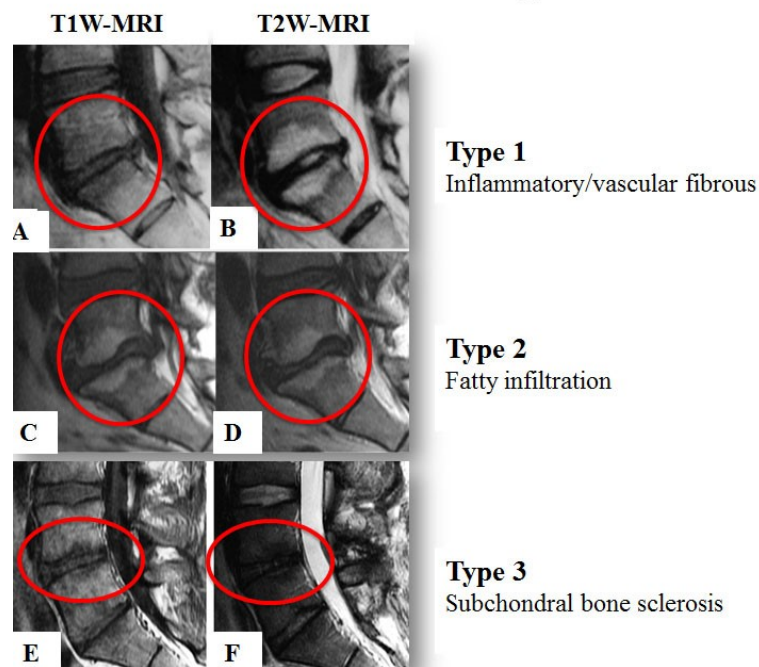


Abbildung 1 Sagittale MRT Aufnahmen der Lendenwirbelsäule in T1- und T2-Gewichtung, welche Modic Veränderungen vom Typ I, II und III zeigen (23)

Der den Modic Veränderungen zugrundeliegende Pathomechanismus ist bis dato ungeklärt, allerdings gibt es mehrere Hypothesen. Das erste Modell geht von mechanischem Stress als Auslöser aus. Es wird vermutet, dass die an den Wirbeldeckplatten wirkenden Scherkräfte zu Mikrotraumata und in weiterer Folge zu den Modic Typ I Veränderungen (Knochenmarksödem) führen. Dies wird durch den signifikanten Zusammenhang der Modic Typ I Veränderungen mit Degeneration der Bandscheiben bestärkt, was zur Erhöhung der wirkenden Scherkräfte führt. (22, 24) Das zweite Modell vermutet ein Inflammationsgeschehen als Ursache der Modic Veränderungen. So konnten bei Betroffenen mit unteren Rückenschmerzen und Modic Typ I Veränderungen im MRT erhöhte Konzentrationen von Entzündungsmediatoren in dem intraoperativ entfernten Bandscheibenmaterial nachgewiesen werden. Dies gilt allerdings nur für Bandscheiben, die an die Wirbelkörper mit Modic Veränderung angrenzen. Bandscheiben, die an Wirbelkörper mit den gleichen Abnützungerscheinungen, aber ohne die Modic Veränderungen, grenzen, wiesen keine erhöhten Konzentrationen an proinflammatorischen Stoffen auf. (25) Man geht davon aus, dass die im Nucleus pulposus produzierten Entzündungsmediatoren zu einer lokalen Inflammation führen und als Modic Typ I Veränderungen im MRT erkennbar sind (22, 24). Eine Hypothese wie es zu diesen entzündlichen Veränderungen kommt, ist die Infektion mit dem anaeroben Propionibakterium *acnes*. Dieses kann möglicherweise bei geringer Herniation des Nucleus pulposus die nicht-vaskularisierte und somit mit wenig Sauerstoff versorgte Bandscheibe infizieren. In weiterer Folge führt dies zu einer low-grade Discitis und durch das lokale Entzündungsgeschehen zu den Modic Typ I Veränderungen im MRT. (3, 26) Albert et al. (2013) konnten in zwei Studien einerseits die signifikant erhöhte Tendenz Modic Typ I Veränderungen zu entwickeln bei Patient\*innen, in deren Bandscheibenmaterial das *Propionibakterium acnes* gefunden wurden, nachweisen (26). Andererseits zeigten sie, dass Patient\*innen mit Modic Typ I Veränderungen von der Gabe eines Langzeitantibiotikums im Vergleich zu der Placebo Behandlungsgruppe deutlich profitieren (27).

Bisher gibt es Hinweise, dass vor allem Modic Typ I und Typ II Veränderungen mit der Entwicklung unterer Rückenschmerzen in Verbindung stehen (3). Von einer routinemäßigen Bildgebung mittels Röntgen, MRT oder CT bei unspezifischen

Rückenschmerzen wird dennoch abgeraten, da es starke Evidenz dafür gibt, dass dies für die Patient\*innen eine erhebliche psychische Belastung darstellt und das klinische Outcome dadurch nicht verbessert wird (3, 28).

### **2.1.6 Therapieoptionen**

Da die Ursache der unspezifischen unteren Rückenschmerzen bis dato ungeklärt ist, kann auch keine kausale Therapie angeboten werden. Aktuell besteht das Management der akuten, unspezifischen Rückenschmerzen aus der Aufklärung der Patient\*innen, analgetischer Medikation und nicht-pharmakologischen Therapiemodalitäten. (14)

Vor allem die Aufklärung und das Richtigstellen von falschen Vorstellungen seitens der Patient\*innen sind wichtige Bestandteile einer erfolgreichen Therapie. In diversen Studien konnte gezeigt werden, dass eine umfangreiche Aufklärung positive Einflüsse auf das Erleben des Heilungsvorganges hat, die Zeit bis zur Rückkehr in den Arbeitsalltag verkürzt und die nachfolgenden Ärzt\*innenbesuche auf Grund dieser Beschwerden verringert. (14, 15)

Die medikamentöse, analgetische Therapie sollte gemäß dem WHO-Stufenschema angewendet werden. Das 1986 von der World Health Organisation veröffentlichte Stufenschema zur, ursprünglich reinen Tumor-, Schmerzmedikation empfiehlt den Beginn der Schmerztherapie mit einem Nichtopioiden Analgetikum, wie beispielsweise NSAR oder Paracetamol (Stufe 1). Bei unzureichender Schmerzlinderung wird der Einsatz eines schwachen Opioids, wie zum Beispiel Codein, empfohlen (Stufe 2). Zeigt auch dieses keinen ausreichenden Effekt oder ist die Schmerzintensität sehr hoch kann ein starkes Opioid, wie beispielsweise Morphin, zum Einsatz kommen (Stufe 3). Zusätzlich können, unabhängig von der Stufe, Co-Analgetika angewendet werden. Diese umfassen beispielsweise Antikonvulsiva, Antidepressiva, Anxiolytika oder Kortikosteroide. (29, 30) Abbildung 2 zeigt eine von Vargas-Schaffer (2010) erweiterte Version des WHO-Stufenschemas. Bei der Erweiterung handelt es sich um eine vierte Stufe, die die medikamentöse Therapie um invasive analgetische Maßnahmen ergänzt. (30).

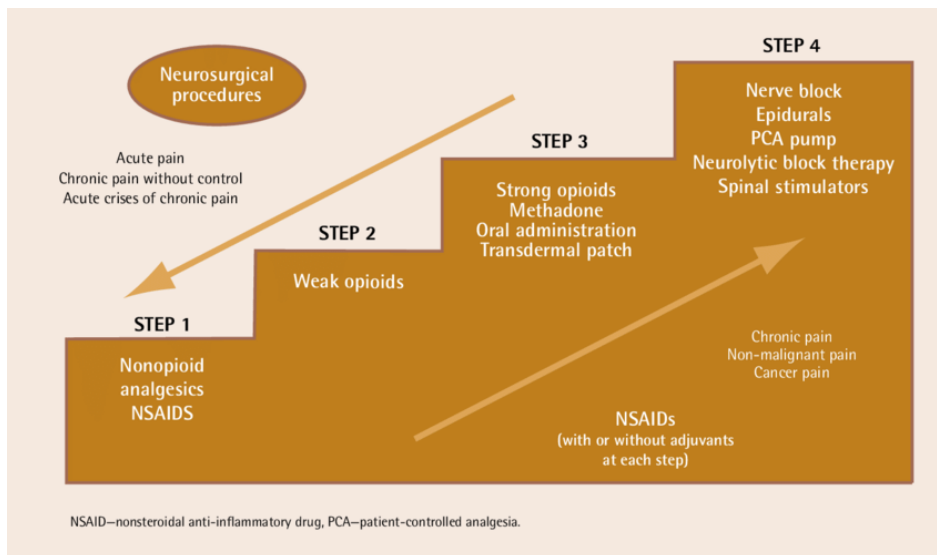


Abbildung 2 Adaptation des WHO-Stufenschemas der Schmerzmedikation nach Vargas-Schaffer (30)

Zur medikamentösen Therapie anhand des WHO-Stufenschemas bei akuten Schmerzen im unteren Rücken ist allerdings anzumerken, dass der Einsatz von Paracetamol, weder drei Mal täglich noch bedarfsweise verschrieben, gegenüber der Placebo Gruppe keinen Unterschied bezüglich der Regenerationszeit zeigt (31, 32). Auch der Einsatz von Opioiden ist umstritten. Es zeigte sich, dass Opioide mittelfristig, also innerhalb von 3-12 Monaten, zwar zu einer leichten Linderung der Rückenschmerzen um -1 Punkt auf der NRS führen, die Nebenwirkungen aber viele Patient\*innen dazu veranlassen, die Therapie vorzeitig zu beenden. Bezüglich ihrer Effektivität als analgetisches Medikament in der Akutphase gibt es bis dato keine Daten. (14, 33)

Nicht-pharmakologische Therapieformen umfassen die Manualtherapie, Sporttherapie, Massagen und Akupunktur. Diese sollten aber aus ressourcenschonenden Gründen nicht breit bei allen Patient\*innen mit akuten Schmerzen im unteren Rücken eingesetzt werden, da es in 50% der Fälle bereits innerhalb von 2-3 Wochen (Median: 17 Tage) zu einem Rückgang der Beschwerden, was als erster von 7 Tagen definiert wird, an denen ein Schmerzwert von 0-1 auf der NRS angegeben wird, kommt. (14, 31)

Bei chronischen unteren Rückenschmerzen rückt die medikamentöse Therapie immer weiter in den Hintergrund. Wie auch im Management der akuten unteren Rückenschmerzen hat die Aufklärung und Schulung der Patient\*innen einen hohen

Stellenwert. (14, 15) Ebenso wird zur pharmakologischen Therapie zum Einsatz von NSAR, mit Ausnahme Paracetamol, geraten. Der Gebrauch von Opioiden ist auch hier umstritten und wird auf Grund mangelnder Evidenz und häufig auftretender Nebenwirkungen abgelehnt. (14)

Bei chronischen Schmerzen im unteren Rücken kommen vor allem nicht-pharmakologische Therapieformen zum Einsatz. Hohe Evidenz gibt es dafür, dass das Beibehalten des Aktivitätsgrades im täglichen Leben zur Schmerzreduktion führen kann und dass Bettruhe unbedingt vermieden werden sollte (14, 15). Ansonsten kommen Therapieformen wie Manualtherapie, Massagen, Akupunktur, Bewegungstherapie und kognitive Verhaltenstherapie in Frage (14, 15, 34). Auch das Erlernen der Technik der progressiven Muskelentspannung konnte bei Betroffenen von chronischen nicht-spezifischen Rückenschmerzen zu einer deutlichen Linderung der Schmerzen führen. Diese Technik kann vor allem Stressbelasteten Patient\*innen empfohlen werden. (15)

Bei chronischen Rückenschmerzen ist es wichtig, das Selbstmanagement der Patient\*innen zu stärken. Dazu stehen ihnen diverse Maßnahmen zur Verfügung. Eine Möglichkeit ist die Anwendung eines Wärmepflasters, dessen Wirksamkeit vor allem in Kombination mit Bewegung kurzfristig positive Auswirkungen auf die Schmerzintensität hat. Auch Capsaicin-Pflaster zeigte in Studien eine signifikant schmerzlindernde Wirkung, bei akuten wie auch chronischen Rückenschmerzen, allerdings gibt es hier noch zu wenig Evidenz, um eine klare Empfehlung aussprechen zu können. (15) Insgesamt sollten Patient\*innen mit chronischen unspezifischen Schmerzen im unteren Rücken im Rahmen eines multimodalen Behandlungsansatzes therapiert werden (15, 35).

Invasive Therapieoptionen, die bei Unwirksamkeit der evidenzbasierten nicht-invasiven in Betracht gezogen werden können, umfassen beispielsweise Triggerpunkt Injektionen, Botulinumtoxin Injektionen oder Injektionen an den Facettengelenken. Allerdings gibt es für die Wirksamkeit dieser Verfahren wenig Evidenz. (15)

## **2.2 Schmerzempfinden**

Die aktuell gängige Definition von Schmerz stammt aus einer 1986 erschienenen Publikation der International Association for the Study of Pain. Diese definiert Schmerz als „eine unangenehme sensorische und emotionale Erfahrung, die mit tatsächlichem oder drohendem Gewebsschaden in Verbindung steht“. Zusätzlich wird erwähnt, dass Schmerz in einem subjektiven Zusammenhang erlebt wird. (36, 37)

Das Empfinden von Schmerz hängt mit einer erhöhten Aktivität der Nozizeptoren zusammen, allerdings ist deren Aktivierung nicht alleine ausschlaggebend für das Empfinden von Schmerz. Die Reizschwelle, sowie die subjektive Stärke des Schmerzes, sind variabel und werden von individuellen Faktoren sowie der derzeitigen Stimmung, Aufmerksamkeit oder den Erwartungen beeinflusst. Zudem kann das Schmerzempfinden Stunden bis Tage verzögert nach dem schmerzhaften Reiz auftreten. Die Art und Weise wie das Erleben von Schmerz das Verhalten eines Menschen ändert, beispielsweise durch Grimassieren, verbale Äußerungen oder Bewegungen, ist breit gefächert und zeigt eine starke Kontext- und Kulturabhängige Variabilität. Quantitativ wird Schmerz anhand der subjektiv empfundenen Schmerzstärke, zum Beispiel mittels der Numerischen Rating Skala (NRS) von 1 bis 10, gemessen. Sobald ein Schmerzzustand erreicht wird, zieht er alle Aufmerksamkeit auf sich und interferiert mit anderen kognitiven Prozessen. In weiterer Folge initiiert das Schmerzempfinden ein Verhalten, dass zur Vermeidung des schmerzhaften Reizes führt. (38)

Die genaue Neurobiologie des Schmerzempfindens ist bis dato Objekt der Forschung und noch nicht zur Gänze geklärt. Allerdings gibt es vereinfachte Modelle, die versuchen, das Schmerzerleben zu erklären. Derzeit stellt man sich den Weg der Schmerzwahrnehmung wie folgt vor: In der Peripherie kommt es zur Aktivierung eines Nozizeptors. Ein Nozizeptor entspricht den freien Nervenendigungen eines schmerzwahrnehmenden Neurons und ist in der Lage gewebsschädigende Reize zu erfassen. Diese Nozizeptoren liegen in allen schmerzempfindlichen Geweben wie beispielsweise der Haut, Muskulatur oder Gelenkkapseln. Bei den Fasern dieser Neurone handelt es sich um dünn

myelinisierte Fasern vom A $\delta$ -Typ oder unmyelinisierte Fasern vom C-Typ. Die Nozizeptoren reagieren auf mechanische, thermische sowie chemische Reize. (37, 39) Die Perikaryen dieser schmerzempfindlichen Neurone liegen in den Spinalganglien. Nach Eintritt der Axone in das Rückenmark, schalten diese im Hinterhorn der Grauen Substanz auf die 2. Neurone um (37, 40). Diese projizieren als Projektionsneurone direkt an supraspinale Strukturen oder verschalten sich mit Neuronen der ipsi- und kontralateralen Seite mehrerer Segmente als intersegmentale propriospinale Neurone. Danach ziehen die Axone der 2. Neurone gebündelt nach kranial zu Strukturen des Hirnstammes und des Zwischenhirns. Dazu zählen der Thalamus, das periaquäduktale Grau, der Nucleus parabrachialis sowie weitere Teile der Formatio reticularis (37). Neurone der Lamina I und II kreuzen in der Commissura alba noch im Rückenmark auf die kontralaterale Seite und ziehen hier als Tractus spinothalamicus anterior und lateralis zum Thalamus. Aus Lamina V-VII des Hinterhorns ziehen die Axone der 2. Neurone nach dem Kreuzen auf die kontralaterale Seite als Tractus spinoreticularis zur Formatio reticularis. Weiters gibt es den Tractus spinomesencephalis, der ebenfalls kontralateral im sensiblen Vorderseitenstrang zu Strukturen des Mesencephalons zieht und vor allem das periaquäduktale Grau erreicht. Ebenfalls erwähnt seien der Tractus spinoparabrachialis, der Tractus spinohypothalamicus und der Tractus spinocervicalis (37, 40).

Im Thalamus erfolgt die Umschaltung auf das 3. Neuron der Schmerzbahn. Dessen Axon zieht durch die Capsula interna zum Gyrus postcentralis des Parietallappens (= primär somatosensibler Cortex). Hier liegt eine somatotopische Gliederung der Afferenzen vor, sodass die eintreffenden Signale den jeweiligen Körperregionen zugeordnet werden können (40). Dieses Modell ist allerdings stark vereinfacht, denn bisher konnte keine Hirnstruktur identifiziert werden, deren Aktivierung konstant zum Erleben von Schmerz führt. Stattdessen spricht man von einer „Schmerzmatrix“, also multiplen Hirnarealen deren Aktivierung laut fMRT Studien mit dem Schmerzempfinden in Verbindung stehen. Zu diesen zählen der Thalamus, der somatosensorische Cortex, die Insula, der Gyrus cinguli sowie Teile des frontalen und parietalen Cortex (41). Nur am Cortex zeigten sich 15% der gesamten kortikalen Mantelfläche als reaktiv auf einen Schmerzreiz, weshalb derzeit die Identifikation einer einzelnen für die Schmerzverarbeitung spezifischen Region nicht

möglich ist. Zudem können alle der Schmerzmatrix zugeordneten Hirnregionen auch in Situationen, in denen kein Schmerz empfunden wird, aktiv sein und somit mit anderen Prozessen in Verbindung stehen. Ein Teil des Gehirns, welcher exklusiv nur bei Schmerz aktiv ist, konnte bis jetzt noch nicht aufgefunden werden (38).

Neben dieser sensorischen Verarbeitung findet auch eine kognitiv-affektive Verarbeitung der nozizeptiven Impulse statt. Vom Thalamus projizieren Axone zu Strukturen des limbischen Systems wie der Insula und dem anterioren cingulären Cortex. Zusätzlich projizieren vom Hypothalamus, welcher ebenfalls nozizeptive Afferenzen über den Tractus spinothalamicus erhält, Axone zu den Basalganglien, der Amygdala und zu Kerngebieten des Nervus vagus, wodurch autonome Reaktionen auf Schmerz und deren affektive Integration erklärt werden können (37).

Die Annahme, dass das Aktivieren eines Nozizeptors alleine dafür verantwortlich ist Schmerz zu induzieren, ist längst überholt (41, 42). Man geht davon aus, dass Nozizeptoren andauernd aktiv sind, um die Bewegungen und das Verhalten zu derart zu lenken, dass Verletzungen vermieden werden. Diese Aktivität der Nozizeptoren wird allerdings nicht bewusst wahrgenommen. Laut der „Gate Control Theory“ bestimmt das Gleichgewicht zwischen nozizeptiven und nicht-nozizeptiven Afferenzen im Rückenmark, ob ein nozizeptives Signal an das Gehirn weitergeleitet wird oder nicht. Dementsprechend muss zur Weiterleitung eines Schmerzreizes ein Schwellenwert, also ein gewisses Überwiegen der nozizeptiven Afferenzen, erreicht werden. (36, 38)

Zusätzlich geht man von einer „Top-Down-Modulation“ des Schmerzes aus. Supraspinale Zentren können Einfluss auf die Weiterverarbeitung nozizeptiver Afferenzen im Hinterhorn des Rückenmarks nehmen und somit die Intensität des Erlebens der Schmerzen herabsetzen oder steigern. Wichtige Strukturen hierfür sind der DLPFC, der anteriore Gyrus cinguli sowie das periaquäduktale Grau (PAG) und die rostroventrale Medulla. Hier nehmen die bilateralen Projektionen in die Hinterhörner ihren Ausgang (39, 43). Dass die objektiv fassbare Stärke eines zugeführten Schmerzreizes und dessen Verarbeitung durch das

somatosensorische System nicht alleine ausschlaggebend für die erlebte Schmerzstärke sind, zeigt die große Variabilität der von den Proband\*innen angegebenen Schmerzintensität beim Setzen desselben Schmerzreizes (38). Man geht davon aus, dass die Erwartungshaltung gegenüber der Stärke des Schmerzes Einfluss auf die tatsächlich erlebte Schmerzintensität hat. Laut dem Konzept des „Predictive Coding“ werden Sinneseindrücke, die den Erwartungen entsprechen, leichter wahrgenommen als jene, die nicht mit ihnen übereinstimmen. Das könnte auch bei der Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung zu tragen kommen. (42, 44)

Chronische Schmerzen sind von akuten Schmerzen zu differenzieren. In der Literatur werden chronischen Schmerzen sowohl anhand ihrer zeitlichen Charakteristik als „Schmerzen, die länger als drei Monate bestehen“ (45), als auch als „persistierendes Schmerzempfinden, obwohl es strukturell bereits zur Heilung gekommen ist“ definiert (38, 43). Mittlerweile weiß man, dass chronischen Schmerzen andere Pathomechanismen als akuten Schmerzen zu Grunde liegen und es mit der längeren Dauer des Schmerzes zu einer Änderung der aktiven Hirnregionen kommt. Diese Reorganisation des Gehirns geht außerdem mit einer erhöhten Sensitivität für nozizeptive Afferenzen im Rückenmark („central sensitization“) sowie auch einer Reorganisation der Nozizeptoren einher. Diese Reorganisationsprozesse sind derzeit Inhalt der Schmerzforschung. (38)

Einige Faktoren scheinen den Übergang des akuten in einen chronischen Schmerz zu begünstigen. Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung leiden Frauen öfter an chronischen Schmerzen als Männer (46, 47). Zudem scheint es eine gewisse genetische Veranlagung dazu zu geben, dass akute in chronische Schmerzen übergehen. Die betroffenen Genloki sind derzeit Inhalt der Schmerzforschung und variieren vermutlich je nach betroffener Körperregion. Adverse Life Events, wie beispielsweise eine Erkrankung, Verletzung oder Stress, können Betroffene empfänglicher für die Entwicklung chronischer Schmerzen im späteren Leben machen. Denk et al. (2014) vermuten, dass dahinterliegende Pathomechanismen durch Adverse Life Events verursachte epigenetische DNA-Methylierung oder Modifikationen an Histonen sein könnten. Zusätzlich begünstigen gewisse Persönlichkeitszüge, wie eine pessimistische Lebenseinstellung, Neurotizismus

oder etwa die Tendenz zum Katastrophisieren die Entwicklung chronischer Schmerzen. (38, 47)

Ein möglicher Mechanismus vom Übergang des akuten in einen chronischen Schmerz ist das Herabsetzen des Schwellenwertes im mesolimbischen System. Somit kommt es bei chronischen Schmerzen leichter zu der bewussten Schmerzempfindung. Ein akutes Schmerzerlebnis aktiviert cortikostriatale Bahnen, worüber das Erlebnis verarbeitet wird. Je nach individueller Veranlagung kehren diese danach wieder in den gesunden Zustand zurück oder es kommt zu einer Chronifizierung der Schmerzen. Dabei wird der cortikostriatale Schwellenwert herabgesetzt und das weitergegebene Signal verstärkt. Im mesolimbischen System kommt zu einem Lernprozess, welcher zu einer Reorganisation neokortikaler Erinnerungsbahnen führt. Das Gehirn wird somit funktionell süchtig nach Schmerz. Während bei akuten Schmerzen eher sensorische Hirnareale aktiviert werden, so kommt es im Laufe der Chronifizierung mehr und mehr zu einem Verlagern der Aktivierung hin zu mesolimbischen Strukturen. Die Betroffenen berichten allerdings, dass sich ihr Schmerz subjektiv nicht geändert hat. (38) Abbildung 3 zeigt eine schematische Übersicht jener Hirnareale, die mit der Entwicklung chronischer Schmerzen in Verbindung stehen.

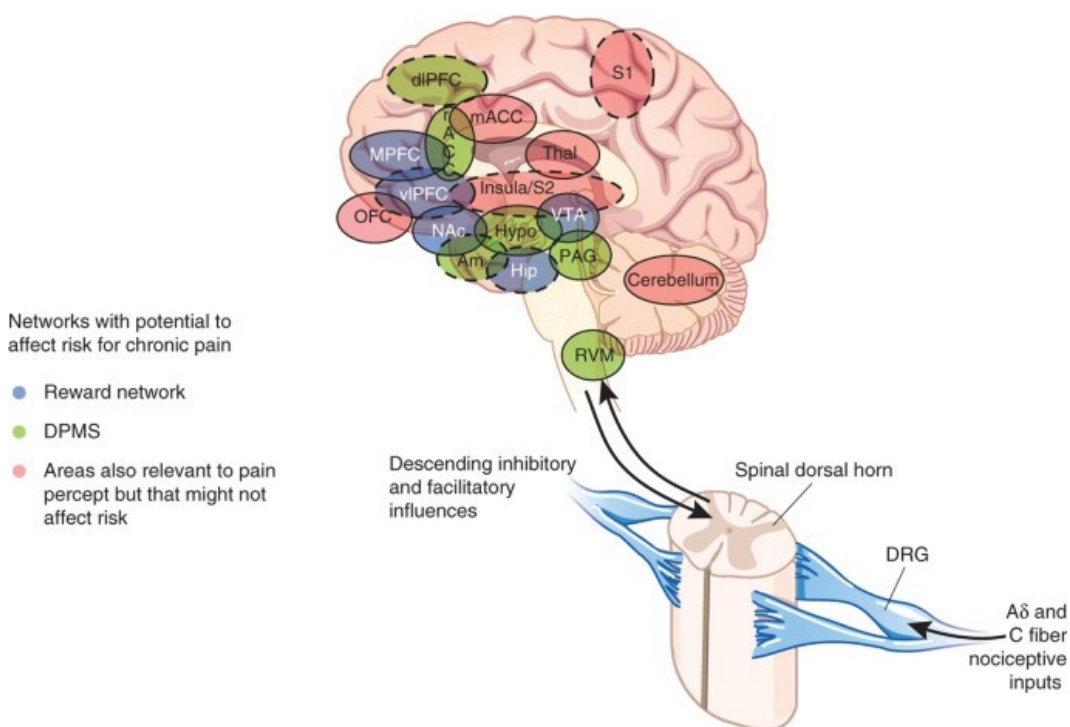


Abbildung 3 Schematische Darstellung der Hirnareale, welche mit der Entwicklung chronischer Schmerzen in Zusammenhang stehen (47)

Bisher konnten einige strukturelle Veränderung in Gehirn von Betroffenen mit chronischen Schmerzen festgestellt werden. In mehreren Studien wurden regionale Abnahmen der grauen Substanz festgestellt, die in proportionalem Zusammenhang mit der empfundenen Schmerzstärke waren. (38) Die betroffenen Hirnareale umfassen den primären somatosensotischen Cortex, den primären motorischen Cortex, die Insula, den Nucleus accumbens sowie die Amygdala und den Hippocampus (43). Der zu Grunde liegende Pathomechanismus ist noch ungeklärt, allerdings zeigte sich, dass diese Abnahme der grauen Substanz bei Linderung der chronischen Schmerzen reversibel ist (38). Auch Abnormalitäten der weißen Substanz konnten bei chronischen Schmerzen beobachtet werden, wobei vermutet wird, dass das Vorhandensein dieser ein prädisponierender Faktor für das Entwickeln von chronischen Schmerzen ist (38). Strukturelle und funktionelle Abnormalitäten am ventromedialen präfrontalen Cortex und Nucleus accumbens gehen ebenfalls mit einer erhöhten Neigung zur Entwicklung chronischer Schmerzen einher. Zudem wurde bei Patient\*innen mit chronischen Schmerzen eine erhöhte funktionelle Konnektivität zwischen diesen beiden Arealen festgestellt. Diese Erkenntnisse geben Hinweise auf die Wichtigkeit cortikostriataler Bahnen in der Schmerzverarbeitung. (42, 43)

Doch nicht nur die Neurone selbst, auch Gliazellen scheinen durch ihre Freisetzung von inflammatorischen Zytokinen Einfluss auf die Schmerzverarbeitung und -weiterleitung zu haben (43). Als Gliazellen bezeichnet man nicht-neurale Zellen des Nervensystems, welche als „Bindegewebe“ zwischen den Neuronen fungieren. Diese umfassen Schwann- und Mantel-Zellen im peripheren Nervensystem, sowie Astrozyten, Oligodendrozyten, Mikroglia und Ependymzellen im zentralen Nervensystem (40). Die Interaktion zwischen Neuronen und Gliazellen beeinflusst auf spinaler wie auch supraspinaler Ebene die Schmerzverarbeitung und die Chronifizierung von Schmerzen (43) .

Chronische Schmerzen gehen oft mit affektiven Störungen, wie zum Beispiel Depressionen oder Angstzuständen, einher. Mit dem präfrontalen Cortex, dem Hippocampus und der Amygdala sind bei diesen Erkrankungen wichtige Hirnregionen der Schmerzbahn betroffen (43, 46). Wie bereits zuvor erwähnt, wurde bei chronischen Schmerzpatient\*innen eine Abnahme des hippocampalen

Volumens beobachtet. Die selbe strukturelle Veränderung wurde auch bei Depressionen gefunden (38). Leuchter et al. (2010) berichten in ihrer Studie, dass 80% der eingeschlossenen Patient\*innen mit diagnostizierter Depression vom Major-Typ unter Schmerzsymptomen leiden (48). Eine weitere Gemeinsamkeit zwischen negativen Stimmungslagen und chronischen Schmerzen ist die verminderte dopaminerge Aktivität. So gibt es beispielsweise eine hohe Inzidenz von Schmerzsyndromen bei Betroffenen von Parkinson, einer Erkrankung, die mit verminderten Dopaminspiegeln in nigrostriatalen Projektionen einher geht (49). Trotz der Überlappung bei betroffenen Hirnregionen wird davor gewarnt, vorschnelle Schlüsse bezüglich eines kausalen Zusammenhangs zwischen chronischen Schmerzen und affektiven Störungen zu ziehen (38).

## 2.3 Primärer Somatomotorischer Cortex (M1)

### 2.3.1 Anatomie und Lokalisation des M1-Areals

Der primäre somatomotorische Cortex (Motokortex, M1) umfasst das Brodmann-Areal 4, welches makroskopisch gesehen dem Gyrus präcentralis, also dem cortikalen Bereich rostral des Sulcus centralis, entspricht. Hier finden sich die Neurone, von welchen die Willkürbewegungen ausgehen. Am Gyrus präcentralis findet sich eine somatotope Gliederung der Neurone gemäß des sogenannten „Homunculus“, welcher in Abbildung 4 zu sehen ist. Hierbei ist die untere Extremität an der dem Interhemisphärenspalt zugewandten Medialseite des Gyrus präcentralis repräsentiert. An der lateralen Seite des Gyrus präcentralis finden sich von medial nach lateral gehend die zuständigen Neurone für die obere Extremität, den Kopfbereich und die Zunge. (40, 50, 51) Während diese grobe somatotopische Gliederung in multiplen Studien bewiesen wurde, geht man allerdings davon aus, dass die Repräsentation der einzelnen Muskeln innerhalb der Körperregionen individuell variiert (50, 51).

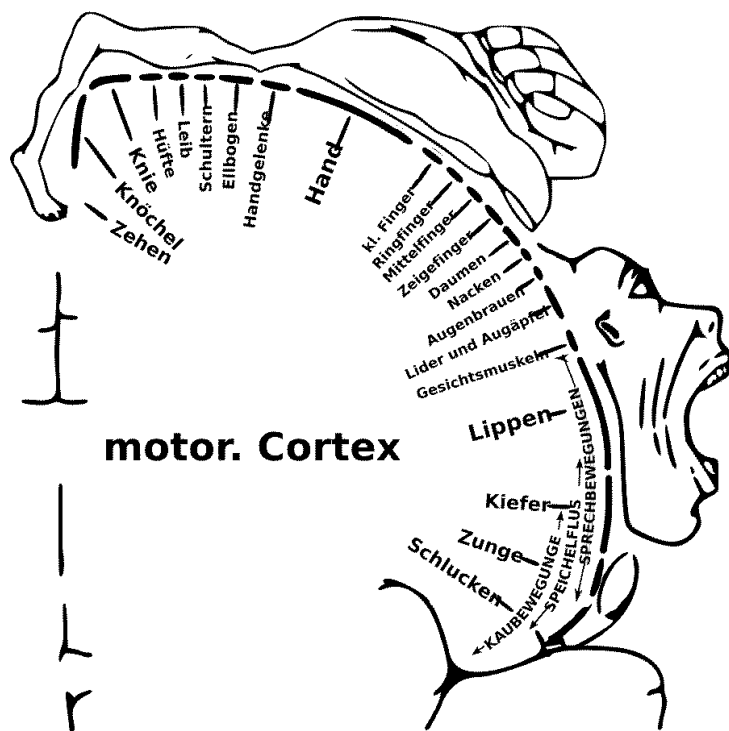


Abbildung 4 Schematische Darstellung der somatotopischen Gliederung des primären motorischen Cortex (52)

Afferenzen erhält der primäre somatomotorische Cortex einerseits von ventralen Kerngebieten des Thalamus, welche motorische Impulse aus den Basalganglien und dem Cerebellum an den Motokortex weiterleiten. Andererseits erhält er Afferenzen von den prämotorischen Regionen des Cortex, welche das Brodmann-Areal (BA) 6 und Teile des BA 8 und somit die kortikalen Bereiche direkt rostral des Gyrus präcentralis umfassen. Die prämotorische Region wird weiter unterteilt in den lateral gelegenen prämotorischen Cortex und den medial, sich über die Mantelkante erstreckenden, supplementär-motorischen Cortex. Diese beiden kortikalen Areale projizieren außer in den primären motorischen Cortex über den Tractus frontopontinus in die Pons und somit weiter in das Cerebellum, welches über den Thalamus wieder Afferenzen zum primären motorischen Cortex schickt. Zusätzlich schicken die prämotorischen Regionen auch afferente Fasern direkt in den Tractus corticonuclearis und corticospinalis. Während der prämotorische Cortex an der Ausführung von Bewegungen beteiligt ist, trägt der supplementärmotorische Cortex eher eine vorbereitende Rolle. Man geht davon aus, dass hier Bewegungsabläufe gespeichert sind und dann weiters über den Motokortex ausgeführt werden. Die efferenten Fasern des primären motorischen Cortex bilden einerseits den zu den somatomotorischen Hirnnervenkernen ziehenden Tractus corticonuclearis und andererseits den an den Motoneuronen im Vorderhorn des Rückenmarks endenden Tractus corticospinalis. Diese beiden Faserstränge werden auch als „Pyramidenbahn“ bezeichnet. (40)

### **2.3.2 Funktion des M1-Areals**

Der primäre motorische Cortex enthält, wie bereits oben erwähnt, die ersten Neurone der Pyramidenbahn und ist somit Ausgangspunkt der willkürlichen Motorik. Hierbei versorgt der von den Pyramidenzellen ausgehende Tractus corticospinalis die kontralaterale Körperseite motorisch. Ein Großteil seiner Fasern kreuzt an der Decussatio pyramidum in der Medulla oblongata auf die kontralaterale Seite und verläuft dann als Tractus corticospinalis lateralis im Rückenmark. Die restlichen Fasern ziehen als Tractus corticospinalis ungekreuzt im Rückenmark nach kaudal und wechseln erst segmental zur jeweils anderen Seite. (40)

Durch hochfrequente rTMS des M1-Areals kann bei neuropathischen Schmerzen ein analgetischer Effekt an der kontralateralen Körperseite beobachtet werden (9). Der genaue Wirkmechanismus ist hier noch nicht geklärt, es wird allerdings vermutet, dass durch die mittels rTMS erhöhte neuronale Plastizität eine bessere Schmerzverarbeitung in damit in Verbindung stehenden Hirnregionen stattfinden kann und nicht eine Aktivierung des Tractus corticospinalis per se analgetisch wirkt (53).

## 2.4 Dorsolateraler Präfrontaler Cortex (DLPFC)

### 2.4.1 Anatomie und Lokalisation des DLPFC

Der dorsolaterale präfrontale Cortex (DLPFC) ist Teil des Frontallappens (Lobus frontalis), dem Abschnitt der Großhirnrinde, welcher rostral des Sulcus centralis liegt. Nach vorne hin bildet der Frontallappen den frontalen Pol des Gehirns, während er nach lateral durch den Sulcus lateralis vom Temporallappen abgegrenzt werden kann und nach medial über die Mantelkante in den der kontralateralen Hemisphäre zugewandten medialen Teil des Großhirns übergeht. (40)

Beim DLPFC handelt es sich eher um eine funktionelle als eine makroskopisch-anatomisch abgrenzbare Einheit, über deren genaue Lokalisation und Abgrenzung viele Unstimmigkeiten in der Literatur vorliegen. Petrides et al. (2012) ordnen dem DLPFC, wie in

Abbildung 5 zu sehen, die BA 9, 46 und 9/46 zu. Letzteres bezeichnet die zytoarchitektonische Übergangszone zwischen BA 9 und 46. (54)

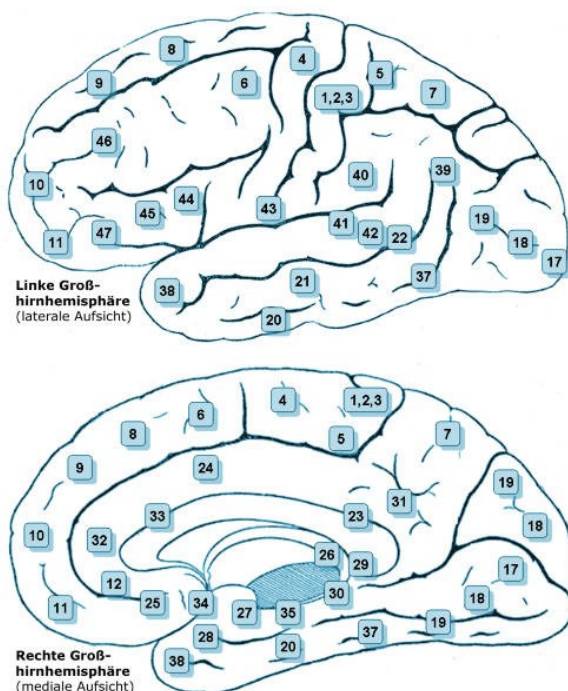


Abbildung 5 Schematische Darstellung der Brodmann-Areale (55)

Unterdessen nehmen Sallet et al. (2013) eine funktionelle Unterteilung der präfrontalen Großhirnrinde vor. Mittels MR-Traktographie und BOLD-MRT-

Aufnahmen teilen sie den präfrontalen Cortex in funktionell zusammenhängende Areale. Hier wird der DLPFC durch BA 9, 8a, 8b und 46 definiert (56).

Makroskopisch gesehen erstreckt sich das Gebiet des DLPFC somit annähernd über den Gyrus frontalis medius, den Sulcus frontalis superior, sowie den lateralen Anteil des Gyrus frontalis superior, wobei man hier von einer individuellen Variabilität ausgehen kann. Die posteriore Grenze bildet der Sulcus precentralis, während der frontopolare Cortex (bzw. BA 10) als Abgrenzung nach rostral gesehen werden kann. (57)

Ein Algorithmus von Mylius et al. (2013) beschreibt einen evidenzbasierten Vorgang zur Lokalisation des DLPFC als TMS-Ziel auf MRT-Aufnahmen. Demnach werden der Sulcus frontalis superior und Sulcus frontalis inferior als Begrenzungen nach superior und inferior, und der Sulcus präcentralis als posteriore Begrenzung genannt. Nach rostral grenzt eine koronare Ebene, die durch den Sulcus olfactorius gelegt wird, den Gyrus frontalis medius ab. Der so entstandene umschriebene Bereich wird nun gedrittelt und das Stimulationsziel in die Mitte der Trennlinie zwischen vorderem und mittlerem Drittel gesetzt. Der ganze Vorgang ist in Abbildung 6 dargestellt. (58)

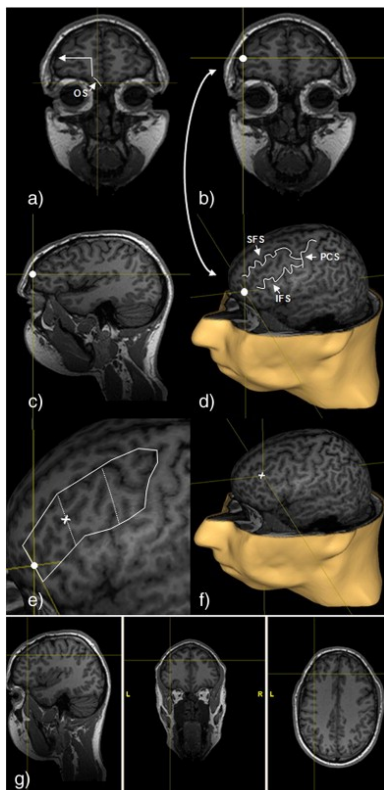


Abbildung 6 Algorithmus zur Bestimmung des DLPFC als TMS-Ziel (58)

## 2.4.2 Funktion des DLPFC

Es wird vermutet, dass der DLPFC an vielen Prozessen beteiligt ist und noch Forschungsarbeit nötig ist, um seine Funktionen zu konkretisieren. Bisher wird aber angenommen, dass dem DLPFC vor allem eine regulatorische Aufgabe zukommt, die bis jetzt bei kognitiven Prozessen, der Verhaltenssteuerung und der Schmerzperzeption beobachtet werden konnte (57, 59, 60).

So wurde beispielsweise mittels fMRT-Aufnahmen eine erhöhte Aktivität des rechten DLPFC während Entscheidungsprozessen beobachtet. Die Aktivität korreliert mit der Höhe des relativen Vorteils einer von zwei Optionen. Zudem hatte die Aktivität des rechten DLPFC Einfluss auf den primären motorischen Cortex und somit die Wahrscheinlichkeit, dass eine Bewegung ausgeführt wurde. (61)

In Bezug auf die Schmerzverarbeitung gibt es viele Arbeiten, die dem DLPFC eine wichtige Rolle zukommen lassen und den DLPFC als „Schlüsselpunkt“ und Schaltstelle der für die Schmerzregulation und -verarbeitung zuständigen neuronalen Netzwerke bezeichnen (57). So konnte zum Beispiel durch Aktivierung des linken DLPFC mittels rTMS eine Linderung der experimentell durch Capsaicin induzierten Schmerzen in gesunden Proband\*innen nachgewiesen werden (10). Auch konnte im Rahmen einer anderen Studie gezeigt werden, dass bei aktiver Schmerzsuppression erhöhte Aktivität im DLPFC vorliegt (62). Bei chronischen Schmerzpatient\*innen kann eine Verminderung der grauen Substanz im Bereich des DLPFC beobachtet werden (57). Das Ausmaß der interhemisphäriellen Verschaltung zwischen dem rechten und linken DLPFC scheint ebenfalls eine Auswirkung auf die Schmerztoleranz zu haben. So wurde beobachtet, dass Proband\*innen eine höhere Schmerztoleranz eines thermischen Schmerzreizes haben, je besser die Konnektivität des rechten zum linken DLPFC ist (63).

Eine Arbeit von Cieslik et al. (2013) nimmt eine Unterteilung des DLPFC in einen anterior-ventralen und posterior-dorsalen Anteil vor. Diese beiden Areale unterscheiden sich sowohl hinsichtlich ihrer neuronalen Verbindungen als auch ihrer Funktionalität. Der anterior-ventrale Anteil des DLPFC zeigt eine starke Konnektivität mit seiner kontralateralen homologen Hirnregion und mit dem

anterioren cingulären Cortex (ACC). Ihm kann so eine Beteiligung an der Aufmerksamkeitssteuerung, der Verhaltensinhibierung, sowie der Konfliktlösung zugeschrieben werden. Der posterior-dorsale Anteil des DLPFC zeigt hingegen neben guter Verschaltung mit der homologen Hirnregion der anderen Hemisphäre auch Verbindungen zum posterioren parietalen Cortex, womit er neben dem Ausführen von Bewegungen auch eine Rolle für das Arbeitsgedächtnis spielt. (59)

Vor allem in der Behandlung von Depressionen hat dieses cortikale Areal viel Aufmerksamkeit gewonnen. Hochfrequente rTMS des linken DLPFC wurde 2008 von der U.S. Food and Drug Administration zur Therapie von therapieresistenter Depression bei Patient\*innen zugelassen, die zumindest einen erfolglosen Therapieversuch mit Antidepressiva hinter sich haben. (64, 65) Hypoaktivität des linken DLPFC, im Sinne einer herabgesetzten metabolischen Aktivität und Konnektivität, korreliert mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer depressiven Erkrankung. Man geht deshalb davon aus, dass der DLPFC neben der Steuerung kognitiver Prozesse auch in der Verarbeitung von Emotionen eine entscheidende Rolle spielt. Seine Funktion betrifft hier vor allem das Unterdrücken und die Verarbeitung negativer Emotionen. (66, 67) Im Gegensatz zu seinem Effekt auf die emotionale Verarbeitung wurde unter rTMS keine generelle Steigerung der kognitiven Fähigkeiten, mit Ausnahme einer minimalen Zunahme der Kapazität des Arbeitsgedächtnisses, beobachtet (65).

Die antidepressive Wirkung der von rTMS des DLPFC lässt sich aber nicht allein auf Veränderungen direkt im Stimulationsgebiet zurückführen. So wurde im anterioren cingulären Cortex (ACC) nach repetitiven TMS Behandlungen über dem linken DLPFC eine Zunahme des Volumens der Grauen Substanz, sowie ein gesteigerter Blutfluss in diesem Gebiet beobachtet. Die quantitative Zunahme der Grauen Substanz des ACC korrelierte direkt mit dem antidepressiven Effekt der Behandlung. (67, 68) Depressionen gehen zudem mit einer erhöhten Konnektivität des Default Mode Network einher. Als Default Mode Network bezeichnet man eine Gruppe von Gehirnregionen, welche aktiv sind, wenn der Mensch zur Ruhe kommt und seinen Gedanken freien Lauf lässt. Durch rTMS kann diese erhöhte Konnektivität normalisiert werden. (69)

In einer Arbeit von Zrenner et al. (2020) wird die Hypothese aufgestellt, dass der Behandlungserfolg von Depressionen mittels rTMS über dem linken DLPFC verbessert werden kann, wenn die TMS-Impulse synchron mit den elektroenzephalographischen Alpha-Wellen des Gehirns abgegeben werden. Es wurde beobachtet, dass die Größe der Alpha-Wellen über dem linken frontalen Cortex bei Depressionen zunimmt und dass antidepressive Therapien zu einer Abnahme dieser Alpha-Wellen führen. Durch die Alpha-Wellen-synchronisierte TMS könnte der Effekt der neuronalen Plastizität erhöht werden. Weitere Studien sind jedoch nötig um diese Hypothese zu verifizieren. (64)

Der DLPFC scheint zudem eine wichtige Rolle im Hinblick auf die Regelung des Appetits und Essverhaltens zu haben. So weisen übergewichtige Patient\*innen eine im Vergleich zur normalgewichtigen Kontrollgruppe geringere Aktivierung des DLPFC nach Einnahme einer Mahlzeit auf. Verminderte Konnektivität des DLPFC mit zerebralen Belohnungsnetzwerken und anderen kognitiven Regulationszentren könnte impulsives Essverhalten erklären. Um diese Erkenntnisse therapeutisch nutzen zu können ist allerdings noch weitere Forschungsarbeit nötig. (70)

Korponay et al. (2017) beschreiben in einer Arbeit eine Volumenzunahme des präfrontalen Cortex, vor allem im Bereich des DLPFC, in psychopathischen Patient\*innen (71). Im Gegensatz dazu wurde bei Patient\*innen, die unter einer obsessiven Zwangsstörung (OCD) leiden konstant ein verringertes Volumen des DLPFC im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe festgestellt. rTMS über dem linken, wie auch rechten DLPFC konnte in einzelnen Studien zur Linderung der für OCD typischen Symptome, wie beispielsweise exzessivem Zweifel und dem Ausführen repetitiver Tätigkeiten, führen. (9, 72)

## **2.5 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)**

Unter Transkranieller Magnetstimulation (TMS) versteht man das Erzeugen eines Magnetfeldes mittels einer Spule direkt an der Schädeldecke. Durch die Fluktuation dieses magnetischen Feldes werden gemäß dem Faraday'schen Gesetz elektrische Ströme induziert, die wiederum Auswirkungen auf die Polarisierung der Zellmembranen von kortikalen Neuronenpopulation haben. Somit kann durch TMS direkt und nicht-invasiv Einfluss auf die Erregbarkeit kortikaler Hirnregionen genommen werden. (5, 6, 73)

Trotz steigender Popularität und vielversprechenden Studienergebnissen zur effektiven Behandlung von neurologischen Krankheitsbildern mittels TMS, beispielsweise bei Depressionen und chronischen Schmerzen, ist der zu Grunde liegende Wirkmechanismus noch ungeklärt (5, 6, 74). Im Folgenden werden einige Theorien und wissenschaftliche Erkenntnisse zu den Effekten von TMS vorgestellt.

### **2.5.1 Wirkmechanismus**

Ganz grundsätzlich wird bei der TMS mit einer magnetischen Spule ein fluktuierendes Magnetfeld aufgebaut. Durch die schnellen Änderungen des Magnetfeldes kommt es zur Induktion eines elektrischen Feldes (73). Die so generierten elektrischen Ströme fließen parallel in einer horizontalen Ebene zur Spule (5, 5). Diese treffen auf den Cortex mitsamt all seinen kortikalen Neuronen. Durch die elektrischen Ströme kommt es zur Änderung der Polarisierung an der Zellmembran dieser kortikalen Neurone und schließlich zu deren Aktivierung (6). Durch die oberflächlich liegenden Strukturen, wie die Haut, die Schädeldecke und die Meningen, wird das magnetische Feld zwar abgeschwächt, aber dennoch können mittels TMS elektrische Ströme an kortikalen Neuronen induziert werden. Subkortikale Neurone sind durch TMS nicht erreichbar (73).

Bisher wird vermutet, dass im Cortex vor allem die Pyramidenzellen der V. kortikalen Schicht, also der inneren Pyramidenschicht (= Lamina pyramidalis interna), welche hauptsächlich große Pyramidenzellen enthält, aktiviert werden. Dies geschieht einerseits durch deren direkte Aktivierung durch TMS-induzierte elektrische Ströme. Andererseits kommt es indirekt zur Aktivierung der inneren

Pyramidenzellen über die Zellen der II. und III. corticalen Schicht, also der äußeren Körnerschicht (= Lamina granularis externa) und äußeren Pyramidenschicht (= Lamina pyramidalis externa; siehe Abbildung 7). Diese beiden Schichten enthalten Interneurone, die sowohl exzitatorisch als auch inhibitorisch auf die Pyramidenzellen der inneren Pyramidenschicht wirken können. Je nach Stärke und Orientierung des TMS Impulses wird ein wechselnder Anteil an solchen inhibitorischen oder exzitatorischen Interneuronen aktiviert, welche dann in toto entweder aktivierend oder hemmend Einfluss auf die Pyramidenzellen der inneren Pyramidenschicht ausüben. Inhibitorische Interneurone zeigen sich sensitiver auf TMS Stimuli, weshalb schwache TMS Impulse eher einen hemmenden Effekt haben. (6, 40)

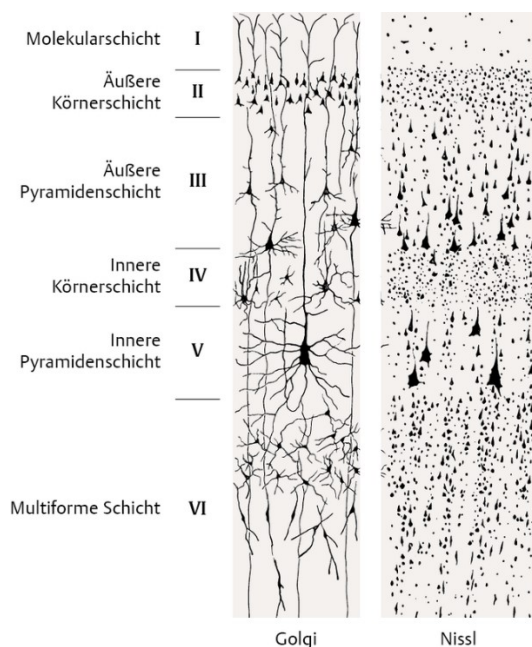


Abbildung 7 Histologischer Aufbau des Cortex und dessen Gliederung in die sechs Schichten (39)

An epiduralen Elektroden im Rückenmark, welche die Signale der absteigenden Motorbahnen aufzeichnen, können diese Effekte durch das Hervorrufen von D- und I-Wellen nachgewiesen werden. Diese sind in Abbildung 8 dargestellt. Die niedrige D-Welle repräsentiert hier die direkte Aktivierung von Pyramidenzellen der V.Schicht nach dem TMS Impuls, während die ihr folgenden I-Wellen das Ergebnis des komplexen Zusammenspiels der indirekten Einflussnahme auf die Pyramidenzellen der inneren Pyramidenschicht darstellen. Die I-Wellen können weiters in frühe und späte I-Wellen unterteilt werden, wobei die späten I-Wellen die zunehmende Anzahl an indirekt aktivierten Neuronen widerspiegeln. Der Ausschlag der D-Wellen kann durch die Stimulationsintensität sowie durch die Richtung des

induzierten Stromflusses moduliert werden. Anterio-posterior gerichtete Pulse führen eher zum Auslösen von D-Wellen, als posterio-anterior gerichtete Pulse. Die minimale Stimulationsintensität, die zum Auslösen einer I-Welle benötigt wird, ist geringer als die der D-Welle. Dies korreliert mit der Erkenntnis, dass die Pyramidenzellen der III. corticalen Schicht leichter erregbar sind als die Pyramidenzellen der V. corticalen Schicht. (6, 40, 75, 76)

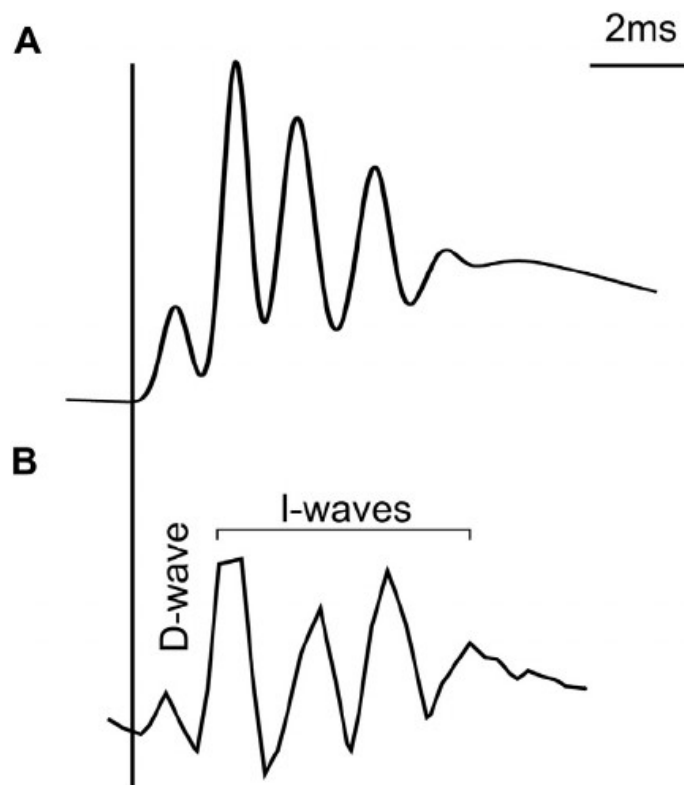


Abbildung 8 Schematische Darstellung der epidural aufgezeichneten D- und I-Wellen (6)

Durch einmaliges Stimulieren von Neuronen mittels TMS, so genannte „single-pulse TMS“, kommt es kurzzeitig während der Stimulation zu der vorhin beschriebenen Aktivierung des Neurons. Im Gegensatz dazu können durch repetitive TMS (rTMS), also durch die wiederholte Stimulation derselben Neurone, langfristige Veränderungen herbeigeführt werden, die über die Stimulationsdauer hinweg dauern. Diese betreffen die synaptische Stärke und können potenzierend (= long term potentiation, LTP) oder hemmend (= long term depression, LTD) sein. Niederfrequente rTMS, also eine Stimulation mit einer Frequenz unter 1 Hz, hat einen hemmenden Effekt und somit LTD zur Folge, während bei Stimulationen über 5 Hz der exzitatorische Effekt überwiegt und es zu einer LTP kommt. Diese Annahme ist allerdings stark vereinfacht und man geht davon aus, dass hochfrequente rTMS auch inhibitorische und niederfrequente rTMS exzitatorische

Anteile hat (73). Auch die Dauer der Stimulation und die Anzahl an abgegebenen Stimuli nehmen Einfluss auf die langfristigen Effekte von rTMS. So hat eine längere TMS mit mehr abgegebenen Stimuli auch länger bleibende Effekte zur Folge (5, 5, 73) .

Durch einen einzigen TMS Impuls wird der Hoffmann-Reflex (= H-Reflex) sowohl an der oberen, als auch unteren Extremität für einige Millisekunden leichter auslösbar. Der H-Reflex beschreibt die transkutane elektronische Reizung von peripheren Neuronen, welche über einen spinalen Reflex vermittelt, zu einer elektromyographisch messbaren Muskelkontraktion führen (75).

Die von der Spule erzeugten Stimuli können monophasisch oder biphasisch sein. Monophasisch bedeutet, dass der induzierte elektrische Fluss in eine Richtung stattfindet. Diese Art von Stimuli wird vor allem für single-pulse TMS verwendet. Bei biphasischen Stimuli ist der Stromfluss zuerst in eine Richtung gerichtet, wechselt dann aber in die ihr entgegengesetzte. Da so höhere Frequenzen als durch monophasische Pulse erreicht werden können, findet diese Einstellung in rTMS Protokollen Verwendung. (77)

### **2.5.2 Durchführung**

Um einen TMS-Impuls zu erzeugen wird ein Kondensator mit hoher Spannung geladen und dann mittels eines Thyristor Auslöseschalters entladen. So kommt es zum Aufbau eines schnell wechselnden Stromflusses in der Spule, welcher mono- oder biphasisch sein kann. Dieser wechselnde Stromfluss erzeugt ein ebenfalls fluktuierendes Magnetfeld, welches von der Spule ausgeht. Wird die Spule mitsamt des Magnetfeldes an die Schädeldecke herangeführt, spricht man von TMS. Durch dieses fluktuierende Magnetfeld kommt es gemäß dem Faraday'schen Gesetz zur Induktion eines elektrischen Feldes und somit zu der oben beschriebenen Wirkung auf cortikale Neurone. (5, 78)

Die Art und Stärke des durch TMS induzierten elektrischen Feldes und die damit verbundenen Effekte können durch einige Variablen beeinflusst werden. So gibt es unterschiedliche Arten von Spulen, die sich in ihrer Form und Größe unterscheiden, und somit verschieden geformte Magnetfelder aufbauen. Runde Spulen induzieren

ein zirkuläres elektrisches Feld und werden genutzt, um große, oberflächliche Areale zu stimulieren. Die „Double-Cone“ Spule besteht aus zwei großen Windungen und umfasst so den Schädel der Patient\*innen. Mit ihrem elektrischen Feld können auch tiefer liegende Neurone erreicht werden, allerdings ist das Stimulationsareal sehr groß und umfasst meist auch die kontralaterale Hemisphäre. Eine fokale Stimulation ist mit der „Figure-of-Eight“ Spule möglich. Hierbei handelt es sich um eine flache Spule in der Form einer Acht, die so zwei zirkuläre Magnetfelder aufbaut, welche sich in der Mitte überlappen. Somit wird an diesem gemeinsamen Überschneidungspunkt das stärkste elektrische Feld aufgebaut. (5, 5, 73)

Für die Durchführung von rTMS gibt es verschiedene Protokolle, die sich hinsichtlich ihrer Frequenz, der Anzahl an abgegebenen Stimuli, der Zeitdauer zwischen einzelnen Stimuli (= inter-Stimulus Intervall, ISI) und ihrer Periodizität unterscheiden. Einfache rTMS Protokolle können in niederfrequente rTMS, mit einer Frequenz unter 1 Hz, und hochfrequente rTMS, mit einer Frequenz von über 5 Hz, unterteilt werden. Das Intervall zwischen den einzelnen Stimuli ist konstant. Im Gegensatz zu diesen einfachen Protokollen gibt es die Theta Burst Stimulation (TBS). Hierbei wechseln sich Phasen hochfrequenter Stimulation, sogenannte „Bursts“, mit stimulationsfreien Phasen ab. Dieses Muster soll den Theta Rhythmus des Gehirns imitieren. Dies findet als continuous TBS, also der konstanten Stimulation mit TBS, oder als intermittent TBS, bei welchem die TBS Phasen von einem stimulationsfreien Intervall gefolgt sind, Verwendung. (73)

### **2.5.3 Einsatzgebiete**

Auf Grund seiner relativen Neuheit gibt es noch wenig klinisch etablierte Indikationen zum Einsatz von rTMS, die Evidenz ist allerdings steigend. Ein systematisches Review von Lefaucheur et al. (2020) fasst die Studienlage bis Ende 2018 zusammen.

Eine definitive Empfehlung zur Verwendung von rTMS kann aktuell für drei Indikationen ausgesprochen werden. Einerseits betrifft das die Behandlung von therapierefraktärer Depression vom Major-Typ, welche unter hochfrequenter rTMS über dem linken DLFPC einen antidepressiven Effekt vorweist. (9) Man nimmt an,

dass durch die exzitatorische Wirkung von hochfrequenter rTMS die metabolische Aktivität und die funktionelle Konnektivität des linken DLPFC, welche bei Depression herabgesetzt sind, erhöht werden können. Zudem führt hochfrequente rTMS über dem linken DLPFC zu einer Zunahme der grauen Substanz des anterioren cingulären Cortex (ACC). Diese Hirnregion spielt eine Rolle in der Bewertung von Emotionen und weist bei Patient\*innen mit Depression ein reduziertes Volumen auf. (67) Zusätzlich gibt es Studien, die Hinweise auf eine antidepressive Wirkung von niedrigfrequenter, und somit inhibitorisch wirkender, rTMS über dem rechten DLPFC geben. Allerdings liegt für dieses Behandlungsprotokoll nicht genügend Evidenz für eine klare Empfehlung vor. Auch bilaterale Stimulation des linken und rechten DLPFC sowie die Behandlung des linken DLPFC mittels iTBS könnten einen antidepressiven Effekt haben. (9)

Das zweite, durch genügend Evidenz gesicherte, Einsatzgebiet für rTMS ist das des analgetischen Effekts durch hochfrequente rTMS über dem primären motorischen Cortex (M1) bei neuropathischen Schmerzen. Die Stimulation erfolgt kontralateral zu der von den Schmerzen betroffenen Körperseite mit einer „Figure-of-Eight“-Spule. Neben dem beobachteten Anstieg endogener Opiode nach rTMS des M1-Areals geht man davon aus, dass durch die rTMS die synaptische Plastizität langfristig erhöht wird und so eine bessere Schmerzverarbeitung stattfinden kann. (9, 79)

Die dritte gesicherte Indikation für den Einsatz von rTMS besteht in der postakuten Phase eines ischämischen Schlaganfalls mit Beeinträchtigung der Handmotorik, also eine Woche bis sechs Monate nach dem Auftreten. Hier kann eine niederfrequente rTMS des primären motorischen Cortex (M1) auf der kontralateralen Seite der Läsion die Rehabilitationszeit beschleunigen und die bleibende motorische Funktion verbessern. In der Theorie wird so die inhibitorische Wirkung am nicht betroffenen primären motorischen Cortex die hemisphärielle Dysbalance zwischen den beiden primären motorischen Cortices herabgesetzt. Dementsprechend gibt es auch Arbeiten, die eine schnellere Wiederherstellung der Handmotorik durch hochfrequente rTMS des ipsilateralen primären motorischen Cortex beschreiben. Allerdings liegt hierfür nicht genügend Evidenz für eine klare Empfehlung vor. (9)

Neben den drei Krankheitsbildern, für welche laut Lefaucheur et al. (2020) eine definitive Empfehlung zur Anwendung von rTMS ausgesprochen wird, gibt es andere Einsatzgebiete, in welchen zwar positive Effekte durch rTMS erzielt werden konnten, aber noch nicht genügend Evidenz vorliegt. So gibt es Studien, die von einem analgetischen Effekt von hochfrequenter rTMS über dem DLPFC bei Fibromyalgie berichten (80). Auch bei Parkinson Patient\*innen konnte eine Reduktion der motorischen Symptome durch hochfrequente rTMS bilateral über dem M1-Areal erreicht werden. In der Behandlung psychiatrischer Krankheitsbilder wie der Posttraumatischen Belastungsstörung (PTSD), Schizophrenie und Zwangsstörungen (OCD) könnte rTMS ebenfalls eine Rolle spielen. (9)

## **3 Methoden**

### **3.1 Ziel der Studie**

Ziel der Studie ist es zwei verschiedene rTMS Behandlungsprotokolle – einerseits die Stimulation des M1-Areals, andererseits die des DLPFC – hinsichtlich ihrer kurz- und längerfristigen analgetischen Wirkung bei chronischen Schmerzen im Bereich des unteren Rückens zu evaluieren. Die dazu definierten Hauptzielgrößen sind die vor und nach den rTMS Behandlungen erhobenen Schmerzwerte (NRS) sowie die Lebensqualität (erhoben durch den Deutschen Schmerzfragebogen, DSF).

### **3.2 Studiendesign**

Bei der Studie „rTMS for Low Back Pain“ handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, in den ersten 4 Wochen Placebo kontrollierte, Studie. Sie wurde monozentrisch an der Universitätsklinik für Neurochirurgie in Graz durchgeführt. Das Studiendesign orientiert sich an einer Vergleichsstudie von Ambriz-Tututi et al. (2016). Über die Dauer von 9 Monaten erhalten die Proband\*innen jeweils 13 TMS Behandlungen, mittels welcher je nach Gruppenzugehörigkeit das M1-Areal oder der DLPFC stimuliert wurden oder eine Sham-Stimulation durchgeführt wurde. Diese Behandlungen fanden in der ersten Woche täglich an fünf aufeinanderfolgenden Tagen (Montag bis Freitag) und anschließend jeweils einmal in der Woche 3, 4, 6, 8, 12, 20, 28 und 36 gemäß dem Behandlungsprotokoll der Vergleichsstudie statt (8). Insgesamt gab es drei Behandlungsgruppen, welchen die Patient\*innen randomisiert zugeteilt wurden. Gruppe 1 erhielt rTMS über dem primären motorischen Cortex (M1). Gruppe 2 erhielt rTMS über dem dorsolateralen präfrontalen Cortex. Gruppe 3 erhielt in den ersten 4 Wochen eine Sham-TMS. Bei der Sham-TMS handelt es sich um eine Placebo Behandlung mit umgedrehter Spule. Da die Proband\*innen bezüglich ihrer Gruppenzugehörigkeit verblindet waren, konnte der Behandlungseffekt über die ersten 4 Wochen mittels der Placebo-Gruppe kontrolliert werden. Nach der Sham-Behandlung in Woche 4 wurden die Teilnehmer\*innen der Sham-Gruppe über ihre Gruppenzugehörigkeit aufgeklärt und konnten bei Interesse in die M1-Gruppe wechseln und gemäß diesem Protokoll mit rTMS behandelt werden. Das Behandlungsprotokoll ist in Tabelle 1 dargestellt.

*Tabelle 1 Behandlungsprotokoll für die drei Behandlungsgruppen sowie Zeitpunkte der Evaluierung mittels Schmerzfragebogen*

Einheit Nr.	Woche	M1	DLPFC	Sham
Aufklärung, MRT-Bildgebung, 1. Evaluierung mittels Fragebogen <i>Vor und nach jeder Einheit: Erhebung der Schmerzstärke mittels NRS</i>				
1	1	rTMS (M1)	rTMS (DLPFC)	rTMS (Sham)
2	1	rTMS (M1)	rTMS (DLPFC)	rTMS (Sham)
3	1	rTMS (M1)	rTMS (DLPFC)	rTMS (Sham)
4	1	rTMS (M1)	rTMS (DLPFC)	rTMS (Sham)
5	1	rTMS (M1)	rTMS (DLPFC)	rTMS (Sham)
6	3	rTMS (M1)	rTMS (DLPFC)	rTMS (Sham)
7	4	rTMS (M1)	rTMS (DLPFC)	rTMS (Sham)
2. Evaluierung mittels Fragebogen				
<i>Aufklärung über Sham-Behandlung - Wechsel in M1-Gruppe möglich</i>				
8	6	rTMS (M1)	rTMS (DLPFC)	
9	8	rTMS (M1)	rTMS (DLPFC)	
10	12	rTMS (M1)	rTMS (DLPFC)	
11	20	rTMS (M1)	rTMS (DLPFC)	
12	28	rTMS (M1)	rTMS (DLPFC)	
13	36	rTMS (M1)	rTMS (DLPFC)	
3. Evaluierung mittels Fragebogen				

### **3.3 Studienpopulation**

Als Studienpopulation wurden erwachsene Männer und Frauen mit chronischen, unspezifischen Schmerzen im unteren Rücken definiert.

### **3.3.1 Einschlusskriterien**

Die Einschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie „rTMS for Low Back Pain“ lauten wie folgt:

- Chronische, unspezifische untere Rückenschmerzen
- 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

### **3.3.2 Ausschlusskriterien**

Die Ausschlusskriterien sind die Folgenden:

- Neurologische und psychische/psychiatrische Erkrankungen (insbesondere 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 vier Wochen oder weniger vor Behandlungsbeginn und/oder während der Behandlung: tetrazyklische Antidepressiva, antivirale oder antipsychotische Medikamente, Opioiddosis äquivalent zu 100 mg Morphin p.o.

Die Ausschlusskriterien wurden gemäß den Guidelines für TMS in der Schmerzbehandlungsforschung von Klein et al., 2015 gewählt (78).

## **3.4 Rekrutierung und Aufklärung**

Patient\*innen, welche in der Schmerzambulanz der Universitätsklinik für Anästhesie, Schmerz- & Intensivmedizin oder Ambulanz der Universitätsklinik für

Neurochirurgie in Graz vorstellig wurden und die Einschlusskriterien erfüllten wurden über die mögliche Teilnahme an der „rTMS for Low Back Pain“ Studie informiert. Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien durch das Behandlungsteam wurden die Patient\*innen kontaktiert und bei Interesse an einer Teilnahme wurde ein Termin zur ausführlichen Aufklärung über den Ablauf der Studie vereinbart. Willigten die Proband\*innen ein, so wurde der Informed Consent (siehe Anhang B) unterzeichnet und ein Termin zur MRT-Bildgebung des Gehirns, sowie das Startdatum für die TMS Behandlungen festgelegt. Außerdem erhielten die Patient\*innen Teile des deutschen Schmerzfragebogens (DSF, Seiten 3, 5, 7 und 13) zur Bearbeitung, um eine Grundeinstufung bezüglich des Chronifizierungsgrades, der körperlichen Belastbarkeit, Angst-, Stress- und Depressionsausprägung, sowie der Lebensqualität vorzunehmen. Diese Rekrutierungsphase fand von Dezember 2018 bis Juni 2019 statt.

### **3.4.1 Fallzahlberechnung**

Die benötigte Anzahl an Teilnehmer\*innen wurde vor Studienbeginn durch eine Fallzahlberechnung bestimmt. Hierbei wurde jeweils eine Interventionsgruppe gegen die Kontrollgruppe getestet. Es wurde von einer Normalverteilung der Werte ausgegangen. Als geeigneter Test wurde ein T-Test für unabhängige Stichproben herangezogen. Dieser ergab einen Mittelwert der Kontrollgruppe von 5, einen Mittelwert der Interventionsgruppe von 2,55 und eine gemeinsame Standardabweichung von 2 ein  $n = 10$ . Da die Berechnung dieses Wertes in unterschiedlichen Programmen Werte zwischen 10 und 11 ergab, wurde auf ein benötigtes  $n = 11$  gerundet. Da in dieser Berechnung die hohe Chance von Drop-Outs nicht berücksichtigt wurde, einigte man sich auf ein  $n = 12$  für jede der drei Gruppen. Nach Abschluss der Rekrutierungsphase willigten 34 Proband\*innen ein an der Studie teilzunehmen.

### **3.5 Randomisierung**

Die randomisierte Verteilung der Proband\*innen auf die drei Gruppen wurde am Ende der Rekrutierungsphase durchgeführt. Um Geschlechtergleichheit in den einzelnen Gruppen zu gewährleisten wurde für jeweils 18 weibliche und 18 männliche Teilnehmer\*innen eine randomisierte Liste erstellt. Mittels random.org

wurde somit separat eine randomisierte Zahlenreihe mit den Zahlen 1, 2 und 3 für die weiblichen und männlichen Teilnehmer\*innen erstellt. Die Zahlen repräsentieren jeweils eine der Studiengruppen: 1 = M1; 2= DLPFC; 3= Sham. Die Teilnehmer wurden dann nach dem Zeitpunkt ihres Eintritts in die Studie (Unterschreiben des Informed Consents) gereiht und je nach Rang ihrer Gruppe zugeordnet. Der erste männliche Teilnehmer (m1) erhielt somit rTMS über dem der Nummer, die mittels der Randomisierung als erstes bestimmt wurde, entsprechendem Areal, der zweite männliche Teilnehmer (m2) über dem der zweiten Nummer entsprechenden Areal, und so weiter. Die Erstellung dieser beiden randomisierten Listen wurde nicht von der rekrutierenden Person durchgeführt und separat von der Teilnehmer\*innenliste geführt, was einen Einschluss weiterer Proband\*innen nach Beginn der ersten Behandlungen ermöglichte.

### **3.6 MRT-Bildgebung und Planung**

Nach Unterzeichnung des Informed Consents und des somit offiziellen Eintritts der Proband\*innen in die Studie, wurde von jedem der Teilnehmer\*innen ein MRT-Bild des Gehirns in der T1 MPRAGE Sequenz aufgenommen. Dies geschah am Forschungs-MRT-Gerät an der Abteilung für Neuroradiologie am Universitätsklinikum Graz.

Noch vor der ersten TMS Behandlung mussten die Stimulationsziele in der Navigationssoftware (Localite TMS Navigator/ Localite GmbH, Germany) definiert werden. Hierzu wurden die MRT Bilder für jeden der Teilnehmer\*innen eingespielt. Für die M1 und Sham Gruppe wurde ein 5x2 Raster (10 Stimulationspunkte) über den Gyrus präcentralis der linken Hirnhemisphäre gelegt. Für die DLPFC Gruppe wiederum ein 4x3 Raster (12 Stimulationsziele) über den linken dorsolateralen präfrontalen Cortex. Die zu stimulierenden Regionen wurden in den 3D-Gehirn-Rekonstruktion aus den eingespielten MRT-Bildern ermittelt (58). Zusätzlich wurden bei allen Patient\*innen fünf Handziele in der Region des Gyrus präcentralis links gesetzt, in der die Motorik der Hand vermutet wird (40). Diese wurden später zur Bestimmung der RMT (resting motor threshold) benötigt.

### **3.7 Durchführung der TMS Behandlungen**

Die Teilnehmer\*innen der Studie erhielten insgesamt jeweils 13 TMS-Behandlungen in 13 Sitzungen. Für die Stimulation wurde ein MagPro X100 Stimulator in Kombination mit einer Figure-of-Eight Spule (MCF B65) verwendet (MagVenture, Denmark). Zur Neuronavigation kam die Localite TMS Navigator Software (Localite GmbH, Germany), in Kombination mit einer Polaris Spectra Infrared Tracking Camera (NDI, Canada) zum Einsatz.

Zu Beginn jeder Einheit wurden die Proband\*innen, sowie die TMS Spule mit Hilfe der Tracking Kamera in der Neuronavigationssoftware registriert. Anschließend wurde die RMT (resting motor threshold) bestimmt. Die 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 gibt Auskunft über die Erregbarkeit des motorischen Systems (81). Die Aktivität des Zielmuskels wurde mittels Elektromyographie (EMG) observiert. Dazu nahmen die Proband\*innen auf dem Untersuchungsstuhl Platz und es wurden ihnen insgesamt drei Elektroden an der rechten Hand aufgeklebt. Eine Elektrode auf den Muskelbauch des M. abductor pollicis brevis, eine Elektrode auf das proximale Ende des 1. Metacarpalknochens und eine Referenzelektrode auf den dorsalen Handrücken medial des Processus styloideus. Beginnend bei einer Intensität von 50% wurden immer einzelne TMS-Pulse über den zuvor definierten Handzielen über dem linken Gyrus präcentralis abgegeben. Kam es zu keiner Abduktion des Daumens, weder für den Untersucher sichtbar noch mittels EMG aufgezeichnet, wurde das Gebiet um das vordefinierte Ziel systematisch abgetastet oder die Intensität in 2%-Schritten erhöht, bis es zu der gewünschten Kontraktion kam und die RMT bestimmt werden konnte. Ausgehend von der erhobenen RMT wurde die Intensität für die folgende TMS Stimulation berechnet. Dies wurde für jede Stimulationseinheit durchgeführt. Danach konnte mit der Stimulation gestartet werden, welche je nach Gruppenzugehörigkeit der Teilnehmer\*innen anders ablief.

Erhielt der\*die Proband\*in eine Stimulation des M1-Areals, so wurde dieses mit 95% des RMT bei einer Frequenz von 20 Hz und mit 2000 Stimuli pro Einheit stimuliert.

Diese waren auf 10 biphasischen Pulse-Trains zu je 10 Sekunden mit 28 Sekunden Pause zwischen den Trains aufgeteilt (8). Die Gesamtstimulationsdauer betrug 6 Minuten.

Proband\*innen, welche eine Stimulation des DLPFC erhielten, wurden mit 90% des RMT, einer Frequenz von 5 Hz und insgesamt 1800 Stimuli pro Einheit behandelt. Diese wurden auf 12 Trains zu je 30 Sekunden (150 Stimuli pro Train) mit einer Pause von 10 Sekunden zwischen den Trains aufgeteilt (10). Die Gesamtstimulationsdauer betrug 8 Minuten.

Bei jenen Proband\*innen, die der Sham Gruppe zugeteilt wurden, wurde eine Sham-Stimulation über dem M1-Areal durchgeführt. Dazu drehte der\*die Untersucher\*in unauffällig vor dem Start der TMS Stimulation die Spule um 180°, sodass die Impulse vom Kopf der Proband\*innen weggerichtet wurden. Die Intensität wurde auf 20% des RMT gestellt. Die Teilnehmer\*innen vernahmen lediglich den akustischen Effekt, ohne wirklich eine TMS erhalten zu haben. Für die Sham-Stimulation wurde das M1-Protokoll verwendet (8). Die Gesamtbehandlungsdauer betrug somit 6 Minuten.

### **3.8 Evaluierung der Schmerzintensität und Lebensqualität**

Zur Schmerzevaluierung wurden zwei Modalitäten verwendet: die Numerische Ratingskala (NRS) und Teile des Deutschen Schmerzfragebogens (DSF, siehe Anhang C).

Die Teilnehmer\*innen wurden zu Beginn und am Ende jeder Behandlungseinheit gebeten ihre aktuellen Schmerzen auf einer Skala von 1-10 zu beurteilen. („Bitte beurteilen Sie die Stärke Ihrer Schmerzen mit einer Zahl zwischen 0 und 10. Null bedeutet keine Schmerzen, 10 bedeutet stärkste vorstellbare Schmerzen.“) Der angegebene Wert wurde notiert und konnte so über die Dauer der 9 Monate ausgewertet werden.

Zu je drei Messzeitpunkten, beim Einschluss in die Studie, nach der Behandlung in Woche 4 und nach der letzten Behandlungseinheit in Woche 36, wurden die

Teilnehmer\*innen gebeten Teile des DSF auszufüllen. Diese beinhalteten die Seiten 3, 5, 7 und 13 des DSF. Somit wurde vor dem Start der Behandlung und nach 4 beziehungsweise 36 Wochen laufender Behandlung eine Einschätzung vorgenommen. Die ausgewählten Seiten ermöglichten eine Einschätzung bezüglich der Chronifizierung und Einschränkung durch die Schmerzen im Alltag sowie zu den Ausprägungen von Angst, Stress, Depression und Lebensqualität der Proband\*innen.

### **3.9 Statistische Analysen**

Die statistischen Analysen wurden mittels IBM SPSS Statistics (IBM SPSS Statistics Version 26.0. für Windows, Armonk, New York, USA) durchgeführt. Hierzu wurde „linear mixed-effects modelling“ (LMM) angewendet. Die Schmerzstärke, gemessen anhand der NRS von 0 bis 10, wobei diese Werte für die statistischen Analysen in Prozentsätze auf der 11-Punkte Skala konvertiert wurden (10 = 100%, 0 = 9.09%), der Angst-, Stress-, und Depressionsscore und die Lebensqualität in Bezug auf körperliche und psychologische Faktoren wurden als abhängige Variablen definiert. Die Gruppenzugehörigkeit und der auf den\*die einzelne\*n Probanden\*in bezogene Evaluierungszeitpunkt (bei Studieneinschluss, 4 und 36 Wochen nach Start der TMS) fungierten als unabhängige Variablen. Bei der Analyse der NRS wurde zudem der Zeitpunkt der Erhebung vor oder nach der jeweiligen TMS als unabhängige Variable in dem Modell definiert. Die Daten wurde mittels Shapiro-Wilk- und Levene-Test auf Normalverteilung geprüft und bei mangelndem Vorliegen einer Normalverteilung durch logarithmische Transformation ( $\log_{10}$ ) umgewandelt. Ein Pearson-Chi-Quadrat-Test wurde durchgeführt, um die Eignung des Modells zu überprüfen. Bei der Auswertung der Ergebnisse wurde ein p-Wert  $< 0,05$  als signifikant angesehen und die Signifikanz mittels Post-Hoc-Tests validiert. Zudem wurde Cohens d als Maß der Effektstärke berechnet, wobei ein  $d > 0,2$  einen kleinen,  $d > 0,5$  einen mittleren und  $d > 0,8$  einen großen Effekt bedeutete.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Statistik

#### 4.1.1 Alter und Geschlechtsverteilung

34 Patient\*innen wurden in die Studie „rTMS for LBP“ eingeschlossen. Das mittlere Alter dieser Studienpopulation beträgt 54,44 Jahre mit einer Standardabweichung von 11,42 Jahren, wie in Abbildung 9 dargestellt. Hierbei ist der\*die jüngste Teilnehmer\*in 30 Jahre, der\*die Älteste bei Studieneintritt 76 Jahre alt.

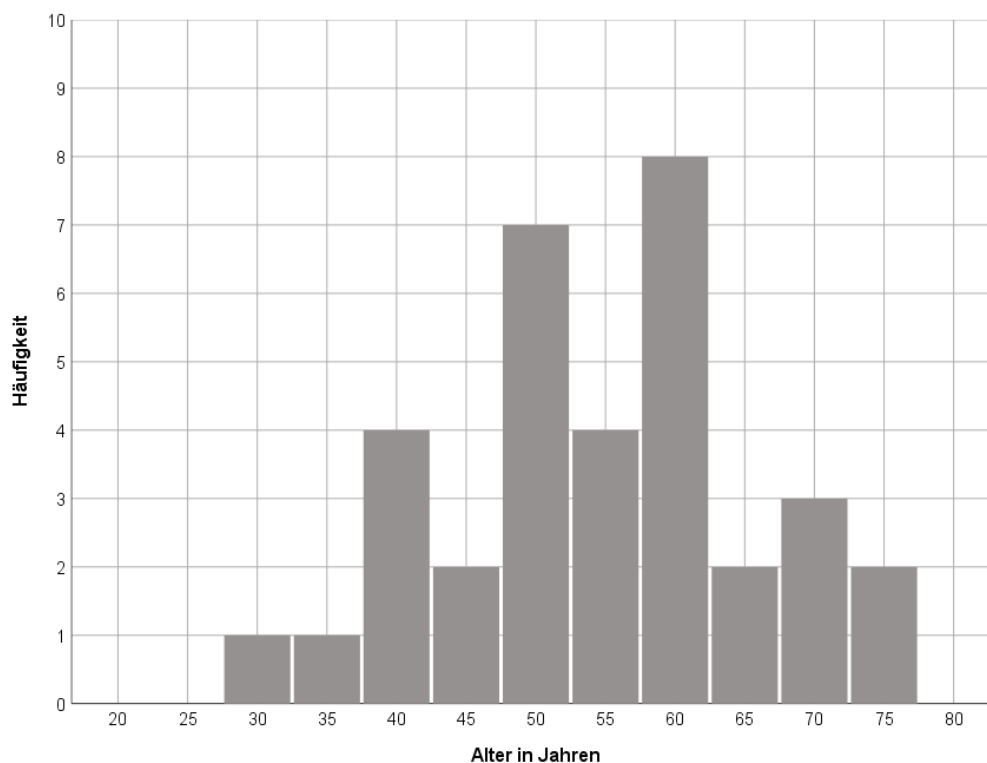


Abbildung 9 Histogramm zur Darstellung der Altersverteilung in der gesamten Studienpopulation (n = 34)

Insgesamt sind mit 19 der Patient\*innen 55,9% der Proband\*innen weiblich und 15 der Patient\*innen mit 44,1% der Proband\*innen männlich.

Nach der Randomisierung und Aufteilung der Patient\*innen in die drei Behandlungsgruppen ergibt sich für die einzelnen Gruppen die Alters- und Geschlechtsverteilung wie folgt beschrieben. Die tabellarische und graphische Darstellung dieser Daten ist in Tabelle 2, Tabelle 3, sowie Abbildung 10 Boxplot zur Darstellung zu finden.

In der Sham Gruppe befinden sich 11 Patient\*innen, davon sind 4 männlich (36,6%) und 7 weiblich (63,6%). Das mittlere Alter beträgt 53 Jahre mit einer Standardabweichung von 13 Jahren. Das Alter der PatientInnen in dieser Gruppe reicht von 36 bis 76 Jahren.

In der M1 Gruppe befinden sich ebenfalls 11 Patient\*innen, davon sind 5 männlich (45,5%) und 6 weiblich (54,5%). Das mittlere Alter beträgt 54 Jahre mit einer Standardabweichung von 13 Jahren. Das Alter der Patient\*innen in dieser Gruppe reicht von 30 bis 76 Jahren.

In der DLPFC Gruppe befinden sich 12 Patient\*innen, welche sich gleichmäßig auf 6 männliche (50%) und 6 weibliche (60%) Proband\*innen aufteilen. Das mittlere Alter in dieser Gruppe beträgt 57 Jahre mit einer Standardabweichung von 10 Jahren. Das Alter der Patient\*innen in dieser Gruppe reicht von 38 bis 78 Jahren.

*Tabelle 2 Beschreibung der Altersverteilung in Jahren in den drei Behandlungsgruppen*

	Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung	Maximum	Minimum	Median
Sham	11	53	13	76	36	52
M1	11	54	13	76	30	55
DLPC	12	57	10	72	38	58

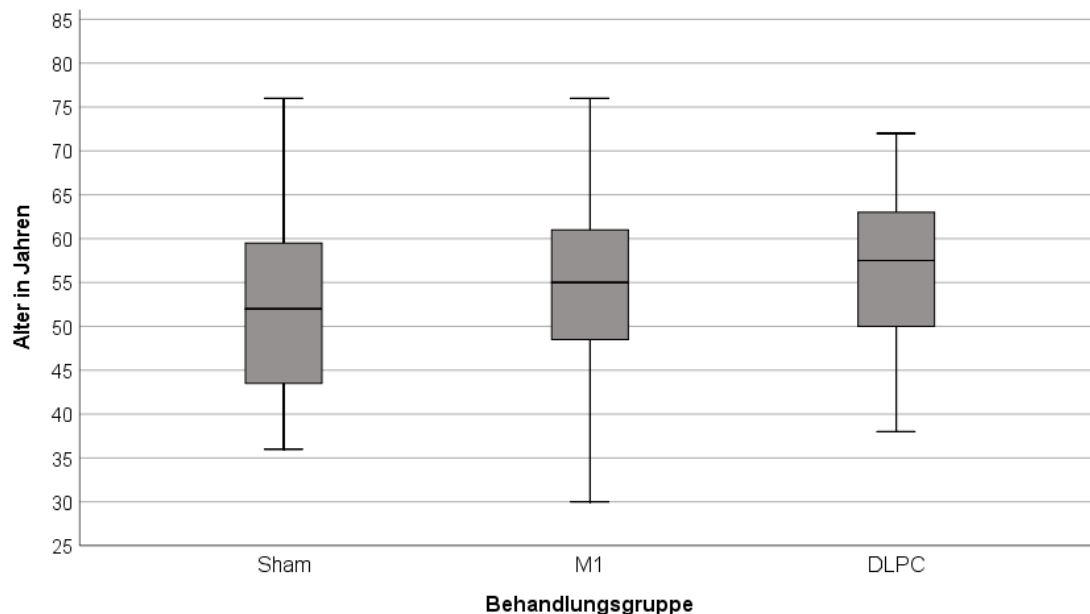


Abbildung 10 Boxplot zur Darstellung der Verteilung des Alters in Jahren in den drei Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPC

Tabelle 3 Numerische und prozentuelle Geschlechtsverteilung in den drei Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPC

	männlich		weiblich	
	n	n (%)	n	n (%)
Sham	4	36,4%	7	63,6%
M1	5	45,5%	6	54,5%
DLPC	6	50,0%	6	50,0%

#### 4.1.2 Schmerzcharakteristika

Um die unteren Rückenschmerzen der Studienpopulation zu charakterisieren wurden bei Studieneinschluss die Lokalisation, die Schmerzdauer sowie das Ausstrahlungsgebiet des Schmerzes, falls vorhanden, erhoben. Zudem wurden die Patient\*innen gebeten, die durchschnittliche, sowie die höchste Schmerzintensität innerhalb der letzten vier Wochen auf der NRS anzugeben.

26 (76,5%) der insgesamt 34 eingeschlossenen Patient\*innen geben Schmerzen im zentralen und unteren Rücken an. Diese teilen sich auf 10 Proband\*innen in der Sham Gruppe (90,9% der Gruppe), 8 in der M1 (72,7% der Gruppe) und 8 in der

DLPFC Behandlungsgruppe (66,7%) auf. Zwei Patient\*innen (5,9% der Studienpopulation) geben nach links lateralisierte Schmerzen an. Davon befindet sich jeweils einer in der M1 (9,1% der Gruppe) und einer in der DLPFC Gruppe (8,3% der Gruppe). Drei Patient\*innen (8,8% der Studienpopulation) beschreiben ihre Rückenschmerzen als nach rechts lateralisiert. Diese drei teilen sich mit jeweils einem\*r Probanden\*in auf die drei Gruppen, Sham (9,1% der Gruppe), M1 (9,1% der Gruppe) und DLPFC Gruppe (8,3% der Gruppe) auf. Bei insgesamt drei Patient\*innen befinden sich die Schmerzen beidseitig lateral der Wirbelsäule. Davon ist ein\*e Patient\*in Teil der M1 (9,1% der Gruppe) und zwei Teil der DLPFC Behandlungsgruppe (16,7%). Diese Daten sind in Tabelle 4 dargestellt.

*Tabelle 4 Numerische und prozentuelle Verteilung der Schmerzlokalisierung in den drei Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPFC sowie der gesamten Studienpopulation*

	Sham		M1		DLPC		Gesamt	
	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)
zentral	10	90,9%	8	72,7%	8	66,7%	26	76,5%
links	0	0,0%	1	9,1%	1	8,3%	2	5,9%
rechts	1	9,1%	1	9,1%	1	8,3%	3	8,8%
beidseits	0	0,0%	1	9,1%	2	16,7%	3	8,8%

21 (61,8%) der insgesamt 34 eingeschlossenen Patient\*innen geben eine Dauer der Schmerzen im unteren Rücken von über 5 Jahren an. Diese teilen sich auf 7 Proband\*innen in der Sham Gruppe (63,6,9% der Gruppe), 6 in der M1 (54,5% der Gruppe) und 8 in der DLPFC Behandlungsgruppe (66,7%) auf. 8 Patient\*innen (23,5% der Studienpopulation) geben Schmerzen an, die seit 2 bis 5 Jahren bestehen. Davon befinden sich jeweils zwei in der Sham (18,2% der Gruppe), zwei in der DLPFC (16,7% der Gruppe) und vier in der M1 Gruppe (36,4% der Gruppe). In einem Fall (2,9% der Studienpopulation) wurde eine Schmerzdauer von ein bis zwei Jahren angegeben. Dieser ist Teil der DLPFC Gruppe (8,3% der Gruppe). Bei keinem Proband\*innen liegt die Dauer der unteren Rückenschmerzen zwischen 6 Monaten und einem Jahr. Insgesamt drei Patient\*innen (8,8% der Studienpopulation) geben eine Schmerzdauer von einem bis 6 Monaten an. Diese teilen sich mit jeweils einem\*r Probanden\*in auf die drei Gruppen, Sham (9,1% der Gruppe), M1 (9,1% der Gruppe) und DLPFC (8,3% der Gruppe) auf. Ein\*e

Proband\*in (2,9% der Studienpopulation) gibt eine Schmerzdauer von weniger als einem Monat an und ist Teil der Sham Gruppe (9,1% der Gruppe). Diese Daten sind in Tabelle 5 dargestellt.

*Tabelle 5 Numerische und prozentuelle Beschreibung der Schmerzdauer in den drei Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPFC sowie der gesamten Studienpopulation*

	Sham		M1		DLPFC		Gesamt	
	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)
< 1 Monat	1	9,1%	0	0,0%	0	0,0%	1	2,9%
1 - 6 Monate	1	9,1%	1	9,1%	1	8,3%	3	8,8%
0,5 - 1 Jahr	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
1 - 2 Jahre	0	0,0%	0	0,0%	1	8,3%	1	2,9%
2 - 5 Jahre	2	18,2%	4	36,4%	2	16,7%	8	23,5%
> 5 Jahre	7	63,6%	6	54,5%	8	66,7%	21	61,8%

13 der Proband\*innen (38,2% der Studienpopulation) geben an ein Ausstrahlen des Schmerzes zu empfinden. Davon befinden sich jeweils 5 in der M1 (45,5% der Gruppe), 5 in der DLPFC (41,7% der Gruppe) und 3 in der Sham Gruppe (27,3%). Die genaue Auflistung der Körperregionen, in welche der Schmerz nach Angabe der Patient\*innen ausstrahlt, findet sich in Tabelle 6.

*Tabelle 6 Vorhandensein von ausstrahlenden Schmerzen in den drei Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPC sowie Auflistung der einzelnen Ausstrahlungsgebiete*

	Sham		M1		DLPC		Gesamt	
	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)
Schmerz- ausstrahlung	3	27,3%	5	45,5%	5	41,7%	13	38,2%

	Sham	M1	DLPC	Gesamt
	n	n	n	n
ganzer Rücken beidseits	0	0	1	1
unterer Rücken beidseits	1	1	0	2
Gesäß beidseits	1	0	0	1
Gesäß rechts und Leiste links	1	0	0	1
Oberschenkel	1	0	0	1
Oberschenkelvorderseite beidseits	0	1	0	1
Oberschenkelvorderseite rechts	0	1	0	1
Oberschenkelhinterseite rechts	0	1	0	1
Oberschenkelhinterseite links	1	0	0	1
Oberschenkelaußenseite bis Knie rechts	1	0	0	1
Beinhinterseite und -außenseite bis zu den Zehen links	0	0	1	1
Beinhinterseite bis zur Ferse beidseits	1	0	0	1
Beinhinterseite bis zur Ferse links	0	1	1	2
Beinhinterseite bis zur Ferse rechts	0	0	1	1
Beinhinterseite bis zum Unterschenkel rechts	1	0	0	1
Beinhinterseite bis zum Unterschenkel links	0	0	1	1
Beinhinterseite bis zum Knie rechts	0	1	1	2
Beinhinterseite bis zum Knie links	0	0	1	1

Die bei Studieneinschluss erhobene durchschnittliche Schmerzintensität der letzten vier Wochen, gemessen auf der NRS mit Werten von 1 bis 10, betrug für die gesamte Studienpopulation im Mittel 6 mit einer Standardabweichung von 2. Die angegebenen Werte bewegten sich in einem Bereich von 2 bis 10.

In der Sham Gruppe hatten die angegebenen durchschnittlichen Schmerzintensitäten ebenfalls einen Mittelwert von 6 mit einer Standardabweichung von 2. Der größte Wert in dieser Gruppe betrug 10, der niedrigste 2.

In der M1 Gruppe betrug der Mittelwert der durchschnittlichen Schmerzintensitäten bei Studieneinschluss ebenfalls 6. Die Standardabweichung nimmt hier allerdings einen Wert von 1 an. Die minimale durchschnittliche Schmerzintensität betrug 4, die maximale 8.

In der DLPC Gruppe betrug die durchschnittliche Schmerzintensität im Mittel 6, ebenfalls mit einer Standardabweichung von 2. Der minimale angegebene Wert war 3, der maximale 9. Die beschriebenen Daten sind in Tabelle 7 zu finden und in Abbildung 11 graphisch dargestellt.

*Tabelle 7 Durchschnittliche Schmerzintensität der letzten vier Wochen in den drei Behandlungsgruppen gemessen bei Studieneinschluss auf der NRS mit Werten von 1 bis 10*

	n	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	Median
Sham	11	6	2	2	10	7
M1	11	6	1	4	8	5
DLPC	12	6	2	3	9	6
Gesamt	34	6	2	2	10	6

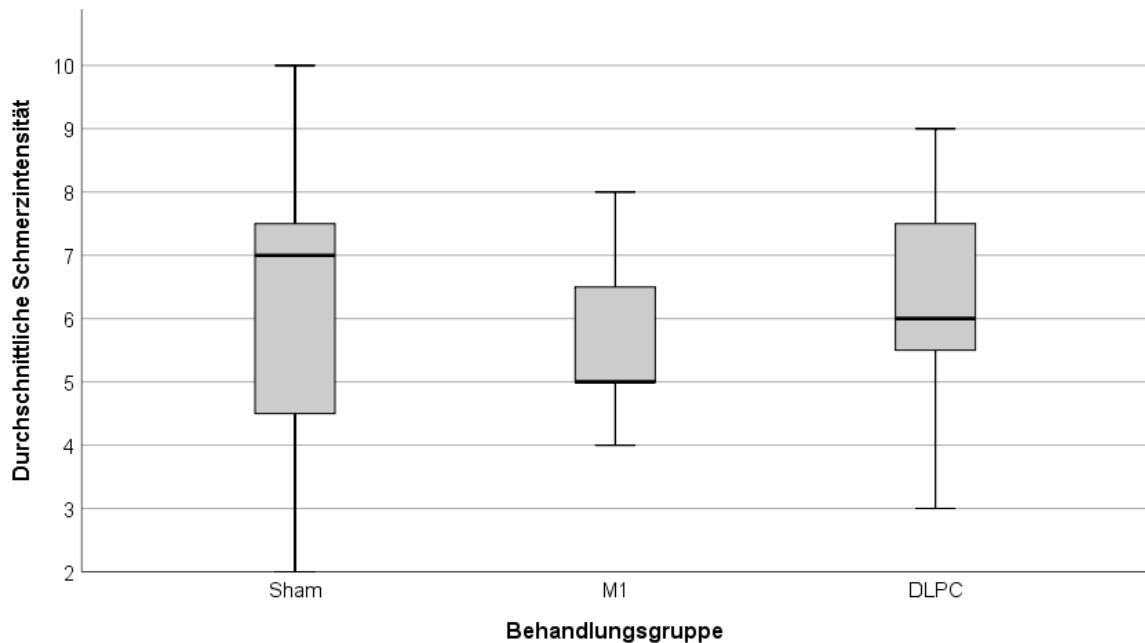


Abbildung 11 Boxplot zur Darstellung der durchschnittlichen Schmerzintensität der letzten vier Wochen in den drei Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPC gemessen auf der NRS mit Werten von 1 bis 10

Für die bei Studieneinschluss von den Proband\*innen angegebenen maximalen Schmerzwerte der letzten vier Wochen lässt sich für die gesamte Studienpopulation ein Mittelwert von 8,18 mit einer Standardabweichung von 1,51 beschreiben. Die angegebenen Werte bewegten sich insgesamt in einem Bereich von 5 bis 10.

In der Sham Gruppe hatten die angegebenen maximalen Schmerzintensitäten ebenfalls einen Mittelwert von 8,18 mit einer Standardabweichung von 1,78 angeben. Der größte Wert in dieser Gruppe betrug 10, der niedrigste 5.

In der M1 Gruppe betrug der Mittelwert der maximalen Schmerzintensitäten bei Studieneinschluss 7,82 mit einer Standardabweichung von 1,25. Die minimale durchschnittliche Schmerzintensität betrug 5, die maximale 10.

In der DLPC Gruppe betrug die maximale Schmerzintensität im Mittel 8,50 mit einer Standardabweichung von 1,51. Der minimale angegebene Wert war 5, der maximale 10. Die beschriebenen Daten sind in Tabelle 8 Größte Schmerzintensität der letzten vier Wochen in den drei Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPC gemessen bei Studieneinschluss auf der NRS mit Werten von 1 bis 10 zu finden und in Abbildung 12 graphisch dargestellt.

Tabelle 8 Größte Schmerzintensität der letzten vier Wochen in den drei Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPCF gemessen bei Studieneinschluss auf der NRS mit Werten von 1 bis 10

	n	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	Median
Sham	11	8,18	1,78	5	10	9
M1	11	7,82	1,25	5	10	8
DLPC	12	8,50	1,51	5	10	9
Gesamt	34	8,18	1,51	5	10	8,50

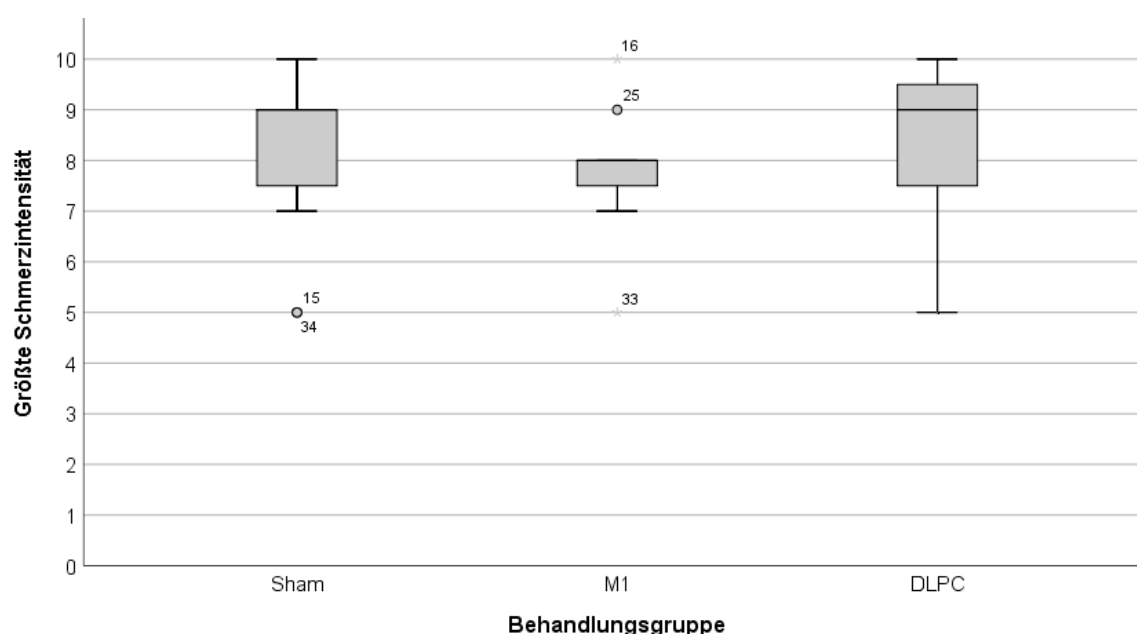


Abbildung 12 Boxplot zur Darstellung der größten Schmerzintensität der letzten vier Wochen in den drei Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPCF gemessen auf der NRS mit Werten von 1 bis 10

### 4.1.3 Schweregrad der Schmerzen

Der Schweregrad nach Korff lässt sich anhand der Schmerzintensität, der Beeinträchtigung bei alltäglichen, beruflichen und Aktivitäten in der Freizeit sowie der Anzahl an Tagen, an denen der Befragte auf Grund seiner Schmerzen nicht in der Lage war, seinen üblichen Aktivitäten nachzugehen, bestimmen. Die Einteilung erfolgt in Schweregrad 0 bis Schweregrad 4, wobei Schweregrad 0 keine und Schweregrad 4 eine hohe, stark limitierende Beeinträchtigung auf Grund der Schmerzen bedeutet. (82)

Bei Studieneinschluss zeigten 19 Patient\*innen (55,9% der Studienpopulation) einen Schweregrad nach Korff von 4. Davon befanden sich 4 in der Sham, 8 in der M1 und 7 in der DLPFC Gruppe. Insgesamt 8 Patient\*innen (23,5% der Studienpopulation) wurden mit einem Schweregrad nach Korff von 3 graduiert. Davon 4 in der Sham, 1 in der M1 und 3 in der DLPFC Gruppe. Insgesamt 5 Proband\*innen (14,7% der Studienpopulation) zeigten einen Schweregrad nach Korff von 2 und 2 (5,9% der Studienpopulation) einen Schweregrad von 1. Bei keinem\*r Studienteilnehmer\*in wurde ein Schweregrad von 0, was keine Schmerzen bedeutet, festgestellt. Die Verteilung des Schweregrads nach Korff in den einzelnen Behandlungsgruppen ist in Tabelle 9 dargestellt.

*Tabelle 9 Verteilung des Schweregrades nach Korff in den Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPFC bei Studieneinschluss*

	Sham		M1		DLPFC		Gesamt	
	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)
<b>0 = keine</b> Schmerzen	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
<b>1 = geringe</b> Schmerzen, geringe Beeinträchtigung	1	9,1%	1	9,1%	0	0,0%	2	5,9%
<b>2 = hohe</b> Schmerzintensität, geringe Beeinträchtigung	2	18,2%	1	9,1%	2	16,7%	5	14,7%
<b>3 = hohe</b> schmerzbedingte Beeinträchtigung, mäßig limitierend	4	36,4%	1	9,1%	3	25,0%	8	23,5%
<b>4 = hohe</b> schmerzbedingte Beeinträchtigung, stark limitierend	4	36,4%	8	72,7%	7	58,3%	19	55,9%

#### 4.1.4 Depressivität, Angst und Stressbelastung

Der bei Studieneintritt erhobene Depressionsscore beträgt für die gesamte Studienpopulation im Mittel 8,76 mit einer Standardabweichung von 5,75. Die Werte bewegen sich insgesamt in einem Bereich von 0 bis 21. In der Sham Gruppe beträgt der Depressionswert im Mittel 8,18 mit einer Standardabweichung von 7,56. Minimum und Maximum nehmen die Werte von 0 und 21 an. In der M1 Gruppe beträgt der Mittelwert des Depressionsscores 9,82 mit einer Standardabweichung von 5,06. Die Werte bewegen sich in einem Bereich von 1 bis 15. In der DLPFC Gruppe beträgt der Mittelwert 8,33 mit einer Standardabweichung von 4,74. Der minimale Wert liegt in dieser Gruppe bei 1, der maximale bei 16. Diese Daten sind in Abbildung 13 graphisch dargestellt.

Laut Handbuch zur Auswertung des Deutschen Schmerzfragebogens kann ab einem Depressionsscore von 10 Punkten von einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer depressiven Störung ausgegangen werden (82). Dies trifft in der Sham Gruppe auf 3 (27,3% der Gruppe), in der M1 auf 8 (72,7% der Gruppe), in der DLPFC auf 4 (33,3% der Gruppe) und insgesamt auf 15 Patient\*innen (44,1% der Teilnehmer\*innen) zu. Insgesamt wurden bei Studieneinschluss 9 Proband\*innen in der Vergangenheit bereits mit einer depressiven Störung diagnostiziert, davon 8 Patient\*innen (72,8% der Gruppe) in der Sham und einer (9,1% der Gruppe) in der M1 Gruppe.

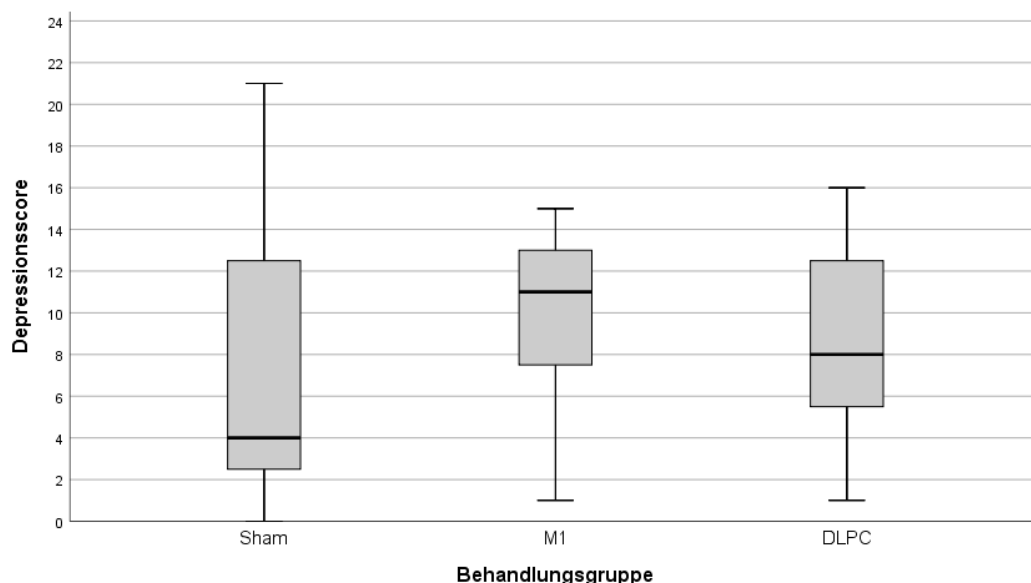


Abbildung 13 Boxplot zur Darstellung des Depressionsscores in den drei Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPFC bei Studieneintritt

Der Angstscore beträgt für die gesamte Studienpopulation im Mittel 6,44 mit einer Standardabweichung von 4,11. Die Werte bewegen sich insgesamt in einem Bereich von 0 bis 18. In der Sham Gruppe beträgt der Angstscore im Mittel 6,18 mit einer Standardabweichung von 5,08. Minimum und Maximum nehmen die Werte von 0 und 18 an. In der M1 Gruppe beträgt der Mittelwert 7,73 mit einer Standardabweichung von 3,10. Die Werte bewegen sich in einem Bereich von 2 bis 12. In der DLPFC Gruppe beträgt der Mittelwert 5,50 mit einer Standardabweichung von 3,99. Der minimale Wert liegt in dieser Gruppe bei 1, der maximale bei 12. Diese Daten sind in Abbildung 14 graphisch dargestellt.

Ab einem Angstscore von 6 Punkten kann von einer Belastung durch das Vorliegen einer Angststörung ausgegangen werden (82). Dies trifft in der Sham Gruppe auf 4 (36,4% der Gruppe), in der M1 auf 8 (72,7% der Gruppe), in der DLPFC auf 4 (33,3% der Gruppe) und insgesamt auf 16 Patient\*innen (47,1% der Teilnehmer\*innen) zu.

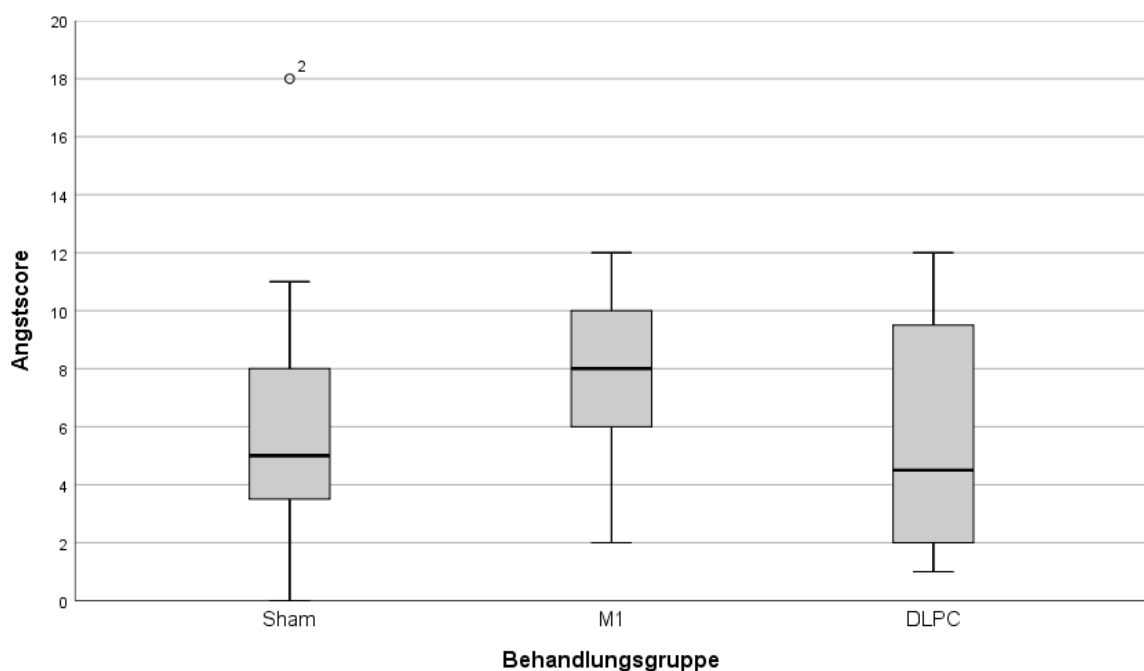


Abbildung 14 Boxplot zur Darstellung des Angstscores in den drei Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPFC bei Studieneintritt

Der Mittelwert für den Stressbelastungsscore liegt in der gesamten Studienpopulation bei 10,21 mit einer Standardabweichung von 5,43. Die Werte bewegen sich insgesamt in einem Bereich von 0 bis 19. In der Sham Gruppe beträgt

der Stressbelastungsscore im Mittel 9,36 mit einer Standardabweichung von 6,47. Minimum und Maximum nehmen die Werte von 0 und 19 an. In der M1 Gruppe beträgt der Mittelwert 9,73 mit einer Standardabweichung von 5,14. Die Werte bewegen sich in einem Bereich von 2 bis 15. In der DLPFC Gruppe beträgt der Mittelwert 11,42 mit einer Standardabweichung von 4,87. Der minimale Wert liegt in dieser Gruppe bei 3, der maximale bei 19. Diese Daten sind in Abbildung 15 graphisch dargestellt.

Ab einem Score von 10 Punkten kann mit erhöhter Wahrscheinlichkeit vom Vorliegen einer ausgeprägten Belastung durch Stress ausgegangen werden (82). Dies trifft in der Sham Gruppe auf 5 (45,5% der Gruppe), in der M1 auf 5 (45,5% der Gruppe), in der DLPFC auf 8 (66,7% der Gruppe) und insgesamt auf 18 Patient\*innen (52,9% der Teilnehmer\*innen) zu.

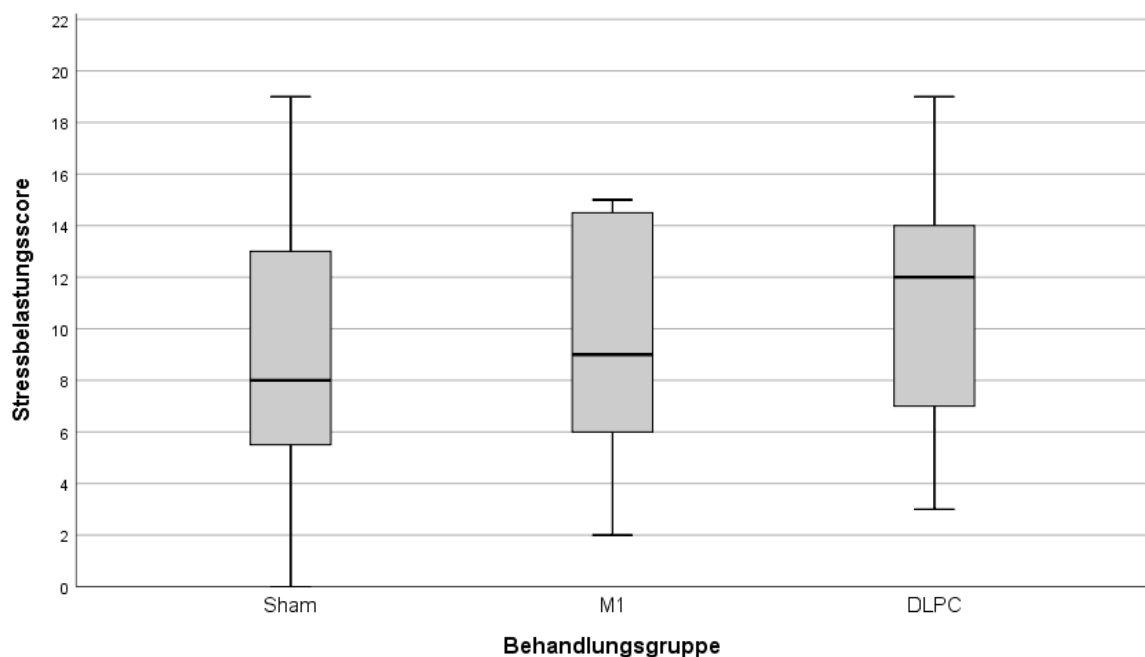


Abbildung 15 Boxplot zur Darstellung des Stressbelastungsscores in den drei Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPFC bei Studieneintritt

#### 4.1.5 Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde anhand von zwei Summenscores, einmal für die körperliche (KSK) und einmal für die psychische Gesundheit (PSK), erhoben. Diese Werte bewegen sich zwischen 0 und 100. Je höher der Wert, desto höher die Ausprägung der körperlichen und psychischen Gesundheit.

Insgesamt betrug die Lebensqualität auf der körperlichen Summenskala im Mittel 29,72 mit einer Standardabweichung von 8,12. Die Werte lagen in einem Bereich von 18,57 bis maximal 47,84. In Bezug auf die psychische Gesundheit lag die Lebensqualität in der gesamten Studienpopulation im Mittel bei 41,97 mit einer Standardabweichung von 12,85. Die Werte erstreckten sich hier von 19,06 bis 68,67.

In der Sham Gruppe kann für die Lebensqualität anhand der KSK ein Mittelwert von 32,07 mit einer Standardabweichung von 9,72 angegeben werden. Die PSK lag im Mittel bei 43,10 mit einer Standardabweichung von 14,23.

In der M1 Gruppe lag die Lebensqualität anhand der KSK im Mittel bei 29,39 mit einer Standardabweichung von 5,51. Die PSK erreichte einen Mittelwert von 40,61 mit einer Standardabweichung von 13,20.

Für die DLPFC Gruppe kann die Lebensqualität auf der KSK mit einem Mittelwert von 27,86 mit einer Standardabweichung von 8,66 beschrieben werden. Die Werte der PSK liegen im Mittel bei 42,16 mit einer Standardabweichung von 12,25. Die erreichten Werte für die Lebensqualität anhand der KSK und PSK sind in Abbildung 16 und Abbildung 17 graphisch dargestellt.

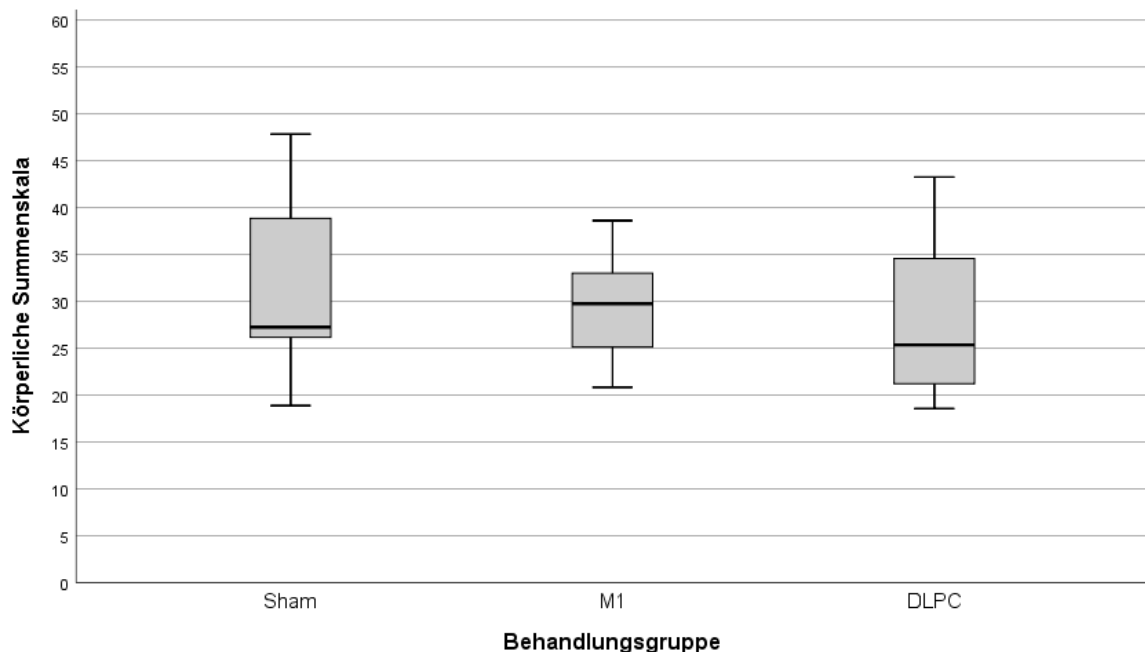


Abbildung 16 Boxplot zur Darstellung der Lebensqualität anhand der körperlichen Summenskala in den drei Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPFC bei Studieneinschluss

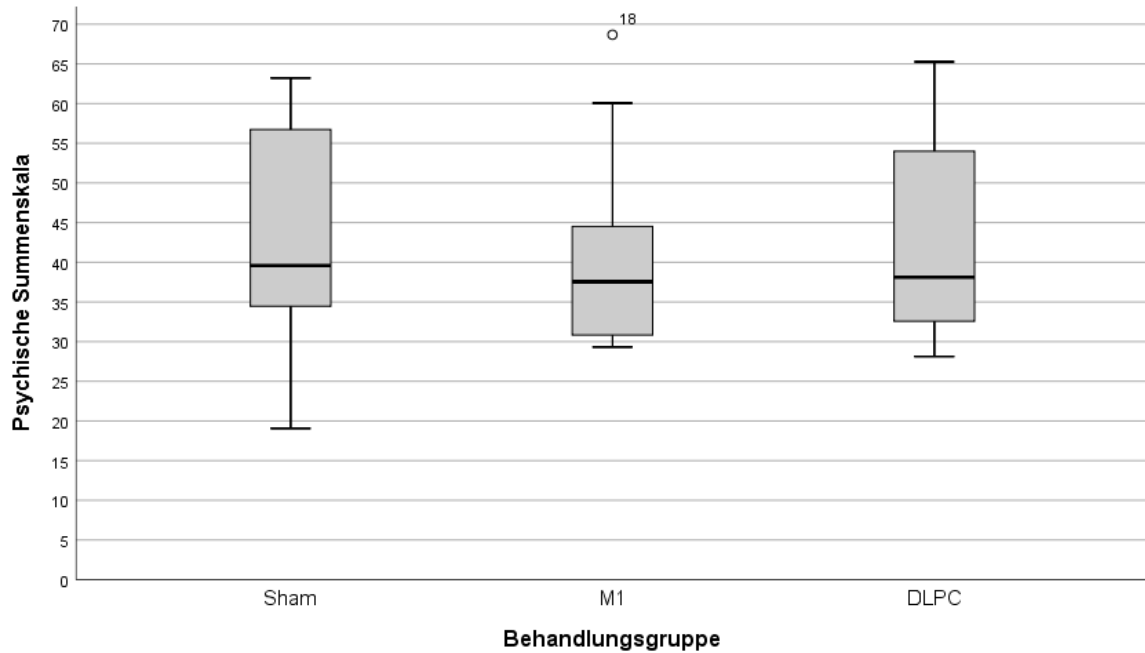


Abbildung 17 Boxplot zur Darstellung der Lebensqualität anhand der psychischen Summenskala in den drei Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPC bei Studieneinschluss

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Geschlecht, Alter sowie Dauer und Stärke der chronischen Rückenschmerzen in den drei Gruppen gleichmäßig verteilt sind. Unterschiede finden sich bezüglich der Schmerzcharakteristika und dem Vorliegen von Depressionen. Die deskriptive Statistik ist zusammenfassend in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10 Verteilung der demographischen Daten, Schmerzcharakteristika und Lebensqualität in den drei Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPC bei Studieneinschluss

	<b>M1</b>	<b>DLPC</b>	<b>Sham</b>
n	11	11	12
männlich (n)	5	4	6
weiblich (n)	6	7	6
	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert
Alter (Jahre)	54	57	53
Schmerzdauer (Jahre)	5,2	5,3	5
Schweregrad nach Korff	3,45	3	3,41
Depressionsscore	9,82	8,33	8,18
Angstscore	7,73	5,50	6,18
Stressbelastungsscore	9,73	11,42	9,36
Lebensqualität: KSK	29,39	27,86	32,07
Lebensqualität: PSK	40,61	42,16	43,10

## 4.2 Explorative Statistik

### 4.2.1 Größe der Stichprobe

Von den 34 in die Studie eingeschlossenen Patient\*innen durchlaufen 24 das komplette Studienprotokoll und nehmen an der 3. Evaluierung nach 36 Wochen mit 13 TMS-Stimulationen teil. Davon befinden sich 9 in der M1 Gruppe und 7 in der DLPFC Gruppe. Für die Proband\*innen der Sham Gruppe endet die Studienteilnahme nach der 4. Woche mit 7 Sham-TMS-Behandlungen. Zu diesem Zeitpunkt befinden sich 8 Proband\*innen in dieser Gruppe. Insgesamt sind 10 Teilnehmer\*innen frühzeitig aus der Studie ausgetreten. Der zeitliche Ablauf, sowie die Gründe für die Austritte sind in Abbildung 18 dargestellt.

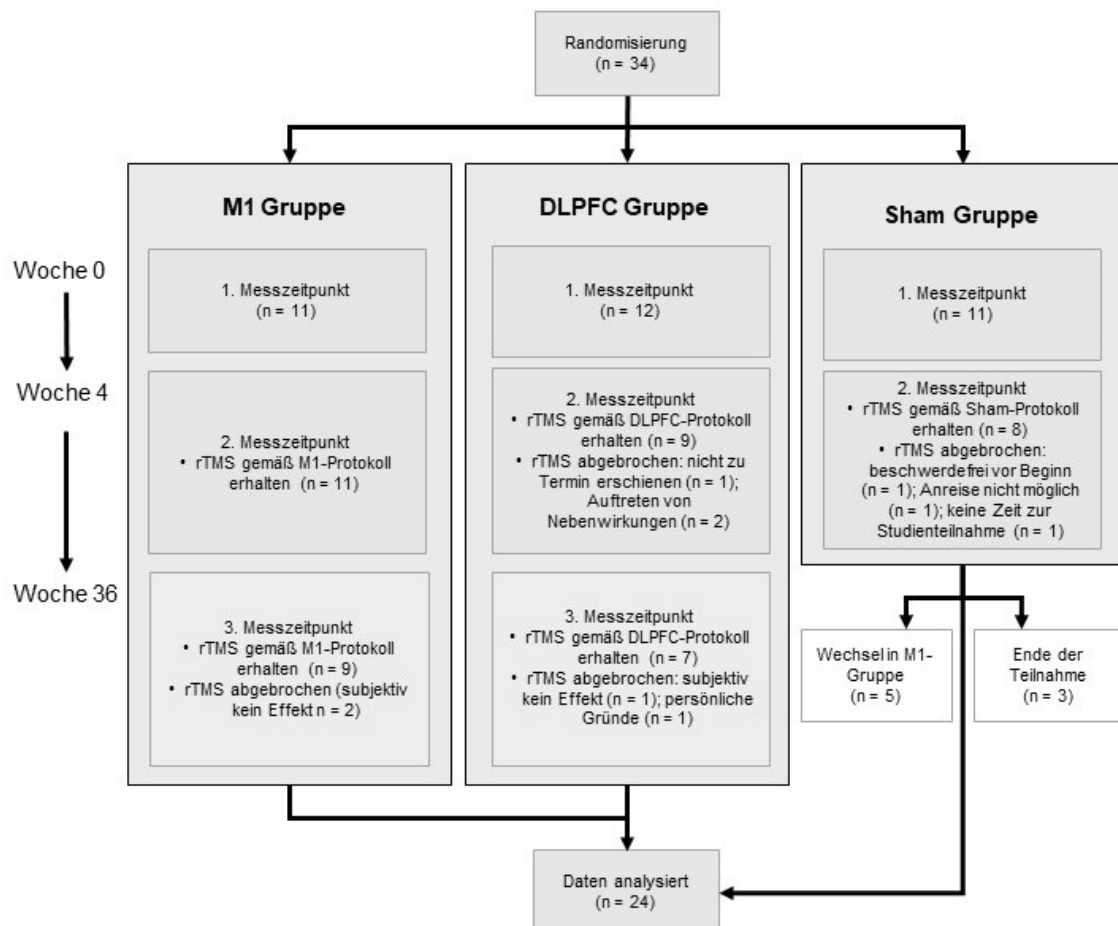


Abbildung 18 Flowchart zur Darstellung der Fallzahlen zu den drei Evaluierungszeitpunkten sowie Gründe für den frühzeitigen Ausschluss von Proband\*innen

#### 4.2.2 Schmerzintensität

Die Schmerzintensität, welche jeweils vor und nach der TMS anhand der NRS auf einer Skala mit Werten von 0 - 10 erhoben wurde, wurde für die statistischen Analysen in Prozentsätze auf einer 11-Punkte Skala konvertiert, wobei 10 einem Wert von 100% und 0 einem Wert von 9,09% entspricht. Die erhobenen Schmerzwerte über die Studiendauer von 36 Wochen hinweg sind in Abbildung 19 grafisch dargestellt. In der gesamten Studienpopulation kam es mit einem  $p < 0,001$  zu einer signifikanten Reduktion der Schmerzstärke nach TMS im Vergleich zu der Schmerzintensität, welche vor der jeweiligen Stimulationseinheit angegeben wurde.

Auch über die gesamte Studiendauer von 36 Wochen hinweg lässt sich eine zunehmende Reduktion der Schmerzintensität beobachten. Das Fortschreiten der Stimulationseinheit hat mit einem  $p = 0,010$  einen signifikanten Effekt auf die Schmerzreduktion. Während vor Beginn der rTMS in der gesamten Studienpopulation im Mittel eine Schmerzintensität von 57,72% angegeben wurde, kann zum 2. Evaluierungszeitpunkt nach 4 Wochen zwar eine Reduktion auf 50,19% beobachtet werden, diese ist mit einem  $p = 0,860$  jedoch nicht signifikant. Zum 3. Evaluierungszeitpunkt nach 36 Wochen kann allerdings von einer signifikanten Schmerzreduktion auf 47,19% mit einem  $p = 0,033$  berichtet werden.

Bei der ersten Analyse zeigt sich mit einem  $p = 0,590$  kein signifikanter Einfluss der Gruppenzugehörigkeit auf die beobachtete Schmerzreduktion, was bedeutet, dass hier von keinem Unterschied zwischen der Placebo- und den beiden Behandlungsgruppen berichtet werden kann. Nach Durchführung der Post-Hoc-Test mittels Bonferroni Korrektur lässt sich zwar für den 2. Evaluierungszeitpunkt weiterhin kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen erkennen, zum 3. Evaluierungszeitpunkt zeigt sich mit einer Schmerzintensität von 38,17% in der DLPFC Gruppe mit einem  $p = < 0,001$  eine signifikant niedrigere Schmerzstärke als in der M1 Gruppe mit 56,11% im Mittel. Bei genaueren Analysen lässt sich dieser Unterschied auf die signifikant niedrigeren Schmerzwerte in der DLPFC Gruppe vor der 13. TMS zurückführen.

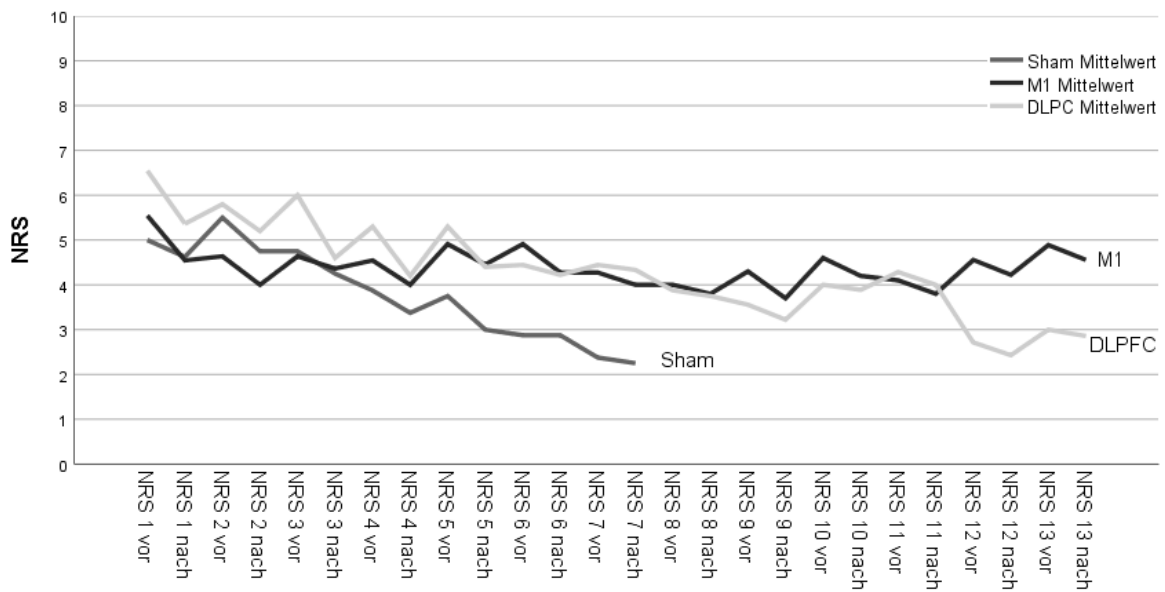


Abbildung 19 Mittelwerte der Schmerzintensität gemessen auf der NRS vor und nach der TMS in den drei Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPFC über den Verlauf von 36 Wochen

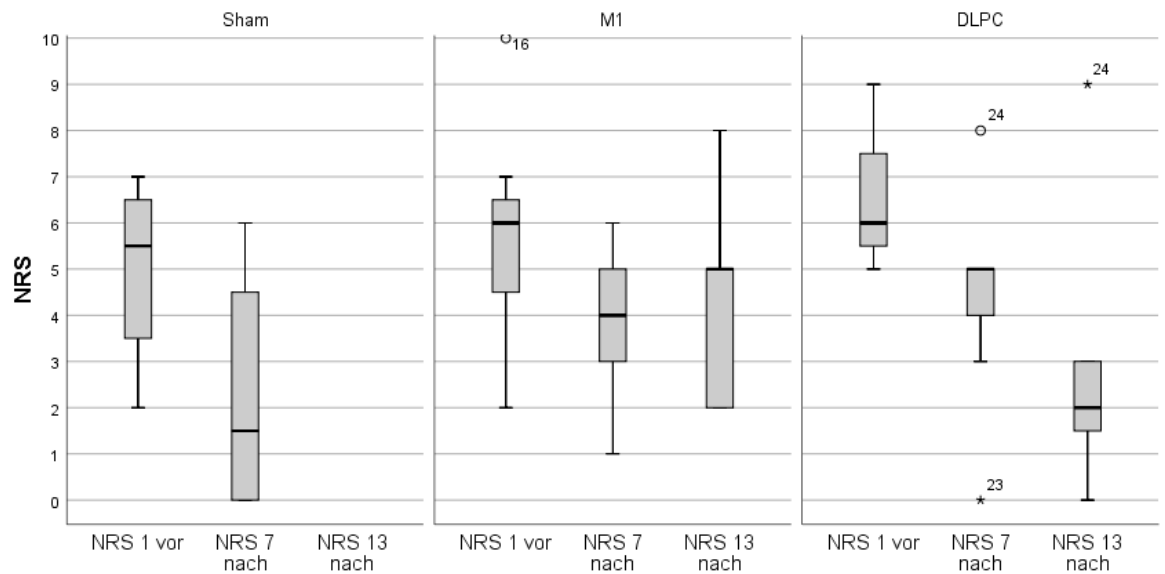


Abbildung 20 Boxplot zur Darstellung der Schmerzintensität in den drei Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPFC gemessen auf der NRS vor der ersten TMS, nach der TMS in Woche vier und in Woche 36 in den drei Behandlungsgruppen

### 4.2.3 Psychologische Faktoren und Lebensqualität

Im Rahmen der Evaluierung mittels DSF wurde zu Studienbeginn, sowie zum 2. Evaluierungszeitpunkt nach 4 Wochen und zum 3. Evaluierungszeitpunkt nach 36 Wochen anhand der DASS ein Depressions-, Angst- und Stressbelastungsscore erhoben. Für den Depressionsscore konnte mit einem  $p = 0,188$  keine signifikante Reduktion durch die TMS-Einheiten beobachtet werden. Auch zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen gab es mit einem  $p = 0,254$  keinen signifikanten Unterschied. Die erhobenen Depressionsscores sind in Abbildung 21 graphisch dargestellt.

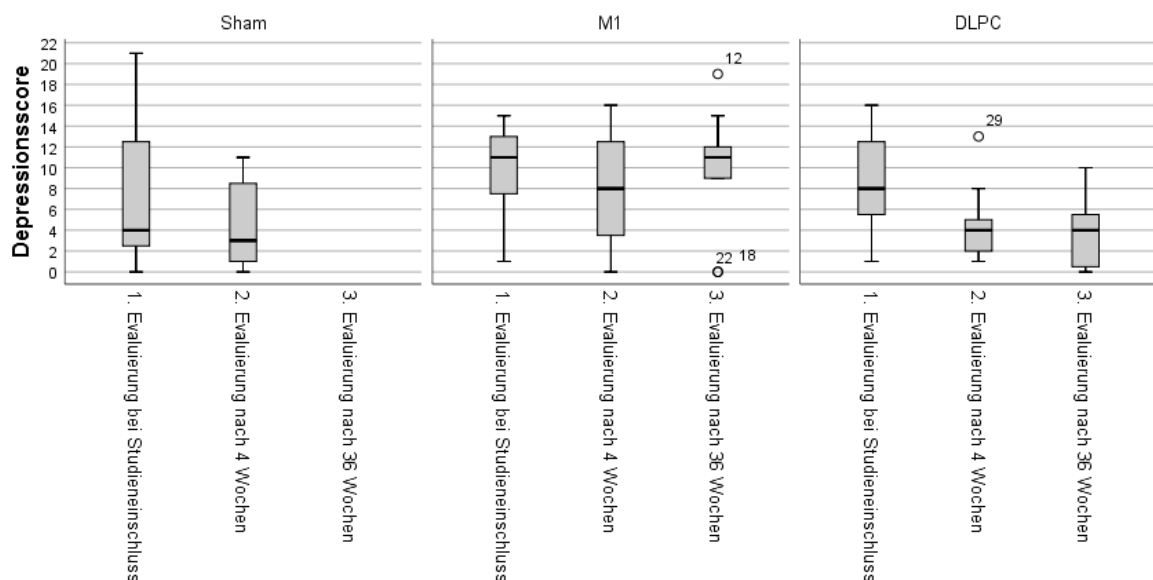


Abbildung 21 Boxplot zur Darstellung des Depressionsscores in den drei Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPC bei Studieneintritt, nach der TMS in Woche vier und in Woche 36

Was den Angstscore betrifft so lässt sich von einer signifikanten Reduktion dieses durch die TMS-Einheiten mit einem  $p = 0,003$  berichten. Zu Studienbeginn lag dieser innerhalb der gesamten Studienpopulation im Mittel bei 6,47 Punkten. Bereits bei der 2. Evaluierung nach 4 Wochen zeigt sich eine signifikante Reduktion auf 4,09 Punkte im Mittel mit einem  $p = 0,001$ . Die Gruppenzugehörigkeit hatte mit einem  $p = 0,127$  keinen signifikanten Einfluss. Die erhobenen Angstscores sind in Abbildung 22 dargestellt.

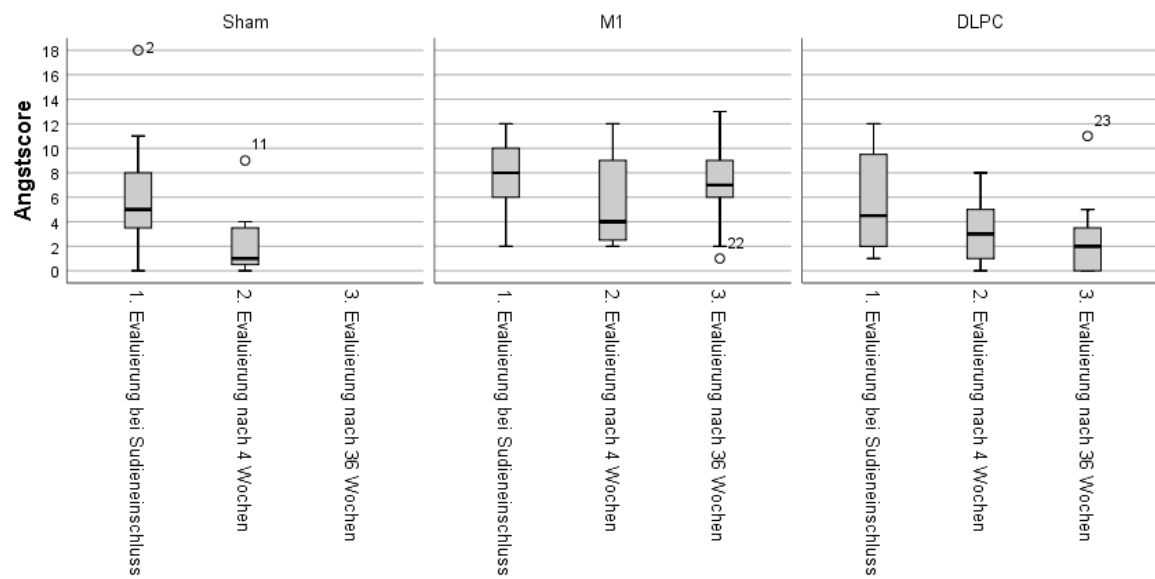


Abbildung 22 Boxplot zur Darstellung des Angstscores in den drei Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPC bei Studieneintritt, nach der TMS in Woche vier und in Woche 36

Auch der Stressbelastungsscore wies mit einem  $p = <0,001$  in der gesamten Studienpopulation eine signifikante Reduktion im Verlauf der Studie auf. Während zu Studienbeginn der Stressbelastungsscore im Mittel bei 10,17 Punkten lag, war er zum 2. Evaluierungszeitpunkt nach 4 Wochen mit einem  $p = 0,001$  signifikant auf 6,84 Punkte reduziert. Zum 3. Evaluierungszeitpunkt stieg dieser zwar wieder auf 7,51 Punkte im Mittel an, im Vergleich zu dem Wert bei Studienbeginn liegt dennoch eine signifikante Reduktion mit einem  $p = 0,018$  vor. Auch für den Stressbelastungsscore ließ sich kein signifikanter Einfluss der Gruppenzugehörigkeit zeigen. Die erhobenen Werte sind in Abbildung 23 graphisch dargestellt.

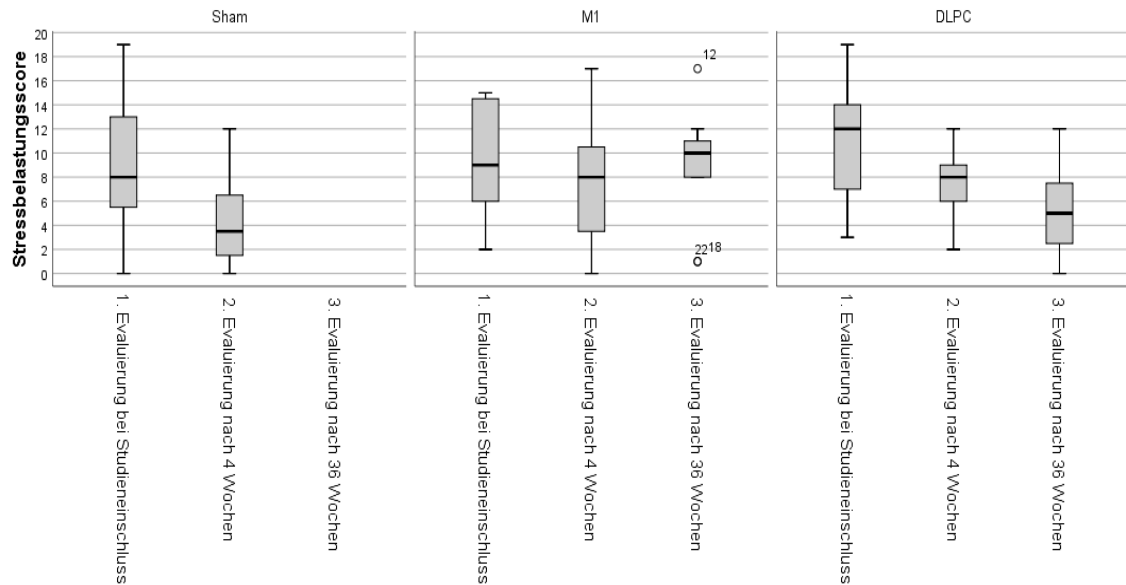


Abbildung 23 Boxplot zur Darstellung des Stressbelastungsscores in den drei Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPC bei Studieneintritt, nach der TMS in Woche vier und in Woche 36

Die Lebensqualität, welche mittels der körperlichen (KSK) und psychologischen (PSK) Summenskala erhoben wurde, wurde für die statistischen Analysen zu einer zusammengesetzten Skala aus diesem beiden Werten zusammengefügt, da die KSK und PSK einzeln die Bedingungen zur Modellierung nicht erfüllten. Mit fortschreitenden TMS-Einheiten lässt sich mit einem  $p = 0,002$  eine signifikante Steigerung der Lebensqualität anhand der zusammengesetzten Skala beobachten. Während der Wert innerhalb der gesamten Studienpopulation bei Studienbeginn im Mittel bei 35,87 lag, kann zum 2. Evaluierungszeitpunkt nach 4 Wochen eine signifikante Steigerung auf 39,34 ( $p = 0,012$ ), zum 3. Evaluierungszeitpunkt eine weitere signifikante Steigerung auf 40,69 ( $p = 0,031$ ) beobachtet werden.

Zudem hat die Gruppenzugehörigkeit mit einem  $p = 0,026$  einen signifikanten Einfluss auf die Steigerung. Der mittlere Wert von 40,47 in der DLPFC Gruppe ist signifikant höher als jener der Sham Gruppe mit 35,06 ( $p = 0,016$ ). Bei weiteren Post-Hoc-Test zeigt sich, dass die Steigerung der zusammengesetzten Skala in der in erster Linie durch eine Steigerung des PSK bedingt ist. Diese ist mit einem Wert von 44,89 im Mittel signifikant höher als die KSK von 31,86 ( $p = <0,001$ ). Vor allem auf die DLPFC Gruppe trifft diese Aussage zu, da in dieser die PSK einem mittleren Wert von 49,12 signifikant höher ist als die PSK der M1 Gruppe mit 39,46 ( $p =$

0,001). Die erhobenen Werte auf der KSK und PSK über die gesamte Studiendauer hinweg sind in Abbildung 24 und Abbildung 25 dargestellt.

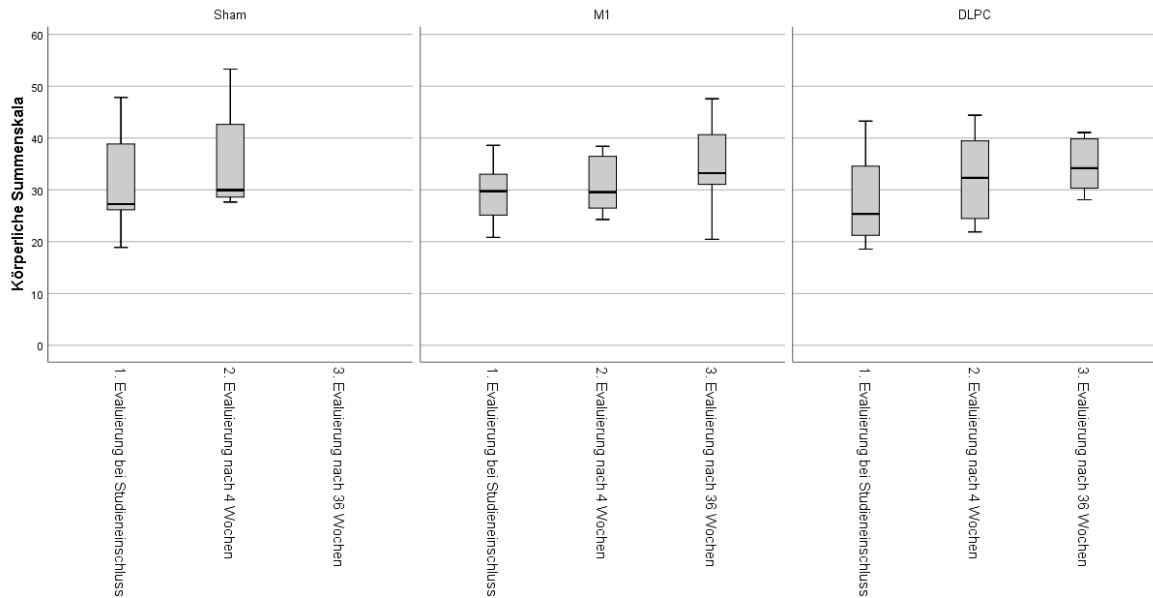


Abbildung 24 Boxplot zur Darstellung der Lebensqualität in den drei Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPC anhand der körperlichen Summenskala bei Studieneintritt, nach der TMS in Woche vier und in Woche 36

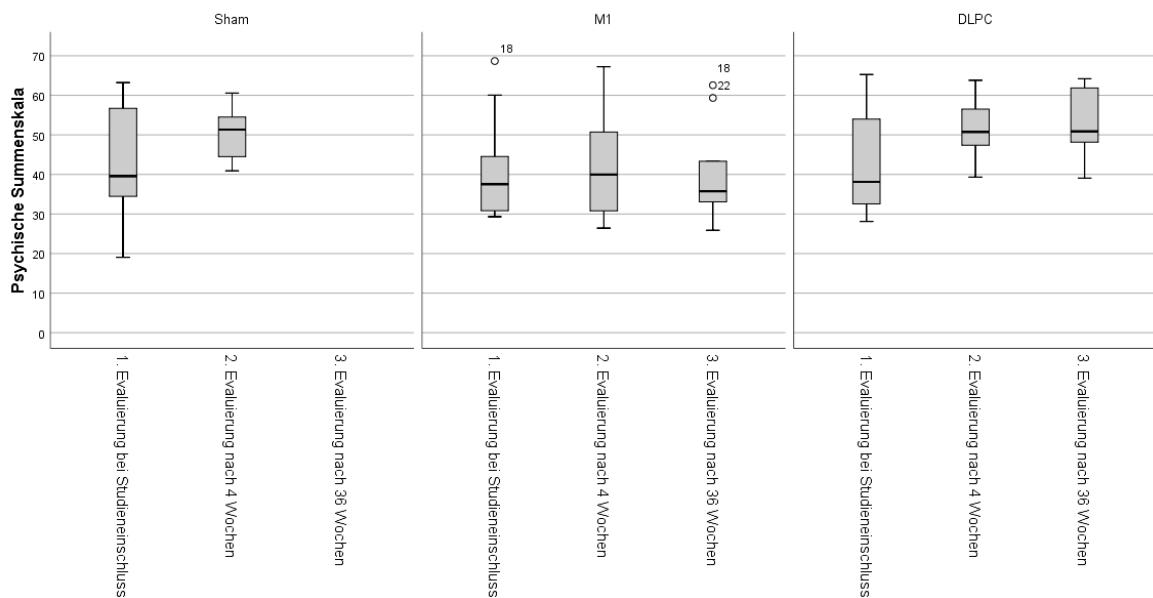


Abbildung 25 Boxplot zur Darstellung der Lebensqualität in den drei Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPC anhand der psychischen Summenskala bei Studieneintritt, nach der TMS in Woche vier und in Woche 36

#### 4.2.4 Nebenwirkungen

Insgesamt kam es während der Laufzeit der Studie bei 21 Teilnehmer\*innen (70%), die rTMS Behandlungen erhielten, zu Nebenwirkungen. Dabei handelte es sich vor allem um Müdigkeit, wovon 14 Proband\*innen (46%) berichteten und Kopfschmerzen, welche bei 10 Teilnehmer\*innen (33,3%) auftraten. Diese Nebenwirkungen waren größtenteils leicht und stellten keine Einschränkung für die Patient\*innen dar. Nur in einem Fall wurde die Studie nach der ersten Stimulationseinheit wegen dem Auftreten starker Kopfschmerzen nach der Behandlung frühzeitig abgebrochen. Des Weiteren berichteten 4 Proband\*innen (13,3%) von Problemen beim Ein- oder Durchschlafen und in zwei Fällen (6,6%) kam es zur Verschlechterung von Symptomen einer Grunderkrankungen. Dies betraf in einem Fall einen vorbestehenden Tinnitus, welcher nach den TMS-Behandlungen zunehmend intensiver wurde. Die Studienteilnahme wurde deshalb nach der 1. Woche beendet. In der M1 Gruppe berichtete ein\*e Teilnehmer\*in (3,3%) von einer passageren Parästhesie des rechten Fußes, welche kurz nach der TMS-Behandlung auftrat, aber komplett reversibel war. Ein\*e weiterer\*e Teilnehmer\*in (3,3%) empfand nach der TMS-Behandlung mehrmals ein Schwindelgefühl, allerdings ist in diesem Fall eine Halsgefäßproblematik vorbekannt.

Insgesamt wurden keine Serious Adverse Events (SAE) berichtet und in zwei Fällen (6,6% der Proband\*innen, welche TMS erhalten haben) wurde die Studienteilnahme auf Grund von Nebenwirkungen frühzeitig beendet. Kopfschmerzen und Müdigkeit gelten in der Literatur als die häufigsten Nebenwirkungen und die hier beobachteten Häufigkeiten (Müdigkeit bei 46%, Kopfschmerzen bei 33,3% der Proband\*innen) liegen im Bereich der angegebenen Prozentwerte (78). Zwischen der Sham- und den beiden Behandlungsgruppen besteht hinsichtlich des Auftretens von unspezifischen Nebenwirkungen, wie Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Schlafstörungen, in dieser Studienpopulation kein signifikanter Unterschied. Eine Auflistung der aufgetretenen Nebenwirkungen in den einzelnen Behandlungsgruppen findet sich in

Tabelle 11.

*Tabelle 11 Aufschlüsselung der aufgetretenen Nebenwirkungen in den drei Behandlungsgruppen Sham, M1 und DLPFC*

	<b>Sham</b>	<b>M1</b>	<b>DLPFC</b>	<b>Gesamt</b>
Müdigkeit	4	5	5	14
Kopfschmerzen	3	4	3	10
Schlafstörung	2	1	1	4
Schwindel	0	1	0	1
Verschlechterung einer Grunderkrankung	0	1	1	2
passagere Parästhesie	0	1	0	1
Teilnehmer*innen mit Nebenwirkungen	6	8	7	21

## 5 Diskussion

Im Zeitraum von März 2019 bis März 2020 durchliefen insgesamt 24 Patient\*innen mit chronischen Schmerzen im unteren Rücken das komplette Behandlungsprotokoll der Studie „rTMS for Low Back Pain“ an der Universitätsklinik für Neurochirurgie in Graz. In den folgenden Kapiteln werden die daraus resultierenden Ergebnisse zu den längerfristigen Effekten diskutiert.

### 5.1 Schmerzreduktion

Die Forschungsfrage, welche als erstes beantwortet werden soll, ist, ob es nach rTMS des M1-Areals oder des linken DLPFC zu einer längerfristigen Reduktion der Schmerzintensität bei chronischen unspezifischen Rückenschmerzen kommt.

Bei der Auswertung aller drei Behandlungsgruppen konnte beobachtet werden, dass es durch TMS zu einer Schmerzreduktion kommt. Einerseits waren die mittels NRS erfassten Schmerzintensitäten vor der TMS-Behandlung signifikant niedriger als jene danach ( $p = < 0,001$ ). Dies spricht für einen kurzfristigen, schnell wirksamen Effekt, auf welchen im Rahmen dieser Arbeit nicht näher eingegangen wird. Andererseits zeigte sich eine signifikante Reduktion der Schmerzintensität mit dem Voranschreiten der rTMS-Einheiten ( $p = 0,010\%$ ). Während die Schmerzintensität bei Studieneinschluss im Mittel 57,72% betrug, reduzierte sie sich nach 4 Wochen auf 50,19% (- 13,1%,  $p = 0,860$ ) und nach 36 Wochen auf 47,19% (- 18,3%,  $p = 0,033$ ). Es zeigt sich also ein langfristiger analgetischer Effekt durch rTMS.

Betont werden muss, dass es sich bei diesen Ergebnissen um Mittelwerte für alle drei Behandlungsgruppen, also Proband\*innen, welche rTMS über dem M1- oder DLPFC-Areal, sowie bis zur 4. Woche jene welche eine Sham TMS erhalten haben, handelt. Für die beobachtete Schmerzreduktion zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $p = 0,590$ ), weder nach 4 noch nach 36 Wochen. Nach Durchführung der Post-Hoc-Tests lässt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen für den 3. Evaluierungszeitpunkt nach 36 Wochen erkennen. Zu diesem Zeitpunkt liegen ausschließlich Daten für die M1 und DLPFC Gruppe vor, da die Patient\*innen der Sham Gruppe nach 4 Wochen entblindet wurde. Vergleicht man die Schmerzintensitäten dieser beiden Gruppen

nach 36 Wochen Behandlung mittels rTMS so zeigt sich in der DLPFC Gruppe mit 38,17% im Mittel eine signifikant niedrigere Schmerzstärke als in der M1 Gruppe mit 56,11% ( $p = < 0,001$ ).

Ausgehend von diesen Ergebnissen kann berichtet werden, dass in der DLPFC Gruppe langfristig der größte analgetische Effekt im Hinblick auf Schmerzen im unteren Rücken beobachtet wurde. Obwohl TMS über dem linken DLPFC vor allem wegen ihrer antidepressiven Wirkung in der Literatur bekannt ist, gibt es ebenso Studien, die von einem analgetischen Effekt bei chronischen Schmerzsyndromen berichten (79). Dem DLPFC wird eine Schlüsselfunktion in der Schmerzverarbeitung zugeschrieben und so kann bei chronischen Schmerzpatient\*innen eine signifikante Verminderung der grauen Substanz im Bereich des DLPFC beobachtet werden (57). Die durch hochfrequente rTMS induzierte Aktivierung und somit Steigerung der Aktivität im DLPFC, welche der Reduktion der grauen Substanz entgegenwirkt, könnte die beobachtete Reduktion der chronischen Schmerzen in dieser Behandlungsgruppe erklären. Doch auch die bekannte antidepressive Wirkung der rTMS über dem DLPFC kann einen Einfluss auf die beobachtete Schmerzlinderung haben. Chronische Schmerzen und Depressionen liegen häufig als Komorbiditäten vor und zeigen strukturelle Veränderungen in denselben Hirnarealen. Zu diesen zählen der gesamte präfrontale Cortex, anteriore cinguläre Cortex, der Hippocampus, die Amygdala und der Nucleus accumbens. Das Vorliegen einer Depression gilt als etablierter Risikofaktor für die Chronifizierung von Schmerzen und vice versa erhöht das Vorliegen chronischer Schmerzen das Risiko eine Depression zu entwickeln signifikant. (43, 83) Somit erscheint es nachvollziehbar, dass durch Linderung von chronischen Schmerzen die Lebensqualität von Betroffenen einer Depression signifikant verbessert werden kann (84).

Die Ergebnisse für die M1 Gruppe sind vergleichbar mit jenen der Vergleichsstudie von Ambriz-Tututi et al., welche von einem signifikanten Rückgang der Schmerzintensität bei rTMS über dem M1-Areal sowohl nach vier, als auch nach 36 Wochen Behandlung mit rTMS berichten (8). Allerdings unterscheidet sich das Ausmaß der beobachteten Schmerzreduktion deutlich. Während Ambriz-Tututi et al. bereits nach drei Wochen von einer Reduktion der Schmerzintensität um - 80%

verglichen zur Baseline berichten, kommt es bei der in Graz durchgeführten Studie zu einer Reduktion um – 13,1% in einem vergleichbaren Zeitraum vom 4 Wochen (8). Ein Grund für diese Unterschiede könnte die Größe der Stichprobe sein. Ambriz-Tututi et al. hatten zu Beginn ihrer Studie 41 und am Ende 20 Patient\*innen in der M1-Behandlungsgruppe (8). Im Gegensatz dazu waren es zu Beginn der Studie an der Universitätsklinik für Neurochirurgie in Graz 11 Proband\*innen in der M1-Gruppe von welchen 9 das gesamte Behandlungsprotokoll bis zum Ende der neun Monate durchliefen. Die kleine Größe der Stichprobe in Graz könnte ein Grund sein, weshalb der beobachtete analgetische Effekt wesentlich kleiner ausgefallen ist als jener der Vergleichsstudie von Ambriz-Tututi et al. Auch wenn sich die beiden Studienpopulationen hinsichtlich der demographischen Aspekte nicht unterscheiden, so war die durchschnittlichen Schmerzdauer in der von Ambriz-Tututi et al. beobachteten Population im Mittel um 1,9 Jahre länger als jene der M1-Behandlungsgruppe in Graz (7,1 versus 5,2 Jahre) (8). Zusätzlich wird von den Studienautor\*innen erwähnt, dass ihr Patient\*innenkollektiv vor allem aus Personen besteht, welche harte, körperliche Arbeit verrichten, worin eine Ursache für die chronischen Schmerzen im unteren Rücken vermutet wird (8). Dies trifft auf das Patient\*innenkollektiv in Graz nicht zu, weshalb vermutet werden kann, dass den chronischen Schmerzen in den beiden Gruppen ein jeweils anderer Pathomechanismus zu Grunde liegt.

Ein weitere Erklärung für den geringen analgetischen Effekt könnte sein, dass die in der Literatur beschriebene analgetische Wirkung von rTMS über dem M1-Areal hauptsächlich für lateralisierte Schmerzen beschrieben ist, wobei der jeweils kontralaterale primäre motorische Cortex stimuliert wurde (5, 85). In der M1-Gruppe gaben 8 Patient\*innen (72,7% der Gruppe) an unter zentralisierten Schmerzen im unteren Rücken zu leiden, während nur 3 Patient\*innen (27,3%) von lateralisierten Schmerzen berichteten, davon waren die Schmerzen wiederum bei nur 2 Patient\*innen rechtsseitig, also kontralateral zum Stimulationsziel am linken M1-Areal, lokalisiert. Zudem wurden die Stimulationen zwar neuronavigiert durchgeführt, allerdings wurde hierbei der gesamte primäre motorische Cortex stimuliert. In der Literatur gibt es Hinweise darauf, dass rTMS des M1-Areals eine höhere analgetische Wirkung hat, wenn fokussiert der dem schmerzhaften Körperareal entsprechende Abschnitt am primären motorischen Cortex angesteuert

wird (85). Bei Patient\*innen, welche unter chronischen Rückenschmerzen leiden, wurde außerdem beobachtet, dass es zu einer Änderung der Repräsentation von Bauch- und Rückenmuskeln am Gyrus präcentralis kommt (86). Das könnte zusätzlich dazu beigetragen haben, dass in der M1-Gruppe jene die Rückenmuskulatur repräsentierenden Abschnitte des primären motorischen Cortex nicht direkt stimuliert wurden und der analgetische Effekt somit kleiner ausfiel als erwartet.

Für die beobachtete Schmerzreduktion zeigte sich zum 2. Evaluierungszeitpunkt kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $p = 0,590$ ). Hierbei wurde die Schmerzintensitäten aller drei Gruppen, also M1, DLPFC und der Sham Kontrollgruppe in die Auswertung miteinbezogen. In Anbetracht des fehlenden Unterschiedes zwischen den beiden Behandlungsgruppen und der Kontrollgruppe kann von einem analgetischen Placebo Effekt ausgegangen werden. Allerdings verlief die Studie nur die ersten vier Behandlungswochen Placebo-kontrolliert, sodass sich keine Aussage über den längerfristigen Verlauf machen lässt.

Diese Ergebnisse unterscheiden sich deutlich von jenen der Vergleichsstudie von Ambriz-Tututi et al., welche in ihrer Sham Gruppe keine signifikante Änderung der Schmerzintensität beobachten konnten. Allerdings fand im Rahmen dieser Studie die Sham TMS nur über den Zeitraum von einer Woche statt, bevor die Kontrollgruppe entblindet und mit TMS über dem M1 Areal weiterbehandelt wurde. (8) Rein durch den kürzeren Beobachtungszeitraum bei Ambriz-Tututi et al. lassen sich die unterschiedlichen Effekte allerdings nicht erklären, da sich in der Sham Gruppe dieser Studie bereits nach der ersten Woche eine Schmerzreduktion beobachten lässt. Möglich ist, dass sie die Sham Gruppen der beiden Studien hinsichtlich psychosozialer Faktoren unterscheiden, die in der Arbeit von Ambriz-Tututi et al. jedoch nicht näher beschrieben sind.

Die Schmerzreduktion durch den Placeboeffekt ist in der Literatur ein bekanntes Phänomen. Die Größe des Effektes ist generell sehr variabel und kann von keinem Effekt bis hin zur kompletten Remission der Schmerzen reichen. Dies ist von diversen biologischen, psychologischen und sozialen Faktoren abhängig und die genaue Abgrenzung dieser ist derzeit Gegenstand der Forschung (87, 88). Bekannt

ist, dass invasivere Eingriffe mit einem größeren Placeboeffekt einhergehen, allen voran die Neurostimulation (88). Eine Erklärung für die analgetische Placebo Wirkung in dieser Studie könnte sein, dass die Proband\*innen der Sham Gruppe noch keinerlei Erfahrungen mit TMS und dementsprechend große Hoffnungen in die Wirksamkeit dieser „neuen“ Therapiemodalität hatten, was einen positiven Einfluss auf den Placeboeffekt haben kann (87, 88). Zudem fanden die Einheiten in der neurochirurgischen Ambulanz statt und wurden von medizinischem Personal durchgeführt, welches selbst große Erwartungen bezüglich des analgetischen Effekts der rTMS hatte, was den Effekt ebenfalls verstärken kann (88). Die Sham Gruppe zeigte außerdem eine hohe Rate an psychischen Komorbiditäten, wie beispielsweise Depressionen, sodass von großer biopsychosozialer Komplexität der chronischen Rückenschmerzen ausgegangen werden kann. Diese sind wiederum empfänglicher für psychosoziale Interventionen und der Placeboeffekt durch eine empathische Arzt\*Ärztin-Patient\*innen-Beziehung kann größer ausfallen (89).

## **5.2 Effekte auf die Lebensqualität**

Die nächste Fragestellung, welche behandelt werden soll, ist, ob sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient\*innen im Vergleich zur Situation vor der rTMS-Behandlung verändert hat.

Betrachtet man die einzelnen anhand des DASS erhobenen Scores, so zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt der rTMS auf den Depressionsscore ( $p = 0,188$ ), weder zum Evaluierungszeitpunkt nach 4 noch nach 36 Wochen. Für die M1 und Sham Gruppe ist dieses Ergebnis nicht überraschend, allerdings steht es im Widerspruch zur aktuellen Datenlage, welche von einer antidepressiven Wirkung hochfrequenter rTMS über dem linken DLPFC ausgeht (7, 9).

Ein Grund hierfür könnte sein, dass in der DLPFC Gruppe bei keinem\*r Probanden\*in eine depressive Erkrankung bekannt war. Zudem betrug der Depressionsscore der DLPFC Gruppe bei Studieneinschluss 8,33 Punkte im Mittel und bei 4 Patient\*innen dieser Gruppe lagen Werte über 10 Punkten vor, was auf ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen einer Depression hinweist (82). Im Gegensatz

dazu zeigten in der Sham Gruppe 3 Proband\*innen einen deutlich erhöhten Depressionsscore und bei 8 der Patient\*innen wurde in der Vergangenheit bereits eine Depression diagnostiziert. Den höchsten Mittelwert des Depressionsscores zeigte die M1 Gruppe, in welcher allerdings nur ein\*e Proband\*in mit einer Depression diagnostiziert wurde. Hier weicht die Annahme, die durch den Depressionsscore gemacht wird, von der aus der Krankengeschichte der Patient\*innen hervorgehenden Information ab. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass es sich bei dem Depressionsscore des DSF um eine Momentaufnahme handelt. Patient\*innen mit diagnostizierter Depression stehen eventuell bereits unter antidepressiver Therapie, weshalb die aktuelle Symptomatik weniger ausgeprägt sein könnte als bei Personen ohne die Diagnose einer Depression. Bezüglich der Vorbelastung durch depressive Erkrankungen bestand somit eine ungleiche Verteilung zwischen den Gruppen und die DLPFC Gruppe ist diejenige mit den wenigsten dieser Probanden\*innen.

Das Ausbleiben des antidepressiven Effekts nach hochfrequenter rTMS über dem linken DLPFC könnte somit dadurch erklärt werden, dass in dieser Gruppe keine Teilnehmer\*innen mit Depression eingeschlossen wurden. Als Indikation zur Therapie mittels rTMS des DLPFC gelten therapieresistente Depression vom Major Typ, welche bereits erfolglos mit einem Antidepressivum vorbehandelt wurden (64, 65). Dies trifft auf keinen der Proband\*innen der DLPFC Gruppe zu. Es kann davon ausgegangen werden, dass ohne das Vorliegen einer depressiven Erkrankung keine Veränderungen des linken DLPFC, des ACC und der Konnektivität des Default-Mode-Networks vorliegen. Der regulierende Effekt und die daraus folgende antidepressive Wirkung der rTMS über dem linken DLPFC bleibt somit aus. Zudem handelt es sich bei den Daten, welche die antidepressive Wirkung von rTMS des DLPFC belegen vor allem um Studien zur Therapie in der Akutphase. Behandlungsprotokolle zur Erhaltung und die Langzeitwirkung sind derzeit Inhalt der Forschung (9, 90). Zur Behandlung von depressiven Erkrankungen mittels rTMS über dem M1 Areal gibt es derzeit keine Evidenz, womit diesbezüglich keine Vergleiche gemacht werden können.

Zum erhobenen Angstscore lässt sich sagen, dass dieser im Verlauf der Studie signifikant gesunken ist ( $p = 0,003$ ), wobei es keinen Unterschied zwischen den

einzelnen Gruppen gab. Bis dato gibt es keine klare Empfehlung bezüglich des Einsatzes von TMS bei Angststörungen. Einzelne Studien berichten von Erfolgen bei generalisierten Angststörungen im Sinne von niedrigeren Scores auf der Angstratingskala nach rTMS über dem rechten DLPFC und es wird vermutet, dass rTMS eine geeignete Behandlungsmöglichkeit dieses Krankheitsbildes darstellt. (9, 74) Im Patient\*innenkollektiv dieser Studie zeigten bei Studieneinschluss insgesamt 16 Teilnehmer\*innen (47,1%) ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen einer Angststörung auf. Allerdings war bei keinem\*r Probanden\*in eine generalisierte Angststörung vorbekannt und der beobachtete anxiolytische Effekt kann somit nicht direkt mit dem Einsatz von rTMS bei generalisierten Angststörungen verglichen werden, zu deren Diagnose eine Reihe von Kriterien erfüllt werden muss, die nicht mit der Erhebung eines einmaligen Scores gleichgesetzt werden können. Zudem wurde in dieser Studie nicht der rechte DLPFC stimuliert, wie es in den meisten Behandlungsprotokollen bei generalisierten Angststörungen gemacht wurde (9, 91). Bei den Stimulationszielen handelte es sich um den linken DLPFC, das M1 Areal und die Sham Stimulation. Da die signifikante Reduktion des Angstscores in allen drei Gruppen gleichermaßen zu beobachten war, lässt sich vermuten, dass auch andere psychosoziale Faktoren, wie die Arzt\*Ärztin- Patient\*innen-Interaktion oder eine optimistische Einstellung, Einfluss darauf hatten. Die Reduktion von Angstsymptomatik ist in der Literatur ein bekannter Nebeneffekt der rTMS und wurde bereits in vielen Arbeiten als sekundärer Endpunkt definiert, wobei die Indikationsstellungen wie auch die stimulierten Hirnregionen sehr heterogen waren (92). Somit lässt sich der beobachtete anxiolytische Effekt bei rTMS gut in mit dem aktuellen Wissensstand vereinbaren.

Von einem weiteren signifikanten Zusammenhang lässt sich in Bezug auf den Stressbelastungsscore berichten, wobei dieser im Verlauf der Studie gesunken ist ( $p = < 0,001$ ). Für die DLPFC Gruppe ist dieser Effekt wenig überraschend, da dem linken DLPFC eine die Amygdala-inhibierende und somit Stress-senkende Wirkung zugesprochen wird. Dieser Effekt konnte bereits in Studien mittels hochfrequenter rTMS über dem linken DLPFC nachgewiesen werden. (93) Stressreduktion korreliert quantitativ mit einer Abnahme der grauen Substanz der Amygdala, was diesen Zusammenhang zusätzlich bestärkt (94). Es gibt zudem Hinweise auf positive Effekte von rTMS bei posttraumatischer Stressbelastung, wobei hier hauptsächlich

der rechte DLPFC als Stimulationsziel verwendet wird (9, 91). In der durchgeführten Studie zeigt sich allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen, was bedeutet, dass auch in der M1 Gruppe und der Sham Kontrollgruppe eine Reduktion der Stressbelastung stattgefunden hat. Derzeit gibt es keine Evidenz für eine stressreduzierende Wirkung von rTMS über dem primären motorischen Cortex. Somit kann vermutet werden, dass auch andere Faktoren Einfluss auf die Stressbelastung der Proband\*innen hatten. Derzeit wird dem Achtsamkeitstraining der größte positive Effekt auf die Stressreduktion zugesprochen (95). Über den Beobachtungszeitraum wurden allerdings keine weiteren Erhebungen bezüglich sonstiger Änderungen des Lebensstils gemacht, sodass hierzu keine Aussage gemacht werden kann.

Insgesamt wurde über den Behandlungszeitraum von 9 Monaten eine signifikante Erhöhung der Lebensqualität in Bezug auf das körperliche und psychische Befinden beobachtet ( $p = 0,002$ ). Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ( $p = 0,026$ ), welcher zum Erhebungszeitpunkt nach 36 Wochen zwischen der DLPFC und M1 Gruppe am deutlichsten war. Dieser Unterschied ist vor allem auf den im Mittel höheren Wert der psychischen Summenskala in der DLPFC Gruppe (49,12) im Gegensatz zur M1 Gruppe (39,46) zurückzuführen. Bei Aktivierung des DLPFC werden diverse Effekte, wie eine antidepressive, anxiolytische und stressreduzierende Wirkung, diskutiert, welche allesamt eine positive Auswirkung auf die psychische Lebensqualität haben (9, 91, 93). Die verbesserte Lebensqualität kann zudem durch die signifikante Reduktion der Schmerzen im unteren Rücken erklärt werden. Es ist bekannt, dass die Reduktion chronischer Schmerzen zu einer Erhöhung der Lebensqualität führt (84). Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Lebensqualität der Proband\*innen im Rahmen der rTMS langfristig gesteigert wurde.

### **5.3 Limitationen der Studie**

Bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Arbeit dürfen die Limitationen dieser Studie nicht außer Acht gelassen werden. Zunächst muss darauf aufmerksam gemacht werden, dass es sich bei einer Anzahl von 34 eingeschlossenen Teilnehmer\*innen, von welchen wiederum nur 24 die gesamte Studiendauer von 9

Monaten durchliefen, um eine kleine Stichprobe handelt. Da es sich um eine monozentrische Studie handelt ist die Studienpopulation zudem sehr homogen und repräsentiert vor allem Personen im Alter von 40-60 Jahren, welche ihren Wohnsitz im Umkreis von einer Stunde Anfahrt nach Graz haben. Die Gruppen waren hinsichtlich des psychologischen Assessments bei den anfänglichen Angst- und Stressbelastungsscores zwar gleich verteilt, bei den Depressionsscores gab es allerdings deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen. Die DLPFC Gruppe hatte keine Teilnehmer\*innen mit einer diagnostizierten depressiven Erkrankung und der erhobene Depressionsscore war im Gruppenmittel deutlich niedriger als in der M1 Gruppe, was eine gewisse Ungleichheit zwischen den Gruppen darstellt.

Zudem muss erwähnt werden, dass es sich bei der Studie nur in den ersten vier Wochen um eine Placebo-kontrollierte Studie handelt. Die Daten, welche für die beiden Behandlungsgruppen zu einem späteren Zeitpunkt erhoben worden sind, können nicht mit einer Placebo-Gruppe verglichen und die tatsächlichen Effekte der rTMS damit schlechter abgegrenzt werden.

#### **5.4 Fazit**

Zusammenfassend lässt sich berichten, dass es nach hochfrequenter rTMS über einen Zeitraum von 9 Monaten mit 13 Behandlungseinheiten zu einer signifikanten Reduktion der Schmerzstärke von chronischen Schmerzen im unteren Rücken kommt. Dieser Effekt wurde, wie auch in der Vergleichsstudie von Ambriz-Tututi et al. (2015), für rTMS des primären motorischen Cortex beobachtet, war aber in der Gruppe, bei welcher der linke DLPFC stimuliert wurde, langfristig stärker ausgeprägt. Somit stärkt diese Studie die Hypothesen bezüglich der tragenden Rolle des linken DLPFC in der Schmerzperzeption und -verarbeitung. In der Kontrollgruppe zeigte sich innerhalb der ersten vier Wochen ebenfalls eine signifikante Reduktion der Schmerzstärke, was auf einen ausgeprägten Placeboeffekt hinweist.

Es wurde über den Zeitraum von 9 Monaten eine signifikante Zunahme der Lebensqualität beobachtet, welche bei rTMS des linken DLPFC am stärksten ausgeprägt war. Der in der Literatur bekannte antidepressive Effekt von rTMS des linken DLPFC konnte in dieser Studie nicht reproduziert werden, jedoch befanden sich in der Studienpopulation keine Patient\*innen mit therapieresistenter

Depression vom Major Typ, was die Indikation für diese Therapiemodalität darstellen würde. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der Angst- und Stressbelastungsscores, was Hinweis auf einen potentiellen Einsatz der rTMS über dem DLPFC oder primären motorischen Cortex in der Behandlung damit verbundener Krankheitsbilder gibt.

Insgesamt sind weitere Studien nötig, um den analgetischen Effekt von rTMS des primären motorischen Cortex und linken DLPFC mit diesem Behandlungsprotokoll zu verifizieren. Zudem geben diese Ergebnisse Anlass weitere Untersuchungen bezüglich der anxiolytischen und stressreduzierenden Wirkung von rTMS durchzuführen.

## 6 Literatur

1. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* 2018; 392(10159):1789–858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
2. Manchikanti L, Singh V, Falco FJE, Benyamin RM, Hirsch JA. Epidemiology of low back pain in adults. *Neuromodulation* 2014; 17 Suppl 2:3–10. doi: 10.1111/ner.12018.
3. Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, Louw Q, Ferreira ML, Genevay S et al. What low back pain is and why we need to pay attention. *The Lancet* 2018; 391(10137):2356–67. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30480-X.
4. Tagliaferri SD, Miller CT, Owen PJ, Mitchell UH, Brisby H, Fitzgibbon B et al. Domains of Chronic Low Back Pain and Assessing Treatment Effectiveness: A Clinical Perspective. *Pain Pract* 2020; 20(2):211–25. doi: 10.1111/papr.12846.
5. Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 2014; 125(11):2150–206. doi: 10.1016/j.clinph.2014.05.021.
6. Rusu CV, Murakami M, Ziemann U, Triesch J. A model of TMS-induced I-waves in motor cortex. *Brain Stimul* 2014; 7(3):401–14. doi: 10.1016/j.brs.2014.02.009.
7. Perera T, George MS, Grammer G, Janicak PG, Pascual-Leone A, Wirecki TS. The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. *Brain Stimul* 2016; 9(3):336–46. doi: 10.1016/j.brs.2016.03.010.

8. Ambriz-Tututi M, Alvarado-Reynoso B, Drucker-Colín R. Analgesic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in patients with chronic low back pain. *Bioelectromagnetics* 2016; 37(8):527–35. doi: 10.1002/bem.22001.
9. Lefaucheur J-P, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clin Neurophysiol* 2020; 131(2):474–528. doi: 10.1016/j.clinph.2019.11.002.
10. Brighina F, Tommaso M de, 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; 12(2):185–91. doi: 10.1007/s10194-011-0322-8.
11. Psyrembel Redaktion. Rückenschmerz: Psyrembel Online; 2016 [Internet].
12. Lim T-K, Ma Y, Berger F, Litscher G. Acupuncture and Neural Mechanism in the Management of Low Back Pain-An Update. *Medicines (Basel)* 2018; 5(3). doi: 10.3390/medicines5030063.
13. Hoy D, Brooks P, Blyth F, Buchbinder R. The Epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010; 24(6):769–81. doi: 10.1016/j.berh.2010.10.002.
14. Maher C, Underwood M, Buchbinder R. Non-specific low back pain. *The Lancet* 2017; 389(10070):736–47. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30970-9.
15. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Bundespsychotherapeutenkammer, Bundesverband selbstständiger Physiotherapeuten, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin et al. Nationale VersorgungsLeitlinie Nicht-spezifischer Kreuzschmerz – Langfassung, 2. Auflage 2017. doi: 10.6101/AZQ/000353.

16. Meucci RD, Fassa AG, Faria NMX. Prevalence of chronic low back pain: systematic review. *Rev Saude Publica* 2015; 49. doi: 10.1590/S0034-8910.2015049005874.
17. Hoy D, March L, Brooks P, Blyth F. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Annals of the Rheumatic Disease* 2014; (73):968–74. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204428.
18. Hoy D, Bain C, Williams G, March L, Brooks P, Blyth F et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis Rheum* 2012; 64(6):2028–37. doi: 10.1002/art.34347.
19. Statistik Austria. Gesundheitsbefragung 2014. Bevölkerung in Privathaushalten im Alter von 15 und mehr Jahren. Hochgerechnete Zahlen; 2015 [Internet]. Verfügbar unter: [http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/menschen\\_und\\_gesellschaft/gesundheit/gesundheitszustand/chronische\\_krankheiten/index.html](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/gesundheitszustand/chronische_krankheiten/index.html).
20. Dionne CE, Dunn KM, Croft PR. Does back pain prevalence really decrease with increasing age? A systematic review. *Age Ageing* 2006; 35(3):229–34. doi: 10.1093/ageing/afj055.
21. Großschädl F, Stolz E, Mayerl H, Rasky E, Freidl W, Stronegger W. Educational inequality as a predictor of rising back pain prevalence in Austria—sex differences. *Eur J Public Health* 2015; (Vol. 26 (2)):248-53. doi: 10.1787/health\_glance-2013-en.
22. Zhang Y-H, Zhao C-Q, Jiang L-S, Chen X-D, Dai L-Y. Modic changes: a systematic review of the literature. *Eur Spine J* 2008; 17(10):1289–99. doi: 10.1007/s00586-008-0758-y.
23. Modic Changes encompass 3 different types. [Internet]. [Stand: 17.11.2020]. Verfügbar unter: [https://www.hku.hk/press/news\\_detail\\_14732.html](https://www.hku.hk/press/news_detail_14732.html).

24. Crockett MT, Kelly BS, van Baarsel S, Kavanagh EC. Modic Type 1 Vertebral Endplate Changes: Injury, Inflammation, or Infection? *AJR Am J Roentgenol* 2017; 209(1):167–70. doi: 10.2214/AJR.16.17403.
25. Dudli S, Fields AJ, Samartzis D, Karppinen J, Lotz JC. Pathobiology of Modic changes. *Eur Spine J* 2016; 25(11):3723–34. doi: 10.1007/s00586-016-4459-7.
26. Albert HB, Lambert P, Rollason J, Sorensen JS, Worthington T, Pedersen MB et al. Does nuclear tissue infected with bacteria following disc herniations lead to Modic changes in the adjacent vertebrae? *Eur Spine J* 2013; 22(4):690–6. doi: 10.1007/s00586-013-2674-z.
27. Albert HB, Sorensen JS, Christensen BS, Manniche C. Antibiotic treatment in patients with chronic low back pain and vertebral bone edema (Modic type 1 changes): a double-blind randomized clinical controlled trial of efficacy. *Eur Spine J* 2013; 22(4):697–707. doi: 10.1007/s00586-013-2675-y.
28. Roger Chou, Rongwei Fu, John A Carrino, Richard A Deyo. Imaging strategies for low-back pain: systematic review and meta-analysis.
29. World Health Organization. Cancer Pain Relief. World Health Organization 1986. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43944>.
30. Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? *Canadian Family Physician* 2010; (56):514–7.
31. Williams CM, Maher CG, Latimer J, Mclachlan AJ, Hancock MJ, Day RO et al. Efficacy of paracetamol for acute low-back pain: a double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet* 2014; 384(9954):1586–96. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60805-9.
32. Schreijenberg M, Lin C-WC, Mclachlan AJ, Williams CM, Kamper SJ, Koes BW et al. Paracetamol is ineffective for acute low back pain even for patients who comply with treatment: complier average causal effect analysis of a randomized

controlled trial. *Pain* 2019; 160(12):2848–54. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001685.

33. Abdel Shaheed C, Maher CG, Williams KA, Day R, Mclachlan AJ. Efficacy, Tolerability, and Dose-Dependent Effects of Opioid Analgesics for Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2016; 176(7):958–68. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.1251.
34. Oliveira CB, Maher CG, Pinto RZ, Traeger AC, Lin C-WC, Chenot J-F et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J* 2018; 27(11):2791–803. doi: 10.1007/s00586-018-5673-2.
35. Chenot J-F, Greitemann B, Kladny B, Petzke F, Pfingsten M, Schorr SG. Non-Specific Low Back Pain. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114(51-52):883–90. doi: 10.3238/arztebl.2017.0883.
36. Peirs C, Seal RP. Neural circuits for pain: Recent advances and current views. *Science* 2016; (354):578–84. doi: 10.1126/science.aaf8933.
37. Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik S. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Res* 2004; 1000(1-2):40–56. doi: 10.1016/j.brainres.2003.10.073.
38. Baliki MN, Apkarian AV. Nociception, Pain, Negative Moods, and Behavior Selection. *Neuron* 2015; 87(3):474–91. doi: 10.1016/j.neuron.2015.06.005.
39. Lüllmann-Rauch R. Taschenlehrbuch Histologie. 4. Auflage. Leipzig: Georg Thieme Verlag KG; 2012.
40. Trepel M, Dalkowski K. Neuroanatomie: Struktur und Funktion. 7th ed. Philadelphia: Urban & Fischer Verlag GmbH & Co. KG; 2017. Verfügbar unter: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/gbv/detail.action?docID=5553843>.

41. Sankarasubramanian V, Cunningham DA, Potter-Baker KA, Beall EB, Roelle SM, Varnerin NM et al. Transcranial Direct Current Stimulation Targeting Primary Motor Versus Dorsolateral Prefrontal Cortices: Proof-of-Concept Study Investigating Functional Connectivity of Thalamocortical Networks Specific to Sensory-Affective Information Processing. *Brain Connect* 2017; 7(3):182–96. doi: 10.1089/brain.2016.0440.
42. Wiech K. Deconstructing the sensation of pain: The influence of cognitive processes on pain perception. *Science* 2016; (354):584–7. doi: 10.1126/science.aaf8934.
43. Yang S, Chang MC. Chronic Pain: Structural and Functional Changes in Brain Structures and Associated Negative Affective States. *Int J Mol Sci* 2019; 20(13). doi: 10.3390/ijms20133130.
44. Shipp S. Neural Elements for Predictive Coding. *Front Psychol* 2016; 7:1792. doi: 10.3389/fpsyg.2016.01792.
45. Crofford L. Chronic pain: Where the body meets the brain. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association* 2016; (126):167–83.
46. Borsook D, Youssef AM, Simons L, Elman I, Eccleston C. When pain gets stuck: the evolution of pain chronification and treatment resistance. *Pain* 2018; 159(12):2421–36. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001401.
47. Denk F, McMahon SB, Tracey I. Pain vulnerability: a neurobiological perspective. *Nat Neurosci* 2014; 17(2):192–200. doi: 10.1038/nn.3628.
48. Leuchter A, Husain M, Cook I, Trivedi M, Wiesniewski S. Painful physical symptoms and treatment outcome in major depressive disorder: a STAR\*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) report. *Psychol Med* 2010; 40(2):239–51. doi: 10.1017/S0033291709006035.

49. Borsook D, Linnman C, Faria V, Strassman AM, Becerra L, Elman I. Reward deficiency and anti-reward in pain chronification. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 68:282–97. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.05.033.
50. Stippich C, Ochmann H, Sartor K. Somatotopic mapping of the human primary sensorimotor cortex during motor imagery and motor execution by functional magnetic resonance imaging. *Neurosci Lett* 2002; (331):50–4. doi: 10.1016/s0304-3940(02)00826-1.
51. Schieber MH. Constraints on Somatotopic Organization in the Primary Motor Cortex. *Journal of Neurophysiology* 2001; (86):2125–43. doi: 10.1152/jn.2001.86.5.2125.
52. Motorischer Cortex [Internet].[Stand: 17.11.2020]. Verfügbar unter: [https://anthrowiki.at/images/b/bb/Motorischer\\_Cortex.png](https://anthrowiki.at/images/b/bb/Motorischer_Cortex.png).
53. Nurmikko T, Maclver K, Bresnahan R, Hird E, Nelson A, Sacco P. Motor Cortex Reorganization and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Pain-A Methodological Study. *Neuromodulation* 2016; 19(7):669–78. doi: 10.1111/ner.12444.
54. Petrides M. Lateral prefrontal cortex: architectonic and functional organization. *Philos Trans R Soc Lond B, Biol Sci* 2005; 360(1456):781–95. doi: 10.1098/rstb.2005.1631.
55. Brodmann-Areale (Schema) [Internet].[Stand: 17.11.2020]. Verfügbar unter: <https://flexikon.doccheck.com/de/Brodmann-Areal>.
56. Sallet J, Mars RB, Noonan MP, Neubert F-X, Jbabdi S, O'Reilly JX et al. The organization of dorsal frontal cortex in humans and macaques. *J Neurosci* 2013; 33(30):12255–74. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5108-12.2013.
57. Seminowicz DA, Moayedi M. The Dorsolateral Prefrontal Cortex in Acute and Chronic Pain. *J Pain* 2017; 18(9):1027–35. doi: 10.1016/j.jpain.2017.03.008.

58. Mylius V, Ayache SS, Ahdab R, Farhat WH. Definition of DLPFC and M1 according to anatomical landmarks for navigated brain stimulation: inter-rater reliability, accuracy, and influence of gender and age. *Neuroimage* 2013; (78):224–32. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.03.061.
59. Cieslik EC, Zilles K, Caspers S, Roski C, Kellermann TS, Jakobs O et al. Is there "one" DLPFC in cognitive action control? Evidence for heterogeneity from co-activation-based parcellation. *Cereb Cortex* 2013; 23(11):2677–89. doi: 10.1093/cercor/bhs256.
60. Le Reste P-J, Haegelen C, Gibaud B, Moreau T, Morandi X. Connections of the dorsolateral prefrontal cortex with the thalamus: a probabilistic tractography study. *Surg Radiol Anat* 2016; 38(6):705–10. doi: 10.1007/s00276-015-1603-8.
61. Morris RW, Dezfouli A, Griffiths KR, Balleine BW. Action-value comparisons in the dorsolateral prefrontal cortex control choice between goal-directed actions. *Nat Commun* 2014; 5:4390. doi: 10.1038/ncomms5390.
62. Freund W, Klug R, Weber F, Stuber G, Schmitz B, Wunderlich AP. Perception and suppression of thermally induced pain: a fMRI study. *Somatosens Mot Res* 2009; 26(1):1–10. doi: 10.1080/08990220902738243.
63. Sevel LS, Letzen JE, Staud R, Robinson ME. Interhemispheric Dorsolateral Prefrontal Cortex Connectivity is Associated with Individual Differences in Pain Sensitivity in Healthy Controls. *Brain Connect* 2016; 6(5):357–64. doi: 10.1089/brain.2015.0405.
64. Zrenner B, Zrenner C, Gordon PC, Belardinelli P, McDermott EJ, Soekadar SR et al. Brain oscillation-synchronized stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in depression using real-time EEG-triggered TMS. *Brain Stimul* 2020; 13(1):197–205. doi: 10.1016/j.brs.2019.10.007.
65. Martin DM, McClintock SM, Forster JJ, Lo TY, Loo CK. Cognitive enhancing effects of rTMS administered to the prefrontal cortex in patients with depression:

- A systematic review and meta-analysis of individual task effects. *Depress Anxiety* 2017; 34(11):1029–39. doi: 10.1002/da.22658.
66. Koenigs M, Grafman J. The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behav Brain Res* 2009; 201(2):239–43. doi: 10.1016/j.bbr.2009.03.004.
67. Lan MJ, Chhetry BT, Liston C, Mann JJ, Dubin M. Transcranial Magnetic Stimulation of Left Dorsolateral Prefrontal Cortex Induces Brain Morphological Changes in Regions Associated with a Treatment Resistant Major Depressive Episode: An Exploratory Analysis. *Brain Stimul* 2016; 9(4):577–83. doi: 10.1016/j.brs.2016.02.011.
68. Tik M, Hoffmann A, Sladky R, Tomova L, Hummer A, Navarro de Lara L et al. Towards understanding rTMS mechanism of action: Stimulation of the DLPFC causes network-specific increase in functional connectivity. *Neuroimage* 2017; 162:289–96. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.09.022.
69. Avissar M, Powell F, Ilieva I, Respino M, Gunning FM, Liston C et al. Functional connectivity of the left DLPFC to striatum predicts treatment response of depression to TMS. *Brain Stimul* 2017; 10(5):919–25. doi: 10.1016/j.brs.2017.07.002.
70. Gluck ME, Viswanath P, Stinson EJ. Obesity, Appetite, and the Prefrontal Cortex. *Curr Obes Rep* 2017; 6(4):380–8. doi: 10.1007/s13679-017-0289-0.
71. Korponay C, Pujara M, Deming P, Philippi C, Decety J, Kosson DS et al. Impulsive-antisocial psychopathic traits linked to increased volume and functional connectivity within prefrontal cortex. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2017; 12(7):1169–78. doi: 10.1093/scan/nsx042.
72. Li H, Hu X, Gao Y, Cao L, Zhang L, Bu X et al. Neural primacy of the dorsolateral prefrontal cortex in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuroimage Clin* 2020; 28:102432. doi: 10.1016/j.nicl.2020.102432.

73. Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallée A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Ann Phys Rehabil Med* 2015; 58(4):208–13. doi: 10.1016/j.rehab.2015.05.005.
74. Galhardoni R, Correia GS, Araujo H, Yeng LT, Fernandes DT, Kaziyama HH et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in chronic pain: a review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil* 2015; 96(4 Suppl):S156-72. doi: 10.1016/j.apmr.2014.11.010.
75. Niemann N, Wiegel P, Kurz A, Rothwell JC, Leukel C. Assessing TMS-induced D and I waves with spinal H-reflexes. *Journal of Neurophysiology* 2018; 119(3):933–43. doi: 10.1152/jn.00671.2017.
76. Seo H, Schaworonkow N, Jun SC, Triesch J. A multi-scale computational model of the effects of TMS on motor cortex. *F1000Res* 2016; 5:1945. doi: 10.12688/f1000research.9277.1.
77. Sommer M, Ciocca M, Chieffo R, Hammond P, Neef A, Paulus W et al. TMS of primary motor cortex with a biphasic pulse activates two independent sets of excitable neurones. *Brain Stimul* 2018; 11(3):558–65. doi: 10.1016/j.brs.2018.01.001.
78. 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; 156(9):1601–14. doi: 10.1097/j.pain.000000000000210.
79. Hamid P, Malik BH, Hussain ML. Noninvasive Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in Chronic Refractory Pain: A Systematic Review. *Cureus* 2019; 11(10):e6019. doi: 10.7759/cureus.6019.
80. Cheng C-M, Wang S-J, Su T-P, Chen M-H, Hsieh J-C, Ho S-T et al. Analgesic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on modified 2010 criteria-diagnosed fibromyalgia: A pilot study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2018. doi: 10.1111/pcn.12812.

81. Sollmann N, Tanigawa N, Bulubas L, Sabih J, Zimmer C, Ringel F et al. Clinical Factors Underlying the Inter-individual Variability of the Resting Motor Threshold in Navigated Transcranial Magnetic Stimulation Motor Mapping. *Brain Topogr* 2017; 30(1):98–121. doi: 10.1007/s10548-016-0536-9.
82. Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. Deutscher Schmerz-Fragebogen Handbuch 2015.
83. Doan L, Manders T, Wang J. Neuroplasticity underlying the comorbidity of pain and depression. *Neural Plast* 2015; 2015:504691. doi: 10.1155/2015/504691.
84. Lin C-H, Yen Y-C, Chen M-C, Chen C-C. Relief of depression and pain improves daily functioning and quality of life in patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013; 47:93–8. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.08.003.
85. Ayache SS, Ahdab R, Chalah MA, Farhat WH, Mylius V, Goujon C et al. Analgesic effects of navigated motor cortex rTMS in patients with chronic neuropathic pain. *Eur J Pain* 2016; 20(9):1413–22. doi: 10.1002/ejp.864.
86. Brumagne S, Diers M, Danneels L, Moseley GL, Hodges PW. Neuroplasticity of Sensorimotor Control in Low Back Pain. *J Orthop Sports Phys Ther* 2019; 49(6):402–14. doi: 10.2519/jospt.2019.8489.
87. Colloca L. The Placebo Effect in Pain Therapies. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2019; 59: 191–211. doi:10.1146/annurevpharmtox-010818-021542.
88. Vase L, Wartolowska K. Pain, placebo, and test of treatment efficacy: a narrative review. *Br J Anaesth* 2019; 123(2):e254-e262. doi: 10.1016/j.bja.2019.01.040.
89. Ikemoto T, Miki K, Matsubara T, Wakao N. Psychological Treatment Strategy for Chronic Low Back Pain. *Spine Surg Relat Res* 2019; 3(3):199–206. doi: 10.22603/ssrr.2018-0050.

90. Kedzior KK, Reitz SK, Azorina V, Loo C. Durability of the antidepressant effect of the high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the absence of maintenance treatment in major depression: a systematic review and meta-analysis of 16 double-blind, randomized, sham-controlled trials. *Depress Anxiety* 2015; 32(3):193–203. doi: 10.1002/da.22339.
91. Cirillo P, Gold AK, Nardi AE, Ornelas AC, Nierenberg AA, Camprodon J et al. Transcranial magnetic stimulation in anxiety and trauma-related disorders: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav* 2019; 9(6):e01284. doi: 10.1002/brb3.1284.
92. Rodrigues PA, Zaninotto AL, Neville IS, Hayashi CY, Brunoni AR, Teixeira MJ et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of anxiety disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019; 15:2743–61. doi: 10.2147/NDT.S201407.
93. Pulpulos MM, Schmausser M, Smet S de, Vanderhasselt M-A, Baliyan S, Venero C et al. The effect of HF-rTMS over the left DLPFC on stress regulation as measured by cortisol and heart rate variability. *Horm Behav* 2020; 124:104803. doi: 10.1016/j.yhbeh.2020.104803.
94. Hölzel BK, Carmody J, Evans KC, Hoge EA, Dusek JA, Morgan L et al. Stress reduction correlates with structural changes in the amygdala. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2010; 5(1):11–7. doi: 10.1093/scan/nsp034.
95. Snippe E, Dziak JJ, Lanza ST, Nyklíček I, Wichers M. The shape of change in perceived stress, negative affect, and stress sensitivity during mindfulness-based stress reduction. *Mindfulness (N Y)* 2017; 8(3):728–36. doi: 10.1007/s12671-016-0650-5.

# Anhang A: Fragebogen

Deutscher Schmerzfragebogen

Seite 3


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:

---

---

---

---

---

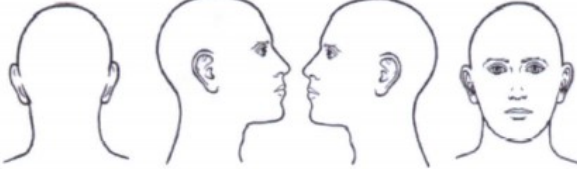
---

---

---

---

---



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 stärkster  
Schmerz vorstellbarer 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 stärkster  
Schmerz vorstellbarer 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 stärkster  
Schmerz vorstellbarer 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 stärkster  
Schmerz vorstellbarer 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 völlige  
Beeinträchtigung 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 völlige  
Beeinträchtigung 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 völlige  
Beeinträchtigung 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: Bachholz & Kohnmann 2015.

## Anhang B: Informed Consent

PatientInneninformation<sup>1</sup> und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Pilotstudie:

**Eine 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**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Wir möchten Sie einladen an einer Studie teilzunehmen, deren Ziel es ist, mit repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) (**hier vielleicht nur „rTMS“ und „repetitive transkranielle Magnetstimulation“ löschen, weil diese Begriffe erst weiter unten erklärt werden**) eine Schmerzreduktion und Steigerung der Lebensqualität bei chronischen Rückenschmerzen zu erreichen, wie frühere Studien dies bereits zeigen konnten.

**Die rTMS ist eine schmerzlose, sichere und weitgehend nebenwirkungsfreie Stimulationstechnik. (löschen: Die rTMS ist eine nicht-invasive (nicht invasiv wird eh unten erklärt), 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, antivirale oder antipsychotische Medikamente, Opioiddosis > Äquivalent zu 100mg/d Morphin)

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

**Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen durch Sie beendet werden, ohne dass Ihnen hierdurch Nachteile jeglicher Art entstehen. Voraussetzung für die Durchführung dieser Studie ist jedoch, dass Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme schriftlich erklären. Bitte lesen Sie den folgenden Text als Ergänzung zum Informationsgespräch sorgfältig durch und zögern Sie nicht, Fragen zu stellen.**

Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur

- wenn Sie Art und Ablauf dieser Studie vollständig verstanden haben
- wenn Sie bereit sind der Teilnahme zuzustimmen
- und wenn Sie sich über Ihre Rechte als Teilnehmer/ Teilnehmerin an dieser Studie im Klaren sind.

---

<sup>1</sup> 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.

Zu dieser Pilotstudie, sowie zur PatientInneninformation und Einwilligungserklärung wurde von der zuständigen Ethikkommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben.

### **1. Was ist der Zweck dieser Pilotstudie?**

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 (**andauernde Schmerzen über mehr als 3 Monate**) häufig keine zufriedenstellende Schmerzreduktion zu erzielen. Dies hat erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität und die psychosoziale wie auch berufliche Situation der Betroffenen.

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

*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 impulshafte 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.*

In der Literatur wurde vielfach von Schmerzreduktion durch rTMS berichtet. **In dieser Studie werden zwei Areale stimuliert: zum einen ein Areal, welches für willkürliche Bewegungen verantwortlich ist (M1) und sich ungefähr in der Mitte des Kopfes, seitlich des Scheitels befindet, zum anderen ein Areal welches zahlreiche Funktionen hat und sich vorne und seitlich am Kopf befindet (dorsolateraler, präfrontaler Cortex). Beide Bereiche wurden bereits mit rTMS schmerzreduzierend stimuliert. (löschen Sowohl der primäre motorische Kortex (M1) als auch der dorsolaterale präfrontale Kortex 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. In dieser Studie möchten wir drei verschiedene Behandlungsprotokolle miteinander vergleichen bezüglich ihres kurz- und längerfristigen Effekts auf Schmerzintensität und Lebensqualität.

### **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 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 eine rTMS-Behandlung.

Um zu überprüfen, wie sich die Art der Schmerzen, die Schmerintensität, 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 Marker<sup>2</sup> an der Stirn befestigt. Während der Stimulationsphasen 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 (=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 - **dabei wird nur ein Puls abgegeben** - und repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) - **hier werden mehrere Pulse schnell hintereinander abgegeben** - zur Anwendung. Durch den Einsatz der Einzelpuls TMS über dem motorischen Hirnareal kommt es

---

<sup>2</sup> besteht aus einer leichten Metall-Figur, welche mithilfe eines Klebestreifen auf der Haut befestigt wird

zu kurzzeitigen Erregungen in motorischen Nerven welche zu kleinen Muskelzuckungen an der Hand führen. **Bei der rTMS über Bereichen weiter vorne am Kopf (dorsolateraler, präfrontaler Cortex) (löschen: 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

Name der Kontaktperson: Johannes Roosen

Während der Untersuchungszeiten erreichbar unter: 0660 3960560

## 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 beachtet<sup>3</sup>. 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.

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.

---

<sup>3</sup> Datenschutzbeauftragter des Prüfzentrums: office.datenschutz@medunigraz.at  
Datenschutzbeauftragter der KAGes: datenschutz@kages.at

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)