

Epidurale Rückenmarkstimulation bei Postnukleotomiesyndrom

Pilotstudie zur Therapieevaluation mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT)

Hintergrund und Fragestellung

Die epidurale Rückenmarkstimulation („spinal cord stimulation“, SCS) wird seit über 30 Jahren bei einer Reihe von definierten Krankheitsbildern, z. B. radikulären Schmerzen der oberen und unteren Extremitäten, CRPS I und II, Vaskulopathien etc., zur Schmerzreduktion eingesetzt [8, 14, 19]. Die neurophysiologische Wirkungsweise der Hinterstrangstimulation auf spinaler Ebene mit Anstieg von lokalen Neurotransmittern, z. B. GABA, Serotonin, Glycin etc., ist weitgehend geklärt [1, 14, 15, 18, 19]. Obwohl supraspinale Mechanismen postuliert wurden, sind die Effekte der SCS bei der zerebralen Schmerzverarbeitung bislang noch unbekannt [3, 14, 19]. In dieser prospektiven Studie sollte überprüft werden, ob sich die BOLD- (blood-oxygenation-level-dependent-)Aktivität in den aus der Literatur [2, 3, 5] bekannten schmerzassoziierten Hirngebietern bei fMRT-Verlaufsuntersuchungen vor und nach einstündiger therapeutischer SCS mit Schmerzreduktion ändern.

Studiendesign und Untersuchungsmethoden

Sicherheitsstudie

Die Messung von Patienten mit implantierten Schrittmachern im MR-Scanner wird derzeit kontrovers diskutiert, und elektronische Implantate stellen bislang eine Kontraindikation für diese Untersuchungsmethode dar. Deshalb wurde vor Durchführung der Untersuchungen an Patienten eine Sicherheitsstudie zum Nachweis der Unbedenklichkeit der Messungen bzgl. des implantierten Elektrodenmaterials (Medtronic Pisce Z Quad, Model 3890–28 cm, Medtronic, Minneapolis MN, USA) und Externalisierungskabels durchgeführt. Ein Sicherheitsrisiko mit Erwärmung der Elektrode und Bildung von Induktionsspannungen bei implantierten Elektroden in einem Phantom im Iso-center des Magnetfeldes konnte unter Berücksichtigung der Lage der Elektrodenverbindungen und Ausleiten des Verbindungskabels aus dem 1,5-Tesla-MR-Scanner ausgeschlossen werden [8]. Der Impulsgeber zur Stimulation wurde außerhalb der MRT-Kabine bedient.

Patienten

Bei 3 Patienten (männlich; 55, 47, 58 Jahre alt) bestand seit 3–12 Jahren ein chronisches Schmerzsyndrom mit Schmerzen im Bereich der Lendenwirbelsäule sowie unilateralen neuropathischen radikulären Schmerzen im Bereich der linken unteren Extremität im Sinne eines Postnukleotomie-Syndroms. Alle Patienten waren wegen eines lumbalen Bandscheibenvorfalles operiert worden. Die operierte Höhe war in 2 Fällen zwischen dem 5. Lendenwirbelkörper und dem 1. Sakralwirbel (LWK5/SWK1) und bei einem Patienten in Höhe LWK 4/5. Bei einem Patienten wurde 6 Jahre nach der Bandscheibenoperation zusätzlich eine Spondylodese von LWK3 bis SWK1 durchgeführt. Bei 2 Patienten entwickelte sich das Schmerzsyndrom im unmittelbaren Anschluss nach der Operation. Der ausstrahlende Schmerz in das Bein war in einer Relation von 70:30 in Bezug zur Lumbago führend. Bei einem Patienten kam es 6 Jahre nach der Bandscheibenoperation zu einer stetigen Verschlechterung der Rücken-Bein-Schmerzen mit schließlich Arbeitsunfähigkeit. Eine kau-

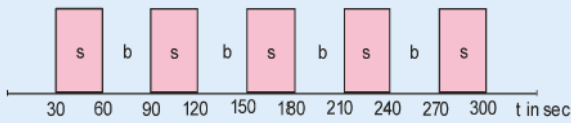


Abb. 1 ▲ Darstellung des standardisierten Blockdesigns der fMRT-Messung: alternierend werden 6 Zyklen ohne mit 5 Zyklen überschwelliger Stimulation durchgeführt. Die Zeitdauer beträgt für alle Zyklen 30 s

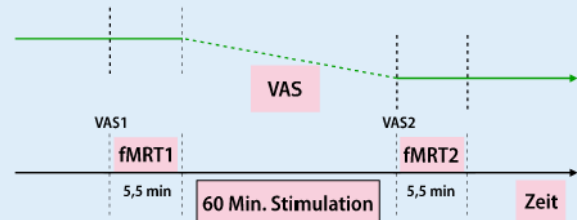


Abb. 2 ▲ Darstellung der Untersuchungshypothese. Zwischen 2 fMRT-Messungen wird eine 60-minütige, therapeutische Stimulationsphase durchgeführt. Die erwartete Schmerzminderung (VAS-Reduktion) ist im zeitlichen Verlauf dargestellt

sal zu behandelnde Ursache der Beschwerden im Sinne eines Rezidivbandscheiben- oder einer Spinalkanalstenose wurde mittels Magnetresonanz- und Computertomographie, in einem Fall durch lumbale Myelographie und Postmyelocomputertomographie ausgeschlossen.

Bei allen Patienten konnte mit Hilfe der Quantitativ Sensorischen Testung ein radikuläres Defizit mit taktiler Hypästhesie und Thermhypästhesie im S1- bzw. L5-Dermatom der betroffenen Seite nachgewiesen werden. Eine taktile oder mechanische Allodynie fand sich nicht. Ein höhergradiges motorisches Defizit mit Paresen war nicht vorhanden, allerdings zeigte sich bei 2 Patienten ein erloschener Achillessehnenreflex auf der betroffenen Seite.

Alle Patienten waren interdisziplinär in einem Schmerzzentrum erfolglos medikamentös entsprechend dem Stufenschema der WHO und mit Koanalgetika sowie physikalischen und psychotherapeutischen Maßnahmen therapiert worden.

Die Schmerzstärke wurde mit Hilfe der Visuellen Analogskala (VAS) dokumentiert und variierte vor der Intervention zwischen 4 und 8.

Das Studiendesign und der Ablauf der Patientenuntersuchungen wurden von der lokalen Ethikkommission geprüft und bewilligt. Alle Patienten erhielten vor der Untersuchung ausführliche schriftliche und mündliche Informationen über den Studien- und fMRT-Ablauf und ein schriftliches Einverständnis wurde eingeholt.

Untersuchungsdesign

Nach Implantation der epiduralen Stimulations Elektroden in Lokalanästhesie erfolgte eine einwöchige Testphase mit externali-

siertem Impulsgeber zur Überprüfung der Wirksamkeit. Zwei funktionelle magnetresonanztomographische Messungen (1,5-Tesla-Symphony, Fa. Siemens, Erlangen) wurden im Blockdesign mit standardisierten Paradigmen durchgeführt. Die Anwendung der Hinterstrangstimulation führt zu einer Aktivierung von somatosensiblen diskriminativen Leitungsbahnen mit Weiterleitung der elektrischen Erregung bis in kortikale Strukturen. Dies ist sowohl durch eine unterschwellige, d. h. klinisch und therapeutisch nicht wirksame SCS, als auch durch überschwellige Stimulationsintensitäten mit Evozierung von Kribbelparästhesien möglich. Am Tag der fMRT-Untersuchungen wurde keine Teststimulation durchgeführt. Daher bestand bei den Patienten vor der 1. Messung ein deutliches Schmerzempfinden mit hohen VAS-Werten.

Anschließend an die 1. fMRT wurde eine 60-minütige therapeutische SCS-Stimulation durchgeführt, sodass zum Zeitpunkt der 2. fMRT eine Vorstimulation mit subjektiver Schmerzreduktion bestand, die mit der VAS-Skala dokumentiert wurde. Beide fMRT-Messungen verliefen standardisiert mit den gleichen Stimulationsparametern im Blockdesign. Jede Messung beinhaltete 6 Kontrollphasen (keine Stimulation), die mit 5 Stimulationsphasen (überschwellige SCS) gleicher Dauer (jeweils 30 s) alternierten (■ Abb. 1 und 2). Bei allen überschwelligeren Stimulationen wurden von den Patienten identische, unilateral angenehme Kribbelparästhesien im Schmerzareal empfunden. Eine Schmerzhaftigkeit der Stimulation wurde verneint.

Alle fMRT-Messungen erfolgten in Rückenlage mit einer Schaumfixation des Kopfes in der Sendempfangs-Spule zur Reduktion von Bewegungsartefakten. Die SCS-Elektrode wurde über ei-

nen außerhalb des Körpers befindlichen Steckkontakt an das Stimulationskabel angeschlossen, das nach Empfehlungen der Sicherheitsstudie entlang der Z-Achse des Scanners über eine Kabelschleuse bis in den Kontrollraum verlegt und dort mit dem Impulsgeber verbunden wurde. Zur Messung der SCS-assoziierten Hirnaktivierung wurde die fMRT in Blood-oxygenation-level-dependent- (BOLD-) Technik mit einer Gradientenecho-Planar-Imaging-Sequenz (GR-EPI, TR 3 s, TE 65 ms, FOV 256×256 mm, Matrix 128×128 Voxel, flip angle 90°) über das gesamte Hirnvolumen (22 kontinuierliche axiale Schichten, Schichtdicke 5 mm, Schichtabstand 1 mm) durchgeführt. Zur Überlagerung der funktionellen auf anatomische Bilddaten wurde zusätzlich ein T1-gewichteter 3D-Datensatz (RF-spoiled FLASH-Sequenz, TR 30 ms, TE 4,4 ms, 120 sagittale Schichtführung, Schichtdicke 1,5 mm) in identischer Kopfposition akquiriert.

Datenauswertung

Die Auswertung der fMRT-Daten und die Überlagerung der funktionellen Bilder auf den anatomischen 3D-Datensatz erfolgten mit der kommerziellen Software, BrainVoyager QX® (BrainInnovation B.V., Maastricht, Niederlande). Alle funktionellen Daten wurden standardisiert vorverarbeitet. Hierbei wurden lineare Trends, hochfrequente Fluktuationen und Bewegungsartefakte korrigiert. Zur Berechnung der Aktivierungen wurde eine für die physiologische hämodynamische Latenz korrigierte Referenzfunktion (hrf) verwendet. Die Analyse der funktionellen Aktivierungsmuster erfolgte für jeden Datensatz getrennt nach einem standardisierten, hierarchischen Auswertungsschema durch

Schmerz 2005 · 19:497–505
DOI 10.1007/s00482-005-0388-9
© Springer Medizin Verlag 2005

D. Rasche · S. Siebert · C. Stippich · B. Kress · E. Nennig · K. Sartor · V. M. Tronnier

Epidurale Rückenmarkstimulation bei Postnukleotomiesyndrom. Pilotstudie zur Therapieevaluation mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT)

Zusammenfassung

Hintergrund. Die epidurale Rückenmarkstimulation („spinal cord stimulation“, SCS) stellt bei chronischen neuropathischen Schmerzsyndromen mit radikulären Schmerzen eine effektive Behandlungsalternative dar. Ziel dieser prospektiven Studie war es, den Effekt der SCS auf die Hirnaktivierung in schmerzassoziierten Arealen mit der fMRT zu untersuchen und die Veränderungen mit der subjektiven Schmerzwahrnehmung (VAS) zu korrelieren.

Material und Methoden. Drei Patienten mit lumbalem Postnukleotomiesyndrom wurden im Rahmen der klinischen Testphase der SCS untersucht. Die 1. fMRT-Mes-

sung erfolgte bei deutlichem Schmerzempfinden des Patienten. Vor der 2. Messung wurde eine therapeutische Stimulationsphase mit Schmerzreduktion durchgeführt.

Ergebnisse. Bei vorhandenen Schmerzen zeigte sich unter SCS eine Aktivierung im Bereich des Gyrus cinguli, Thalamus, präfrontalen Kortex, Supplement-motorischen Areals sowie im Gyrus postcentralis. Nach wirksamer Stimulation und Schmerzreduktion konnte im 2. fMRT unter identischen Stimulationsparametern diese Aktivierung nicht mehr nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung. Bei Patienten mit chronisch neuropathischen Schmerzen konn-

ten unter SCS Hirnaktivierungen im Gyrus cinguli, Thalamus, Insel, präfrontalen Kortex und im primären und sekundären somatosensiblen Kortex im fMRT dargestellt werden. Eine Schmerzreduktion durch die SCS geht mit einer reduzierten funktionellen Aktivierung in schmerzassoziierten Zentren einher.

Schlüsselwörter

Neuropathische Schmerzen · Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) · Epidurale Rückenmarkstimulation · Neuromodulation · Neuroplastizität

Spinal cord stimulation in Failed-Back-Surgery-Syndrome. Preliminary study for the evaluation of therapy by functional magnetic resonance imaging (fMRI)

Abstract

Background. Spinal cord stimulation (SCS) is an effective alternative treatment in patients with chronic neuropathic pain and mainly radicular distribution. The aim of this prospective study was to investigate changes in BOLD signal with fMRI during active SCS and to correlate the results with the clinical pain intensity, measured with a visual analogue scale (VAS).

Patients and methods. Three patients with failed back surgery syndrome were tested during the clinical trial of SCS. A first fMRI was performed with marked pain and

a high VAS score. Before the second fMRI a therapeutic stimulation phase with pain reduction was carried out.

Results. With high pain levels SCS activated the cingulate gyrus, thalamus, prefrontal cortex, supplementary motor area and postcentral gyrus. After pain reduction, SCS did not elicit these activations in the second fMRI, using the same stimulation parameters.

Conclusions. In patients with chronic neuropathic pain and high VAS levels, SCS elicited BOLD activation in the cingulate gyrus,

thalamus, prefrontal cortex, and primary and secondary somatosensory area. Pain reduction by SCS resulted in a reduction of functional activity in these areas as revealed by follow-up fMRI.

Keywords

Neuropathic pain · Functional magnetic resonance imaging (fMRI) · Spinal cord stimulation · Neuromodulation · Neuroplasticity

Tabelle 1

Darstellung des Patientenkollektivs mit Angabe der VAS vor der 1. und 2. fMRT-Untersuchung

Patient	Diagnose	Betroffene Seite	VAS vor 1. fMRT	VAS vor 2. fMRT
1	Postnukleotomiesyndrom	Links	6	3
2	Postnukleotomiesyndrom	Links	8	4
3	Postnukleotomiesyndrom	Links	6	4

kontinuierliches Absenken der Korrelationschwelle.

Zunächst wurde der Schwellwert so hoch gewählt, dass keine funktionellen Aktivierungen mehr angezeigt wurden. Mit sinkendem Schwellwert wurde zuerst der Cluster in der gesamten Aktivierungskarte sichtbar, dessen BOLD-Signal die beste Korrelation zur hrf aufwies. Wegen der gut definierten und relativ geringen Größe der Cluster (36 Voxel) konnten die anatomischen Korrelate des Aktivierungsschwerpunkts, die euklidischen Koordinaten und die BOLD-Signalcharakteristik genau bestimmt werden. Mit weiterer Reduktion der Korrelationsschwelle wurden funktionelle Aktivierungen in anderen Arealen angezeigt, die jeweils schlechter als die bereits dargestellten Areale korrelierten. Hieraus ergab sich eine hierarchische Ordnung aller funktionellen Aktivierungen für die jeweilige fMRT-Messung nach der Güte der Korrelation der gemessenen BOLD-Signale. Um schwache Aktivierungen definiert gegen Rauschen abzugrenzen, wurde als unterer Schwellwert mindestens eine Korrelation von $r > 0,25$ bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,01$ (korrigierter Wert, Bonferroni-Korrektur) gefordert. Änderungen der relativen BOLD-Signalstärke von $dS > 6\%$ sind bei 1,5 Tesla physiologisch kaum zu erwarten und wären dann als Artefakte gewertet worden. So hohe BOLD-Signaländerungen wurden aber in keinem Datensatz gefunden. Das anatomische Korrelat der verschiedenen Schwerpunkte der BOLD-Cluster wurde in der axialen, koronaren und sagittalen Ebene bestimmt.

Ergebnisse

Klinisch

Die Anlage der epiduralen Stäbchenelektroden (Modell Pisces Z Quad, 3890–28 cm,

Medtronic, Minneapolis, USA) wurde in Lokalanästhesie und Seitenlage des Patienten unter Zuhilfenahme einer Röntgendurchleuchtung durchgeführt. Intraoperativ sowie am 1. postoperativen Tag wurde die Lage der Elektroden mittels konventionellem a.p.- und seitlichem Röntgen dokumentiert. Die Lage der Elektrodenpitze projizierte sich etwa auf Höhe des 10. Brustwirbelkörpers. Bei allen Patienten konnte eine ausreichende Abdeckung des Schmerzareals an der unteren Extremität mittels der evozierten Kribbelparästhesien der SCS erreicht werden. In keinem Fall wurden die stimulationsbedingten Parästhesien als unangenehm oder schmerzhaft empfunden. Die verwendeten Stimulationsparameter waren 210 μ s Impulsbreite und eine Stimulationsfrequenz von 70 Hz. Die Impulsintensität war mit 2–5 Volt überschwellig und die Patienten berichteten über Kribbelparästhesien im Schmerzareal. Zur unterschwelligen Stimulation wurde die Impulsintensität halbiert; daraufhin wurde von den Patienten kein klinischer Effekt im Sinne von Parästhesien oder einer Schmerzreduktion angegeben. Betont werden muss hier nochmals, dass die SCS nicht zu einer Veränderung der Sensitivität bei akuter Schmerzreizung führt und nur die überschwellige Dauerstimulation einen schmerzlindernden Effekt hervorruft [9, 19].

Die Testphase mit externalisierten Verbindungskabeln wurde am 1. postoperativen Tag begonnen und der Effekt auf die Schmerzreduktion anhand der VAS vom Pflegepersonal dokumentiert. Die Schmerzlinderung äußerte sich bei allen 3 Patienten in einer VAS-Reduktion um $> 50\%$ und lag unter therapeutischer Stimulation bei 0–4 auf der VAS. Mit Hilfe der verschiedenen Elektrodenkombinationen der vierpoligen Elektrode wurde die beste Stimulationswirkung erfasst. Ei-

ne Placebostimulation oder Doppelblinduntersuchung konnte aufgrund der überschweligen Stimulationsweise mit angenehmen Kribbelparästhesien nicht durchgeführt werden.

Bei allen Patienten wurde die Testphase positiv abgeschlossen, d. h. es kam zu einer subjektiven Schmerzreduktion durch die SCS mit einer VAS-Reduktion von $\geq 50\%$. Die jeweiligen VAS-Werte vor der 1. und 2. fMRT-Messung sind in **■ Tabelle 1** wiedergegeben. In einer 2. Operation wurde den Patienten der Impulsgeber (Modell Itrel 3 oder Synergy, Medtronic, Minneapolis MN, USA) abdominell subkutan implantiert.

fMRT

Die Ergebnisse der fMRT-Messungen sind **■ Tabelle 2** zu entnehmen. Eine SCS mit überschwelliger Stimulationsintensität führte in 5 von 6 Messungen zu einer Aktivierung des ipsi- und/oder kontralateralen SI-Areals. Bei einer probatorisch durchgeführten unterschwelligen Stimulation ohne Evozierung klinischer Parästhesien und einer für den Patienten identischen Untersuchung konnte ebenso eine Aktivierung in SI nachgewiesen werden, diese war jedoch im Vergleich zur überschwelligen Stimulationsintensität deutlich geringer. In der 1. fMRT konnte eine Aktivierung in SI bei 2 der 3 Patienten bilateral dargestellt werden. Eine Aktivitätsminderung in SI durch die SCS-bedingte Schmerzreduktion konnte im 2. fMRT nicht nachgewiesen werden. In Bezug auf die Darstellung von SII zeigte sich in der 1. fMRT nur bei einem Patienten kontralateral zur Schmerzseite eine Aktivierung. Bei der 2. fMRT stellte sich bei diesem Patienten SII bilateral dar (Patient 1), bei einem weiteren Patienten nur kontralateral zur Schmerzseite (Patient 2). In der Ausgangsmessung wurde mit der fMRT bei klinisch erhöhtem Schmerzempfinden (VAS-Werte zwischen 6–8, **■ Tabelle 1**) im linken Thalamus, beidseits in der Insel, im Gyrus cinguli, primären und sekundären somatosensiblen Kortex sowie in präfrontalen Hirnregionen eine SCS-assoziierte BOLD-Aktivierung gemessen. Die linke Hemisphäre, ipsilateral zur Stimulationselektrode, wurde dabei im Vergleich zur Gegenseite stärker aktiviert. Nach einstündiger

Hier steht eine Anzeige.



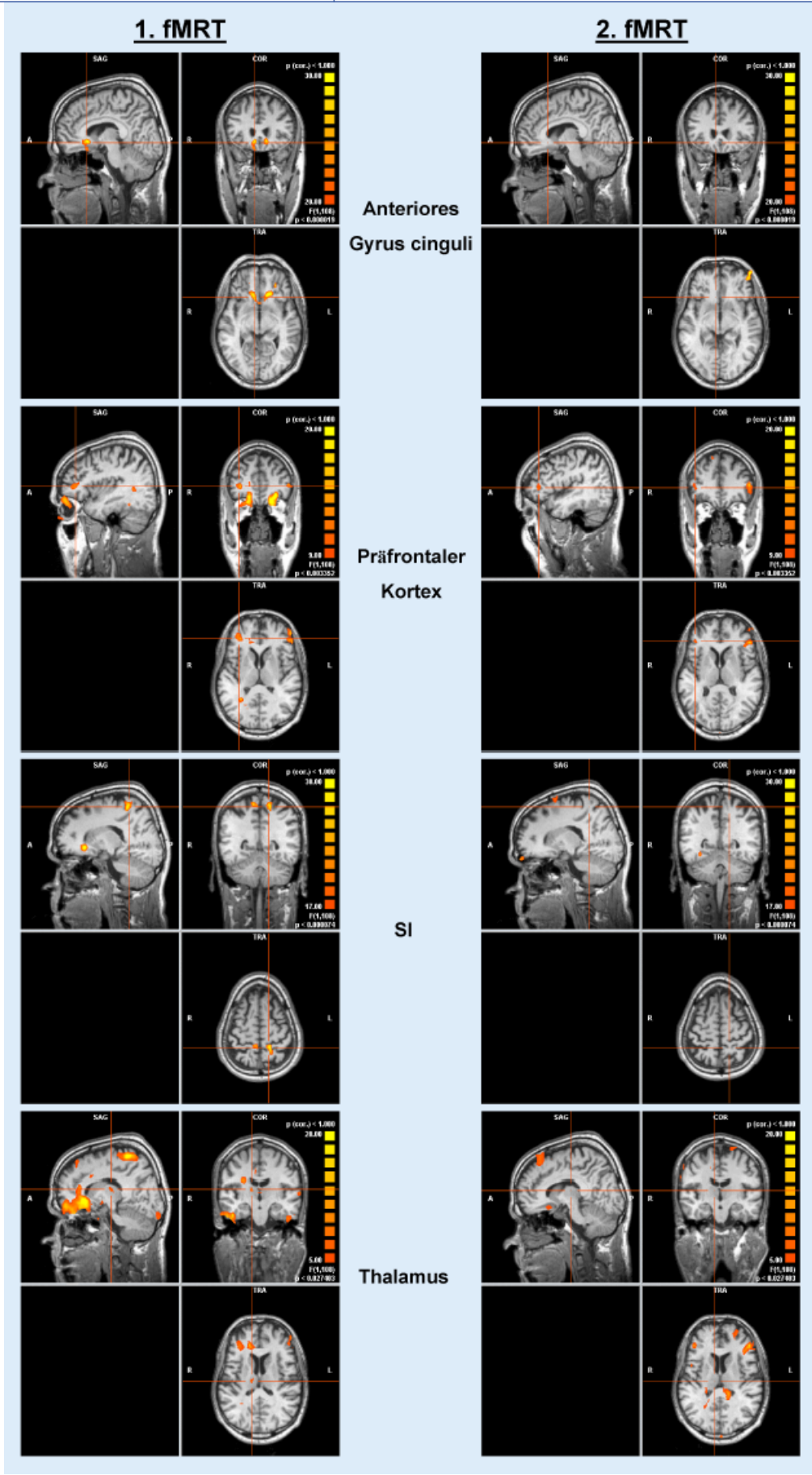


Abb. 3 ◀ Darstellung der Hirnaktivierung bei aktiver SCS (Patient 3) im Gyrus cinguli, Thalamus, präfrontalen Kortex (kontralateral zur Schmerz- und Stimulationsseite) und SI (ipsilateral zur Schmerz- und Stimulationsseite). Auf der linken Seite die 1. fMRT-Messung bei erhöhtem Schmerzempfinden (VAS 6), rechts beim 2. fMRT nach einstündiger Vorstimulation mit Reduktion des Schmerzempfindens (VAS 4; statistischer Threshold $p < 0,01$)

therapeutischer SCS kam es in der Wiederholungsmessung zu einer Reduktion der beiden Messparameter „r“ (maximale Korrelation der gemessenen BOLD-Signale zur hämodynamischen Referenz) und „dS“ (maximale relative BOLD-Signaländerung in %) im Bereich der ipsilateralen Insel (2 von 3 Patienten), Cingulum beidseits, Thalamus und präfrontalen Kortex kontralateral (alle Patienten) im Vergleich zur Ausgangsmessung. Eine Reduktion der Aktivierung im 2. fMRT wurde für SI nur bei einem Patienten (Patient 3), für SII bei keinem Patienten festgestellt.

Dieser Abfall der funktionellen Aktivierung wurde durch eine Reduktion des Schmerzempfindens auf VAS-Werte von 3–5 begleitet. Untersuchungs- oder stimulationsbedingte Nebenwirkungen oder Komplikationen während der fMRT wurden nicht beobachtet. Der Verlauf der BOLD-Signalcharakteristik zwischen Ausgangs- und Wiederholungsmessung nach einstündiger SCS ist in **Abb. 3** beispielhaft (Patient 3) dargestellt.

Diskussion

Bei der 1. fMRT mit Schmerzen und hoher VAS erzeugte die Rückenmarkstimulation eine Aktivierung in schmerzverarbeitenden und somatosensiblen zentralen Strukturen, nämlich im Gyrus cinguli, in der Insel, im Thalamus, Gyrus postcentralis und teilweise auch in SII. Nach therapeutischer Schmerzreduktion durch eine einstündige SCS (Reduktion des Schmerzempfindens auf der VAS) fand sich gleichsinnig hierzu eine Reduktion der BOLD-Aktivierung in der 2. fMRT-Messung, nämlich im kontralateralen Thalamus, im Gyrus cinguli (2 von 3 Patienten), im präfrontalen Kortex, in der ipsilateralen Insel, bei einem Patienten auch im primären somatosensiblen Kortex. Diese Änderung der BOLD-Aktivierung in Hirngebieten, die bekanntermaßen an der Verarbeitung akuter Schmerzreize beteiligt sind, wahrscheinlich induziert durch die therapeutische SCS, kann daher als Hinweis auf die Beteiligung dieser Areale auch bei der zentralen Verarbeitung chronischer Schmerzen interpretiert werden. Diesen Arealen könnte daher neben einer aktivierenden Rolle bei Akutschmerzen möglicherweise auch eine integrierende (hemmende und/oder er-

regende) Rolle bei der Verarbeitung chronischer Schmerzen zukommen. Die Aktivierung in SI (und SII) spiegelt den mit der SCS einhergehenden somatosensiblen Input wieder, der klinisch auch mit Kribbelparästhesien imponiert [2, 5, 6]. Ob und wie die somatosensible und schmerzassoziierte Hirnaktivierung funktionell bei der Verarbeitung chronischer Schmerzreize zusammenhängen, konnte in dieser Studie nicht geklärt werden. Die Reproduzierbarkeit bei der Anwendung eines seriellen Stimulationsparadigmas im Blockdesign konnte durch Ibinson et al. [10] mittels schmerzhafter elektrischer Medianusstimulation dargestellt werden. Durch eine Ruheperiode von 4 min zwischen 2 Messungen konnte ein Gewöhnungseffekt vermieden und eine ausreichende Signalproduktion beobachtet werden.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Studien wird eine Beteiligung sowohl bei der somatosensorischen Rezeption als auch der Schmerzverarbeitung postuliert [2, 4, 6], da die Aktivierungskoinzidenz bei SCS eindeutig ist. Die Bedeutung von SI und SII bei der Wahrnehmung und Verarbeitung, sowohl bei sensiblen Empfindungen und Schmerzen, wurde durch den Vergleich schmerzhafter und nichtschmerzhafter Reize und ihre zeitliche Abfolge durch Chen et al. [2] dargelegt. Eine Aktivierung durch schmerzhafte Reize (Hitze) erfolgte sowohl in SI als auch in SII später als die Aktivierung durch mechanische nichtschmerzhaft Reize. Das Blockdesign in der vorliegenden Studie war jedoch nicht geeignet, um eine zeitliche Trennung von SCS-assoziiertes SI-, SII- und schmerzassoziiertes Aktivierung zu unterscheiden.

Eine Aktivierung schmerzverarbeitender Areale (Gyrus cinguli, Insel) bei rein somatosensibler, nichtschmerzhafter Stimulation, ist nicht zu erwarten [3, 4, 5]. Bislang ist nur eine Publikationen zur funktionellen Bildgebung und SCS veröffentlicht [11]. Kiriakopoulos et al. [11] berichteten 1997 über 3 Patienten mit chronisch neuropathischen Schmerzen der unteren Extremität und erfolgreicher SCS. Bei diesen Patienten wurde ein fMRT mit überschwelliger vs. ausgeschalteter Stimulation durchgeführt. Es konnte eine Aktivierung in SI, SII (2 Patienten kontralateral, ein Patient beidseitig) und einmal im Gyrus cinguli

beidseitig beobachtet werden. Allerdings wurden in dieser Arbeit keine Angaben über die Schmerzintensität oder die Dauer der Vorstimulation vor der fMRT-Messung gemacht. Eine 2. fMRT-Messung zur Dokumentation von Änderungen im Verlauf erfolgte nicht. Im Vergleich der Ergebnisse mit der vorliegenden Untersuchung können nur die Aktivierungen im Gyrus cinguli bei einem Teil der Patienten reproduziert werden. Die Aktivierungen in SI und SII können bei fehlenden Angaben zu Stimulationsintensität und teilweise beidseitig empfundenen evozierten Parästhesien ein direktes kortikales Korrelat der Hinterstrangstimulation sein.

Einige wenige Arbeiten stellen den Nutzen von fMRT und PET bei Neuromodulation durch Tiefenhirnstimulation (DBS) im somatosensorischen Thalamus dar [12, 16, 17, 19]. Rezaei et al. [17] fanden DBS-assoziierte Aktivierungen im ipsilateralen Thalamus, der Insel und in SI und SII beidseitig. Mit Hilfe von PET-Untersuchungen bei einem Patienten mit chronisch neuropathischem Gesichtsschmerz zeigten Kupers et al. [12] unter aktiver DBS ipsilaterale Aktivierungen im Thalamus und der Insel. Sowohl Rezaei et al. als auch Kupers et al. fanden keine Aktivierung im Bereich des Gyrus cinguli.

Soweit die unterschiedlichen Methoden und Patientengruppen vergleichbar erscheinen, konnten auch mit der vorliegenden fMRT-Studie bei 3 Patienten assoziierte Aktivierungen z. T. im Gyrus cinguli, Thalamus, Insel, präfrontalen Kortex, SI und SII dargestellt werden. Auch bei der DBS im somatosensorischen Thalamus kann es bei unter- oder auch überschwelliger Stimulation zu einer Aktivierung in SI und SII kommen. Sowohl bei der SCS als auch bei der DBS ist aber nicht von einem akuten klinischen und therapeutischen Effekt der Stimulation auf die Schmerzreduktion auszugehen, sodass ohne die Durchführung longitudinaler Verlaufsmessungen die Aussagekraft eingeschränkt bleiben muss. Aus diesem Grunde führten wir in der vorliegenden Studie eine 2. fMRT-Messung durch, um eine Wiederholungsmessung nach therapeutischer Neuromodulation mit identischen Parametern zur Vergleichsbeurteilung vorzulegen. Hier konnte ein niedrigerer Aktivierungslevel im kontralateralen Thalamus, Gyrus cin-

Tabelle 2

Darstellung der fMRT-Messwerte der 3 Patienten in Bezug auf die untersuchten Areale Gyrus cinguli, Insel, Thalamus, S1 und SII sowie präfrontaler Kortex

	Linke Hemisphäre				Talairach-Koordinaten					Rechte Hemisphäre				Talairach-Koordinaten				
	Schwellwert	r	dS%	x	y	z	Cluster	Schwellwert	r	dS%	x	y	z	Cluster				
Patient 1																		
• Cingulum	Prä	25	0,46	0,70	-3	-38	15	38	24	0,45	0,45	4	-6	36	37			
	Post	n	n	n	n	n	n	n	17	0,40	0,50	11	-13	34	58			
• Insel	Prä	19	0,41	0,98	-63	-29	11	53	30	0,49	0,98	46	-23	1	56			
	Post	9	0,31	0,61	-45	-34	8	48	28	0,49	0,95	46	-17	0	89			
• Thalamus	Prä	17	0,43	0,47	-11	-11	0	37	18	0,44	0,52	9	-10	-1	40			
	Post	11	0,33	0,51	-14	-5	14	72	n	n	n	n	n	n	n			
• S1	Prä	11	0,34	0,43	-17	-46	55	38	38	0,56	0,90	6	-41	65	37			
	Post	12	0,38	0,84	-11	-56	58	99	51	0,61	0,89	13	-46	62	40			
• S2	Prä	n	n	n	n	n	n	n	21	0,46	0,55	50	-23	37	37			
	Post	23	0,45	0,52	-54	-5	35	57	29	0,48	0,97	54	-17	38	41			
• PF	Prä	16	0,40	0,45	-26	49	9	84	27	0,51	0,35	15	32	39	48			
	Post	15	0,40	0,41	-16	66	23	86	20	0,44	0,36	15	50	26	43			
Patient 2																		
• Cingulum	Prä	27	0,51	0,47	-1	19	28	41	23	0,47	0,51	9	15	40	44			
	Post	n	n	n	n	n	n	n	7	0,31	0,25	1	17	24	55			
• Insel	Prä	32	0,51	0,86	-39	29	-7	36	34	0,54	0,52	48	13	17	47			
	Post	14	0,38	0,48	-44	32	-4	39	10	0,36	0,33	54	14	14	61			
• Thalamus	Prä	n	n	n	n	n	n	n	8	0,31	0,26	12	-13	15	45			
	Post	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n			
• S1	Prä	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n			
	Post	21	0,42	0,99	-19	-27	73	50	57	0,63	1,31	11	-30	68	37			
• S2	Prä	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n			
	Post	12	0,35	0,33	-47	-16	41	38	n	n	n	n	n	n	n			
• PF	Prä	37	0,55	0,61	-29	42	40	58	40	0,57	0,58	36	41	29	56			
	Post	16	0,41	0,30	-32	62	1	51	18	0,44	0,36	42	57	2	57			
Patient 3																		
• Cingulum	Prä	26	0,49	0,73	0	14	0	42	30	0,51	0,66	10	23	-1	37			
	Post	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n			
• Insel	Prä	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n			
	Post	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n			
• Thalamus	Prä	n	n	n	n	n	n	n	7	0,33	0,23	15	-15	14	43			
	Post	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n			
• S1	Prä	30	0,49	0,50	-14	-42	56	37	32	0,52	0,51	10	-40	61	43			
	Post	5	0,35	0,30	-16	-47	67	82	n	n	n	n	n	n	n			
• S2	Prä	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n			
	Post	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n			
• PF	Prä	14	0,39	0,35	-47	49	10	42	13	0,36	0,22	33	40	10	50			
	Post	16	0,41	0,41	-45	35	11	49	10	0,33	0,33	42	36	8	75			

n keine Aktivität, PF präfrontaler Kortex. Es werden die Daten für die rechte und linke Gehirnhälfte, der Schwellwert, r (maximale Korrelation der gemessenen BOLD-Signale zur hämodynamischen Referenz), dS% (relative BOLD-Signalstärke) sowie die Talairach-Koordinaten (x, y und z) und die Clustergröße (Cluster) jeweils in der 1. (Prä) und 2. (Post) fMRT-Untersuchung angegeben. Der statistische Threshold wurde bei $p < 0,01$ festgelegt.

guli (2 von 3 Patienten), präfrontalen Kortex, im Bereich der ipsilateralen Insel und teilweise auch in S1 im 2. fMRT nachgewiesen werden.

Die vorliegenden ersten Ergebnisse von fMRT-Messungen bei aktiver SCS und Pa-

tienten mit chronisch neuropathischen Schmerzen zeigen, dass die Darstellung SCS-assoziiierter Hirnaktivierung unter verschiedenen therapeutischen Bedingungen möglich ist. Weitere Untersuchungen an einer größeren Patientengruppe müs-

sen zeigen, inwieweit die beschriebene Methode geeignet ist, SCS-assoziierte Hirnaktivierung zuverlässig zu messen und ob die SCS-abhängige fMRT Rückschlüsse auf das therapeutische Ansprechen erlaubt. Die Darstellung von BOLD-Akti-

vierung in schmerzverarbeitenden Hirngebieten ist mit der fMRT gefahrlos möglich. Hieraus könnten sich neue diagnostische Möglichkeiten zur objektiven Beurteilung von SCS-Wirkungen ergeben.

Fazit für die Praxis

Die epidurale Rückenmarkstimulation ist eine Behandlungsalternative bei chronischen, medikamentös nicht ausreichend behandelbaren, radikulären Schmerzen. Die SCS kann gefahrlos zur Stimulation in der fMRT bei 1,5 Tesla verwendet werden und ermöglicht damit die Untersuchung SCS-assoziiierter Hirnaktivierung in somatosensiblen und schmerzverarbeitenden Hirngebieten. Nach vorläufigen Ergebnissen bei 3 Patienten scheint die Messung des therapeutischen Effekts der SCS auf die Hirnaktivierung mit der fMRT möglich: Mit 2 aufeinander folgenden fMRT-Untersuchungen bei verschiedenen Schmerzintensitäten konnte eine unmittelbare Beeinflussung der Aktivierung im Gyrus cinguli, Thalamus und präfrontalen Kortex durch eine therapeutische Rückenmarkstimulation nachgewiesen werden.

Korrespondierender Autor

Dr. D. Rasche



Neurochirurgische Klinik, Universitätsklinikum, Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg
E-Mail: dirk.rasche@med.uni-heidelberg.de

Diese Studie wird unterstützt durch die „Klinische Forschergruppe Schmerz“ der Universität Heidelberg, Teilprojekt 6: Zentrale Neuromodulation bei neuropathischen Schmerzen – Therapieevaluation mittels funktioneller Magnetresonanztomographie, gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Förderkennzeichen TR 268/3–3

Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen.

Literatur

1. Brodin E, Linderroth B, Gazelius B, Ungerstedt U (1987) In vivo release of substance P in cat dorsal horn studied with microdialysis. *Neurosci Lett* 76:357–362

2. Chen JI, Ha B, Bushnell MC, Pike B, Duncan GH (2002) Differentiating noxious- and innocuous-related activation of human somatosensory cortices using temporal analysis of fMRI. *J Neurophysiol* 88:464–474

3. Davis KD et al. (1995) fMRI of human somatosensory and cingulate cortex during painful electrical nerve stimulation. *Neuroreport* 7 (1):321–325

4. Davis KD, Kwan CL, Crawley AP, Mikulis DJ (1998) Functional MRI study of thalamic and cortical activations evoked by cutaneous heat, cold and tactile stimuli. *J Neurophysiol* 80:1533–1546

5. Davis KD (2000) The neural circuitry of pain as explored with functional MRI. *Neurosci Res* 22 (3):313–317

6. Davis KD, Pope GE, Crawley AP, Mikulis DJ (2002) Neural correlates of prickle sensation: a percept-related fMRI study. *Nature Neurosci* 5:1121–1122

7. Downar J, Crawley AP, Mikulis DJ, Davis KD (2000) A multimodal cortical network for the detection of changes in the sensory environment. *Nature Neurosci* 3:277–283

8. Georgi JC, Stippich C, Tronnier VM, Heiland S (2004) Active deep brain stimulation during MRI: a feasibility study. *Magn Reson Med* 51:380–388

9. Harke H, Rosenow E, Tronnier V, Fromme C, Deynet G, Gretenkort P, Buschmann D, Rohr P, Ladleif HU, von Gliński E, Schütze G, Schultze R, Keller HL, Kniesel B, Pfeifer R, Lux E (2003) Standardization of invasive neuromodulatory procedures. *Schmerz* 17:44–50

10. Ibinson JW, Small RH, Algaze A, Roberts CJ, Clark DL, Schmalbrock P (2004) Functional magnetic resonance imaging studies of pain: an investigation of signal decay during and across sessions. *Anesthesiology* 101:960–969

11. Kiriakopoulos ET, Tasker RR, Nicosia S, Wood ML, Mikulis DJ (1997) Functional magnetic resonance imaging: a potential tool for the evaluation of spinal cord stimulation: technical case report. *Neurosurgery* 41 (2):501–504

12. Kupers RC, Gybels JM, Gjedde A (2000) Positron emission tomography study of a chronic pain patient successfully treated with somatosensory thalamic stimulation. *Pain* 87 (3):295–302

13. Liem LA, van Dongen VC (1997) Magnetic resonance imaging and spinal cord stimulation systems. *Pain* 70 (1):95–97

14. Linderroth B, Foreman RD (1999) Physiology of spinal cord stimulation: review and update. *Neuromodulation* 2:150–164

15. Linderroth B, Stiller CO, Gunasekera L, O'Connor WT, Franck J, Gazelius B, Brodin E (1993) Release of neurotransmitters in the CNS by spinal cord stimulation: survey of present state of knowledge and recent experimental studies. *Stereotact Funct Neurosurg* 51:157–170

16. McIntyre CC, Thakor NV (2002) Uncovering the mechanisms of deep brain stimulation for Parkinson's disease through functional imaging, neural recording and neural modelling. *Crit Rev Biomed Eng* 30 (4–6):249–281

17. Rezaei AR et al. (1999) Thalamic stimulation and functional magnetic resonance imaging: localisation of cortical and subcortical activation with implanted electrodes. Technical note. *J Neurosurg* 90 (3):583–590

18. Stiller CO, Cui JG, O'Connor WT, Brodin E, Meyerson BA, Linderroth B (1996) Release of γ -aminobutyric acid in the dorsal horn and suppression of tactile allodynia by spinal cord stimulation in mononeuropathic rats. *Neurosurgery* 39:367–375

19. Tronnier VM (2003) Neuromodulation bei chronischen Schmerzzuständen – Elektrische Neurostimulation und rückenmarksnaher Opioidapplikation. UNI-Med, Bremen

Überschreiten der Grenzen: Burnout-Syndrom

Der Druck nach Leistung und Erfolg bei der Arbeit oder die Angst den Arbeitsplatz zu verlieren führt dazu, dass immer mehr Menschen am Burnout-Syndrom leiden.

Die Erkrankung verläuft in 3 Phasen: Am Anfang steht die Überaktivität am Arbeitsplatz wie Wochenendarbeit und Überstunden. Dem Körper bleiben keine Regenerationsphasen mehr. Bei den ersten Symptomen handelt es sich meist um Kopfschmerzen, Kreislaufstörungen oder Magenprobleme. Aufgrund des Erschöpfungszustandes folgt anschließend ein Abstumpfungsprozess, der durch eine allgemeine Gleichgültigkeit gekennzeichnet ist. In der letzten Phase ist ein deutlicher Leistungsabfall erkennbar. Depressionen können als weitere Symptome auftreten.

Um das Burnout-Syndrom effektiv zu behandeln, ist eine frühe Diagnose in der ersten Phase wichtig. Vorrangiges Ziel ist es, wieder einen Lebensrhythmus zu finden, der Erholungsphasen vorsieht, um Stress abzubauen. Techniken wie Yoga, Muskelentspannung nach Jacobson oder Autogenes Training sind hilfreich. Der Einsatz von Schmerzmedikamenten sollte nur zurückhaltend erfolgen.

Quelle: Deutsches Grünes Kreuz, www.dgk.de