

Aus dem

Department für Neurochirurgie und Neurotechnologie

Universitätsklinik für Neurochirurgie

**Optimierte BurstDR™ Rückenmark-Elektrostimulation
bei chronischen Rückenschmerzen
Neuer Technologie-Ansatz mit zyklischer BurstDR™
Stimulation in Kombination mit perkutaner
Plattenelektrode und Muskelstimulation**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Staber, Franziska Katharina

2026

Dekanin: Professorin Dr. S. Y. Brucker

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Morgalla

2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Gharabaghi

Tag der Disputation: 06.08.2026

Widmung

Für meine Familie, meine Freunde, meinen Freund – und in Erinnerung an
meinen Großvater, Dr. W. K. Staber.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	vi
Tabellenverzeichnis	xiii
Abkürzungsverzeichnis	xvii
Hinweis zur geschlechtergerechten Sprache	xix
1 Einleitung	1
1.1 Das Problem der chronischen Rückenschmerzen	1
1.1.1 Klassifikation von Rückenschmerzen	2
1.1.2 Epidemiologie, Inzidenz und Prävalenz von Rückenschmerzen	4
1.1.3 Diagnostik	4
1.1.4 Aktuelle Therapieoptionen und Prognose	5
1.1.5 Gesellschaftliche und ökonomische Auswirkungen von Rückenschmerzen	6
1.1.6 Ätiologie chronischer Rückenschmerzen	7
1.1.7 Zusammenhang zwischen der Muskulatur und chronischen Rückenschmerzen	10
1.2 Grundlagen der Rückenmark-Elektrostimulation (Spinal Cord Stimulation, SCS)	11
1.2.1 Grundlagen, Funktionsweise und Indikationen von SCS	11
1.2.2 Wirkmechanismen von SCS	13
1.2.3 Hochfrequenzstimulation und BurstDR™-Stimulation	15
1.2.4 Stimulationselektroden	17
1.2.5 Probleme der Behandlung chronischer Rückenschmerzen mit SCS	18
1.3 Rückenmark-Elektrostimulation (SCS) mit Muskelstimulation	19
1.3.1 Stimulation der Muskulatur durch SCS	19
1.3.2 Muskelstimulation und Massagetherapie als Therapieoptionen für chronische Rückenschmerzen	20
1.3.3 Rückenmark-Elektrostimulation (SCS) mit Muskelstimulation	22
1.4 Studienhypothesen	23
2 Material und Methoden	25
2.1 Pilotstudie	25

2.1.1	Studienziele	25
2.1.2	Einschlusskriterien	26
2.1.3	Studienablauf	26
2.1.4	Ermittlung der Fallzahlen und Statistische Auswertung	32
2.1.5	Ethikvotum	32
2.2	Klinische Studie	32
2.2.1	Studienziele	33
2.2.2	Einschlusskriterien	34
2.2.3	Studienablauf	34
2.2.4	Die Fragebögen	39
2.2.5	Das Schmerztagebuch	40
2.2.6	Ermittlung der Fallzahlen	41
2.2.7	Statistische Auswertung	42
2.2.8	Ethikvotum	42
3	Ergebnisse	43
3.1	Pilotstudie	43
3.1.1	Studienpopulation	43
3.1.2	Rekrutierung	45
3.1.3	Die Muskelstimulation	45
3.1.4	Abweichungen vom Stimulationsprotokoll und Ausschluss einzelner Probanden aus der Analyse	46
3.1.5	Subjektiv bevorzugte Stimulationsfrequenzen und Elektrodenkontakte	49
3.1.6	Bewertung der Muskelstimulation als angenehm, unangenehm oder indifferent	53
3.1.7	Bevorzugte Kombination aus Stimulationsfrequenz und Elektrodenkontakten	59
3.1.8	Stimulationslokalisation	61
3.1.9	Fallstudie: Doppelte Untersuchung von Patientin Nr. 6	65
3.1.10	EMG- und Ultraschall-Evaluation	66
3.2	Klinische Studie	70
3.2.1	Studienpopulation, Studienzentren, Rekrutierung	70

3.2.2	Ergebnisse von Studienphase 1: Vergleich der Therapiekomponenten B, M und BM	73
3.2.3	Ergebnisse von Studienphasen 2 und 3	78
3.2.4	Ergebnisse der Frageböge Brief Pain Inventory (BPI), Pain Disability Index (PDI) und Pain Catastrophizing Scale (PCS)	81
3.2.5	Unerwünschte Wirkungen der Muskelstimulation	93
3.2.6	Abschlusseinschätzung	94
3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse	96
3.3.1	Pilotstudie	96
3.3.2	Klinische Studie	97
4	Diskussion	99
4.1	Hypothesenbasierte Diskussion der Ergebnisse	99
4.1.1	Pilotstudie/Hypothesen der Pilotstudie	99
4.1.2	Klinische Studie/Hypothesen der klinischen Studie	102
4.2	Übergreifende wissenschaftliche Diskussionspunkte	104
4.2.1	Die bei chronischen Rückenschmerzen am häufigsten betroffenen Muskelgruppen	104
4.2.2	Muskelstimulation als Therapie für chronische Rückenschmerzen: Potenzielle Wirkmechanismen	106
4.2.3	SCS-Muskelstimulation: Vergleich mit etablierten Therapiemethoden	109
4.2.4	Technische Parameter und Individualisierung der SCS- Muskelstimulation	114
4.2.5	Anwendungshinweise	116
4.3	Limitationen	116
4.3.1	Limitationen der Pilotstudie	116
4.3.2	Limitationen der klinischen Studie	117
4.4	Ausblick	119
4.5	Schlussfolgerungen	120
5	Zusammenfassung	123
6	Literaturverzeichnis	125
7	Erklärung zum Eigenanteil	140
8	Veröffentlichungen	142

8.1	Bereits publizierte Arbeiten _____	142
8.1.1	Veröffentlichungen in Fachzeitschriften _____	142
8.1.2	Abstracts und Kongressbeiträge _____	142
8.2	Geplante Veröffentlichungen _____	143
9	Danksagung _____	144
10	Anhang _____	145
10.1	Ergänzende Tabellen und Abbildungen der Pilotstudie _____	145
10.2	Ergänzende Tabellen und Abbildungen der klinischen Studie _____	148
10.3	Patientenfragebögen der klinischen Studie _____	149
10.3.1	Fragebogen „Abschlusseinschätzung der klinischen Studie“ _____	149
10.3.2	Fragebogen zur Erfassung von Nebenwirkungen im Rahmen der klinischen Studie _____	150
10.3.3	Fragebögen F0, F3M und F6M: Brief Pain Inventory, Pain Catastrophizing Scale und Pain Disability Index _____	152

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1, Skizze einer SCS-Stimulationselektrode (Lamitrode) mit Beschriftung der Elektrodenkontakte (1 bis 8)	28
Abb. 2, Skizze eines Patientenrückens mit Markierung der möglichen Stimulationsareale (der von den Muskelbewegungen erfassten Körperareale während der SCS-Muskelstimulation). Während der visuellen Evaluation der SCS-Muskelstimulation wurde zwischen einer Muskelstimulation im oberen thorakalen Bereich des Rückens (ungefähr auf Höhe von BWK 1 bis BWK 6), im unteren thorakalen Bereich des Rückens (ungefähr auf Höhe von BWK 7 bis BWK 12), im lumbalen Bereich des Rückens, einer Stimulation der Gesäßmuskulatur sowie einer Stimulation der Beinmuskulatur unterschieden. Die Beine sind in der Skizze nicht abgebildet.	29
Abb. 3, Bild der EMG-Evaluation eines Patienten/einer Patientin (Morgalla et al., 2024). Es wurden Oberflächen-EMG-Elektroden paravertebral auf vier verschiedenen Höhen der Rückenmuskulatur platziert, um Muskelantwortpotentiale während der laufenden SCS-Muskelstimulation aufzuzeichnen. Zusätzlich wurden weiße Papierstreifen auf den Rücken des Patienten/der Patientin gelegt, um die Muskelbewegungen visuell besser nachvollziehen zu können.	31
Abb. 4, Das Studienprotokoll der klinischen Studie wird dargestellt. Nach einer erfolgreichen Testphase und der Implantation eines dauerhaften Generators wurden die drei Fragebögen (BPI, PCS, PDI) das erste Mal ausgefüllt (Baseline-Messung, Zeitpunkt T0). Anschließend wurde die Stimulation in randomisierter Reihenfolge für jeweils 2 Wochen mit BurstDR™- (B), Muskelstimulation (M) und der Kombination aus BurstDR™- und Muskelstimulation (BM) durchgeführt (Studienphase 1, insgesamt 6 Wochen). Danach wurde die Stimulation weitere 6 Wochen mit dem jeweils besten der drei Programme fortgesetzt (Studienphase 2). Die Fragebögen wurden nach dieser Phase (Zeitpunkt T3M) erneut ausgefüllt. Es folgte eine weitere Stimulationsperiode von 3 Monaten mit der Möglichkeit eines Programmwechsels (B, M oder BM), falls dies gewünscht war (Studienphase 3). Die Fragebögen wurden am Ende der 3 Monate (nach insgesamt 6 Monaten,	

Zeitpunkt T6M) das letzte Mal ausgefüllt. Während allen 3 Studienphasen wurde ein Schmerztagebuch mit Dokumentation der aktuellen Schmerzwerte (NRS) geführt. Nach 6 Monaten war die Studie abgeschlossen.	35
Abb. 5 , Probanden der Pilotstudie mit Gründen für den Ausschluss aus Analysen im Bezug zu den verwendeten Stimulationsfrequenzen und Elektrodenkontaktkombinationen	48
Abb. 6 , Subjektiv bevorzugte Stimulationsfrequenz in Abhängigkeit von der Art der Elektrode. Darstellung der prozentualen Verteilung der bevorzugten Stimulationsfrequenz von 10 Patienten mit Lamitrode, 6 Patienten mit Oktrode und Oktroden- und Lamitrodenpatienten insgesamt (n=16). Der Zusammenhang zwischen bevorzugter Frequenz und Stimulationselektrode war nicht signifikant (exakter Test nach Fisher, $p=,633$).	49
Abb. 7 , Subjektiv bevorzugte Stimulationsfrequenz in Abhängigkeit vom Geschlecht der Probanden. Darstellung der prozentualen Verteilung der bevorzugten Stimulationsfrequenz von 9 Männern (m) und 7 Frauen (f) und von allen Patienten insgesamt (n=16). Der Zusammenhang zwischen bevorzugter Frequenz und Geschlecht war signifikant (exakter Test nach Fisher, $p=,014$; Bonferroni-korrigiertes Signifikanzniveau $\alpha=0,025$).	50
Abb. 8 , Subjektiv bevorzugte Kontaktkombination in Abhängigkeit von der Art der Elektrode. Darstellung der prozentualen Verteilung der bevorzugten Kontaktkombinationen von 7 Patienten mit Lamitrode, 6 Patienten mit Oktrode und Oktroden- und Lamitrodenpatienten insgesamt (n=13). Der Zusammenhang zwischen bevorzugter Kontaktkombination und Stimulationselektrode war nicht signifikant (exakter Test nach Fisher, $p>,999$).	52
Abb. 9 , Subjektiv bevorzugte Kontaktkombination in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten. Darstellung der prozentualen Verteilung der bevorzugten Kontaktkombinationen von 7 Männern (m) und 6 Frauen (f) und von allen Patienten insgesamt (n=13). Der Zusammenhang zwischen bevorzugter Kontaktkombination und Stimulationselektrode war nicht signifikant (exakter Test nach Fisher, $p>,462$).	52

Abb. 10, Bewertung der 16 Kombinationen aus Frequenz und Elektrodenkontakten durch die Probanden als angenehm, unangenehm oder indifferent. Dargestellt ist die prozentuale Verteilung der Bewertungen (angenehm = grün, unangenehm = rot, indifferent = gelb). Angabe der jeweiligen Anzahl befragter Patienten (n).....	55
Abb. 11, Zusammenhang zwischen der subjektiven Bewertung der SCS-Muskelstimulation und dem Geschlecht der Probanden. Die prozentuale Verteilung der Bewertungen der unterschiedlichen Frequenz- und Kontaktkombinationen ist als angenehm (grün), unangenehm (rot) und indifferent (gelb) dargestellt. Ausgewertet wurden 120 Bewertungen durch Männer (m) und 108 Bewertungen durch Frauen (f), insgesamt 228 Bewertungen. Ein Chi-Quadrat-Test ergab einen signifikanten Zusammenhang, $\chi^2(2) = 30,73$, $p < ,001$, $V = 0,37$	57
Abb. 12, Subjektiv bevorzugte Einstellung (bevorzugte Kombination aus Frequenz und Elektrodenkontakten), abhängig von der Stimulationselektrode. Darstellung der prozentualen Verteilung der bevorzugten Kombination für 11 Patienten mit Lamitrode (grün), 6 Patienten mit Oktrode (rot) und für alle befragten Patienten (n=17, blau).....	59
Abb. 13, Subjektiv bevorzugte Einstellung (bevorzugte Kombination aus Frequenz und Elektrodenkontakten), abhängig vom Geschlecht der Probanden. Darstellung der prozentualen Verteilung der bevorzugten Kombination für zehn Männer (grün), sieben Frauen (rot) und für alle befragten Patienten (blau).....	60
Abb. 14, Hauptlokalisation der Muskelstimulation: die am deutlichsten stimulierten Körperregionen abhängig von Frequenz und Elektrodenkontakten. Unter „Sonstige“ zusammengefasst sind Hauptlokalisationen der Muskelstimulation an den Seiten des Rumpfes der Patienten, die Hauptlokalisation am Thorax sowie falls Patienten mehrere oder keine Hauptlokalisation nannten.	63
Abb. 15, Abgeleitetes EMG-Signal bei Anwenden der Muskelstimulation mit einer Frequenz von 4 Hz, einer Stimulationsstärke von 10 mA und Stimulation über Kontakte 3 und 5 (Morgalla et al., 2024). Es kann in drei von vier Ableitungen ein Muskelantwortpotenzial beobachtet werden. Die Amplitude ist	

dort am größten, wo die Muskelbewegungen am deutlichsten zu sehen und zu spüren waren..... 68

Abb. 16, M-Mode Sonographie der lumbalen Muskulatur bei Stimulation über Kontakte 3 und 4 mit einer Frequenz von 4 Hz und einer Stimulationsstärke von 9 mA. Muskelkontraktionen können bis zu einer Tiefe von 4 cm beobachtet werden (rote Pfeile). 69

Abb. 17, Mittlere Schmerzintensität (NRS) in Woche 2 der Therapie mit BurstDR™-Stimulation (B), Muskelstimulation (M) und der Kombination beider Therapieformen (BM) im Vergleich zur mittleren Schmerzintensität vor Therapie (Baseline) bei Lamitroden-Patienten. Die mittlere Schmerzintensität vor Beginn der Therapie (Baseline) lag bei 8,398. Die mittlere Schmerzintensität bei alleiniger Therapie mit BurstDR™-Stimulation (B) lag bei ca. 4,825, bei alleiniger Therapie mit Muskelstimulation (M) bei ca. 4,974 und bei Therapie mit der Kombination beider Therapieformen (BM) bei ca. 4,177. Dies ergibt eine mittlere Schmerzreduktion bei Verwenden der BurstDR™-Stimulation (B) von ca. 42,5 %, bei Verwenden der Muskelstimulation (M) von ca. 40,8 % und bei Verwenden der Kombinationstherapie (BM) von 50,3 %. 74

Abb. 18, Geschätzte Mittelwerte der Schmerzintensität (NRS) in Woche 2 der Therapie mit BurstDR™-Stimulation (B), Muskelstimulation (M) und der Kombination beider Therapieformen (BM) bei Lamitroden-Patienten, basierend auf einem linearen Mixed-Model (Therapieform als fester Effekt, Interzept für die Probanden als zufälliger Effekt). Die geschätzten mittleren Schmerzintensitäten lagen bei 4,929 (B), 4,853 (M) und 4,216 (BM). 75

Abb. 19, Mittlere Schmerzintensität (NRS) in Woche 2 der Therapie mit BurstDR™-Stimulation (B), Muskelstimulation (M) und der Kombination beider Therapieformen (BM) im Vergleich zur mittleren Schmerzintensität vor Therapie (Baseline) bei Oktroden-Patienten. Die mittlere Schmerzintensität vor Therapiebeginn (Baseline) lag bei 8,000. Die mittlere Schmerzintensität bei alleiniger Therapie mit BurstDR™-Stimulation (B) lag bei ca. 4,661, bei alleiniger Therapie mit Muskelstimulation (M) bei ca. 5,660 und bei Therapie mit der Kombination beider Therapieformen (BM) bei ca. 4,613. Dies ergibt eine mittlere Schmerzreduktion bei Verwenden der BurstDR™-Stimulation (B) von

ca. 41,7 %, bei Verwenden der Muskelstimulation (M) von ca. 29,2 % und bei Verwenden der Kombinationstherapie (BM) von 42,3 %. 78

Abb. 20, Verwendete Stimulationsprogramme in Studienphase 2 der klinischen Studie, dargestellt getrennt nach Lamitroden-Patienten (grün, n=49), Oktroden-Patienten (rot, n=7) sowie insgesamt (blau, n=56)..... 80

Abb. 21, Schätzungen der mittleren Schmerzintensität des „Brief Pain Inventory“-Fragebogens zu den Zeitpunkten T0 (vor Therapiebeginn), T3M (nach 3 Monaten mit Therapie) und T6M (nach 6 Monaten mit Therapie) durch das lineare gemischte Modell mit Angabe der Bonferroni-korrigierten Signifikanzwerte. Der Fragebogen (F0, F3M, F6M) wurde als fester, und das Interzept der Probanden als zufälliger Effekt gewählt. Die geschätzte mittlere Schmerzintensität zum Zeitpunkt T0 betrug ca. 6,323, zum Zeitpunkt T3M ca. 4,532 und zum Zeitpunkt T6M ca. 4,112..... 84

Abb. 22, Schätzungen der Beeinträchtigungs-Scores des „Brief Pain Inventory“-Fragebogens zu den Zeitpunkten T0 (vor Therapiebeginn), T3M (nach 3 Monaten mit Therapie) und T6M (nach 6 Monaten mit Therapie) durch das lineare gemischte Modell mit Angabe der Bonferroni-korrigierten Signifikanzwerte. Der Fragebogen (F0, F3M, F6M) wurde als fester, und das Interzept der Probanden als zufälliger Effekt gewählt. Der geschätzte Score bei T0 betrug 6,646, bei T3M 4,727 und bei T6M 4,539. 86

Abb. 23, Schätzungen der mittleren relativen Schmerzlinderung der Patienten in den letzten 24 Stunden durch das lineare gemischte Modell, angegeben in Item 8 des „Brief Pain Inventory“-Fragebogens, zu den Zeitpunkten T0 (vor Therapiebeginn), T3M (nach 3 Monaten mit Therapie) und T6M (nach 6 Monaten mit Therapie). Der Fragebogen (F0, F3M, F6M) wurde als fester, und das Interzept der Probanden als zufälliger Effekt gewählt. Die mittlere geschätzte relative Schmerzreduktion betrug zu Zeitpunkt T0 ca. 38,627 %, zu Zeitpunkt T3M ca. 53,989 % und zu Zeitpunkt T6M 54,573 %. Zusätzlich Angabe der Bonferroni-korrigierten Signifikanzwerte..... 87

Abb. 24, Schätzungen der Gesamtscores des „Pain Disability Index“-Fragebogens durch das lineare gemischte Modell, zu den Zeitpunkten T0 (vor Therapiebeginn), T3M (nach 3 Monaten mit Therapie) und T6M (nach 6

Monaten mit Therapie). Der Fragebogen (F0, F3M, F6M) wurde als fester, und das Interzept der Probanden als zufälliger Effekt gewählt. Zusätzlich Angabe der Bonferroni-korrigierten Signifikanzwerte. Der geschätzte Score zum Zeitpunkt T0 betrug 42,034, zum Zeitpunkt T3M 29,708 und zum Zeitpunkt T6M 27,549. 90

Abb. 25, Schätzungen der Gesamtscores des „Pain Catastrophizing Scale“-Fragebogens durch das lineare gemischte Modell, zu den Zeitpunkten T0 (vor Therapiebeginn), T3M (nach 3 Monaten mit Therapie) und T6M (nach 6 Monaten mit Therapie). Der Fragebogen (F0, F3M, F6M) wurde als fester, und das Interzept der Probanden als zufälliger Effekt gewählt. Zusätzlich Angabe der Bonferroni-korrigierten Signifikanzwerte. Der geschätzte Gesamtscore zum Zeitpunkt T0 betrug 33,528, zum Zeitpunkt T3M 22,047 und zum Zeitpunkt T6M 22,383. 92

Abb. 26, Abschlusseinschätzung der SCS-Muskelstimulation als Therapiemethode für chronische Rückenschmerzen nach Beendigung der sechsmonatigen klinischen Studie. Dargestellt ist die Anzahl der Patienten je Bewertungsoption (0–5), getrennt nach Lamitroden-Patienten (grün), Oktroden-Patienten (rot) und insgesamt (blau), mit Angabe der Stichprobengröße (n).... 95

Abb. 27, Prozentuale Verteilung der jeweils hauptsächlich stimulierten Körperseite bei SCS-Muskelstimulation mit verschiedenen Frequenzen und Kontaktkombinationen. Angabe der Anzahl untersuchter Patienten (N). 147

Abb. 28, Fragebogen zur Abschlusseinschätzung der klinischen Studie, der zum Zeitpunkt T6M von Patienten ausgefüllt wurde. 149

Abb. 29, Fragebogen zur Erfassung von Nebenwirkungen im Rahmen der klinischen Studie, Seite 1. Dieser Fragebogen wurde von Patienten während der laufenden Studie kontinuierlich ausgefüllt und zum Zeitpunkt T6M zusammen mit Fragebogen F6M, dem Fragebogen zur Abschlusseinschätzung der Muskelstimulation und dem Schmerztagebuch abgegeben..... 150

Abb. 30, Fragebogen zur Erfassung von Nebenwirkungen im Rahmen der klinischen Studie, Seite 2. Dieser Fragebogen wurde von Patienten während der laufenden Studie kontinuierlich ausgefüllt und zum Zeitpunkt T6M

zusammen mit Fragebogen F6M, dem Fragebogen zur Abschlusseinschätzung der Muskelstimulation und dem Schmerztagebuch abgegeben.....	151
Abb. 31 , Seite 1 der zum Zeitpunkt T0, T3M und T6M von Patienten ausgefüllten Fragebögen. In den Fragebögen enthalten ist das Deckblatt (Seite 1), der Brief Pain Inventory (Seiten 2-3), die Pain Catastrophizing Scale (Seite 4) und der Pain Disability Index (Seite 5).	152
Abb. 32 , Seite 2 der zum Zeitpunkt T0, T3M und T6M von Patienten ausgefüllten Fragebögen. In den Fragebögen enthalten ist das Deckblatt (Seite 1), der Brief Pain Inventory (Seiten 2-3), die Pain Catastrophizing Scale (Seite 4) und der Pain Disability Index (Seite 5).	153
Abb. 33 , Seite 3 der zum Zeitpunkt T0, T3M und T6M von Patienten ausgefüllten Fragebögen. In den Fragebögen enthalten ist das Deckblatt (Seite 1), der Brief Pain Inventory (Seiten 2-3), die Pain Catastrophizing Scale (Seite 4) und der Pain Disability Index (Seite 5).	154
Abb. 34 , Seite 4 der zum Zeitpunkt T0, T3M und T6M von Patienten ausgefüllten Fragebögen. In den Fragebögen enthalten ist das Deckblatt (Seite 1), der Brief Pain Inventory (Seiten 2-3), die Pain Catastrophizing Scale (Seite 4) und der Pain Disability Index (Seite 5).	155
Abb. 35 , Seite 5 der zum Zeitpunkt T0, T3M und T6M von Patienten ausgefüllten Fragebögen. In den Fragebögen enthalten ist das Deckblatt (Seite 1), der Brief Pain Inventory (Seiten 2-3), die Pain Catastrophizing Scale (Seite 4) und der Pain Disability Index (Seite 5).	156

Tabellenverzeichnis

Tab. 1, Microdosing Sequenzen in der BurstDR™-Stimulation-Testphase	37
Tab. 2, Geschlechter- („m“ für männlich, „f“ für weiblich) und Elektrodenverteilung der Pilotstudienpatienten	44
Tab. 3, Studienpopulation der Pilotstudie mit Angaben zu Alter, Geschlecht („m“ für männlich, „f“ für weiblich), Art der Stimulationselektrode, Elektrodenlokalisierung, Monaten bisheriger Rückenmarksstimulation und Voroperationen am Rücken.....	44
Tab. 4, Subjektiv bevorzugte Stimulationsfrequenz differenziert nach Elektrodenart (Lamitrode, Oktrode), Geschlecht und Gesamtgruppe. Prozentangaben in Klammern.....	50
Tab. 5, Subjektiv bevorzugte Kontaktkombination differenziert nach Elektrodenart (Lamitrode, Oktrode), Geschlecht und Gesamtgruppe. Prozentangaben in Klammern.....	53
Tab. 6, Bewertung der 16 Kombinationen aus Frequenz und Elektrodenkontakten als entweder angenehm, unangenehm oder indifferent. Dargestellt sind die Anzahl der Patienten pro Bewertungskategorie, die Anzahl befragter Patienten (n) sowie die entsprechenden Prozentangaben (in Klammern).....	54
Tab. 7, Stimulationsstärke (mA) bei 6 Hz für die geringste wahrnehmbare Muskelstimulation, für eine als angenehm empfundene Stimulation, eine als unangenehm empfundene Stimulation, sowie die Stimulationsstärke, bei der Patienten ihre Bewertung der Stimulation abgaben. Angegeben sind Minimum (Min.), Maximum (Max.), Mittelwert, Standardabweichung (SD), die Anzahl untersuchter Patienten (N) sowie die Anzahl der Patienten ohne Angabe.	58
Tab. 8, Subjektiv bevorzugte Einstellung (bevorzugte Kombination aus Frequenz und Elektrodenkontakten) differenziert nach Elektrodenart (Lamitrode, Oktrode), Geschlecht und Gesamtgruppe. Prozentangaben in Klammern.	60
Tab. 9, Hauptlokalisierung der Muskelstimulation sowie stärker/bevorzugt stimulierte Körperseite bei Stimulation mit 6 Hz abhängig von den Stimulationskontakten. Die am häufigsten angegebene Lokalisation für jede	

Kontaktkombination ist grau hinterlegt. Angabe der Anzahl untersuchter Patienten (N). Prozentangaben in Klammern.....	62
Tab. 10 , Stimulation der lumbalen Rückenmuskulatur links und rechts abhängig von den verwendeten Elektrodenkontakten und der Stimulationsfrequenz. Angabe der Anzahl untersuchter Patienten (N). Prozentangaben in Klammern. Bei Stimulation mit 4 Hz und Kontakten 3 und 4 war es bei allen Patienten möglich, auf beiden Körperseiten die lumbale Rückenmuskulatur zu stimulieren (grau hinterlegt).	64
Tab. 11 , Ergebnisse der ersten und zweiten Messung von Patientin 6 der Pilotstudie. Sowohl die präferierten Stimulationsparameter als auch die stimulierten Körperregionen unterscheiden sich nicht wesentlich voneinander, obwohl zwischen dem Zeitpunkt der ersten und dem Zeitpunkt der zweiten Messung ca. 4 Monate liegen. Exemplarisch werden die Messergebnisse für die Stimulation mit 4 Hz aufgeführt.	65
Tab. 12 , Übersicht der in die Studie eingeschlossenen Patienten nach Zentrum (Tübingen vs. extern), Geschlecht („f“ für weiblich, „m“ für männlich) und Elektrodenart. Enthalten sind Gesamtzahlen, ausgeschlossene Patienten sowie aktiv in die Studie eingeschlossene Patienten.	71
Tab. 13 , Gründe für den Ausschluss von Probanden aus der klinischen Studie mit Angaben zu Elektrodenart, Geschlecht und Studienzentrum.....	71
Tab. 14 , Ergebnisse der linearen Mixed-Model-Analyse zum Einfluss der Therapieform (Programme B, M oder BM) und der Reihenfolge der Therapien (erste, zweite oder dritte Stelle) auf die mittlere Schmerzintensität (NRS) in Woche 2. Programm BM und Reihenfolge Stelle 3 wurden als Referenzkategorien festgelegt (Parameter auf null gesetzt). Angegeben sind Beta-Koeffizienten, Standardabweichungen (SD), p-Werte sowie 95%-Konfidenzintervalle.	76
Tab. 15 , Anzahl gültiger und fehlender Daten für Wochen 12, 18 und 24 des Schmerztagebuchs. Prozentangaben in Klammern.	81
Tab. 16 , Schmerzintensität (NRS) von Lamitroden-Patienten nach 12, 18 und 24 Wochen Therapie mit der Kombination aus BurstDR™-Stimulation und	

Muskelstimulation (BM). Angegeben sind Stichprobengröße (N), minimale und maximale NRS-Werte, Mittelwert sowie Standardabweichung (SD)..... 81

Tab. 17, Ergebnisse der linearen Mixed-Model-Analyse zum Einfluss des Fragebogens, ausgefüllt zum Zeitpunkt T0, T3M und T6M (F0, F3M, F6M) auf die mittlere Schmerzintensität im Brief Pain Inventory (BPI). Fragebogen F6M wurde als Referenzkategorie festgelegt (Parameter auf null gesetzt). Angegeben sind Beta-Koeffizienten, Standardabweichungen (SD), p-Werte sowie 95%-Konfidenzintervalle. 83

Tab. 18, Ergebnisse der linearen Mixed-Model-Analyse zum Einfluss des Fragebogens, ausgefüllt zum Zeitpunkt T0, T3M und T6M (F0, F3M, F6M), auf die Beeinträchtigungs-Scores im Brief Pain Inventory (BPI). Fragebogen F6M wurde als Referenzkategorie festgelegt (Parameter auf null gesetzt). Angegeben sind Beta-Koeffizienten, Standardabweichungen (SD), p-Werte sowie 95%-Konfidenzintervalle. 85

Tab. 19, Ergebnisse der linearen Mixed-Model-Analyse zum Einfluss des Fragebogens, ausgefüllt zum Zeitpunkt T0, T3M und T6M (F0, F3M, F6M), auf die prozentuale Schmerzlinderung der Patienten in den letzten 24 Stunden (Item 8 des Brief Pain Inventory, BPI). Fragebogen F6M wurde als Referenzkategorie festgelegt (Parameter auf null gesetzt). Angegeben sind Beta-Koeffizienten, Standardabweichungen (SD), p-Werte sowie 95%-Konfidenzintervalle. 87

Tab. 20, Ergebnisse der linearen Mixed-Model-Analyse zum Einfluss des Fragebogens, ausgefüllt zum Zeitpunkt T0, T3M und T6M (F0, F3M, F6M), auf den Gesamtscore des Pain Disability Index (PDI). Fragebogen F6M wurde als Referenzkategorie festgelegt (Parameter auf null gesetzt). Angegeben sind Beta-Koeffizienten, Standardabweichungen (SD), p-Werte sowie 95%-Konfidenzintervalle. 89

Tab. 21, Ergebnisse der linearen Mixed-Model-Analyse zum Einfluss des Fragebogens, ausgefüllt zu den Zeitpunkten T0, T3M und T6M (F0, F3M, F6M), auf den Gesamtscore der Pain Catastrophizing Scale (PCS). Fragebogen F6M wurde als Referenzkategorie festgelegt (Parameter auf null gesetzt).

Angegeben sind Beta-Koeffizienten, Standardabweichungen (SD), p-Werte sowie 95%-Konfidenzintervalle.	91
Tab. 22, Während des sechsmonatigen Verlaufs der klinischen Studie in Verbindung mit der SCS-Muskelstimulation aufgetretene unerwünschte Wirkungen. Angegeben ist die Anzahl der Patienten mit entsprechenden Ereignissen bei Lamitroden-Patienten, Oktroden-Patienten sowie insgesamt (Prozentangaben in Klammern).	93
Tab. 23, Hauptlokalisation der Muskelstimulation: stimulierte Körperregionen abhängig von Frequenz und Elektrodenkontakten. Angabe der Anzahl untersuchter Patienten für die jeweilige Kombination aus Frequenz und Elektrodenkontakten (N). Unter „Sonstige“ zusammengefasst sind Hauptlokalisationen der Muskelstimulation an den Seiten des Rumpfes der Patienten ⁽¹⁾ , die Hauptlokalisation am Thorax ⁽²⁾ sowie falls Patienten mehrere oder keine Hauptlokalisation nannten ⁽³⁾	145
Tab. 24, Stärke der Stimulation der lumbalen Rückenmuskulatur in Abhängigkeit von der Kombination aus Frequenz und Elektrodenkontakten sowie von der Körperseite. Angabe der Anzahl untersuchter Patienten (N)...	147
Tab. 25, Ergebnisse der Studienphasen 2 und 3 der klinischen Studie. Dargestellt sind die mittleren Schmerzintensitäten (Mittelwert und SD) in den Wochen 12, 18 und 24, getrennt nach verwendeter Stimulationselektrode (Lamitrode, Oktrode) und Stimulationsprogramm (B = BurstDR™, M = Muskelstimulation, BM = kombinierte BurstDR™- und Muskelstimulation). Angegeben sind zusätzlich die Stichprobengröße (N), sowie Minimal- und Maximalwerte der berichteten Schmerzintensitäten.....	148

Abkürzungsverzeichnis

- B *Therapiekomponente BurstDR(TM)-Stimulation allein*
- B-Bild *Brightness-Mode-Ultraschall*
- BM *Therapiekomponente BurstDR(TM)-Stimulation und Muskelstimulation in Kombination*
- B-Mode *Helligkeitsmodus (engl. brightness mode)*
- BPI *Brief Pain Inventory*
- BWK *Brustwirbelkörper*
- BWS *Brustwirbelsäule*
- CI *Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval)*
- CRPS *Komplexes Regionales Schmerzsyndrom (engl. Complex Regional Pain Syndrome)*
- EMG *Elektromyographie*
- f *weiblich*
- F0 *Fragbogen, der zum Zeitpunkt T0 ausgefüllt wurde*
- F3M *Fragbogen, der zum Zeitpunkt T3M ausgefüllt wurde*
- F6M *Fragbogen, der zum Zeitpunkt T6M ausgefüllt wurde*
- GABA *γ -Aminobuttersäure*
- HF10 SCS *Hochfrequenz 10 kHz Spinal Cord Stimulation*
- IPG *Interner Pulsgenerator*
- ISMS *Intraspinale Mikrostimulation der Muskulatur*
- LWS *Lendenwirbelsäule*
- m *männlich*
- M *Therapiekomponente Muskelstimulation allein*
- M-Mode *Bewegungsmodus (engl. motion mode)*
- NMES *Neuromuskuläre Elektrische Stimulation*
- NRS *Numerische Rating Skala*
- NSAR *Nichtsteroidale Antirheumatika*
- PCS *Pain Catastrophizing Scale*
- PDI *Pain Disability Index*
- PMR *Progressive Muskelrelaxation*

PNFS *Periphere Nervenfeldstimulation*
PSPS *Persistent Spinal Pain Syndrome*
SCS *Rückenmark-Elektrostimulation (engl. Spinal Cord Stimulation)*
SD *Standardabweichung (engl. Standard Deviation)*
T0 *Zeitpunkt vor Beginn von Studienphase 1 der klinischen Studie*
T3M *Zeitpunkt 3 Monate nach Beginn der klinischen Studie*
T6M *Zeitpunkt 6 Monate nach Beginn der klinischen Studie*
TENS *Transkutane Elektrische Nervenstimulation*
YLD *Jahre mit Beeinträchtigung (engl. years lived with disability)*

Hinweis zur geschlechtergerechten Sprache

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit auf geschlechtsspezifische Doppelnennungen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten, falls nicht anders spezifiziert, gleichermaßen für alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers). Geschlechtsspezifische Unterschiede werden, sofern relevant, im jeweiligen Kontext ausdrücklich dargestellt.

1 Einleitung

1.1 Das Problem der chronischen Rückenschmerzen

Rückenschmerzen, häufig als „Kreuzschmerzen“, „untere Rückenschmerzen“ oder auf Englisch als „low back pain“ bezeichnet, sind die weltweit am häufigsten auftretende muskuloskelettale Erkrankung (Deutsche Rentenversicherung Bund Geschäftsbereich Sozialmedizin und Rehabilitation, 2019, Wu et al., 2020). „Low back pain“ wird als Schmerzen definiert, die zwischen der 12. Rippe und den unteren Gesäßfalten lokalisiert sind, mit oder ohne zusätzlichen Schmerzen im Bein (Krismer und van Tulder, 2007). Chronische Rückenschmerzen stellen seit Jahrzehnten global die Hauptursache für Jahre mit Beeinträchtigung (YLD, englisch für „years lived with disability“) dar (James et al., 2018). Sie sind führend in der Verursachung von krankheitsbedingten Fehlzeiten und beruflichen Einschränkungen, wodurch erhebliche Belastungen für das Gesundheitssystem und beträchtliche ökonomische Kosten entstehen (James et al., 2018). Eine in Deutschland durchgeführte Studie von Jacob et al. (2022) zeigte, dass fast jeder zweite Patient ein Jahr nach der Diagnosestellung chronischer Rückenschmerzen langfristig arbeitsunfähig war. Rückenschmerzen werden zudem oft mit anderen Schmerzmanifestationen wie Kopfschmerzen, Bauchschmerzen und Schmerzen an verschiedenen Stellen der Extremitäten in Verbindung gebracht (Krismer und van Tulder, 2007). Insgesamt haben Rückenschmerzen und vor allem chronische Rückenschmerzen erhebliche Auswirkungen auf Einzelpersonen und ihre Familien, Gemeinschaften, Gesundheitssysteme und Unternehmen (Hoy et al., 2010). Trotz multimodaler Behandlungsprogramme inklusive Rückenmark-Elektrostimulation (Spinal Cord Stimulation, SCS), ist eine suffiziente Therapie chronischer Rückenschmerzen oftmals nicht möglich (Aiudi et al., 2017, Starkweather et al., 2016, Tagliaferri et al., 2020). Angesichts der globalen Prävalenz ist es demnach von großer Bedeutung, innovative Therapieansätze zu entwickeln und bestehende Behandlungsmethoden zu optimieren, um dem weitverbreiteten Problem der chronischen Rückenschmerzen wirksam zu begegnen. Diese Arbeit untersucht einen neuen Therapieansatz für chronische Rückenschmerzen, der die

Rückenmark-Elektrostimulation (Spinal Cord Stimulation, SCS) mit Muskelstimulation kombiniert.

In den folgenden einleitenden Kapiteln werden zunächst die Klassifikation, Ätiologie und aktuellen Therapieansätze chronischer Rückenschmerzen sowie der Zusammenhang zwischen der Muskulatur und Rückenschmerzen behandelt. Anschließend werden die Grundlagen der Spinal Cord Stimulation erläutert, bevor die Studienhypothesen zur Kombination von Spinal Cord Stimulation mit Muskelstimulation vorgestellt werden.

1.1.1 Klassifikation von Rückenschmerzen

1.1.1.1 Klassifikation anhand der Schmerzdauer

Rückenschmerzen werden nach Dauer in akute (unter sechs Wochen), subakute (sechs bis zwölf Wochen) und chronische (über zwölf Wochen) Schmerzen eingeteilt. Rezidivierende Kreuzschmerzen treten nach einem symptomfreien Intervall von mindestens sechs Monaten erneut auf und werden in Bezug auf Diagnose und Therapie wie akute Schmerzen behandelt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2017). Akute und subakute Rückenschmerzen können als Frühmanifestation der Erkrankung und chronische Rückenschmerzen als Spätmanifestation der Erkrankung angesehen werden (Krismer und van Tulder, 2007). Diese Arbeit fokussiert sich auf Patienten mit chronischen Rückenschmerzen.

1.1.1.2 Klassifikation anhand der Schmerzursache

Neben der Schmerzdauer lassen sich Rückenschmerzen anhand der Schmerzursache in spezifische und nicht-spezifische Schmerzen unterteilen. Spezifische Kreuzschmerzen haben eine klar definierbare somatische Ursache (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2017). Nicht-spezifische Kreuzschmerzen, die etwa 90 % der Fälle ausmachen, haben keine eindeutige zu behandelnde Ursache (Krismer und van Tulder, 2007). Die Abgrenzung zwischen nicht-spezifischen und spezifischen Kreuzschmerzen gestaltet sich in der Praxis oft als Herausforderung. Zu den somatischen Ursachen spezifischer Kreuzschmerzen gehören beispielsweise morphologische Entitäten wie Bandscheibenvorfälle,

Spinalkanalstenosen und Spondylolisthese, inflammatorische Ursachen, Osteoporose bzw. metabolische Knochenerkrankungen, Frakturen oder andere Traumata, Infektionen, Tumoren bzw. neoplastische Ursachen und kongenitale Erkrankungen. Auch funktionelle Entitäten wie beispielsweise die myofasziale Dysfunktion zählen dazu (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2017, Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e.V., 2024, Krismer und van Tulder, 2007).

1.1.1.3 Klassifikation anhand der Pathophysiologie

Zuletzt können Rückenschmerzen anhand ihrer zugrunde liegenden Pathophysiologie eingeteilt werden. Seit 2016 unterscheidet man neben nozizeptiven und neuropathischen Schmerzen auch nozioplastische Schmerzen (Raja et al., 2020, Trouvin und Perrot, 2019). Nozizeptive Schmerzen werden durch die Stimulation primär nozizeptiver Nervenendigungen verursacht, während neuropathische Schmerzen auf Läsionen oder Dysfunktionen des Nervensystems (zentral oder peripher) zurückzuführen sind (Nijs et al., 2023a, Trouvin und Perrot, 2019). Nozioplastischer Schmerz ist definiert als über 3 Monate anhaltender Schmerz aufgrund veränderter Nozizeption, dem weder eine Gewebeschädigung noch eine Läsion im somatosensorischen Nervensystem zugrunde liegt (Kosek et al., 2016, Nijs et al., 2021b, Raja et al., 2020). Zentrale Sensibilisierung wird als Hauptmechanismus nozioplastischer Schmerzen angesehen, tritt jedoch auch bei neuropathischen Schmerzen auf (Ferrini und De Koninck, 2013, Nijs et al., 2023b). Chronische Rückenschmerzen als heterogenes Krankheitsbild umfassen sowohl Patienten mit vorherrschenden nozizeptiven Schmerzen, z.B. Patienten mit myofaszialen Rückenschmerzen, Patienten mit vorherrschenden neuropathischen Schmerzen, z.B. Patienten mit lumbaler Radikulopathie, als auch Patienten mit nozioplastischen Schmerzen, z.B. Patienten mit Fibromyalgie oder CRPS Typ 1 (Komplexes Regionales Schmerzsyndrom Typ 1) (Buldyś et al., 2023, Nijs et al., 2015). Auch Mischformen der Schmerzphänotypen kommen vor (Wilson et al., 2023). Auf die Ätiologie chronischer Rückenschmerzen wird unter 1.1.6 genauer eingegangen.

1.1.2 Epidemiologie, Inzidenz und Prävalenz von Rückenschmerzen

Rückenschmerzen treten in Ländern mit hohem, mittlerem sowie in Ländern mit niedrigem Einkommen auf und können alle Altersgruppen von Kindern bis zur älteren Bevölkerung betreffen (Hartvigsen et al., 2018). Im Jahr 2020 waren etwa 619 Millionen Menschen betroffen, mit einer altersstandardisierten Prävalenz von 7,46 % (7460 pro 100.000 Menschen). Die Prävalenz steigt mit dem Alter und erreicht ihren Höhepunkt um 85 Jahre. Prognosen zufolge könnte die Zahl der Betroffenen bis 2050 auf 843 Millionen steigen (CI 759–933) (Ferreira et al., 2023).

Mit 69,0 Millionen Jahren mit Beeinträchtigung im Jahr 2020 waren Rückenschmerzen die führende Ursache für globale YLD. Die höchste altersstandardisierte Prävalenz wurde in Mitteleuropa (12,8 %), Osteuropa (11,2 %) und Australasien (11,1 %) festgestellt, während Ostasien die niedrigste Rate aufwies. Frauen sind häufiger betroffen als Männer, insbesondere in höheren Altersgruppen (Ferreira et al., 2023). Ein Review von Fatoye et al. (2019) zeigte eine Ein-Jahres-Inzidenz von 0,024 % bis 7,0 %, mit teils höheren Raten bei Frauen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Rückenschmerzen eine weit verbreitete und belastende Gesundheitsproblematik darstellen, die insbesondere mit zunehmendem Alter an Prävalenz gewinnt.

1.1.3 Diagnostik

Um in der Diagnostik von Rückenschmerzen zwischen spezifischen und nicht-spezifischen Rückenschmerzen zu unterscheiden, sind Warnhinweise („red flags“) wie Tumoranamnese, Gewichtsverlust oder neurologische Defizite entscheidend (Koes et al., 2006, Krismer und van Tulder, 2007). Liegen keine Warnhinweise vor, wird eine weiterführende Diagnostik (z.B. Bildgebung) zunächst zurückgestellt und nur bei anhaltenden Beschwerden nach leitliniengerechter Therapie erwogen. Lassen sich nach zwölf Wochen keine spezifischen Schmerzursachen identifizieren, liegt in der Regel ein chronischer nicht-spezifischer Kreuzschmerz vor (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2017).

1.1.4 Aktuelle Therapieoptionen und Prognose

Die Behandlung von spezifischen Kreuzschmerzen konzentriert sich auf die gezielte Therapie der somatischen Schmerzursache (Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e.V., 2024). Da nicht-spezifische Kreuzschmerzen keine bekannte pathoanatomische Ursache haben, liegt der Fokus der Behandlung nicht-spezifischer Kreuzschmerzen auf der Reduktion der Schmerzen und deren Auswirkungen (Maher et al., 2017). Die Behandlungsziele umfassen die Schmerzreduktion sowie eine verbesserte Aktivität und Teilnahme am Alltag, einschließlich der Verhinderung von Behinderungen sowie der Aufrechterhaltung der Arbeitsfähigkeit (Krismer und van Tulder, 2007).

1.1.4.1 Therapie akuter und subakuter nicht-spezifischer Rückenschmerzen

Bei der Therapie von akuten und subakuten nicht-spezifischen Rückenschmerzen liegt der Fokus auf Aufklärung und Empfehlungen zur Aufrechterhaltung körperlicher Aktivität. Hinsichtlich medikamentöser Therapieansätze werden bei akuten Rückenschmerzen in erster Linie nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente (NSAR) und Muskelrelaxanzien bevorzugt (Balagué et al., 2012, Foster et al., 2018, Gianola et al., 2022). Die meisten Episoden von akuten und subakuten nicht-spezifischen Kreuzschmerzen verbessern sich signifikant innerhalb von 6 Wochen. Nach Costa et al. (2012) erleben dennoch zwei Drittel der Menschen mit Rückenschmerzen weiterhin Schmerzen nach 3 Monaten (67 %, 95 % CI 50-83 %) und nach 12 Monaten (65 %, 95 % CI 54-75 %). Zwischen 4 % und 25 % der Patienten entwickeln chronische Rückenschmerzen (Nieminen et al., 2021).

1.1.4.2 Therapie chronischer nicht-spezifischer Rückenschmerzen

Die Behandlung chronischer Rückenschmerzen gestaltet sich häufig als herausfordernd, da selbst evidenzbasierte Therapieansätze nicht bei jedem Patienten immer suffizient wirken (Webster und Markman, 2014). In der Therapie chronischer Rückenschmerzen wird daher in der Regel ein multimodales Behandlungskonzept angewendet. Therapieansätze beinhalten unter anderem die Aufklärung der Patienten und Selbstmanagement durch die Patienten, konservative nicht-medikamentöse Therapiemethoden, die medikamentöse

Behandlung, interventionelle Therapieansätze sowie operative Verfahren. Die konservativen Therapiemethoden umfassen in erster Linie Bewegungstherapie (Physiotherapie und Krankengymnastik) sowie kognitive Verhaltenstherapie. Als Zweitlinientherapie oder adjuvante Therapie können beispielsweise progressive Muskelrelaxation (PMR), Wirbelsäulenmanipulation, Massagetherapie, Akupunktur oder Yoga zum Einsatz kommen. NSAR, Muskelrelaxanzien sowie Opioide können nach individueller Auswahl in der niedrigsten wirksamen Dosierung und so kurzzeitig wie möglich unterstützend verabreicht werden. Sollte sich hierunter keine Besserung zeigen, kann die Indikation für interventionelle (beispielsweise eine epidurale Glukokortikoidinjektion) und operative Therapieansätze (zum Beispiel Spinalfusion, Laminektomie oder Diskektomie) gestellt werden (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2017, Foster et al., 2018). Falls sich hier ebenfalls keine Besserung ergeben sollte, können die Patienten ein neuromodulatives Verfahren zur Schmerzlinderung erhalten. Das für Rückenschmerzen derzeit gängigste Verfahren, insbesondere bei neuropathischen Schmerzen, ist die bereits erwähnte Rückenmark-Elektrostimulation oder Spinal Cord Stimulation, kurz SCS (Sitzman und Provenzano, 2017). Auf die Indikation und Funktionsweise von SCS wird unter 1.2 näher eingegangen.

1.1.5 Gesellschaftliche und ökonomische Auswirkungen von Rückenschmerzen

Trotz des Einsatzes der genannten vielfältigen Therapiemethoden leiden zahlreiche Patienten unter anhaltend hohen Schmerzintensitäten. Die dauerhaften Schmerzen führen bei Betroffenen zu eingeschränkter Mobilität und starken Einschränkungen der physischen Lebensqualität, häufig verbunden mit psychischen Belastungen wie Depressionen (Currie und Wang, 2004, Stefane et al., 2013). Auf gesellschaftlicher Ebene verursachen Kreuzschmerzen sowohl direkte medizinische (Gesundheitsversorgungs-) Kosten als auch indirekte Kosten, zum Beispiel durch Arbeitsausfälle oder Produktivitätsverlust (Hartvigsen et al., 2018). Beispielsweise betrugen die direkten Gesundheitsversorgungskosten allein durch Rückenschmerzen in Großbritannien in 2015 auf nationaler Ebene geschätzt ca. 3,2 Milliarden Pfund

(3,5 Milliarden Pfund im Jahr 2020), was pro Patient ca. 244 Pfund pro Jahr ausmacht (Zemedikun et al., 2024). Die Angabe der indirekten durch Rückenschmerzen verursachten Kosten variieren zwischen 27,4 % und 95,0 % der gesamten, durch Rückenschmerzen verursachten, Kosten (Tymecka-Woszczerowicz et al., 2015). Die mit Kreuzschmerzen zusammenhängenden wirtschaftlichen Auswirkungen sind vergleichbar mit denen anderer weit verbreiteter, kostenintensiver Erkrankungen wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, bösartige Tumorerkrankungen/Neoplasien, psychischen Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen (Maniadakis und Gray, 2000).

1.1.6 Ätiologie chronischer Rückenschmerzen

Die Ätiologie chronischer Rückenschmerzen ist multifaktoriell und umfasst eine Vielzahl von Ursachen, die individuell oder in Kombination auftreten können und sowohl zur Chronifizierung der Schmerzen als auch zur mit den Schmerzen verbundenen Beeinträchtigung beitragen. Zu den häufigsten Faktoren zählen biomechanische Einflüsse (beispielsweise Fehlhaltungen und Überlastung, degenerative Veränderungen, Muskelinsuffizienz), anatomische Einflüsse (beispielsweise Skoliose oder Spondylolisthese), psychosoziale Einflüsse (z.B. Stress oder Depressionen) sowie Begleiterkrankungen (z.B. rheumatoide Arthritis oder Osteoporose) (Adams und Dolan, 2005, Baykara et al., 2013, Hartvigsen et al., 2018, Nakamura, 2003, Tarabeih et al., 2022). Darüber hinaus haben Mechanismen der Schmerzverarbeitung einen maßgeblichen Einfluss (Hartvigsen et al., 2018).

1.1.6.1 Mechanismen der Schmerzverarbeitung

Ein zentrales Merkmal chronischer Rückenschmerzen, unabhängig von der primären Schmerzursache, ist die fortschreitende Sensibilisierung des Nervensystems, bei der das Schmerzsignal selbst nach Abklingen der ursprünglichen Verletzung oder Entzündung weiterbesteht. Dieser Prozess, bekannt als zentrale Sensibilisierung, führt zu einer verstärkten Schmerzempfindlichkeit und einer verringerten Schmerzschwelle, bedingt durch eine Verstärkung der neuronalen Signalübertragung im zentralen Nervensystem (Nijs et al., 2021a). Ein weiteres Merkmal chronischer Schmerzen ist die

fortbestehende periphere Sensibilisierung, bei der entzündliche Mediatoren in den betroffenen Geweben Nozizeptoren sensibilisieren, sodass selbst leichte Reize als schmerzhaft empfunden werden. Die Ätiologie chronischer Rückenschmerzen beinhaltet häufig ein komplexes Zusammenspiel aus sensibilisierten Nozizeptoren im Bereich von Wirbelkörpern, Muskeln, Sehnen und Gelenken sowie aus neuropathischen Komponenten, etwa infolge von Läsionen der spinalen Nervenwurzeln (Handwerker, 2012).

1.1.6.2 Biomechanische und anatomische Einflüsse

Zu den biomechanischen und anatomischen Einflüssen zählen insbesondere strukturelle Veränderungen der Wirbelsäule sowie zum Teil im zentralen Nervensystem. Degenerative Veränderungen, wie sie bei Bandscheibenverschleiß oder Facettengelenksarthrose auftreten, können wiederholte mechanische Reizungen und inflammatorische Prozesse auslösen, die das Schmerzsignal bei Rückenschmerzen kontinuierlich aufrechterhalten (Diwan und Melrose, 2023, Khan et al., 2017). Dies kann eine fortschreitende Schmerzchronifizierung begünstigen und wird wiederum von Veränderungen im muskulären und neuronalen System begleitet. Bereits minimale Veränderungen in der Körperhaltung können eine langanhaltende Entzündung in Gelenken, Bändern und Muskeln auslösen, was sowohl periphere als auch zentrale Sensibilisierungsprozesse fördert (Allegri et al., 2016). Des Weiteren kann die anhaltende Schmerzbelastung zu einer Desorganisation der kortikalen Repräsentation des Rückens im Gehirn führen. In einer Studie von Baliki et. al konnte zum Beispiel bei Patienten mit chronifizierten Schmerzen ein Rückgang der grauen Substanz insbesondere in der Insula und dem Nucleus accumbens beobachtet werden (Baliki et al., 2012). Während die Insula eine Rolle in der Schmerzentstehung und Schmerzperzeption spielt, ist der Nucleus accumbens als Teil des mesolimbischen Systems zuständig für die emotionale Bewertung von Schmerzen. Veränderungen in diesen Gehirnstrukturen können die Chronifizierung der Schmerzen weiter begünstigen (Harris und Peng, 2020, Kim et al., 2017).

1.1.6.3 Psychosoziale Einflüsse

Psychosoziale Faktoren verstärken den Chronifizierungsprozess, indem sie die Wahrnehmung und das Erleben des Schmerzes beeinflussen. So gelten beispielsweise Depressionen als ein bedeutender Risikofaktor für die Entwicklung chronischer Rückenschmerzen (Currie und Wang, 2005). Chronische Schmerzen können das Auftreten von Depressionen signifikant voraussagen, während Depressionen wiederum signifikant das Auftreten neuer chronischer Schmerzen und anderer Beschwerden vorhersagen (Tunks et al., 2008). Chronischer Stress, Angst und Vermeidungsverhalten sind ebenso häufig mit chronischen Schmerzen assoziiert und führen durch eine verstärkte muskuläre Anspannung sowie durch negative Schmerzbewältigungsstrategien zu einer Verschlimmerung und Aufrechterhaltung der Beschwerden. Im schlimmsten Fall kann es zu einem Teufelskreis aus Schmerz, Bewegungseinschränkung und weiterer muskulärer Schwäche kommen, der die Entwicklung chronischer Rückenschmerzen maßgeblich fördert (Samwel et al., 2006, Zale und Ditre, 2015). Auch sozioökonomische Faktoren spielen eine Rolle. Ein niedriges Einkommen und ein geringer Bildungsstandard werden mit einer höheren Häufigkeit und Schwere von muskuloskelettalen Erkrankungen in Verbindung gebracht (Carr und Klaber Moffett, 2005). Soziale Benachteiligung führt zudem häufig zu Barrieren in der Rehabilitation chronischer Rückenschmerzen, etwa durch eine geringe Inanspruchnahme von Rehabilitationsangeboten infolge von Problemen mit Transport, Kinderbetreuung oder fehlender Freistellung von der Arbeit (Carr und Klaber Moffett, 2005).

1.1.6.4 Begleiterkrankungen

Neben mentalen werden auch physische Begleiterkrankungen häufig mit der Chronifizierung von Rückenschmerzen assoziiert (Ritzwoller et al., 2006). Menschen mit chronischen Erkrankungen wie z.B. Asthma, Kopfschmerzen oder Diabetes mellitus, sind häufiger von Rückenschmerzen betroffen als Personen mit guter Gesundheit (Ferreira et al., 2013, Hartvigsen et al., 2018). Die häufigsten physischen Begleiterkrankungen, die mit Rückenschmerzen einhergehen, sind muskuloskelettale Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis, Arthrose und Osteoporose, gefolgt von kardiovaskulären und zerebrovaskulären

Erkrankungen (Schneider et al., 2007). Die genauen Mechanismen hinter dem Zusammenhang chronischer Rückenschmerzen und dem gleichzeitigen Auftreten von Komorbiditäten sind nicht bekannt, es gibt jedoch Hinweise darauf, dass Lebensstilfaktoren wie Rauchen, Adipositas, und ein niedriger Grad an körperlicher Aktivität, die mit einer allgemein schlechteren Gesundheit in Verbindung stehen, auch mit der Entwicklung chronischer Rückenschmerzen assoziiert sind (Hartvigsen et al., 2018).

1.1.7 Zusammenhang zwischen der Muskulatur und chronischen Rückenschmerzen

Neben neuralen Strukturen, Bändern, Bandscheiben und Gelenken spielt auch die Muskulatur bei der Entstehung und Aufrechterhaltung chronischer Rückenschmerzen eine wichtige Rolle. Die Stabilisierung der Wirbelsäule als Funktion der Rumpfmuskulatur leistet einen aktiven Schutz für schmerzempfindliche Strukturen von Gelenken, Bandscheiben, Bändern und von umliegendem Gewebe. Die bei Rückenschmerzpatienten oft vorhandene muskuläre Insuffizienz belastet demnach passiv schmerzauslösende Anteile der Wirbelsäule (Hildebrandt, 2003). Verletzungen oder Insuffizienzen der Rumpfmuskulatur, insbesondere des Musculus multifidus als Teil des Musculus erector spinae, des Musculus transversus abdominis und des Musculus quadratus lumborum beeinflussen die Biomechanik der Wirbelsäule, das Gangbild sowie die Flexibilität und führen zu Fehlbelastungen (Cho et al., 2014, Diwan und Melrose, 2023, Lynders, 2019, Phillips et al., 2008). Zudem führt auch das bei Rückenschmerzen oft ausgeprägte schmerzbedingte Schon- und Vermeidungsverhalten häufig zu Fehlbelastungen, und zeitabhängig darauffolgend zu strukturellen Veränderungen der Muskulatur und umliegenden Strukturen, beispielsweise zu Muskelverkürzungen, zur Muskelatrophie und folglich auch zur Entstehung und Verstärkung der bereits genannten muskulären Insuffizienz und zur Chronifizierung der Schmerzen (Hildebrandt, 2003, O'Sullivan, 2005). Insgesamt sollte daher bei der Behandlung chronischer Rückenschmerzen auch die Muskulatur gezielt in therapeutischen Ansätzen berücksichtigt werden.

1.2 Grundlagen der Rückenmark-Elektrostimulation (Spinal Cord Stimulation, SCS)

1.2.1 Grundlagen, Funktionsweise und Indikationen von SCS

1.2.1.1 Grundlagen und Funktionsweise von SCS

SCS ist eine neuromodulatorische Therapie, die darauf abzielt, die Schmerzverarbeitung im zentralen Nervensystem durch elektrische Impulse zu modifizieren. Sie wurde erstmals Ende der 1960er Jahren zur Behandlung chronischer, konservativ nicht behandelbarer Schmerzen entwickelt und angewendet (Cameron, 2004). Die Technik basiert auf der sogenannten „Gate Control Theory“ von Melzack und Wall, die postuliert, dass Schmerzsignale im Rückenmark durch konkurrierende sensorische Reize moduliert werden können, genauer gesagt, dass die Stimulation der mechanosensiblen A β -Fasern die Weiterleitung der Schmerzreize über die schmerzsensiblen C-Fasern zum Gehirn im Rückenmark unterdrückt (Melzack und Wall, 1965). Bei der SCS werden elektrische Impulse durch Elektroden, die im Epiduralraum des Rückenmarks platziert sind, an die Hinterstränge abgegeben. Diese Impulse stören die Schmerzsignalübertragung, indem sie entweder die neuronale Erregbarkeit senken oder die schmerzverarbeitenden Bahnen im Rückenmark modulieren (Oakley und Prager, 2002). Ein SCS-System besteht typischerweise aus den in einer minimalinvasiven Operation in den Epiduralraum implantierten Elektroden und einem mit den Elektroden verbundenen, unter die Haut implantierten, Impulsgenerator. Jede Elektrode enthält eine Reihe von Kontakten, die in der Lage sind, einen schwachen elektrischen Strom an das Rückenmark zu übertragen und ein Gefühl peripherer Parästhesien hervorzurufen. Bei korrekter Indikation und Implantation durch einen erfahrenen Operateur liegen die Erfolgsraten in der Regel im Bereich von etwa 50–75 % (Meier, 2014).

Das erste klinische SCS-Gerät wurde 1967 implantiert. Seitdem hat sich die Technologie kontinuierlich weiterentwickelt. Bereits bis zu den 1990er Jahren hatten sich die Geräte und Techniken der Rückenmarkstimulation von Einkanal-Systemen, bei denen das Einbringen der Elektroden eine Laminektomie

erforderte, zu programmierbaren „Mehrkanal“-Systemen entwickelt, bei denen die Elektroden minimalinvasiv perkutan platziert werden können (North et al., 1993). Konventionelle SCS besteht aus regelmäßig abgegebenen tonischen Impulsen, deren Frequenz im Bereich zwischen 30 und 120 Hz liegt (de Vos et al., 2014). Bei der Implantation werden die Elektroden so im Epiduralraum platziert, dass die durch die Nervenstimulation entstehenden Parästhesien das schmerzhafte Gebiet (oder Dermatom) abdecken, um so die Schmerzen zu lindern (Kumar et al., 1998). In der Regel werden hierbei gezielt die Hinterstränge des Rückenmarks stimuliert. Bei Patienten mit segmentalen Schmerzen (Schmerzen in einem einzelnen Dermatom) kann bei der sogenannten dorsalen Wurzelganglion-Stimulation auch die Hinterwurzel angesteuert werden (Hegarty, 2012). Zur maximalen Linderung der Schmerzen können bei der Stimulation die Frequenz, Amplitude und Pulsweite der abgegebenen elektrischen Impulse variiert werden (De Ridder et al., 2010). Neben der klassischen tonischen Stimulation stehen durch die rasche klinische Implementierung neuer SCS-Methoden wie BurstDR™-, oder Hochfrequenz-Stimulation mittlerweile zahlreiche weitere, zum Teil Parästhesie-freie Optionen zur Verfügung, therapierefraktäre chronische Schmerzen über ein SCS-System zu behandeln (Caylor et al., 2019, De Ridder et al., 2010, Kapural et al., 2015).

1.2.1.2 Indikationen von SCS

Ursprünglich wurde SCS vor allem bei therapieresistenten neuropathischen Schmerzen eingesetzt (Pope et al., 2012). Im Laufe der Zeit hat sich der Anwendungsbereich von SCS auf multiple weitere Schmerzsyndrome und Erkrankungen erweitert. Zu den häufigsten Indikationen für eine SCS-Therapie zählen aktuell chronische neuropathische Schmerzen, unter anderem das „Persistent Spinal Pain Syndrome“ (PSPS, früher „Failed Back Surgery Syndrome“) sowie das CRPS Typ I und II (Labaran et al., 2020, Taylor et al., 2006). Darüber hinaus wird SCS bei neuropathischen Schmerzen, die durch spezifische Verletzungen der Nervenwurzeln oder Nervenstränge entstehen, eingesetzt, beispielsweise Phantomschmerzen oder Schmerzen nach Verletzung des Plexus brachialis. Ischämische Gliederschmerzen, refraktäre Angina pectoris, Multiple Sklerose und periphere Gefäßerkrankungen zählen

ebenfalls zum Indikationsbereich (Cameron, 2004, Lee und Pilitsis, 2006, Meier, 2014). Bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen und anderen Formen chronischer Schmerzen wird SCS heute zunehmend eingesetzt, insbesondere bei solchen, die auf konservative Behandlungsmethoden nicht ansprechen (Guzzi et al., 2022).

Vor der Entscheidung für eine SCS-Therapie wird in der Regel ein Trial-Stimulationstest durchgeführt, um die Wirksamkeit der Stimulation und die Reaktion der Patienten zu bewerten. Dieser Test hilft zu bestätigen, dass die SCS-Therapie potenziell erfolgreich sein wird, bevor eine dauerhafte Implantation durchgeführt wird (Deer et al., 2022). Indikationen für SCS werden sorgfältig und im besten Falle multidisziplinär abgewogen und basieren auf der spezifischen Schmerzursache, der bisherigen Behandlungsgeschichte und dem allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten (Atkinson et al., 2011).

Insgesamt kann SCS, wenn richtig verwendet, bei einer signifikanten Anzahl von Patienten zu einer Reduktion der Schmerzintensität und einer Verbesserung der Lebensqualität führen (Jeon, 2012).

1.2.2 Wirkmechanismen von SCS

SCS zielt darauf ab, sowohl die zentrale als auch die periphere Sensibilisierung und Schmerzweiterleitung bei Patienten mit chronischen Schmerzen zu beeinflussen. Trotz umfangreicher Forschung in diesem Bereich sind die Wirkmechanismen nach wie vor nur teilweise verstanden. Am ehesten handelt es sich um mehrere Wirkmechanismen, die hintereinander oder gleichzeitig auftreten (Jensen und Brownstone, 2019, Oakley und Prager, 2002). Oakley und Prager haben in einem Review 2002 insgesamt zehn postulierte oder spezifische Wirkmechanismen zusammengefasst. Dazu zählten beispielsweise ein milder modulatorischer Effekt auf akute Nozizeption als sensorische Funktion, eine Inhibition neuronaler Aktivität im Hinterhorn des Rückenmarks, die durch schmerzhaft Reize aus der Peripherie ausgelöst wird, eine mögliche Aktivierung deszendierender, schmerzmodulierender Bahnen sowie die Aktivierung supraspinaler Strukturen. Die vorherrschende schmerzlindernde Wirkung von

SCS scheint sich auf die abnormale Aktivität der A β -Neuronen zu beziehen, die mit der Schmerzperzeption in Verbindung stehen (Oakley und Prager, 2002).

1.2.2.1 Die Gate-Control-Theorie von Melzack und Wall

Melzack und Wall postulierten 1965 in ihrer Gate-Control-Theorie, dass die synaptischen Verbindungen zwischen dem ersten und zweiten Neuron der afferenten nozizeptiven Bahnen im Hinterhorn des Rückenmarks als „Schmerztor“ fungieren. Dieses „Tor“ reguliert die Weiterleitung von Schmerzimpulsen zu supraspinalen Strukturen (Melzack und Wall, 1996). Eine Stimulation nicht-nozizeptiver, mechanosensibler A β -Fasern, z. B. durch Berührung oder Vibration, kann das Tor schließen und damit die Schmerzempfindung verringern. Auch das zentrale Nervensystem kann durch efferente Bahnen das Tor teilweise schließen oder öffnen (Bini et al., 1984, Melzack und Wall, 1996). Die Spinal Cord Stimulation basiert auf dem Konzept der segmentalen Schmerzinhibition durch elektrische Stimulation des „Schmerz-Tors“ (Bikson und Sharma, 2024). Die durch SCS induzierten regionalen Parästhesien, deren Abdeckung des Schmerzareals für die therapeutische Wirkung bei tonischer Stimulation wichtig ist, stützen die Vorstellung, dass A β -afferente Fasern in den hinteren Säulen des Rückenmarks stimuliert werden (Jensen und Brownstone, 2019).

1.2.2.2 Weitere vorgeschlagene Wirkmechanismen

Die Gate-Control-Theorie erklärt jedoch nicht alle Wirkmechanismen von SCS. SCS moduliert vor allem chronische neuropathische Schmerzen, während akute nozizeptive Schmerzen nur wenig gelindert werden. Dieser Befund war nach der Gate-Control-Theorie nicht zu erwarten und deutet darauf hin, dass die zugrunde liegenden Mechanismen komplexer sind als ursprünglich angenommen (Oakley und Prager, 2002, Shealy et al., 1967).

SCS könnte durch elektrische Stimulation die kortikale Aktivität beeinflussen. fMRT-Studien haben gezeigt, dass SCS zu einer erhöhten Aktivierung der primären und sekundären sensorimotorischen und posterioren Insula-Kortexbereiche sowie zu Veränderungen in der „funktionalen Konnektivität“ zwischen sensorischen und limbischen Bereichen führt (Deogaonkar et al., 2016,

Jensen und Brownstone, 2019, Stančák et al., 2008). Es ist allerdings unklar, ob die im Kortex beobachteten Effekte einen „top-down“ kortikospinalen Prozess zur Vermittlung der Analgesie widerspiegeln, ob sie Reaktionen auf eine therapeutische Wirkung darstellen, die auf spinaler Ebene initiiert wird (ein „bottom-up“ spinokortikaler Mechanismus), oder ob eine Kombination beider Prozesse vorliegt (Jensen und Brownstone, 2019).

Die neurochemischen Mechanismen von SCS sind wenig erforscht. Es wird vermutet, dass SCS die neuronale Hyperexzitabilität im Hinterhorn reduziert und die Freisetzung von γ -Aminobuttersäure (GABA), Serotonin, Glycin und Adenosin steigert, wodurch die Schmerzverarbeitung gehemmt wird. Gleichzeitig könnte SCS die exzitatorischen Neurotransmitter Glutamat und Aspartat reduzieren (Oakley und Prager, 2002). Insbesondere eine erhöhte GABA-Freisetzung im dorsalen Rückenmark scheint ein zentraler Mechanismus der tonischen SCS zu sein (Janssen et al., 2012, Linderöth et al., 1994). Aktivierte inhibitorische Interneurone modulieren dabei das nozizeptive Signal durch GABA-Freisetzung (Joosten und Franken, 2020).

Obwohl das allgemeine Verständnis für die Wirkmechanismen von SCS von Jahr zu Jahr steigt, gibt es weiterhin einige klinische Beobachtungen, die nicht vollständig erklärt werden können, zum Beispiel die fehlende Linderung akuter nozizeptiver Schmerzen oder die Tatsache, dass die berichtete Schmerzlinderung bei Patienten über den Stimulationszeitraum hinaus anhält. Insgesamt werden die Wirkungen der Spinal Cord Stimulation am ehesten durch ein komplexes Zusammenspiel von Wirkmechanismen auf mehreren Ebenen des Nervensystems vermittelt (Oakley und Prager, 2002).

1.2.3 Hochfrequenzstimulation und BurstDRTM-Stimulation

Neben der tonischen Stimulation, die mit einer Frequenz von ca. 40 Hz (zwischen 30 und 120 Hz) angewandt wird, haben sich seit Anfang der 2000er Jahre weitere Formen der Rückenmarks-Elektrostimulation etabliert, darunter die Hochfrequenzstimulation sowie die BurstDRTM-Stimulation. Da die Hochfrequenz- und BurstDRTM-Stimulation in der Regel mit Stimulationsamplituden unterhalb der Wahrnehmungsschwelle angewandt

werden, werden hier im Gegensatz zur tonischen Stimulation keine Parästhesien ausgelöst (De Ridder und Vanneste, 2016, Joosten und Franken, 2020). Hochfrequenz- und BurstDR™-Stimulation bieten einige Vorteile gegenüber der tonischen Stimulation: Bisherige Studien weisen darauf hin, dass sie von Patienten besser toleriert werden, eine vergleichbare Steigerung der Funktion ermöglichen und möglicherweise bei Untergruppen von Patienten erfolgreich sind, die auf die tonische Spinal Cord Stimulation nicht ansprechen (Kirketeig et al., 2019, Peeters und Raftopoulos, 2020, Pope et al., 2015).

1.2.3.1 Hochfrequenzstimulation

Hochfrequente SCS wird mit einer Frequenz von über 1000 Hz, in der Regel mit bis zu 10 kHz (HF10 SCS), angewendet, bei einer Pulsbreite von etwa 30 µs und einer Amplitude von typischerweise 1 bis 5 mA (Kapural et al., 2015).

Die genauen Wirkmechanismen von 10HF SCS sind noch nicht vollständig geklärt. Der Therapieerfolg bei Patienten, die nicht auf die tonische SCS ansprechen, deutet jedoch auf einen Wirkmechanismus hin, der sich von dem der tonischen SCS unterscheidet (Chakravarthy et al., 2018a). Für die Erkrankungen PSPS, Radikulopathie, degenerative Bandscheibenerkrankung und Spondylose lag das relative Verhältnis der Patienten, die mit HF10 SCS den primären Endpunkt erreichten, bei etwa dem Doppelten im Vergleich zur traditionellen SCS (Kapural et al., 2015, Verrills et al., 2016). Gleichzeitig wird das Risiko für unangenehme sensorische Empfindungen minimiert (Chakravarthy et al., 2018b).

1.2.3.2 BurstDR™-Stimulation

2010 veröffentlichten de Ridder et al. die erste Studie zu einem neuen Stimulationsverfahren bei der SCS – die BurstDR™ Stimulation. Hierbei werden Salven von hochfrequenten Impulsen in gewissen Zeitabständen abgegeben (Salven in einer Frequenz von 40 Hz mit 5 Impulsspitzen à 500 Hz pro Salve). Dieser Modus der Signalübertragung existiert nach heutigem Wissensstand auch in den menschlichen Neuronen im Thalamus. Basierend auf Tierstudien wird vermutet, dass diese Burst-Salven im Sinne eines Weckrufes („wake-up call“) einen größeren Effekt auf den Cortex haben (Sherman, 2001). Bei der

BurstDR™-Stimulation werden, wie bei der Hochfrequenzstimulation, keine Parästhesien ausgelöst (De Ridder et al., 2010).

Seit 2010 konnten zahlreiche verblindete, randomisierte, kontrollierte Studien zeigen, dass die BurstDR™-Stimulation sowohl dem Placebo als auch der tonischen Stimulation klinisch überlegen ist. Neben den hochwertigen Daten aus kontrollierten Studien existiert auch eine Fülle von Evidenz aus Beobachtungsstudien. Diese legen nahe, dass die BurstDR™-SCS nicht nur die Schmerzintensität verbessert, sondern auch eine Reihe anderer klinisch relevanter, von Patienten berichteter Ergebnisse positiv beeinflusst, beispielsweise die affektive Wahrnehmung der Schmerzkomponente (Kirketeig et al., 2019). Ursächlich wird, zusätzlich zur Modulation des lateralen, auch eine Modulation des medialen Schmerzweges vermutet, die in einer Veränderung der emotionalen und aufmerksamkeitsbezogenen Schmerzbewertung resultieren kann (De Ridder et al., 2013).

1.2.4 Stimulationselektroden

Die ersten verwendeten SCS-Elektroden waren isolierte Arrays, die eine Laminektomie erforderten (North et al., 2002). Heutzutage verwenden SCS-Systeme entweder Elektroden, die durch einen perkutanen Zugang implantiert werden (in der Regel Stabelektroden), oder Plattenelektroden („Paddle“-Elektroden), die chirurgisch über eine Laminektomie implantiert werden (Petraglia lii et al., 2016). Es gibt zudem schmale Plattenelektroden (sog. „Lamitroden“, Fa Abbott), die auch perkutan, ohne eine zusätzliche mikrochirurgische Operation, implantiert werden können (Kinfe et al., 2012). Die Verwendung von kleinen Plattenelektroden erlaubt es, die elektrische Energie fokussiert auf die Hinterstränge abzugeben. Dies hat den Vorteil, dass wiederum die relevanten Neuronen direkt angesteuert werden können (Tanei et al., 2023). Im Vergleich minimalinvasiv perkutan implantierter Stabelektroden und minimalinvasiv perkutan implantierter Plattenelektroden konnten Kinfe et al. (2014) zeigen, dass beide Elektrodentypen sicher und effektiv sind, geringe Komplikationsraten aufweisen und bei Patienten mit PSPS gute Ergebnisse erzielen.

1.2.5 Probleme der Behandlung chronischer Rückenschmerzen mit SCS

Obwohl SCS generell als sichere und effektive Therapieoption gilt, gibt es einige Komplikationen, die bei der Verwendung von SCS-Systemen auftreten können. Am häufigsten sind Elektrodenmigrationen und Hardware-Fehlfunktionen, während seltener Liquorleckagen, Schmerzen an der Stelle des Impulsgenerators, Infektionen, subkutane Hämatome oder Elektrodenbrüche beobachtet werden. Sehr selten können Verletzungen der Nervenwurzeln oder des Rückenmarks sowie epidurale Hämatome auftreten (Bendersky und Yampolsky, 2014). Die genannten Komplikationen können eine Explantation der SCS-Systeme erforderlich machen (Patel et al., 2019).

Der weitaus häufigste Grund für die Explantation eines SCS-Systems, und eine der Hauptschwierigkeiten bei Anwendung der SCS-Therapie, ist jedoch eine insuffiziente Schmerzlinderung. In einer Studie von Patel et al. (2019) war eine insuffiziente Schmerzlinderung bei 81 % der Patienten, deren SCS-System explantiert wurde, der Grund für die Explantation. Insgesamt 40 % der Patienten mit chronischen, therapierefraktären Rückenschmerzen erfuhren in einer Studie von Ohnmeiss et al. und Rashbaum 2001 trotz Behandlung mit SCS keine Verbesserung ihrer Schmerzen. Dies zeigt, dass trotz der weit verbreiteten Anwendung von SCS eine suffiziente Therapie chronischer Rückenschmerzen mittels SCS oftmals nicht möglich ist.

Ein weiteres Problem von SCS ist die langfristige Wirksamkeit der Schmerzlinderung. Während einige Studien von einer guten langfristigen Effektivität berichten, wie etwa Brinzeu et al. (2019) mit einer signifikanten Schmerzreduktion nach 2 Jahren SCS-Therapie bei nahezu 60 % der Patienten, weisen andere Studien eine deutliche Reduktion der Therapieeffektivität bei längerem Einsetzen der Rückenmarksstimulation auf: Trotz signifikanter kurzfristiger Verbesserungen zeigten die Patienten der Behandlungsgruppe mit permanenter SCS-Generator-Implantation in der Studie von Brill et al. (2022) am Ende einer siebenmonatigen Nachbeobachtung ähnliche Ergebnisse wie die Kontrollgruppe, welche aus Patienten ohne erfolgreiche Testung und ohne permanente Generator-Implantation bestand.

Selbst wenn von einer guten Effektivität mit einem langfristigen Therapieerfolg bei 60 % der Patienten ausgegangen wird, heißt dies, dass bei insgesamt 40 % aller Patienten keine ausreichende langfristige Wirksamkeit der SCS-Therapie gewährleistet werden kann. In einem Cochrane-Review von Traeger et al. (2023) wurde festgestellt, dass Spinal Cord Stimulation bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen wahrscheinlich keine langfristigen klinischen Vorteile bietet, die die Kosten und Risiken des chirurgischen Eingriffs rechtfertigen würden. Bezüglich der langfristigen Wirksamkeit und des Risikos von Nebenwirkungen und Komplikationen standen für das Review zudem nur wenige bis keine Informationen zur Verfügung.

Insgesamt lässt sich so festhalten, dass eine Weiterentwicklung und Verbesserung der bestehenden Therapiemethoden notwendig sind, um insbesondere die langfristigen Behandlungsergebnisse der SCS-Therapie zu verbessern. Zur Bewertung der Langzeiteffektivität der Spinal Cord Stimulation bei chronischen Rückenschmerzen sind weitere umfassende Studien erforderlich.

1.3 Rückenmark-Elektrostimulation (SCS) mit Muskelstimulation

1.3.1 *Stimulation der Muskulatur durch SCS*

Ein bei der SCS-Therapie bisher unbeachteter Schmerzfaktor ist die Muskulatur, die mit den derzeit für die Rückenschmerztherapie eingesetzten Neuromodulationstechniken nicht erreicht wird. Dies liegt am ehesten daran, dass die Rezeptortypen der Muskulatur auf hochfrequente Neurostimulation bislang noch unzureichend ansprechen. Ein segmentaler Effekt von epiduraler SCS auf motorische und sensomotorische Nerven wurde bereits beschrieben. Die hier durch SCS erzeugten Aktionspotenziale, welche hohen Stimulationsfrequenzen folgen konnten, wurden jedoch auf antidromische Aktivierung von primären Afferenzen in den dorsalen Säulen zurückgeführt. Eine direkte Aktivierung von Motoneuronen im Vorderhorn, das heißt eine direkte Stimulation der Muskulatur, fand also nicht statt (Hunter und Ashby, 1994).

Interessanterweise konnten Harkema et al. 2011 in einer Fallstudie jedoch zeigen, dass lumbosakrale epidurale elektrische Stimulation bei Menschen mit

vollständiger motorischer Lähmung sowohl willkürliche Bewegungen als auch das Stehen ermöglichen kann. Sayenko et al. (2014) war es möglich, bei drei Probanden mit vollständiger motorischer Lähmung der unteren Extremitäten durch Rückenmarksstimulation bei 0,5 bis 10 V (Volt) mit einer Frequenz von 2 Hz gezielt und topografisch sowohl proximale als auch distale Beinmuskeln zu aktivieren. Die Rückenmarksstimulation führte zur Aktivierung sowohl afferenter als auch efferenter Nervenbahnen. Die Studie zeigte, dass bei zunehmender Intensität der Stimulation anfangs afferente Strukturen mit niedrigen Schwellenwerten rekrutiert werden, während bei höheren Intensitäten die efferenten Strukturen zunehmend aktiviert werden, was eine Art „Verschluss-Effekt“ der afferenten Bahnen bewirken kann. Infolgedessen werden schließlich die Motoneurone und/oder die Vorderwurzeln stimuliert. Diese Erkenntnisse legen nahe, dass mit ausreichend hoher Stimulationsintensität bei niederfrequenter Stimulation eine direkte Aktivierung der Motoneurone möglich ist. Mit einer niedrigfrequenten Stimulation, beispielsweise bei 2 Hz, und einer ausreichenden Stimulationsintensität ist somit eine Möglichkeit gegeben, die Muskulatur durch Rückenmarkselektrostimulation zu erreichen.

1.3.2 Muskelstimulation und Massagetherapie als Therapieoptionen für chronische Rückenschmerzen

1.3.2.1 Manuelle Therapie und Massagetherapie

Es gibt zunehmende Evidenz dafür, dass physikalische Therapieformen, wie Bewegungstherapie oder manuelle Therapie, zu einer leichten Verbesserung der zentralen Sensibilisierung bei Patienten mit chronischen muskuloskelettalen Schmerzen beitragen und eine Desensibilisierung bei Betroffenen mit zentraler Sensibilisierung fördern können (Arribas-Romano et al., 2020, Nijs et al., 2021a).

Die Evidenz für die Wirksamkeit der Massagetherapie bei chronischen Rückenschmerzen ist bislang begrenzt und zum Teil widersprüchlich (Ernst, 1999, Farber und Wieland, 2016, Kumar et al., 2013). Es gibt jedoch einige Studien, die von positiven Ergebnissen bei der Anwendung von Massagetherapie für chronische Rückenschmerzen berichten. Cherkin et al. verglichen 2001 in einer zehnwöchigen randomisierten kontrollierten Studie die

Massagetherapie mit traditioneller chinesischer Akupunktur und Eigenbehandlung, und zeigten, dass diese bei Patienten auf der Disability Scale deutliche Vorteile gegenüber den anderen beiden Therapiemaßnahmen aufwies. Zudem war die Massagetherapie mit einem signifikant reduziertem Schmerzmittelverbrauch und niedrigeren Folgebehandlungskosten verbunden (Cherkin et al., 2001). Hernandez-Reif et al. (2001) konnten aufzeigen, dass nach fünfwöchiger Therapie eine zweimal wöchentliche 30-minütige Massagetherapie bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen zu weniger Schmerzen, Depressionen, Ängstlichkeit und zu verbessertem Schlaf führte als eine Therapie mit progressiver Muskelrelaxation. Farber und Wieland (2016) konnten in ihrem Review eine Verbesserung der Schmerzsymptomatik und eine funktionelle Verbesserung durch Massagetherapie im kurzfristigen Follow-Up nachweisen, jedoch nicht im langfristigen Follow-Up. Die Ergebnisse des Reviews von Kumar et al. weisen darauf hin, dass Massagetherapie eine effektive Behandlungsoption für unspezifische Rückenschmerzen darstellen kann, insbesondere im Vergleich zu Placebo und einigen aktiven Behandlungsmethoden wie Entspannungstechniken. Hervorgehoben wird jedoch, dass die individuellen Bedürfnisse und Vorlieben der Patienten zu berücksichtigen sind und Massagetherapie als Teil eines umfassenden Behandlungsplans betrachtet werden sollte (Kumar et al., 2013). Es lässt sich schließen, dass die manuelle Massagetherapie eine vielversprechende Option zur Behandlung chronischer Rückenschmerzen darstellt, insbesondere wenn sie in Kombination mit anderen Therapieformen eingesetzt wird. Weitere qualitativ hochwertige Studien sind jedoch erforderlich.

1.3.2.2 Muskelstimulation

Es gibt verschiedene Formen der Muskelstimulation, die zur Therapie von Rückenschmerzen und Rückenmarksverletzungen vorgeschlagen wurden oder bereits Anwendung finden. Intraspinale Mikrostimulation der Muskulatur (ISMS, Stimulation mit 40 Hz) beispielsweise wurde als Methode zur Verbesserung der Motorik nach Rückenmarksverletzungen in Tierversuchen getestet. Bei anästhesierten Katzen konnten feedback-kontrollierte Bewegungen durch ISMS ausgelöst werden (Mushahwar et al., 2002). Eine bereits in der Therapie

chronischer Rückenschmerzen angewandte Form der Muskelstimulation ist die neuromuskuläre elektrische Stimulation (NMES). Diese muskelkraftsteigernde Methode besteht in der externen Applikation eines elektrischen Stroms, der die Nervenfasern depolarisiert und dadurch eine unwillkürliche Kontraktion der Muskulatur auslöst (Dirks et al., 2014). In einer Studie von Linzmeyer et al. (2022) zeigte NMES positive Effekte in der Verbesserung der Muskelfunktion bei Personen mit chronischen Rückenschmerzen. Im Vergleich zur Einzelanwendung von CORE-Übungen oder passiver NMES führte die Kombination von NMES und CORE-Übungen in einer Studie von da Luz et al. (2019) zu einer stärkeren Schmerzlinderung, verbesserten Funktionsfähigkeit und einer größeren lumbopelvinen Stabilität bei Patienten mit unspezifischen Rückenschmerzen. Die Anwendung einer anderen Methode, der sogenannten Interferenzstromtherapie, zeigte in einer Studie von Albornoz-Cabello et al. (2017) bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen signifikante Unterschiede in der Schmerzempfindung und dem Behinderungsgrad im Vergleich zu einer randomisierten Kontrollgruppe. Die Interferenzstromtherapie nutzt zwei Wechselströme mittlerer Frequenz (z.B. 4000 Hz), die miteinander interferieren, wobei einer der Ströme eine Amplitudenmodulation bei einer niedrigeren Frequenz (z.B. 65 Hz) erfährt. Es wird angenommen, dass die Interferenzstromtherapie Schmerzen lindern und die Blutzirkulation in den Geweben erhöhen kann, indem sie als reizhemmender Stimulus wirkt (Albornoz-Cabello et al., 2017).

1.3.3 Rückenmark-Elektrostimulation (SCS) mit Muskelstimulation

Zur Therapie chronischer Rückenschmerzen mittels Muskelstimulation über epidurale SCS-Systeme gab es zum Zeitpunkt der Konzeption dieser Arbeit keine klinischen oder präklinischen Studien. Die überwiegend positiven Ergebnisse der Therapie chronischer Schmerzen mittels NMES, Interferenzstromtherapie sowie manueller Massagetherapie legten jedoch nahe, dass eine Muskelstimulation über epidurale SCS-Systeme eine neue Möglichkeit zur Behandlung chronischer Rückenschmerzen bieten könnte. Vor diesem Hintergrund erscheint die kombinierte Anwendung von Rückenmarkstimulation (SCS) und Muskelstimulation über dieselbe Sonde als ein vielversprechender Ansatz, um

die SCS-Therapie weiterzuentwickeln und potenziell die klinischen Ergebnisse bei betroffenen Patienten zu verbessern.

Diese Arbeit untersucht das Potenzial der Rückenmarks-Muskelstimulation (SCS-Muskelstimulation) als therapeutische Methode für chronische Rückenschmerzen. Dabei wurde zunächst geprüft, ob eine Stimulation der Muskulatur über bereits implantierte SCS-Systeme möglich ist. Des Weiteren wurde untersucht, ob sich durch diesen Ansatz ein zusätzlicher klinischer Nutzen bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen erzielen lässt – möglicherweise vergleichbar mit den Effekten manueller Massagetherapie, NMES oder Interferenzstromtherapie.

Seit Beginn dieser Arbeit sind erste Publikationen erschienen, die auf den hier untersuchten Ansätzen aufbauen (Morgalla und Wetzel, 2025, Morgalla et al., 2024, Morgalla und Olbrisch, 2024). Auf diese Publikationen wird unter 4.4 näher eingegangen.

1.4 Studienhypothesen

Diese Arbeit behandelt folgende Hypothesen:

1. Mit einer niedrigfrequenten Stimulation (2-8 Hz) ist es möglich, durch epidurale Rückenmarkselektrostimulation (durch Nutzen einer perkutanen Plattenelektrode oder perkutanen Stabelektrode) die Muskulatur zu stimulieren.
2. Diese Stimulationsart löst in der Rückenmuskulatur der Patienten einen massageähnlichen Effekt aus, welcher von Patienten als angenehm und schmerzlindernd wahrgenommen wird.
3. Bei Variieren der Stimulationsparameter (Stimulationsfrequenz, verwendete Elektrodenkontakte, Stimulationsstärke) lassen sich die stimulierten Muskelgruppen sowie die Art der hervorgerufenen Muskelbewegungen beeinflussen.
4. Es gibt Unterschiede bezüglich der bevorzugten Stimulationsparameter, wenn man die verschiedenen Elektrodentypen (Platten- und Stabelektrode) sowie die Geschlechter miteinander vergleicht.

5. Für jeden Patienten lässt sich aus den verfügbaren Stimulationsparametern eine optimale Einstellung für die Muskelstimulation finden.
6. Die hervorgerufenen Muskelbewegungen lassen sich sonographisch und elektromyografisch nachweisen.
7. Es treten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen durch die einmalige Anwendung der Muskelstimulation auf.
8. Die regelmäßige Anwendung der Muskelstimulation (30 Minuten morgens und abends) hat einen schmerzlindernden Effekt bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen.
9. Die Kombination aus regelmäßiger Anwendung der Muskelstimulation und BurstDRTM-SCS kann chronische Rückenschmerzen effektiver lindern als BurstDRTM-SCS allein.
10. Die langfristige Anwendung von BurstDRTM-SCS mit Muskelstimulation kann sich positiv auf die Alltagsbeeinträchtigung der Patienten und auf ihre Neigung zur Schmerzkatastrophisierung auswirken.
11. Bei langfristiger Anwendung der Muskelstimulation (über einen Zeitraum bis zu 6 Monaten) treten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf.

Um die genannten Hypothesen zu überprüfen, wurde diese Arbeit in zwei Teile gegliedert: eine Pilotstudie, in der die Hypothesen 1 bis 7 adressiert wurden, und eine klinische Studie, in der die Hypothesen 8 bis 11 im Rahmen einer langfristigen, multizentrischen, prospektiven, randomisierten, einfach verblindeten Crossover-Studie untersucht wurden.

2 Material und Methoden

2.1 Pilotstudie

Die Pilotstudie wurde durchgeführt, um herauszufinden, ob eine Muskelstimulation mit einem bereits implantierten SCS-System (Generator mit perkutaner Plattenelektrode/Lamitrode oder perkutaner Stabelektrode/Oktrode) möglich ist, und ob und unter welchen Bedingungen die generierte Muskelstimulation einen Erfolg im Sinne eines schmerzlindernden bzw. angenehmen Empfindens für die Patienten haben kann. Hierzu wurde eine Muskelstimulation bei Patienten mit bereits implantiertem SCS-System generiert. Während der Stimulation wurden mehrere Stimulationsparameter variiert und verglichen, darunter die verwendete Stimulationsfrequenz, die Stimulationsstärke sowie die zur Stimulation verwendeten Elektrodenkontakte. Es sollte zudem nachgewiesen werden, dass tatsächlich die Muskulatur durch die angewandte Stimulation aktiviert wurde. Um dies nachzuweisen, wurde zusätzlich eine Evaluation der Muskelstimulation auf elektrophysiologischer Basis durchgeführt, indem anhand einer Oberflächen-EMG-Messung bei laufender Muskelstimulation die erzeugten bioelektrischen Potentiale aufgezeichnet wurden. Darüber hinaus fand eine sonographische Evaluation der Muskelbewegungen statt, bei der die Muskelbewegungen sonomorphologisch aufgezeichnet wurden.

2.1.1 Studienziele

Die Ziele der Pilotstudie waren es

1. herauszufinden, ob es möglich ist, durch die Rückenmarks-Elektrostimulation (SCS) die Muskulatur zu stimulieren,
2. herauszufinden, welche Muskelgruppen von der Muskelstimulation erfasst werden,
3. herauszufinden, wie sich die Parameter Stimulationsfrequenz (in Hertz), Stimulationsamplitude (entspricht der Stimulationsstromstärke in mA), und die für die Muskelstimulation als Plus- bzw. Minuspol gewählten Elektrodenkontakte (Kontakte 1 bis 8) auf die ausgelösten

- Muskelbewegungen bezüglich deren Morphologie sowie deren Lokalisation auswirken,
4. zu evaluieren, welche Kombination der genannten Parameter von Patienten bevorzugt wird,
 5. herauszufinden, ob es Unterschiede bezüglich der bevorzugten Stimulationsparameter gibt, wenn man zwei verschiedene Elektrodentypen (perkutane Plattenelektrode (Lamitrode) und Stabelektrode (Oktrode)) sowie die Geschlechter miteinander vergleicht,
 6. herauszufinden, wie sich die hervorgerufenen Muskelbewegungen in einer elektromyographischen Aufzeichnung der Muskelantwortpotentiale elektrophysiologisch darstellen,
 7. herauszufinden, ob eine sonographische Evaluation zusätzliche Informationen bezüglich der Tiefe der stimulierten Muskulatur liefern kann, und
 8. herauszufinden, ob Nebenwirkungen während der Durchführung der Tests auftreten und ob insbesondere schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten.

2.1.2 Einschlusskriterien

Eingeschlossen in die Studie wurden Patienten mit chronischen Rückenschmerzen, die zu deren Behandlung bereits eine perkutane Plattenelektrode mit 8 Kontakten (Lamitrode) oder eine Stabelektrode mit 8 Kontakten (Oktrode) und nach einer erfolgreichen Testphase einen nichtlinearen BurstDRTM-Stimulator implantiert bekommen hatten. Die Patienten mussten mindestens 18 Jahre alt, einwilligungsfähig, und bereit sein, an der Studie teilzunehmen.

2.1.3 Studienablauf

Die Pilotstudie umfasste zwei Untersuchungen, die an separaten Terminen stattfanden. Zunächst erfolgte im Rahmen von Untersuchung 1 eine klinische Evaluation der Muskelstimulation auf visueller und taktiler Basis sowie auf Basis des subjektiven Feedbacks der Patienten. Die zu beobachtenden Muskelbewegungen wurden während der Untersuchung durch eine

Videoaufnahme aufgezeichnet. Bei einem Teil der Probanden erfolgte zusätzlich eine objektive elektrophysiologische Messung der durch die Muskelstimulation erzeugten bioelektrischen Muskelaktionspotentiale mittels Oberflächen-Elektromyographie sowie eine Evaluation der erzeugten Muskelbewegungen mittels Ultraschalluntersuchung. Die EMG- und Ultraschall-Messungen erfolgten im Rahmen von Untersuchung 2.

Der Ablauf beider Untersuchungen wird im Folgenden beschrieben.

2.1.3.1 Untersuchung 1: Taktile, visuelle und Feedback-basierte Beurteilung der Muskelstimulation

Zur taktilen, visuellen und Feedback-basierten Untersuchung der Muskelstimulation gehörten neben der Muskelstimulation mit Videoaufnahme eine kurze Patientenanamnese, welche vor der Muskelstimulation stattfand. Die komplette Untersuchung fand an einem ambulanten Termin in der Ambulanz der Neurochirurgischen Klinik der Universitätsklinik Tübingen statt.

Die Patienten hatten vor der Untersuchung bereits in einer Routineoperation unter Analgosedierung eine Stimulationselektrode (Lamitrode oder Oktrode), auf Höhe von BWK 8-9, sowie einen, über eine Sonde mit der Elektrode verbundenen, subkutanen Generator implantiert bekommen. Über die Funktionsweise der Rückenmarksstimulation wurden die Patienten bereits aufgeklärt.

Die Probanden wurden gebeten, sich mit freiem Oberkörper in Bauchlage auf eine Untersuchungs- oder ein Bett zu legen. Eine Videokamera (Sony AX 100) wurde so am Fußende oder auf der Seite der Liege platziert, dass der komplette Rücken des Patienten in der Aufnahme zu sehen war. Die Videoaufnahme wurde begonnen. Die Aufnahme erfolgte durchgehend von Anfang bis Ende der Untersuchung. Der Rücken wurde in einem Winkel von ca. 45 Grad oberhalb der Senkrechten aufgenommen. Die Muskelstimulation wurde anschließend unter Verwendung von vier verschiedenen motorischen Frequenzen (2 Hz, 4 Hz, 6 Hz und 8 Hz) evoziert. Vier verschiedene Kombinationen der acht Elektrodenkontakte (die Kombination aus Kontakten 1 und 2, Kontakten 3 und 4, Kontakten 5 und 6 und aus Kontakten 7 und 8) wurden

nacheinander für jede Stimulationsfrequenz angewandt. Insgesamt ergab dies 16 Kombinationsmöglichkeiten aus Frequenz und Elektrodenkontakten, zum Beispiel die Stimulation mit 2 Hz über Kontakte 1 und 2, die Stimulation mit 2 Hz über Kontakte 3 und 4 bis hin zur Stimulation mit 8 Hz über Kontakte 7 und 8.

Abb. 1 zeigt die Skizze einer Stimulationselektrode (Lamitrode).

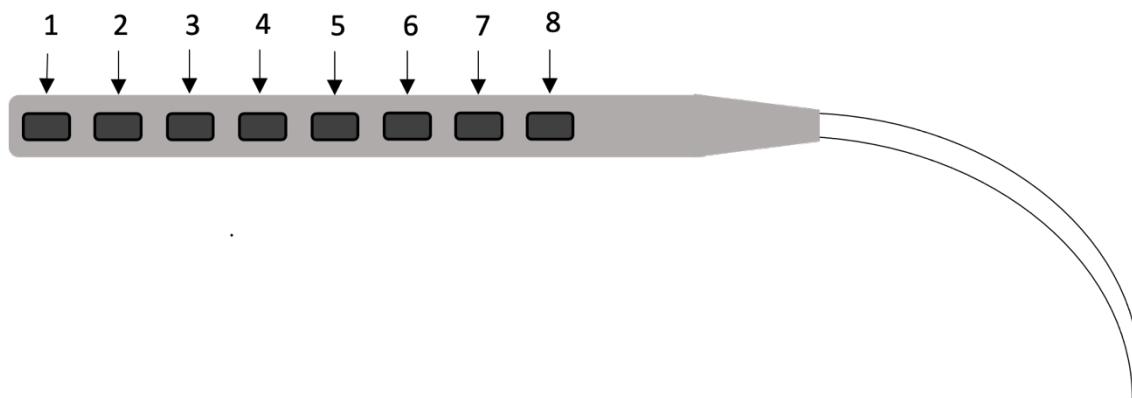


Abb. 1, Skizze einer SCS-Stimulationselektrode (Lamitrode) mit Beschriftung der Elektrodenkontakte (1 bis 8)

Die Stimulationsstromstärke (Stimulationsamplitude) wurde, nach Einstellen der gewünschten Stimulationsfrequenz und den gewünschten Elektrodenkontakten durch einen Techniker oder eine Technikerin, langsam erhöht, bis die Muskelstimulation für den Patienten wahrnehmbar war. Die Stimulationsstromstärke wurde anschließend weiter erhöht, bis die Muskelbewegungen auf dem Patientenrücken deutlich zu sehen waren, oder bis die Patienten angaben, die Stimulationsstärke als unangenehm zu empfinden. Während der laufenden Stimulation wurden die folgend beschriebenen Untersuchungsmethoden angewandt.

2.1.3.1.1 Visuelle Evaluation

Die visuelle Evaluation erfolgte durch das Beobachten des Patientenrückens während der Stimulation sowie durch die Videoaufnahme der durch die Stimulation ausgelösten Muskelbewegungen. Die von den Muskelbewegungen erfassten Körperareale der Patienten bei der jeweils verwendeten Kombination aus Frequenz und Elektrodenkontakten wurden schriftlich protokolliert. Unterschieden wurden die Stimulation der Rückenmuskulatur im oberen

thorakalen Bereich des Rückens (ungefähr auf Höhe von BWK 1 bis BWK 6), im unteren thorakalen Bereich des Rückens (ungefähr auf Höhe von BWK 7 bis BWK 12), im lumbalen Bereich des Rückens, die Stimulation der Gesäßmuskulatur sowie die Stimulation der Beinmuskulatur jeweils auf der rechten und linken Körperseite der Patienten (**Abb. 2**).

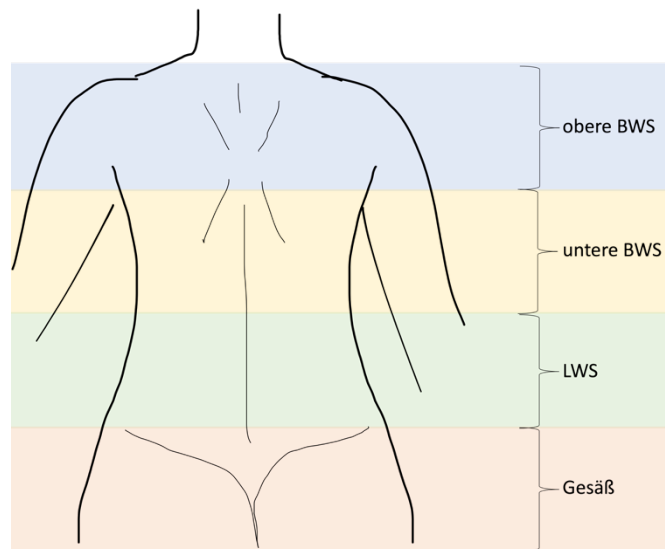


Abb. 2, Skizze eines Patientenrückens mit Markierung der möglichen Stimulationsareale (der von den Muskelbewegungen erfassten Körperareale während der SCS-Muskelstimulation). Während der visuellen Evaluation der SCS-Muskelstimulation wurde zwischen einer Muskelstimulation im oberen thorakalen Bereich des Rückens (ungefähr auf Höhe von BWK 1 bis BWK 6), im unteren thorakalen Bereich des Rückens (ungefähr auf Höhe von BWK 7 bis BWK 12), im lumbalen Bereich des Rückens, einer Stimulation der Gesäßmuskulatur sowie einer Stimulation der Beinmuskulatur unterschieden. Die Beine sind in der Skizze nicht abgebildet.

2.1.3.1.2 Haptische Evaluation

Das Bestimmen der von der Stimulation erfassten Körperareale erfolgte zusätzlich haptisch durch das Handauflegen eines objektiven Beobachters auf den Rücken der Patienten während laufender Muskelstimulation. Der Beobachter differenzierte zwischen keiner spürbaren Bewegung, einer leicht spürbaren Bewegung, einer Bewegung mittlerer Stärke und einer deutlich bzw. stark spürbaren Bewegung. Haptisch untersucht wurden die bereits unter 2.1.2.1.1 genannten Areale auf dem Rücken der Patienten, mit Ausnahme der Gesäßmuskulatur und den Beinen der Patienten.

2.1.3.1.3 Befragung der Patienten

Während der Muskelstimulation wurden die Patienten zur für sie subjektiv spürbaren Lokalisation der evozierten Muskelbewegungen befragt. Sie gaben an, ab welchem Zeitpunkt die Stimulation für sie wahrnehmbar war, wann die Stimulation für sie angenehm war und ab wann sie sich für sie unangenehm stark anfühlte. Die korrespondierende Stimulationsstromstärke in mA wurde schriftlich protokolliert. Die Patienten bewerteten das Stimulationsempfinden für die jeweilige Kombination aus Frequenz und Elektrodenkontakten als entweder angenehm, unangenehm oder indifferent (weder angenehm noch unangenehm). Zum Schluss der Untersuchung wurde die von den Patienten als am angenehmsten bewertete Stimulationseinstellung (aus den 16 zuvor angewandten Kombinationen aus Frequenz und Elektrodenkontakten) erfragt.

2.1.3.2 Untersuchung 2: Elektromyographische und Sonographische Evaluation

Die Untersuchung zwei wurde an einem separaten Termin analog zur Untersuchung eins durchgeführt und umfasste eine elektromyographische sowie eine sonographische Evaluation der Muskelstimulation. Die Muskelstimulation wurde unter Verwenden verschiedener motorischer Frequenzen (2 Hz, 4 Hz, 6 Hz und 8 Hz) über verschiedene Kontaktkombinationen evoziert, wobei sich die Probanden in Bauchlage auf einem Bett oder einer Untersuchungsliege befanden. Anstelle der visuellen und haptischen Evaluation erfolgte nun eine Aufzeichnung der durch die Stimulation in der Muskulatur ausgelösten Muskelantwortpotentiale mittels Oberflächen-Elektromyographie sowie eine Aufzeichnung der erzeugten Muskelbewegungen mittels B-Mode und M-Mode-Sonographie.

2.1.3.2.1 Elektromyographische Evaluation

Die Oberflächen-EMG-Elektroden wurden an vier verschiedenen Positionen des Rückens angebracht. Es wurden jeweils zwei thorakale und zwei lumbale Muskelgruppen untersucht. Acht EMG-Elektroden (vier bipolare Elektrodenpaare) wurden hierfür längs im paravertebralen Bereich auf der rechten Seite der unteren Brust- und oberen Lendenwirbelsäule platziert (**Abb.**

3). Die Aufzeichnung der elektrophysiologischen Muskelantwortpotentiale fand für mehrere Frequenz- und Kontaktkombinationen während der laufenden Muskelstimulation statt. Für die EMG-Messung wurde das Natus Dantec® Keypoint® EMG-System (Middleton, WI 53562, USA) verwendet.

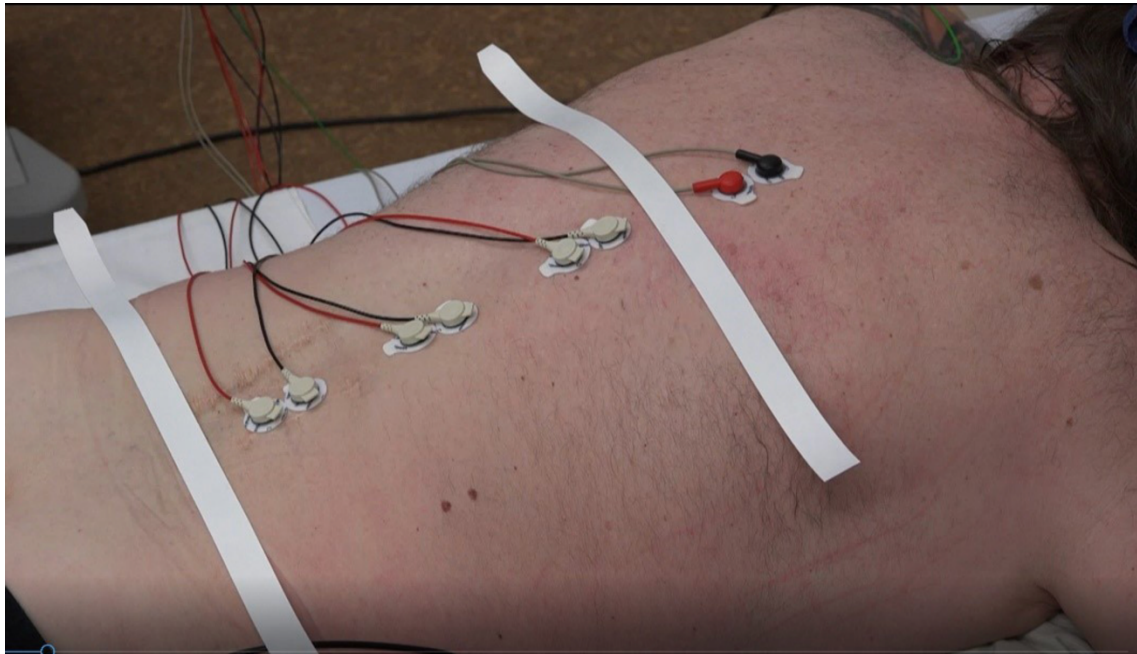


Abb. 3, Bild der EMG-Evaluation eines Patienten/einer Patientin (Morgalla et al., 2024). Es wurden Oberflächen-EMG-Elektroden paravertebral auf vier verschiedenen Höhen der Rückenmuskulatur platziert, um Muskelantwortpotentiale während der laufenden SCS-Muskelstimulation aufzuzeichnen. Zusätzlich wurden weiße Papierstreifen auf den Rücken des Patienten/der Patientin gelegt, um die Muskelbewegungen visuell besser nachvollziehen zu können.

2.1.3.2.2 Sonographische Evaluation

Während der laufenden Muskelstimulation wurden zudem Ultraschallaufnahmen der Rückenmuskulatur durchgeführt. Ziel war es, nachzuweisen, ob auch die tiefe Rückenmuskulatur von der Muskelbewegung erfasst wurde. Der Linearschallkopf wurde auf vier verschiedenen Höhen jeweils in unmittelbarer Nähe zu den Oberflächenelektroden des EMGs positioniert. Es wurden der B-Mode sowie der M-Mode verwendet, um die Muskelbewegungen darzustellen und um die Tiefe auszumessen, bis zu welcher Muskelbewegungen beobachtet werden konnten. Die Bilddaten wurden gespeichert und anschließend evaluiert.

2.1.4 Ermittlung der Fallzahlen und Statistische Auswertung

Die Pilotstudie verfolgte das Ziel, zu untersuchen, ob es möglich ist, mit SCS eine angenehme, schmerzlindernde Muskelstimulation hervorzurufen, sowie die Bedingungen zu identifizieren, unter denen eine solche Muskelstimulation möglich ist. Für diesen Nachweis wurde zunächst eine rein deskriptive Analyse durchgeführt. Um Unterschiede in den Präferenzen der Patienten hinsichtlich der angewandten Elektrodenkontakten und Stimulationsfrequenzen festzustellen, wurde ein Vergleich zwischen den Geschlechtern mittels dem Exakten Test nach Fisher vorgenommen. Ebenso wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen den verwendeten Stimulationselektroden und den Präferenzen der Probanden bezüglich Frequenz und Elektrodenkontakten gab. Auch hierfür wurde der Exakte Test nach Fisher angewandt. Ein Chi-Quadrat-Test wurde durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen dem Geschlecht der Probanden und ihrer allgemeinen Bewertung der Muskelstimulation zu untersuchen. Auf eine Fallzahlschätzung konnte im Rahmen der Pilotstudie nach Rücksprache mit dem Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie des Universitätsklinikums Tübingen verzichtet werden. Zur Analyse der Daten wurde das Programm IBM® SPSS® Statistics Version 26.0 für MacOS verwendet. Grafiken wurden mit GraphPad Prism Version 9.0.0 (86) erstellt.

2.1.5 Ethikvotum

Ein Ethikvotum der Ethik-Kommission am Universitätsklinikum Tübingen und an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen für die Pilotstudie liegt vor (324/2019BO1).

2.2 Klinische Studie

Um den potenziellen klinischen Nutzen der Muskelstimulation im Rahmen der Schmerztherapie chronischer Rückenschmerzen zu evaluieren, wurde parallel zur Pilotstudie eine langfristige, multizentrische, prospektive, randomisierte, einfach verblindete, klinische Crossover-Studie durchgeführt. Es wurden bei der klinischen Studie mehrere Komponenten der Rückenmark-Elektrostimulation in einem kombinierten System zur Behandlung von chronischen Rückenschmerzen angewandt und verglichen. Die Komponenten umfassten die BurstDR™-

Stimulation, die Muskelstimulation ohne BurstDR™-Stimulation und die Muskelstimulation in Kombination mit der BurstDR™-Stimulation. Eine weitere Komponente war die Verwendung einer perkutanen Plattenelektrode (Lamitrode) zur fokussierten Stimulation. Es wurde untersucht, welche der Komponenten bei den einzelnen Patienten wirksam waren und wie sich diese Wirksamkeit über einen langfristigen Zeitraum (6 Monate) verhielt.

2.2.1 Studienziele

Die Ziele der klinischen Studie waren es,

1. zu evaluieren, von welcher Stimulationsform die Patienten in einer sechswöchigen randomisierten Studienphase (Studienphase 1) am meisten profitieren: von der BurstDR™-Stimulation allein (B), der Muskelstimulation allein (M) oder von der Kombination beider Programme (BM),
2. zu evaluieren, ob die Patienten auch langfristig von den jeweiligen Stimulationsformen profitieren, indem zunächst für 6 weitere Wochen mit der jeweils subjektiv besten Stimulationsform, und anschließend für 3 Monate mit der von den Patienten gewünschten Stimulationsform stimuliert wird, und die jeweilige Stimulationsform mit der Schmerzstärke korreliert wird,
3. zu evaluieren, wie sich die tatsächlich benutzten Stimulationsformen bei den einzelnen Patienten im Verlauf (Stimulationshistory) unterscheiden und welche Stimulationsmuster von Patienten bevorzugt werden,
4. diese Ergebnisse der Stimulationshistory zu den Zeitpunkten T0, T3M und T6M mit den Fragebögen Brief Pain Inventory (BPI), Pain Catastrophizing Scale (PCS) und Pain Disability Index (PDI) zusätzlich zu korrelieren, um herauszufinden, wie eine langfristige Therapie mit Muskelstimulation sich auf die Alltagsbeeinträchtigung der Patienten durch die Schmerzen sowie auf die Neigung der Patienten zur Schmerzkatastrophisierung ausübt, und
5. herauszufinden, mit welchen unerwünschten Wirkungen der Muskelstimulation bei einer Anwendung über einen längeren Zeitraum (bis

zu 6 Monaten) zu rechnen ist, indem die aufgetretenen unerwünschten Wirkungen von den Patienten dokumentiert werden.

2.2.2 Einschlusskriterien

In die klinische Studie wurden Patienten aufgenommen, die unter chronischen Schmerzen im unteren Rückenbereich litten, die sich mindestens einem chirurgischen Eingriff am Rücken unterzogen hatten und die Schmerztherapie in Form von Schmerzmanagement, physikalischer Therapie und verschiedenen Schmerzmitteln ohne nennenswerten Erfolg erhalten hatten. Die Patienten mussten einwilligungsfähig sowie bereit sein, an der Studie teilzunehmen. Das Mindestalter zur Teilnahme an der Studie war 18 Jahre. Voraussetzungen zum Einschluss in die Studie waren ein erfolgreicher SCS-Versuch (> 50 % Schmerzlinderung) mittels perkutaner Stab- oder Plattenelektrode (Lamitrode oder Oktrode), gefolgt von einer Implantation eines internen Impulsgenerators (IPG) mit BurstDR™-Stimulation. Die Patienten mussten zudem in der Lage sein, die Fragebögen (BPI, PCS und PDI) auszufüllen und ein Schmerztagebuch zu führen.

2.2.3 Studienablauf

Die klinische Studie umfasste für jede Patientin und jeden Patienten einen Beobachtungszeitraum von 6 Monaten mit drei aufeinanderfolgenden Studienphasen, in welchen die Komponenten BurstDR™-Stimulation, Muskelstimulation und die Kombination beider Stimulationsformen angewandt und untersucht wurden. Den drei Studienphasen ging eine siebentägige Teststimulationsphase voraus, in der geprüft wurde, ob bei den Patienten durch SCS eine Schmerzlinderung erzielt werden konnte, und ob somit die Indikation für die Implantation eines permanenten SCS-Generators gestellt werden konnte. Eine erfolgreiche Testphase war Voraussetzung zum Einschluss in die Studie (siehe oben). Zur Beurteilung der Wirkung der verschiedenen Therapiekomponenten führten die Patienten während der gesamten Studienlaufzeit ein Schmerztagebuch, in welches sie anfangs täglich und ab der dritten Studienphase wöchentlich ihre Schmerzwerte auf einer Skala von 1-10 (Numerische Rating Skala, NRS) eintrugen. Zusätzlich wurden zu drei

verschiedenen Zeitpunkten jeweils folgende drei Fragebögen ausgefüllt: der Brief Pain Inventory Fragebogen (BPI), der Pain Disability Index (PDI) und die Pain Catastrophizing Scale (PCS). Das Ausfüllen der Fragebögen geschah zu den Zeitpunkten T0 (vor Implantation des permanenten Generators), T3M (nach 3 Monaten) und T6M (nach 6 Monaten). Die verschiedenen Studienphasen werden in den folgenden Abschnitten genauer beschrieben. Einen Überblick über das Studienprotokoll liefert **Abb. 4**. Während des gesamten Studienverlaufs dokumentierten die Probanden auf einem separaten Bogen bei ihnen aufgetretene unerwünschte Wirkungen, die sie mit der angewandten Muskelstimulation in Verbindung brachten. Nach Abschluss der sechsmonatigen Studie wurde eine abschließende Bewertung der Muskelstimulation im Hinblick auf ihren Nutzen bei der Schmerztherapie vorgenommen. Falls die Patienten zu Beginn der Studie eine medikamentöse Schmerztherapie erhielten, wurde diese wie gehabt während des gesamten Verlaufs der Studie weitergeführt. Umstellungen in der medikamentösen Schmerztherapie wurden auf den Fragebögen vermerkt.

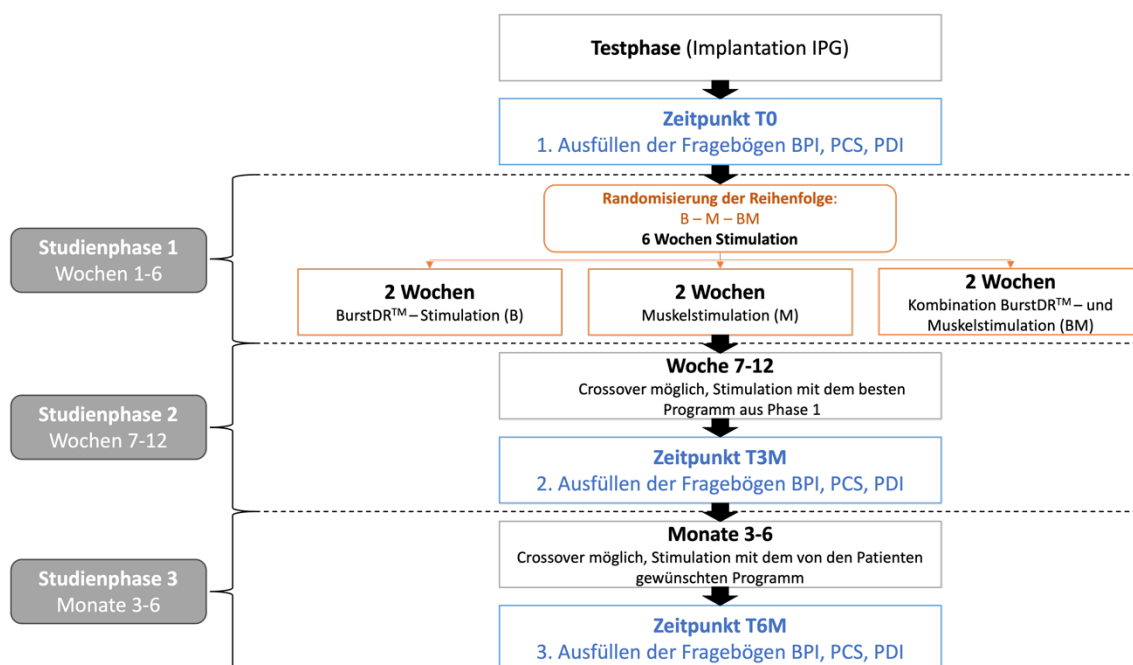


Abb. 4. Das Studienprotokoll der klinischen Studie wird dargestellt. Nach einer erfolgreichen Testphase und der Implantation eines dauerhaften Generators wurden die drei Fragebögen (BPI, PCS, PDI) das erste Mal ausgefüllt (Baselinemessung, Zeitpunkt T0). Anschließend wurde die Stimulation in randomisierter

Reihenfolge für jeweils 2 Wochen mit BurstDR™- (B), Muskelstimulation (M) und der Kombination aus BurstDR™- und Muskelstimulation (BM) durchgeführt (Studienphase 1, insgesamt 6 Wochen). Danach wurde die Stimulation weitere 6 Wochen mit dem jeweils besten der drei Programme fortgesetzt (Studienphase 2). Die Fragebögen wurden nach dieser Phase (Zeitpunkt T3M) erneut ausgefüllt. Es folgte eine weitere Stimulationsperiode von 3 Monaten mit der Möglichkeit eines Programmwechsels (B, M oder BM), falls dies gewünscht war (Studienphase 3). Die Fragebögen wurden am Ende der 3 Monate (nach insgesamt 6 Monaten, Zeitpunkt T6M) das letzte Mal ausgefüllt. Während allen 3 Studienphasen wurde ein Schmerztagebuch mit Dokumentation der aktuellen Schmerzwerte (NRS) geführt. Nach 6 Monaten war die Studie abgeschlossen.

2.2.3.1 Teststimulationsphase

Die Teststimulationsphase diente der Indikationsstellung für die Implantation eines permanenten Generators. Im Rahmen eines ambulanten Termins wurden die Patienten zunächst untersucht und beraten, bevor die Indikation zur SCS-Teststimulation gestellt wurde. War eine neuromodulative Behandlung von den Patienten erwünscht, wurden sie über die Studie informiert und aufgeklärt. In einem minimalinvasiven neurochirurgischen Eingriff wurde eine Teststimulationssonde (Lamitrode oder Oktrode) auf Höhe von BWK 8 bis 9 in den Epiduralraum der Patienten implantiert. Es handelte sich bei der Operation um einen Routineeingriff unter Analgosedierung. Es wurde eine perkutane Operationstechnik verwendet (Blackburn et al., 2021). Im Anschluss an die Implantation der Teststimulationssonde erfolgte die siebentägige Teststimulationsphase. Während der Teststimulation wurde die BurstDR™-Stimulation in drei unterschiedlichen on/off Sequenzen appliziert (Microdosing, siehe **Tab. 1**). Gaben die Patienten nach Beendigung der Testphase eine mehr als 50-prozentige Schmerzlinderung an, konnte die Indikation für die Implantation eines permanenten Generators gestellt werden. Die Patienten konnten selbst entscheiden, welche der Microdosing-Sequenzen für sie die beste Schmerzlinderung erbracht hatte. Die BurstDR™-Stimulation wurde, bei Teilnahme an der Studie, während des gesamten Studienverlaufs mit dieser Microdosing-Sequenz verwendet. Zum Besprechen des Teststimulationsergebnisses wurden die Patienten von ihrem behandelnden Arzt oder ihrer behandelnden Ärztin erneut ambulant einbestellt. War die Indikation für den permanenten Generator gegeben und dessen Implantation von den

Patienten erwünscht, konnte die hierfür notwendige zweite Routineoperation geplant werden. Diese fand in der Regel zwei Wochen nach Beendigung der Testphase statt. Die finale Einwilligung zur Teilnahme an der klinischen Studie mit der schriftlichen Unterzeichnung der Einwilligungserklärung erfolgte nach Abschluss der Teststimulation.

Tab. 1, Microdosing Sequenzen in der BurstDR™-Stimulation-Testphase

Tag der Testphase	Stimulationssequenz
1-2	Stimulation 30 Sekunden on – 360 Sekunden off
3-4	Stimulation 30 Sekunden on – 180 Sekunden off
5-6	Stimulation 30 Sekunden on – 90 Sekunden off

In den zwei Wochen zwischen Beendigung der Testphase und Implantation des permanenten Generators wurde die SCS-Stimulation pausiert, sodass die Patienten erneut Schmerzen wie vor Beginn der Testphase erfuhren. Am Ende dieser zwei Wochen, vor der Generatorimplantation, füllten die Patienten, die an der Studie teilnahmen, die Fragebögen für den Zeitpunkt T0 aus (siehe 2.2.4). Für jeden Patienten wurde ein Baseline-Schmerzwert (Numerische Rating Skala) vor Therapiebeginn erhoben.

2.2.3.2 Studienphase 1: Wochen 1 bis 6

Studienphase 1 diente dem direkten Vergleich zwischen den drei Therapiekomponenten BurstDR™-Stimulation allein (B), Muskelstimulation allein (M) und BurstDR™-Stimulation und Muskelstimulation in Kombination (BM). Sie begann mit der permanenten Implantation des Generators. Die Patienten wurden entweder am Operationstag oder am Folgetag nach Hause entlassen. Ab diesem Tag durchlief jeder Patient alle drei Therapiekomponenten (B, M, BM) in randomisierter Reihenfolge, jeweils über einen Zeitraum von zwei Wochen pro Therapieform.

Die BurstDR™-Stimulation wurde kontinuierlich angewandt, während die Muskelstimulation einmal vormittags und einmal abends für 30 Minuten

durchgeführt wurde. Für die Muskelstimulation wurde auf dem Bedienungsgerät der Patienten ein zusätzliches Programm angelegt, welches die Patienten eigenständig ein- und ausschalten konnten. Die Muskelstimulation wurde nur im Liegen angewandt. Bei allen Patienten wurde die Muskulatur über die Elektrodenkontakte 3 und 4 mit einer Frequenz von 4 Hz stimuliert. Bei der kombinierten Stimulationsmethode (BM) wurde die BurstDR™-Stimulation jeweils einmal vormittags und einmal abends für die Dauer der Muskelstimulation pausiert.

Die Patienten trugen während der gesamten ersten Studienphase einmal täglich um die Mittagszeit den aktuell von ihnen empfundenen Schmerzwert (NRS von 0 bis 10) in ein Schmerztagebuch ein. Nach sechs Wochen war die erste Studienphase abgeschlossen.

2.2.3.3 Studienphase 2: Wochen 7 bis 12

Studienphase 2 diente der Überprüfung der langfristigen Wirksamkeit der für die Patienten jeweils bestwirksamen Therapiekomponente. Ab Woche sieben stimulierten die Patienten mit der Stimulationsform (B, M oder BM) weiter, von der sie in Studienphase 1 am meisten profitiert hatten. Die Schmerzwerte wurden weiterhin, wie in 2.2.3.2 beschrieben, täglich im Schmerztagebuch der Patienten notiert. Am Ende von Woche 12 der Studie bzw. nach drei Monaten wurden die Fragebögen für den Zeitpunkt T3M ausgefüllt. Nach Woche 12 und Ausfüllen der T3M Fragebögen war die zweite Studienphase abgeschlossen.

2.2.3.4 Studienphase 3: Wochen 13 bis 26 bzw. Monate 3 bis 6

Ab Woche 13 begann die dritte Studienphase. Auch hier wurde die langfristige Wirksamkeit der jeweiligen Therapiekomponenten geprüft. Die Patienten durften nun frei wählen, mit welchem Stimulationsprogramm (B, M oder BM) sie stimulieren wollten. Fand ein Wechsel des Stimulationsprogramms statt, wurde dies im Schmerztagebuch markiert, um die genaue Stimulationshistory nach Abschluss der Studie nachvollziehen zu können. Die Schmerzwerte wurden nun wöchentlich im Schmerztagebuch notiert. Sechs Monate nach Studienbeginn wurden die Fragebögen für den Zeitpunkt T6M ausgefüllt. Der Dokumentationsbogen für potenziell aufgetretene unerwünschte Wirkungen der

Muskelstimulation wurde abgegeben und eine abschließende Einschätzung der Muskelstimulation und deren subjektiven Nutzen bei der Schmerztherapie der chronischen Rückenschmerzen der Patienten wurde ausgefüllt. Damit war die Studie beendet.

2.2.4 Die Fragebögen

Drei verschiedene Fragebögen wurden im Verlauf der klinischen Studie von den Patienten zu drei verschiedenen Zeitpunkten ausgefüllt: T0 (vor Beginn von Studienphase 1), T3M (nach 3 Monaten und damit nach Abschluss von Studienphase 2) und T6M (nach 6 Monaten und damit nach Abschluss von Studienphase 3). Bei den Fragebögen handelte es sich um die jeweils deutschen Versionen des Brief Pain Inventory Fragebogen (BPI), der Pain Catastrophizing Scale (PCS) und des Pain Disability Index (PDI). Die folgenden Abschnitte bieten einen Überblick über die genannten Fragebögen.

2.2.4.1 Brief Pain Inventory (BPI)

Eine große Barriere in der Beurteilung und Behandlung von Schmerzen sind inadäquate Messmethoden und Beurteilungskriterien für Schmerzen. Deswegen wurde 1991 von der Pain Research Group des WHO Collaborating Centre for Symptom Evaluation in Cancer Care der Brief Pain Inventory (BPI) als Beurteilungsmethode für Tumorschmerzen entwickelt. Der aus 15 Items bestehende Fragebogen misst sowohl die Schmerzintensität als auch die Schmerzinterferenz, also die Beeinträchtigung der Patienten durch ihre Schmerzen im Alltag. Die Patienten werden im Fragebogen zudem zu Schmerzqualität, Schmerzlokalisierung und Schmerzlinderung befragt (Cleeland und Ryan, 1994). Basierend auf seinen psychometrischen Eigenschaften (hohe Validität und Reliabilität) gehört der Brief Pain Inventory zu den besten Tools für die Evaluation von Low Back Pain und ist dafür formal validiert (Garg et al., 2020).

2.2.4.2 Pain Catastrophizing Scale (PCS)

Die Pain Catastrophizing Scale ist ein weit verbreitetes Tool zur Beurteilung von Schmerzkatastrophisierung (Quartana et al., 2009). Darunter versteht man im weiten Sinne eine übertrieben negative emotionale oder kognitive Reaktion gegenüber erlebtem oder antizipiertem Schmerz (Petrini und Arendt-Nielsen,

2020, Sullivan et al., 1995, Sullivan et al., 2001). Die Schmerzkatastrophisierung ist ein bekannter Risikofaktor für eine gesteigerte Schmerzwahrnehmung (Pulvers und Hood, 2013). Eine vermehrte Schmerzkatastrophisierung wurde mit vermehrten tatsächlichen Schmerzen in Verbindung gebracht, während eine Reduktion der Schmerzkatastrophisierung bei Patienten mit Low Back Pain eine Reduktion der Alltagsbeeinträchtigung, der Hauptbeschwerden und der Schmerzintensität herbeiführte (Campbell et al., 2010, Smeets et al., 2006). Der Pain Catastrophizing Scale Fragebogen besteht aus insgesamt 13 Items mit Aussagen, die jeweils einer der drei Subskalen Hilflosigkeit, Verstärkung und Grübeln zugeordnet werden können. Die Items werden entsprechend dem Grad des Zutreffens der Aussagen auf einer Skala von 0 bis 4 Punkten bewertet. Die deutsche Version der Pain Catastrophizing Scale ist in ihren psychometrischen Eigenschaften vergleichbar mit der für Low Back Pain etablierten englischsprachigen Version (Meyer et al., 2008).

2.2.4.3 Pain Disability Index (PDI)

Der Pain Disability Index ist ein Fragebogen, der das Ausmaß, zu welchem chronische Schmerzen den Alltag beeinträchtigen, misst. Der Fragebogen umfasst insgesamt sieben Kategorien an Alltagsaktivitäten, deren Beeinträchtigung durch Schmerzen auf einer Skala von 0-10 bewertet werden (Tait et al., 1990). Seine psychometrischen Eigenschaften sowie der direkte Vergleich zu anderen Prädiktoren der Alltagsbeeinträchtigung in chronischen Rückenschmerzpatienten machen den Pain Disability Index zu einem gut geeigneten Tool für die Bewertung der Alltagsbeeinträchtigung (Grönblad et al., 1993, Tait et al., 1990).

2.2.5 Das Schmerztagebuch

Das Schmerztagebuch bestand aus einem Kalender, in den die Patienten in Studienphasen 1 und 2 täglich, und in Studienphase 3 wöchentlich ihre aktuelle Schmerzintensität auf einer Skala von 1-10 (NRS) eintrugen. Die Schmerzwerte wurden jeden Tag zu derselben Zeit, etwa um die Mittagszeit, eingetragen. Zusätzlich zur Schmerzintensität wurden ab Studienphase 3 auch die Wechsel der verwendeten Stimulationsprogramme (B, M oder BM) im Schmerztagebuch

notiert, falls ein Wechsel von den Patienten erwünscht war und durchgeführt wurde.

2.2.6 Ermittlung der Fallzahlen

Die Fallzahlermittlung der klinischen Studie erfolgte in Kooperation mit dem Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie des Universitätsklinikums Tübingen. Zur Berechnung wurde die PASS Sample Size Software verwendet. Die Planung basierte auf einem 6x3 Williams Crossover Studiendesign, das der randomisierten Phase 1 der klinischen Studie entspricht. Die erwartete Effektgröße und Standardabweichung wurden anhand ähnlicher Studien abgeschätzt.

Für die alleinige BurstDR™-Stimulation wurde eine Schmerzreduktion von etwa 50 % erwartet, basierend auf in der Literatur berichteten Ergebnissen: de Ridder et al. (2013) beschrieben eine Schmerzreduktion von 51,3 %, de Vos et al. (2014) von 52 % und de Ridder und Vanneste (2016) von 46 %. Für die Rückenmark-Muskelstimulation, einem neuartigen Ansatz ohne klinische Vorstudien, wurden Werte aus ähnlichen Therapieansätzen herangezogen: Moore und Shurman (1997) berichteten über eine Schmerzreduktion von 11 % in der Placebo-Gruppe, 12 % bei TENS und 19 % bei NMES. Werners et al. (1999) zeigten bei Lumbaltraktion und Massagetherapie eine Schmerzreduktion von 14,6 Punkten auf der visuellen Analogskala. Basierend darauf wurde eine Schmerzreduktion von 15-20 % durch die Muskelstimulation erwartet. Für die kombinierte Therapie aus BurstDR™- und Muskelstimulation wurde eine Schmerzreduktion von 60 % prognostiziert, analog zu der in der Studie von Moore und Shurman beobachteten gesteigerten Wirksamkeit bei kombinierten Therapien (TENS + NMES: 25 %).

Die Studien von de Ridder et al., de Ridder und Vanneste und Werners et al. gaben keine Standardabweichungen an. Aus Abbildungen in den Studien von de Vos et al. und Moore und Shurman wurden Standardfehler von ca. 6 % für die BurstDR™-Stimulation bzw. 5 % für TENS, NMES und deren Kombination geschätzt.

Mit einer Gruppengröße von 5 pro Therapiesequenz (insgesamt 30 Patienten) wurde eine Power von 80,028 % berechnet, um bei Verwenden eines

doppelseitigen t-Tests eine minimale Differenz in der Schmerzreduktion von 8 % bei einer Standardabweichung der gepaarten Unterschiede von 15 % nachzuweisen, mit einem Signifikanzniveau α von 0,150, Bonferroni-korrigiert auf ein individuelles α von 0,050 (Ye und Yi, 2017). Bei einer erwarteten Drop-Out-Rate von 20 % wurde die Gruppengröße auf 7 pro Sequenz erhöht, was zu einer finalen Fallzahl von n=42 führte.

2.2.7 Statistische Auswertung

Die Statistische Auswertung der klinischen Studie erfolgte ebenfalls nach Beratung durch das Institut für Klinische Epidemiologie und Angewandte Biometrie des Universitätsklinikums Tübingen. Zur statistischen Auswertung wurde das Programm IBM® SPSS® Statistics Version 26.0 für MacOS verwendet. Grafiken wurden mit GraphPad Prism Version 9.0.0 (86) erstellt. Die klinische Studie wurde unter Verwendung deskriptiver Statistiken und linearer Mixed-Model-Analysen ausgewertet. Letztere kamen anstelle der in der Fallzahlplanung vorgesehenen t-Tests zum Einsatz, da sie eine präzisere Berücksichtigung von Interaktionseffekten zwischen den verschiedenen Parametern und die effektivere Einbeziehung von Effekten durch wiederholte Messungen im Rahmen der randomisierten Crossover-Studie ermöglichten. Zudem ermöglichten sie einen robusteren Umgang mit fehlenden Daten bei der Auswertung der Fragebögen. Details zu den in den linearen gemischten Modellen verwendeten Parametern werden im entsprechenden Abschnitt der Ergebnisse dargestellt.

2.2.8 Ethikvotum

Ein Ethikvotum der Ethik-Kommission am Universitätsklinikum Tübingen und an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen für die klinische Studie liegt vor (324/2019BO2).

3 Ergebnisse

3.1 Pilotstudie

Die Pilotstudie wurde durchgeführt vom 22.07.2019 bis zum 15.06.2020, mit einem zusätzlichen Untersuchungstag am 16.06.2021 für die elektrophysiologische sowie sonographische Evaluation der Muskelstimulation an einem kleineren Patientenkollektiv.

Die Ergebnisse der Pilotstudie wurden auszugsweise bereits im Journal „Pain Practice“ (Morgalla et al., 2024) sowie im Rahmen eines E-Poster-Abstracts im Journal „Neuromodulation“ (Morgalla et al., 2023b) veröffentlicht (vgl. Kapitel 8.1).

3.1.1 Studienpopulation

Probanden der Pilotstudie waren Schmerzpatienten mit chronischen Rückenschmerzen, die in der Abteilung für Neurochirurgische Schmerztherapie der Neurochirurgischen Universitätsklinik Tübingen behandelt wurden. Die Patienten waren entweder mit einer Lamitrode oder mit einer Oktrode, und, nach erfolgreicher Testphase, mit einem BurstDRTM-Stimulator versorgt. Es nahmen insgesamt n=17 Patienten im Alter von 33 bis 84 Jahren an der Pilotstudie teil. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug 64,29 (SD 14,37) Jahre. Eine Patientin wurde zweimal untersucht. Auf die zweite Messung der doppelt untersuchten Patientin wird unter 3.1.9 genauer eingegangen. Nur die erste Messung der Patientin wurde bei den deskriptiven Statistiken berücksichtigt. Elf der Patienten waren mit einer Lamitrode und sechs mit einer Oktrode versorgt. Die genaue Verteilung der Art der Stimulationselektrode sowie die Geschlechterverteilung wird in **Tab. 2** dargestellt. In **Tab. 3** sind die demographischen Daten der Patienten zusammengefasst. Alle an der Pilotstudie teilnehmenden Patienten wurden visuell und haptisch untersucht. Bei drei Patienten (zwei Männer und eine Frau) erfolgte zusätzlich eine Ultraschalluntersuchung sowie eine elektrophysiologische Evaluation der Muskelstimulation im Sinne einer EMG-Messung.

Tab. 2, Geschlechter- („m“ für männlich, „f“ für weiblich) und Elektrodenverteilung der Pilotstudienpatienten

		Geschlecht der Probanden		
		m	f	Gesamt
Art der Stimulationselektrode	Lamitrode	7	4	11
	Oktrode	3	3	6
	Gesamt	10	7	17

Tab. 3, Studienpopulation der Pilotstudie mit Angaben zu Alter, Geschlecht („m“ für männlich, „f“ für weiblich), Art der Stimulationselektrode, Elektrodenlokalisierung, Monaten bisheriger Rückenmarksstimulation und Voroperationen am Rücken

Nr.	Alter	Geschlecht	Elektrode	Elektroden- Lokalisation	Monate mit SCS	Rücken- operationen
1*	74	m	Lamitrode	BWK 8	1-2	ja
2	58	f	Lamitrode	BWK 11-12	5	ja
3	63	m	Lamitrode	BWK 8-9	3	ja
4	53	f	Lamitrode	BWK 7-8	6	ja
5*	63	m	Lamitrode	BWK 8-9	3-4	ja
6*	75	f	Lamitrode	BWK 8-9	3-4	ja
7	47	f	Oktrode	BWK 9-10	5	ja
8	58	m	Lamitrode	BWK 7-8	7	ja
9	77	m	Lamitrode	BWK 8-9	12	ja
10	78	f	Oktrode	BWK 7-8	2-3	ja
11	77	m	Oktrode	BWK 7-8	2	ja
12	44	f	Lamitrode	BWK 8-9	3	ja
13	77	m	Oktrode	BWK 7-8	2	ja
14	84	f	Oktrode	BWK 7-8	7-8	ja
15	74	m	Lamitrode	BWK 9-10	2	ja
16	33	m	Oktrode	BWK 9-10	7	ja
17	58	m	Lamitrode	BWK 8-9	3	ja

* Bei diesen Patienten wurde zusätzlich eine EMG- und Ultraschalluntersuchung durchgeführt.

3.1.2 Rekrutierung

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte im Rahmen ambulanter Verlaufskontrollen der neuromodulativen Schmerztherapie sowie über telefonische Kontaktaufnahme. Die Patienten wurden von ihrem behandelnden Arzt oder ihrer behandelnden Ärztin über die geplante Pilotstudie informiert und aufgeklärt. Bei Einverständnis der Patienten wurde die Untersuchung der Muskelstimulation mit einem Routinegespräch im Rahmen der Verlaufskontrolle der neuromodulativen Schmerztherapie kombiniert.

3.1.3 Die Muskelstimulation

Bei allen Patienten wurde konsekutiv mit vier verschiedenen Frequenzen (2 Hz, 4 Hz, 6 Hz, 8 Hz) und vier verschiedenen Elektrodenkontaktkombinationen (Kontakte 1 und 2, Kontakte 3 und 4, Kontakte 5 und 6 und Kontakte 7 und 8) stimuliert, um eine Muskelbewegung hervorzurufen. Bei allen Patienten war es möglich durch das Stimulieren mit den vier Frequenzen und verschiedenen Kontaktkombinationen eine für die Beobachter sichtbare und für den Probanden spürbare Muskelstimulation zu erreichen. Obwohl es bei allen Patienten möglich war, eine Muskelstimulation zu erzielen, zeigten sich Unterschiede darin, wie die Stimulation von den Patienten wahrgenommen wurde. Die allgemeine Bewertung der Muskelstimulation, insbesondere, ob diese sich für die Patienten unter den verwendeten Frequenzen und/oder Elektrodenkontakten angenehm oder unangenehm anfühlte, fiel unterschiedlich aus. So präferierten beispielsweise manche Patienten eine Stimulation mit niedrigen Frequenzen, welche mit langsameren Muskelbewegungen einherging, während andere Patienten die Stimulation mit höheren Frequenzen bevorzugten, welche schnellere Muskelbewegungen auslöste. Auch bei der verwendeten Stimulationsstärke und den verwendeten Elektrodenkontakten konnten unterschiedliche Präferenzen festgestellt werden. Auf diese Präferenzen und Unterschiede wird in den folgenden Kapiteln näher eingegangen. Abgesehen von einem unangenehmen Empfinden während der Muskelstimulation bei einzelnen Patienten traten keine

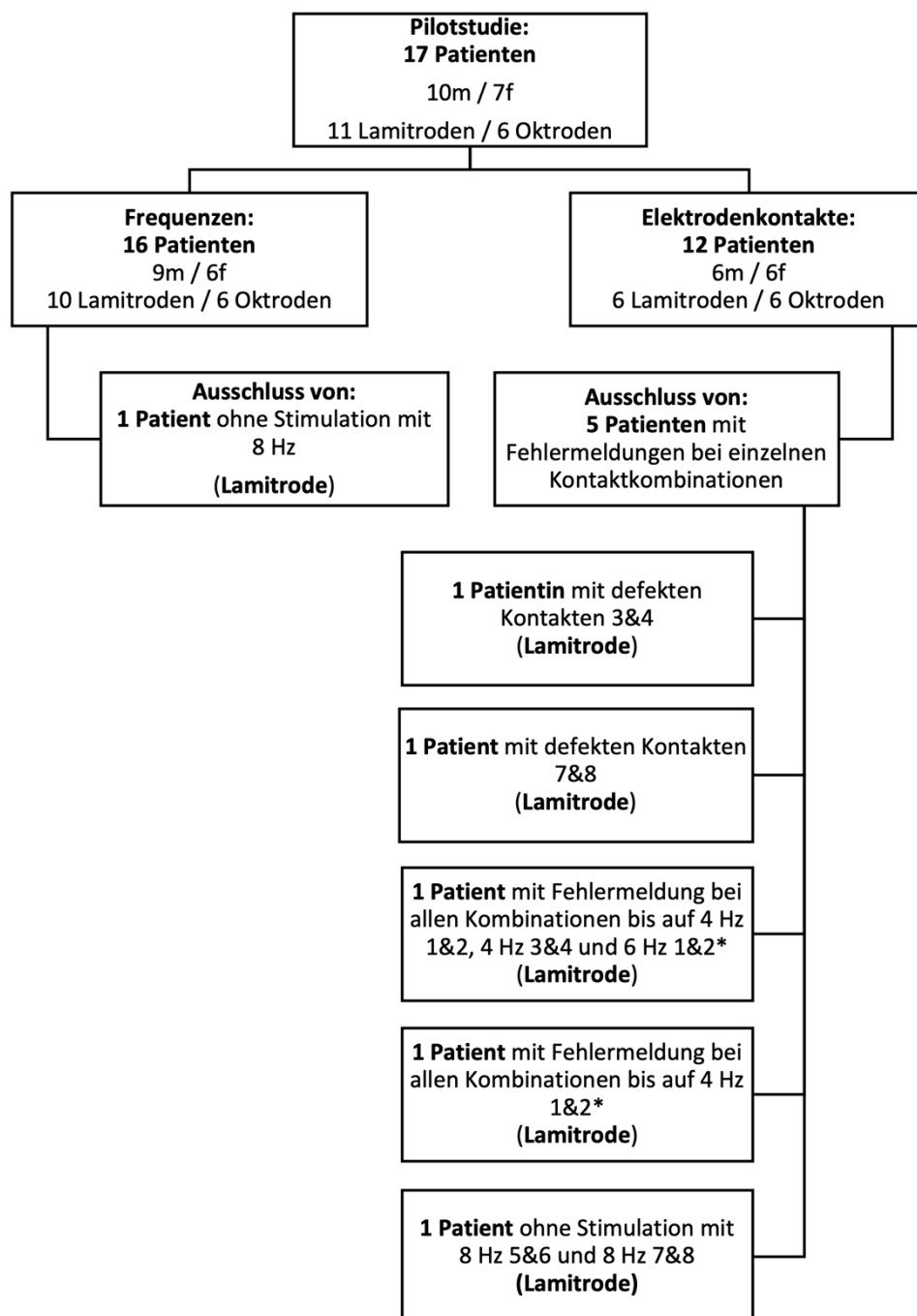
unerwünschten Wirkungen auf. Insbesondere traten keine schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen bei Anwendung der Muskelstimulation auf.

3.1.4 Abweichungen vom Stimulationsprotokoll und Ausschluss einzelner Probanden aus der Analyse

In diesem Abschnitt wird auf die Abweichungen vom Stimulationsprotokoll bei einzelnen Probanden, und davon ausgehend auf deren Ausschluss aus einzelnen Analysen, eingegangen. Abweichend von der bereits publizierten Auswertung (Morgalla et al., 2023b, Morgalla et al., 2024), in der alle Patienten in die Analyse der subjektiven Präferenzen und Stimulationslokalisationen einbezogen wurden, erfolgte in der vorliegenden Dissertationsarbeit ein frequenz- und kontaktbezogener Ausschluss einzelner Probanden aus spezifischen Analysen, sofern das jeweilige Stimulationsprotokoll nicht vollständig durchgeführt werden konnte.

Bei einem der 17 Patienten war eine Stimulation in Bauchlage aufgrund von Schmerzen bei der Lagerung nicht möglich, sodass die Untersuchung in Rücklage stattfand. Dieser Proband wurde auch in dieser Dissertationsschrift weiterhin bei allen Analysen berücksichtigt. Bei einem Patienten wurde keine Stimulation mit 8 Hz durchgeführt. Dieser wurde für die entsprechende Frequenz aus der Analyse ausgeschlossen. Bei fünf Patienten kam es bei Stimulation mit einzelnen Kontaktkombinationen zu Fehlermeldungen aufgrund von defekten Elektrodenkontakten. Diese Patienten wurden für die jeweils nicht funktionierende Kontaktkombination aus der Analyse ausgeschlossen (**Abb. 5**). Durch Verwenden des Generators anstelle des höher liegenden Elektrodenkontakts der Kontaktkombination als Pluspol und des tiefer liegenden Elektrodenkontakts als Minuspol für die Stimulation konnte bei zwei dieser fünf Patienten dennoch eine Muskelstimulation erzielt werden. Bei einem der fünf Patienten waren Elektrodenkontakte 7 und 8 defekt und konnten bei allen vier Frequenzen nicht verwendet werden. Bei einer Patientin waren Kontakte 3 und 4 defekt. Beim letzten der fünf Patienten wurde die Messung mit 8 Hz und Kontakten 5 und 6 sowie 8 Hz und Kontakten 7 und 8 nicht durchgeführt. Eine

Übersicht über die in dieser Dissertationsschrift ausgeschlossenen Patienten bei Frequenz- und Kontaktanalysen gibt **Abb. 5**.



*Es konnte bei Fehlermeldung der gewünschten Einstellung durch Verwenden des Generators als Pluspol und des jeweils tieferen der beiden Elektrodenkontakten als Minuspol dennoch eine Muskelstimulation erzielt werden.

Abb. 5, Probanden der Pilotstudie mit Gründen für den Ausschluss aus Analysen im Bezug zu den verwendeten Stimulationsfrequenzen und Elektrodenkontaktkombinationen

3.1.5 Subjektiv bevorzugte Stimulationsfrequenzen und Elektrodenkontakte

3.1.5.1 Subjektiv bevorzugte Frequenzen

Es wurde untersucht, welche der vier angewandten Frequenzen (2 Hz, 4 Hz, 6 Hz oder 8 Hz) von den Patienten am ehesten bevorzugt wurden (**Abb. 6, Abb. 7, Tab. 4**). Die Patienten (n=16) gaben ihre jeweils präferierte Frequenz nach der Untersuchung an. Ausgeschlossen aus der Analyse wurde ein Patient, bei dem die Stimulation mit 8 Hz nicht durchgeführt wurde. Die Analyse umfasst so 16 Patienten, darunter zehn Patienten mit Lamitrode und sechs Patienten mit Oktrode, neun Männer und sieben Frauen. Insgesamt am beliebtesten war die Stimulation mit 6 Hz (44 %). Darauf folgte die Stimulation mit 8 Hz (31 %). Die Stimulation mit 4 Hz (12.5 %) oder mit 2 Hz (12.5 %) war weniger beliebt.

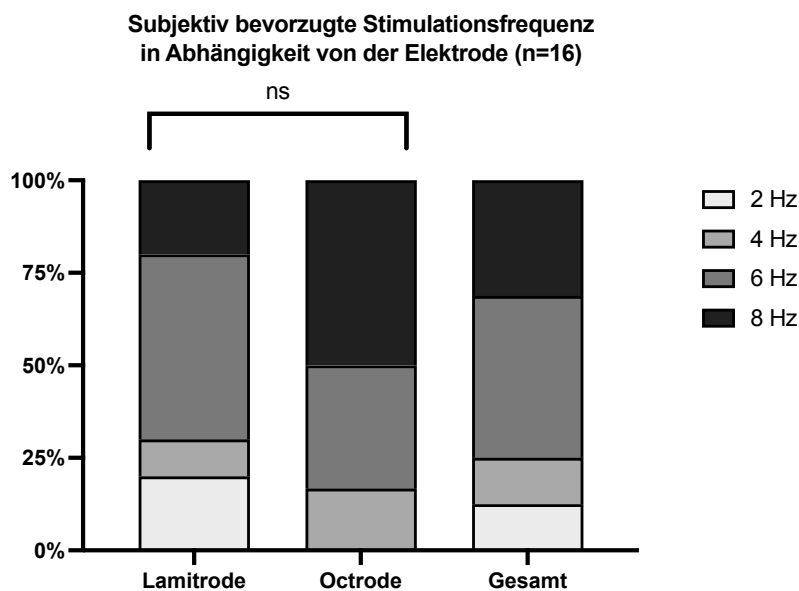


Abb. 6, Subjektiv bevorzugte Stimulationsfrequenz in Abhängigkeit von der Art der Elektrode. Darstellung der prozentualen Verteilung der bevorzugten Stimulationsfrequenz von 10 Patienten mit Lamitrode, 6 Patienten mit Oktrode und Oktroden- und Lamitrodenpatienten insgesamt (n=16). Der Zusammenhang zwischen bevorzugter Frequenz und Stimulationselektrode war nicht signifikant (exakter Test nach Fisher, $p=,633$).

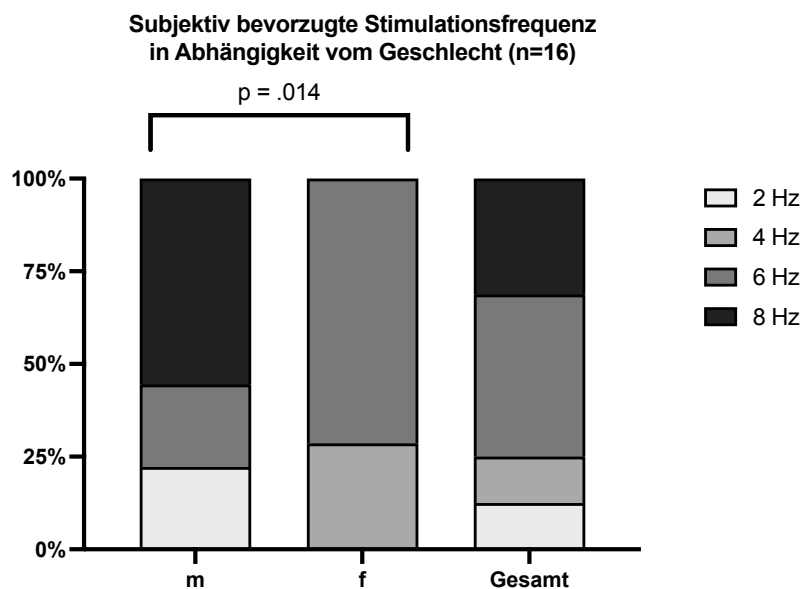


Abb. 7, Subjektiv bevorzugte Stimulationsfrequenz in Abhängigkeit vom Geschlecht der Probanden. Darstellung der prozentualen Verteilung der bevorzugten Stimulationsfrequenz von 9 Männern (m) und 7 Frauen (f) und von allen Patienten insgesamt (n=16). Der Zusammenhang zwischen bevorzugter Frequenz und Geschlecht war signifikant (exakter Test nach Fisher, $p=.014$; Bonferroni-korrigiertes Signifikanzniveau $\alpha=0,025$).

Tab. 4, Subjektiv bevorzugte Stimulationsfrequenz differenziert nach Elektrodenart (Lamitrode, Oktrode), Geschlecht und Gesamtgruppe. Prozentangaben in Klammern.

	2 Hz	4 Hz	6 Hz	8 Hz
Lamitrode	2 (20,00 %)	1 (10,00 %)	5 (50,00 %)	2 (20,00 %)
Oktrode	0 (0,00 %)	1 (16,67 %)	2 (33,33 %)	3 (50,00 %)
m	2 (22,22 %)	0 (0,00 %)	2 (22,22 %)	5 (55,56 %)
f	0 (0,00 %)	2 (28,57 %)	5 (71,43 %)	0 (0,00 %)
Gesamt	2 (12,50 %)	2 (12,50 %)	7 (43,75 %)	5 (31,25 %)

Während sich kein Unterschied in den Präferenzen zwischen den zwei Arten von Stimulationselektroden (Lamitrode und Oktrode) feststellen ließ, war beim Vergleich der Geschlechter festzustellen, dass Männer besonders die hohe Frequenz von 8 Hz bevorzugten (56 %, n=9) während Frauen diese gar nicht, sondern stattdessen 6 Hz (71 %, n=7) oder 4 Hz (29 %, n=7) vorzogen. Ein geringer Anteil der Männer (22 %, n=9) präferierte die Stimulation mit 2 Hz. Diese

wurde von Frauen nicht bevorzugt (0 %, n=7). Ebenfalls 22 % der Männer zogen die Stimulation mit 6 Hz vor. Der exakte Test nach Fisher zeigte einen signifikanten Zusammenhang ($p=,014$) zwischen dem Geschlecht der Probanden und der bevorzugten Stimulationsfrequenz (Bonferroni-korrigiertes Signifikanzniveau $\alpha=0,025$). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen bevorzugter Frequenz und Stimulationselektrode konnte nicht festgestellt werden ($p=,633$).

3.1.5.2 Subjektiv bevorzugte Elektrodenkontakte

Zusätzlich zur bevorzugten Frequenz, wurde die von den Probanden subjektiv bevorzugte der zur Stimulation der Muskulatur verwendeten Kontaktkombinationen (Kontakte 1 und 2, Kontakte 3 und 4, Kontakte 5 und 6 oder Kontakte 7 und 8) untersucht. Ihre jeweilige Präferenz wurde von den Patienten nach Beenden der Muskelstimulation mit allen Frequenzen und Kontaktkombinationen angegeben. Ausgeschlossen aus der Befragung wurden insgesamt vier Patienten, da bei ihnen die Stimulation nicht mit allen der vier genannten Kontaktkombinationen durchgeführt werden konnte (siehe Abschnitt 3.1.3). Der Patient, bei dem die Stimulation mit Kontakten 5 und 6 sowie 7 und 8 nur bei 8 Hertz nicht möglich war, wurde weiterhin berücksichtigt. **Abb. 8**, **Abb. 9** und **Tab. 5** zeigen so die Ergebnisse der Analyse von 13 Patienten, darunter sieben Patienten mit Lamitrode und sechs Patienten mit Oktrode, sieben Männer und sechs Frauen.

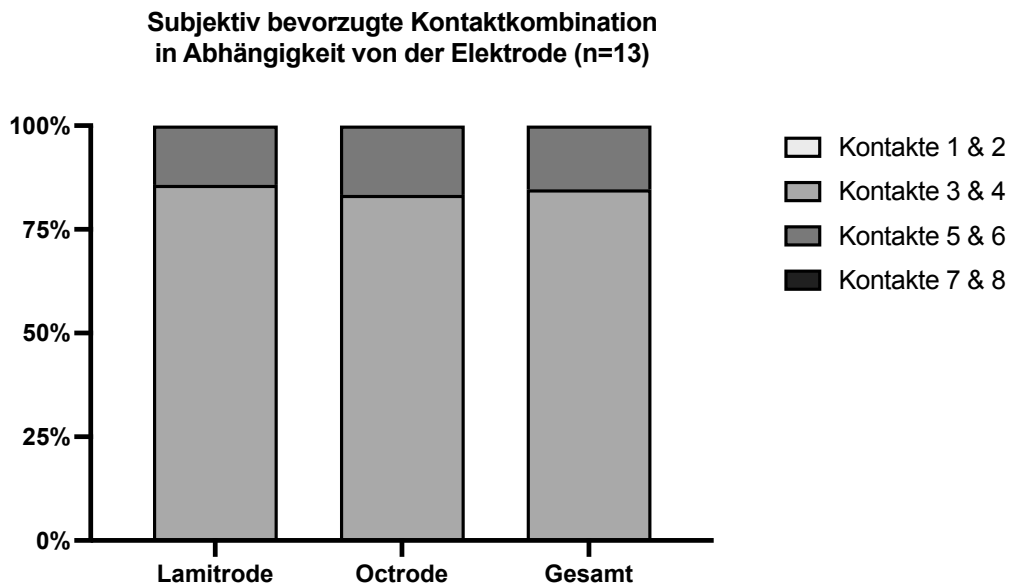


Abb. 8, Subjektiv bevorzugte Kontaktkombination in Abhängigkeit von der Art der Elektrode. Darstellung der prozentualen Verteilung der bevorzugten Kontaktkombinationen von 7 Patienten mit Lamitrode, 6 Patienten mit Oktrode- und Lamitrodenpatienten insgesamt (n=13). Der Zusammenhang zwischen bevorzugter Kontaktkombination und Stimulationselektrode war nicht signifikant (exakter Test nach Fisher, $p>,999$).

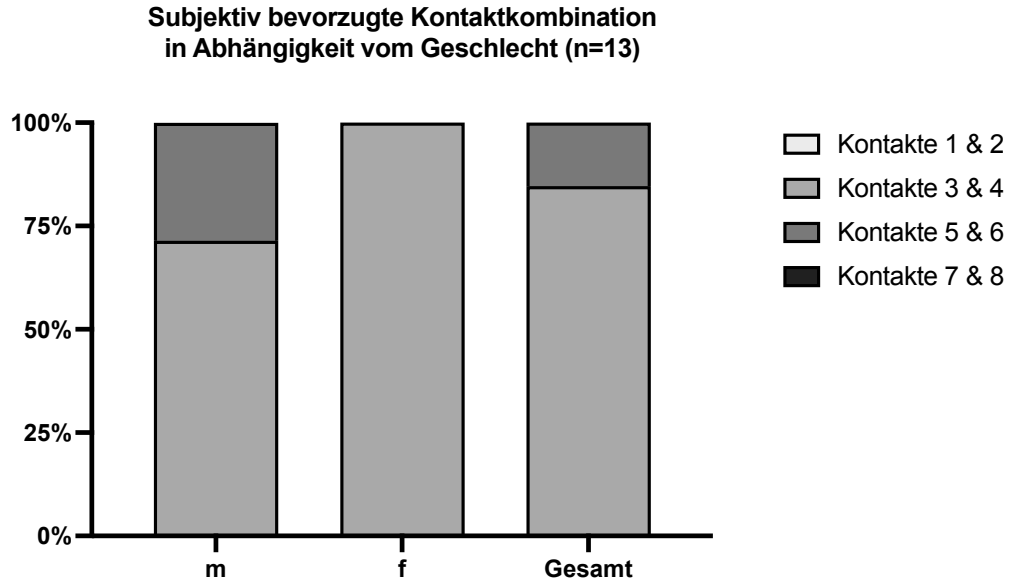


Abb. 9, Subjektiv bevorzugte Kontaktkombination in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten. Darstellung der prozentualen Verteilung der bevorzugten Kontaktkombinationen von 7 Männern (m) und 6 Frauen (f) und von allen Patienten insgesamt (n=13). Der Zusammenhang zwischen bevorzugter Kontaktkombination und Stimulationselektrode war nicht signifikant (exakter Test nach Fisher, $p>,462$).

Tab. 5, Subjektiv bevorzugte Kontaktkombination differenziert nach Elektrodenart (Lamitrode, Oktrode), Geschlecht und Gesamtgruppe. Prozentangaben in Klammern.

	Kontakte 1&2	Kontakte 3&4	Kontakte 5&6	Kontakte 7&8
Lamitrode	0 (0,00 %)	6 (85,71 %)	1 (14,29 %)	0 (0,00 %)
Oktrode	0 (0,00 %)	5 (83,33 %)	1 (16,67 %)	0 (0,00 %)
m	0 (0,00 %)	5 (71,42 %)	2 (28,57 %)	0 (0,00 %)
f	0 (0,00 %)	6 (100,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Gesamt	0 (0,00 %)	11 (84,62 %)	2 (15,38 %)	0 (0,00 %)

Mit insgesamt 85 % präferierte ein Großteil aller Patienten die Stimulation der Muskulatur über Kontakte 3 und 4. Ein kleinerer Teil der Patienten (15 %) bevorzugte dagegen die Stimulation mit Kontakten 5 und 6. Kontakte 1 und 2 sowie Kontakte 7 und 8 waren nicht beliebt und wurden gar nicht bevorzugt (0 %). Zum Vergleich zwischen den zwei Geschlechtern sowie zwischen den zwei Stimulationselektroden wurde der exakte Test nach Fisher durchgeführt. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der angegebenen Kontaktkombination und dem Geschlecht ($p=,462$) sowie zwischen der angegebenen Kontaktkombination und der Stimulationselektrode ($p>,999$) konnte dabei nicht festgestellt werden.

3.1.6 Bewertung der Muskelstimulation als angenehm, unangenehm oder indifferent

Für jede untersuchte Kombination aus Frequenz und Elektrodenkontakten wurde die Muskelstimulation zunächst mit einer geringen Stimulationsamplitude eingeschaltet. Die Stimulationsamplitude wurde dann langsam erhöht, bis die Muskelbewegungen auf dem Rücken der Probanden deutlich zu sehen waren, oder bis die Probanden bei weiterem Erhöhen der Stimulationsstärke ein unangenehmes Stimulationsempfinden meldeten. Es konnte beobachtet werden, dass die Stimulation bei zu geringer Stimulationsstärke für einige Probanden nicht wahrnehmbar war. Durch Erhöhen der Stärke war es möglich, die Stimulation für die Probanden wahrnehmbar und für die Beobachter sichtbar zu

machen. An dieser Stelle wurden die Probanden nun dazu befragt, ob die Muskelstimulation sich für sie angenehm, unangenehm oder indifferent (weder angenehm noch unangenehm) anfühlte. Dies wurde bei allen Patienten für jede der jeweils möglichen Kombinationen aus Stimulationsfrequenz und zur Stimulation verwendeten Elektrodenkontakten wiederholt. Bei einer zu hohen Stimulationsstärke war die Stimulation für manche Probanden, unabhängig der Frequenz und Kontaktkombination, unangenehm.

Tab. 6 und **Abb. 10** zeigen die Bewertungen der verschiedenen Kombinationen aus Frequenz und Elektrodenkontakten bei mittlerer Stimulationsamplitude durch die Probanden.

Tab. 6, Bewertung der 16 Kombinationen aus Frequenz und Elektrodenkontakten als entweder angenehm, unangenehm oder indifferent. Dargestellt sind die Anzahl der Patienten pro Bewertungskategorie, die Anzahl befragter Patienten (n) sowie die entsprechenden Prozentangaben (in Klammern).

Frequenz	Kontakte	angenehm	indifferent	unangenehm	n
2 Hz	1 und 2	5 (33,33 %)	7 (46,67 %)	3 (20,00 %)	15
2 Hz	3 und 4	6 (42,86 %)	5 (35,71 %)	3 (21,43 %)	14
2 Hz	5 und 6	7 (46,67 %)	5 (33,33 %)	3 (20,00 %)	15
2 Hz	7 und 8	2 (14,29 %)	9 (64,29 %)	3 (21,43 %)	14
4 Hz	1 und 2	9 (56,25 %)	3 (18,75 %)	4 (25,00 %)	16
4 Hz	3 und 4	7 (46,67 %)	6 (40,00 %)	2 (13,33 %)	15
4 Hz	5 und 6	7 (46,67 %)	4 (26,67 %)	4 (26,67 %)	15
4 Hz	7 und 8	4 (28,57 %)	7 (50,00 %)	3 (21,43 %)	14
6 Hz	1 und 2	10 (62,50 %)	3 (18,75 %)	3 (18,75 %)	16
6 Hz	3 und 4	7 (50,00 %)	4 (28,57 %)	3 (21,43 %)	14
6 Hz	5 und 6	9 (60,00 %)	5 (33,33 %)	1 (06,67 %)	15
6 Hz	7 und 8	4 (28,57 %)	5 (35,71 %)	5 (35,71 %)	14
8 Hz	1 und 2	8 (57,14 %)	2 (14,29 %)	4 (28,57 %)	14
8 Hz	3 und 4	6 (46,15 %)	3 (23,08 %)	4 (30,77 %)	13
8 Hz	5 und 6	5 (41,67 %)	3 (25,00 %)	4 (33,33 %)	12
8 Hz	7 und 8	4 (33,33 %)	5 (41,67 %)	3 (25,00 %)	12

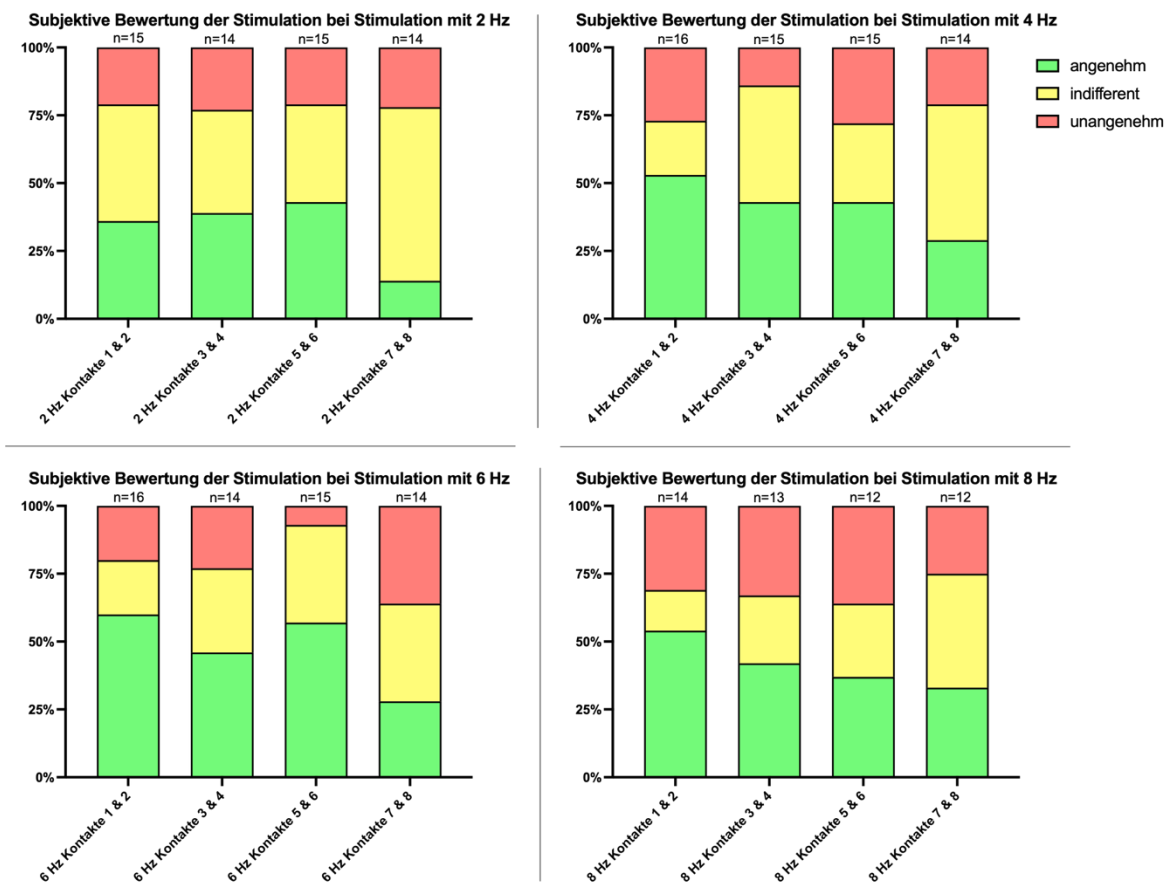


Abb. 10, Bewertung der 16 Kombinationen aus Frequenz und Elektrodenkontakten durch die Probanden als angenehm, unangenehm oder indifferent. Dargestellt ist die prozentuale Verteilung der Bewertungen (angenehm = grün, unangenehm = rot, indifferent = gelb). Angabe der jeweiligen Anzahl befragter Patienten (n).

Man sieht, dass die Muskelstimulation unabhängig von Frequenz und Elektrodenkontakten überwiegend als angenehm oder indifferent bewertet wurde. Als überwiegend angenehm bewertet wurde die Stimulation mit Kontakten 1 und 2. Über die Hälfte der Patienten empfanden die Stimulation mit Kontakten 1 und 2 bei 6 Hz (63 %, 10 von 16), mit Kontakten 1 und 2 bei 8 Hz (57 %, 8 von 14) und mit Kontakten 1 und 2 bei 4 Hz (56 %, 9 von 16) als angenehm. Die Kombination aus der am häufigsten subjektiv bevorzugten Frequenz (6 Hz) und den am häufigsten subjektiv bevorzugten Elektrodenkontakten (3 und 4) wurde von der Hälfte der Patienten als angenehm (50 %, 7 von 14) und von weiteren 29 % (4 von 14) der Patienten als weder angenehm noch unangenehm bewertet. Es konnte erneut nachgewiesen werden, dass die Stimulation mit Kontakten 7

und 8, im Gegensatz zur Stimulation mit anderen Kontaktkombinationen, nicht gut aufgenommen wurde. Sie wurde am wenigsten häufig als angenehm bewertet. So empfanden zum Beispiel nur 14 % (2 von 14) der Patienten die Stimulation mit Kontakten 7 und 8 bei einer Frequenz von 2 Hz als angenehm. Bei 4 Hz und bei 6 Hz gaben jeweils 29 % (4 von 14) ein angenehmes Empfinden bei Stimulation mit Kontakten 7 und 8 an. Die Stimulation mit Kontakten 7 und 8 bei 8 Hz war für nicht mehr als ein Drittel (33 %, 4 von 12) angenehm. Bis auf die Stimulation bei 6 Hz mit Kontakten 7 und 8 (36 %, 5 von 14) übertraf für jede Frequenz- und Kontaktkombination der Anteil der Patienten, für die sich die Stimulation unangenehm anfühlte, nie mehr als ein Drittel.

3.1.6.2 Zusammenhang zwischen dem Geschlecht der Probanden und der Bewertung der Stimulation als angenehm, unangenehm oder indifferent

Ein auffallender Unterschied bei der Bewertung der Muskelstimulation als entweder angenehm, unangenehm oder indifferent konnte beim Vergleich der Geschlechter festgestellt werden (**Abb. 11**). Von insgesamt 228 Bewertungen wurde die Muskelstimulation bei den verschiedenen Frequenzen und Kontaktkombinationen 100-mal (44 %) als angenehm, 76-mal (33 %) als indifferent und 52-mal (23 %) als unangenehm bewertet. Die Muskelstimulation war also wie bereits erwähnt für die Patienten insgesamt überwiegend angenehm oder indifferent (weder angenehm noch unangenehm). Werden nur die Männer betrachtet, fällt die Bewertung allerdings noch positiver aus. Von 120 Bewertungen der Muskelstimulation durch Männer wurde diese 65-mal (54 %) als angenehm, 45-mal (38 %) als indifferent und nur zehnmal (8 %) als unangenehm bewertet. Frauen bewerteten die Muskelstimulation dagegen insgesamt weniger häufig als angenehm oder indifferent und häufiger als unangenehm. Von 108 Bewertungen durch Frauen wurde die Muskelstimulation 35-mal (32 %) als angenehm, 31-mal (29 %) als indifferent und 42-mal (39 %) als unangenehm bewertet. Es wurde ein Chi-Quadrat-Test zum Vergleich durchgeführt. Der Zusammenhang zwischen der Bewertung der Muskelstimulation als angenehm, indifferent oder unangenehm und dem Geschlecht der Probanden war signifikant, $\chi^2(2) = 30,73$, $p < ,001$, $V = 0,37$.

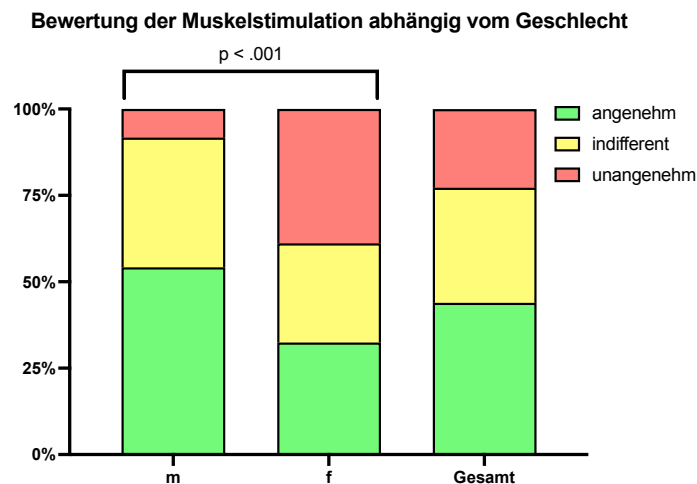


Abb. 11, Zusammenhang zwischen der subjektiven Bewertung der SCS-Muskelstimulation und dem Geschlecht der Probanden. Die prozentuale Verteilung der Bewertungen der unterschiedlichen Frequenz- und Kontaktkombinationen ist als angenehm (grün), unangenehm (rot) und indifferent (gelb) dargestellt. Ausgewertet wurden 120 Bewertungen durch Männer (m) und 108 Bewertungen durch Frauen (f), insgesamt 228 Bewertungen. Ein Chi-Quadrat-Test ergab einen signifikanten Zusammenhang, $\chi^2(2) = 30,73$, $p < ,001$, $V = 0,37$.

3.1.6.3 Bewertung der Stimulation in Abhängigkeit von der Stimulationsstärke

Auch die Stimulationsamplitude bzw. die Stimulationsstärke, mit der die Muskelstimulation durchgeführt wurde, spielte bei der Einschätzung der Muskelstimulation durch die Patienten eine Rolle. Unter einer gewissen Stimulationsstärke war die Stimulation für die Probanden nicht wahrnehmbar. Eine zu hohe Stimulationsstärke führte bei manchen Patienten zu einem unangenehmen Stimulationsempfinden. Die Schwelle für die Wahrnehmbarkeit der Muskelstimulation sowie für ein unangenehmes Stimulationsempfinden lag individuell bei unterschiedlichen Stimulationsstärken. **Tab. 7** zeigt exemplarisch für die Stimulation mit 6 Hz die mittleren Schwellen für das Wahrnehmen der Muskelstimulation sowie für ein angenehmes und unangenehmes Empfinden bei den vier verschiedenen Kontaktkombinationen. Die im Mittel während der Befragung der Patienten zur Bewertung der Muskelstimulation verwendete Stimulationsstärke wird ebenfalls aufgeführt. Da es nicht möglich war bei allen Patienten jeweils eine angenehme oder unangenehme Stimulationsstärke zu finden ist hier die Anzahl (N) der Patienten kleiner als die totale Anzahl

untersuchter Patienten. Die Schwelle für die Wahrnehmbarkeit der Muskelstimulation wurde nicht für alle Patienten erfasst, sodass auch hier die Stichprobe kleiner ausfällt. Die Stimulationsstärke wird in mA angegeben.

Tab. 7, Stimulationsstärke (mA) bei 6 Hz für die geringste wahrnehmbare Muskelstimulation, für eine als angenehm empfundene Stimulation, eine als unangenehm empfundene Stimulation, sowie die Stimulationsstärke, bei der Patienten ihre Bewertung der Stimulation abgaben. Angegeben sind Minimum (Min.), Maximum (Max.), Mittelwert, Standardabweichung (SD), die Anzahl untersuchter Patienten (N) sowie die Anzahl der Patienten ohne Angabe.

Kontakte	Art der Stimulation	Min.	Max.	Mittelwert	SD	N	Keine Angabe
1 und 2	wahrnehmbar	3,0	8,0	5,36	1,36	11	5
	angenehm	4,6	14,0	8,69	3,16	10	6
	unangenehm	5,0	11,0	7,10	2,36	5	11
	bei Befragung	4,0	14,0	8,07	3,00	16	0
3 und 4	wahrnehmbar	3,0	13,0	5,97	3,10	9	5
	angenehm	4,0	20,0	8,87	5,47	7	7
	unangenehm	5,0	14,0	7,62	3,29	6	8
	bei Befragung	4,5	20,0	9,16	4,25	14	0
5 und 6	wahrnehmbar	2,0	16,0	5,78	4,02	9	6
	angenehm	4,0	22,0	9,18	5,25	10	5
	unangenehm	6,0	7,0	6,33	0,58	3	12
	bei Befragung	2,5	22,0	8,53	4,56	15	0
7 und 8	wahrnehmbar	1,0	8,0	4,20	1,93	10	4
	angenehm	3,5	13,0	8,13	4,21	4	10
	unangenehm	2,0	15,0	7,00	4,82	6	8
	bei Befragung	1,0	15,0	7,32	3,97	14	0

Trotz den genannten unterschiedlichen Präferenzen und Bewertungen der Muskelstimulation anhand der erwähnten Faktoren war es möglich, für jeden der 17 Probanden eine oder mehrere Kombinationen aus Stimulationsfrequenz und Elektrodenkontakten zu finden, die bei angemessener Stimulationsstärke eine

angenehme Muskelstimulation hervorriefen. Welche Kombination die besten Ergebnisse lieferten wird im folgenden Abschnitt genauer beschrieben.

3.1.7 Bevorzugte Kombination aus Stimulationsfrequenz und Elektrodenkontakten

Um herauszufinden, welche Kombination aus Stimulationsfrequenz und Elektrodenkontakten insgesamt am besten aufgenommen wurde, gaben alle Patienten (n=17) am Ende der Untersuchung ihre subjektiv bevorzugte der 16 Kombinationen an. Am beliebtesten war die Stimulation mit 6 Hz und Kontakten 3 und 4, diese wurde von 35 % der Patienten bevorzugt. Jeweils 18 % der Patienten bevorzugten die Stimulation mit 4 Hz und Kontakten 3 und 4 und die Stimulation mit 8 Hz und Kontakten 3 und 4. Eine Übersicht bieten **Abb. 12**, **Abb. 13** und **Tab. 8**.

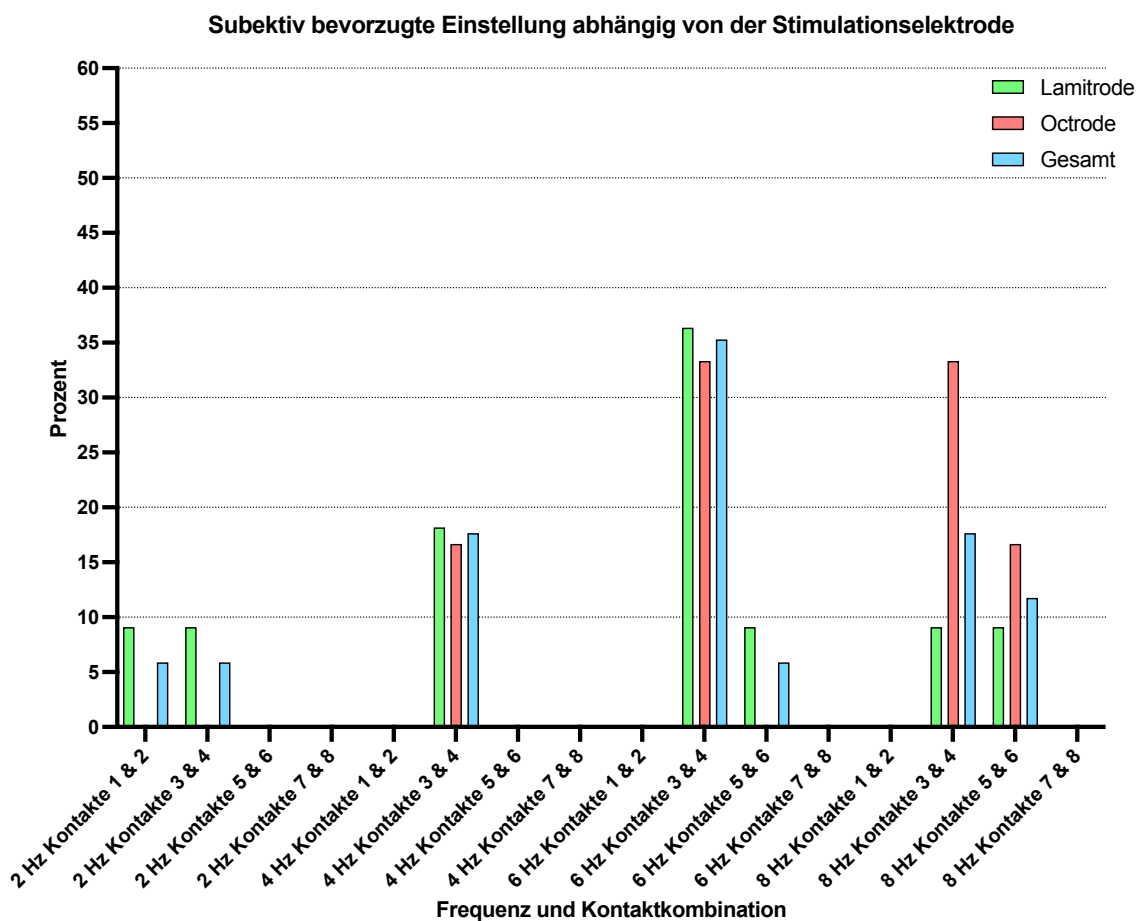


Abb. 12, Subjektiv bevorzugte Einstellung (bevorzugte Kombination aus Frequenz und Elektrodenkontakten), abhängig von der Stimulationselektrode. Darstellung der prozentualen Verteilung der bevorzugten Kombination für 11

Patienten mit Lamitrode (grün), 6 Patienten mit Oktrode (rot) und für alle befragten Patienten (n=17, blau).

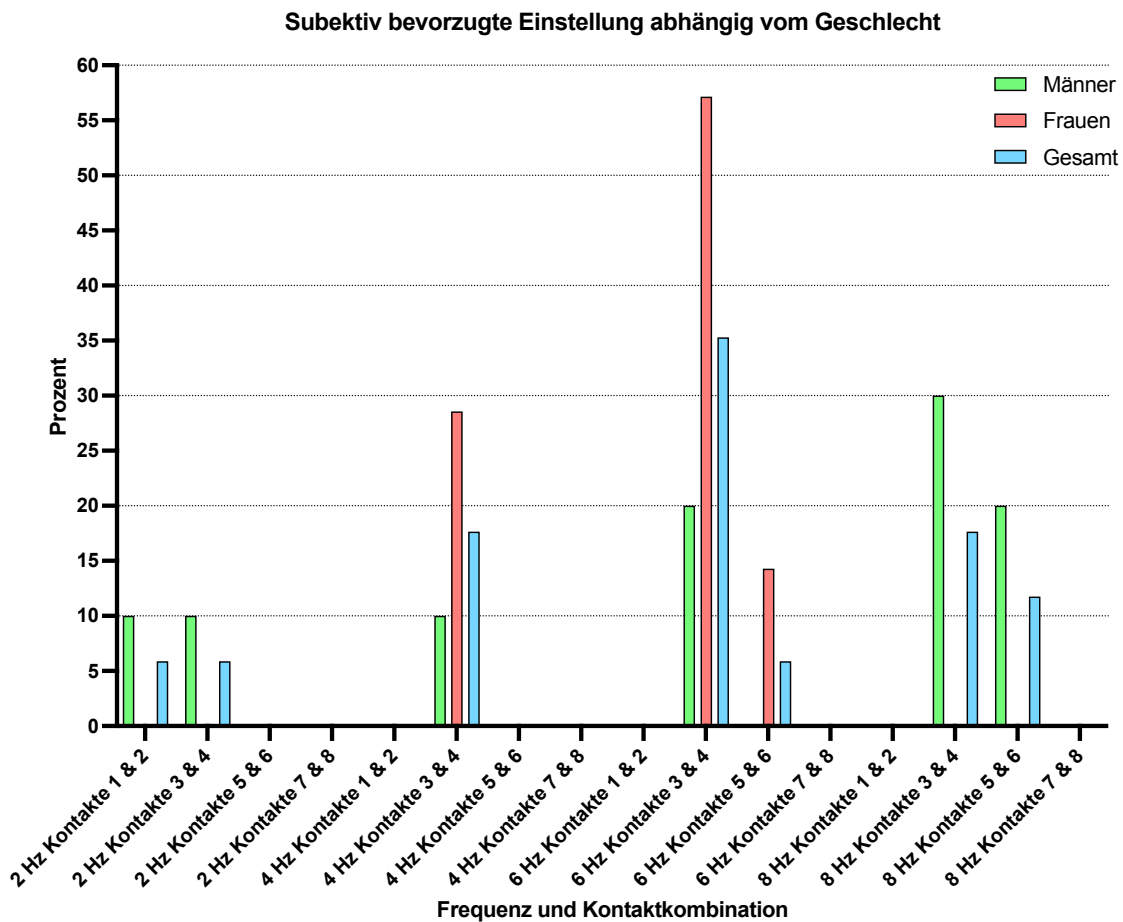


Abb. 13, Subjektiv bevorzugte Einstellung (bevorzugte Kombination aus Frequenz und Elektrodenkontakten), abhängig vom Geschlecht der Probanden. Darstellung der prozentualen Verteilung der bevorzugten Kombination für zehn Männer (grün), sieben Frauen (rot) und für alle befragten Patienten (blau).

Tab. 8, Subjektiv bevorzugte Einstellung (bevorzugte Kombination aus Frequenz und Elektrodenkontakten) differenziert nach Elektrodenart (Lamitrode, Oktrode), Geschlecht und Gesamtgruppe. Prozentangaben in Klammern.

	2 Hz Kontakte 1&2	2 Hz Kontakte 3&4	4 Hz Kontakte 3&4	6 Hz Kontakte 3&4	6 Hz Kontakte 5&6	8 Hz Kontakte 3&4	8 Hz Kontakte 5&6
Lami- trode (n=11)	1 (09,09%)	1 (09,09%)	2 (18,18%)	4 (36,36%)	1 (09,09%)	1 (09,09%)	1 (09,09%)
Oktrode (n=6)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (16,67%)	2 (33,33%)	0 (0,00%)	2 (33,33%)	1 (16,67%)

Männer	1	1	1	2	0	3	2
(n=10)	(10,00%)	(10,00%)	(10,00%)	(20,00%)	(0,00%)	(30,00%)	(20,00%)
Frauen	0	0	2	4	1	0	0
(n=7)	(0,00%)	(0,00%)	(28,57%)	(57,14%)	(14,29%)	(0,00%)	(0,00%)
Gesamt	1	1	3	6	1	3	2
(n=17)	(05,88%)	(05,88%)	(17,65%)	(35,29%)	(05,88%)	(17,65%)	(11,76%)

3.1.8 *Stimulationslokalisation*

Neben dem bereits beschriebenen subjektiven Empfinden der Patienten während der Muskelstimulation wurde untersucht, welche Muskelgruppen durch die Muskelstimulation primär stimuliert werden. Es wurde zudem untersucht, ob sich die stimulierten Muskelregionen durch Ändern von Parametern wie der zur Stimulation verwendeten Frequenz oder der verwendeten Elektrodenkontakte beeinflussen lässt. Es erfolgte eine Evaluation der Hauptlokalisation der Muskelstimulation (der Ort, an dem die Muskelstimulation für die Probanden am deutlichsten wahrnehmbar war) abhängig von der Stimulationsfrequenz und der Elektrodenkontaktkombination. Muskeln und Muskelgruppen in folgenden Arealen wurden durch die verschiedenen Frequenz- und Kontaktkombinationen stimuliert: der Rücken auf Höhe der oberen BWS (ca. BWK 1 bis BWK 6), der Rücken auf Höhe der unteren BWS (ca. BWK 7 bis BWK 12), der Rücken auf Höhe der LWS, das Gesäß, die Beine, die Füße, der Bauch, die Seiten (der laterale Rumpf bzw. die Flanken) und der Thorax. Oft wurde nicht ausschließlich das als Hauptlokalisation genannte Körperareal stimuliert. Andere, meist der Hauptlokalisation angrenzende Areale wurden zusätzlich von der Muskelstimulation erfasst. Die Stimulation in den Nebenarealen war dabei weniger stark ausgeprägt als im Bereich der Hauptlokalisation.

Es fiel auf, dass die weiter kranial gelegenen Elektrodenkontakte 1 und 2 häufig eine Hauptstimulation im Bereich der Rückenmuskulatur auf Höhe der BWS auslösten. So spürten beispielsweise fast die Hälfte (44 %, 7 von 16) der Patienten bei der Stimulation mit Kontakten 1 und 2 bei 6 Hz die Muskelstimulation am deutlichsten auf Höhe der BWS. Die auf den Elektroden mittig gelegenen Stimulationskontakte 3 und 4 sowie 5 und 6 zeigten dagegen mehrheitlich eine Hauptstimulation der Rückenmuskulatur auf Höhe der LWS.

Die subjektiv beliebteste Kombination aus Kontakten 3 und 4 und einer Frequenz von 6 Hz zeigte bei der Hälfte der Patienten (50 %, 7 von 14) eine Hauptstimulation der Muskulatur im Bereich der LWS. Die Stimulation mit Kontakten 5 und 6 bei 6 Hz führte bei 40 % (6 von 15) der Patienten zur deutlichsten Muskelstimulation auf Höhe der LWS. Bei Kontakten 5 und 6 und 4 Hz wurde bei über der Hälfte der Patienten (53 %, 8 von 15) die Muskulatur hauptsächlich auf Höhe der LWS stimuliert. Die auf der Elektrode am kaudalsten gelegenen Kontakte 7 und 8 führten dagegen häufig zu einer Hauptstimulation im Bereich des Gesäßes (z.B. bei 36 % der Patienten bei einer Frequenz von 2 Hz (5 von 14)) oder der Beine (36 % bei 4 Hz (5 von 14), 57 % bei 6 Hz (8 von 14) und 58 % bei 8 Hz (7 von 12)). In **Tab. 9** können exemplarisch die Hauptlokalisationen der Muskelstimulation sowie die bevorzugt stimulierte Körperseite bei Stimulation mit einer Frequenz von 6 Hz eingesehen werden. **Abb. 14** zeigt die prozentuale Verteilung der Hauptlokalisation des Stimulationsempfindens der Patienten während der Muskelstimulation bei Stimulation mit allen 16 verwendeten Frequenz- und Kontaktkombinationen. **Tab. 23** (siehe Anhang) zeigt nochmals detailliert die angegebenen Hauptlokalisationen für alle verwendeten Frequenz- und Kontaktkombinationen.

Tab. 9, Hauptlokalisation der Muskelstimulation sowie stärker/bevorzugt stimulierte Körperseite bei Stimulation mit 6 Hz abhängig von den Stimulationskontakten. Die am häufigsten angegebene Lokalisation für jede Kontaktkombination ist grau hinterlegt. Angabe der Anzahl untersuchter Patienten (N). Prozentangaben in Klammern.

Stimulations- lokalisation	Kontakte 1&2	Kontakte 3&4	Kontakte 5&6	Kontakte 7&8
BWS oben	5 (31,25 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
BWS unten	2 (12,50 %)	3 (21,43 %)	2 (13,33 %)	2 (14,29 %)
LWS	4 (25,00 %)	7 (50,00 %)	6 (40,00 %)	1 (7,14 %)
Gesäß	2 (12,50 %)	1 (7,14 %)	1 (6,67 %)	2 (14,29 %)
Beine	0 (0,00 %)	2 (14,29 %)	3 (20,00 %)	8 (57,14 %)
Füße	1 (6,25 %)	1 (7,14 %)	1 (6,67 %)	0 (0,00 %)
Bauch	2 (12,50 %)	0 (0,00 %)	1 (6,67 %)	1 (7,14 %)

Keine Angabe	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	1 (6,67 %)	0 (0,00 %)
rechts	6 (37,50 %)	1 (7,14 %)	1 (6,67 %)	2 (14,29 %)
links	2 (12,50 %)	2 (14,29 %)	3 (20,00 %)	3 (21,43 %)
ausgeglichen	8 (50,00 %)	11 (78,57 %)	11 (73,33 %)	9 (64,29 %)
N	16 (100 %)	14 (100 %)	15 (100 %)	14 (100 %)

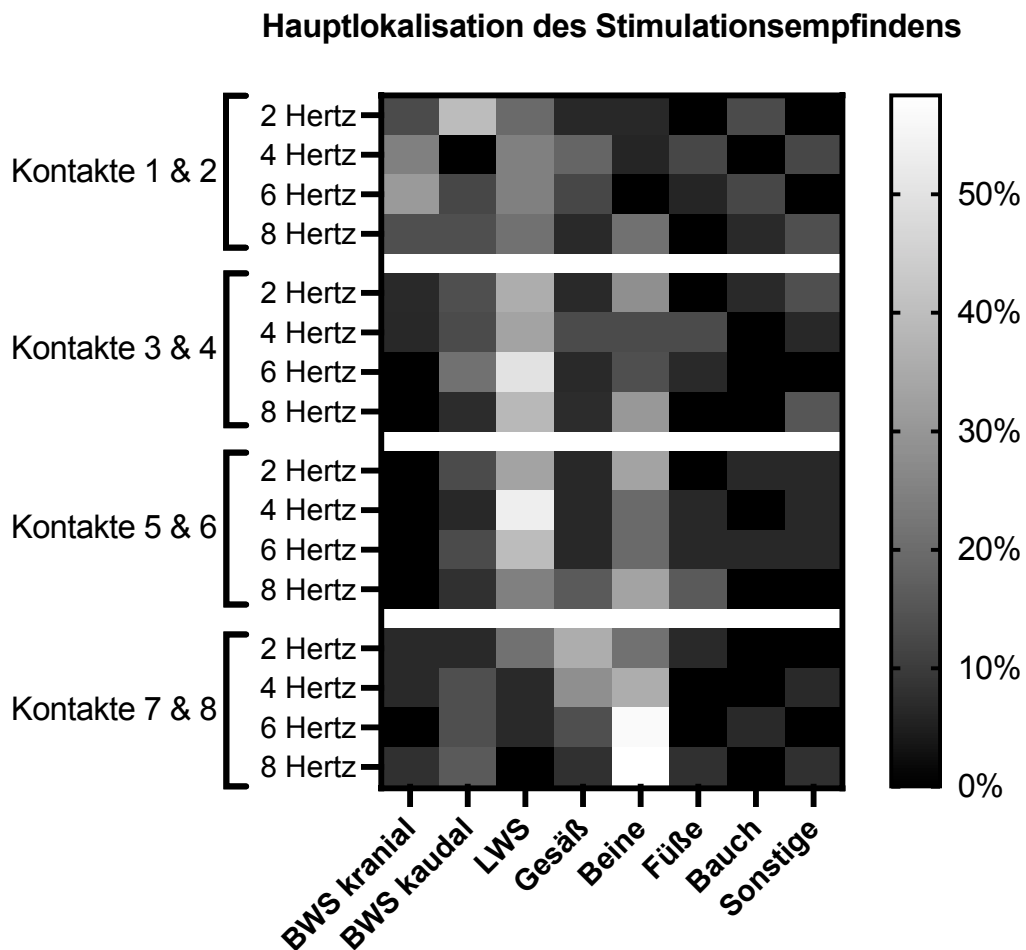


Abb. 14, Hauptlokalisation der Muskelstimulation: die am deutlichsten stimulierten Körperregionen abhängig von Frequenz und Elektrodenkontakten. Unter „Sonstige“ zusammengefasst sind Hauptlokalisationen der Muskelstimulation an den Seiten des Rumpfes der Patienten, die Hauptlokalisation am Thorax sowie falls Patienten mehrere oder keine Hauptlokalisation nannten.

Im Gegensatz zu den beschriebenen Unterschieden in der Hauptlokalisation der stimulierten Muskelgruppen bei Auswahl verschiedener Kontaktkombinationen zeigten sich bei der Stimulation mit verschiedenen Frequenzen weniger deutliche Unterschiede. Die Wahl der Elektrodenkontakte könnte demnach eher einen Einfluss auf die Hauptlokalisation der Muskelstimulation haben als die Wahl der Stimulationsfrequenz. Auf statistische Vergleiche wurde aufgrund der geringen Probandenzahl verzichtet. Bei den meisten Patienten wurde sowohl die linke als auch die rechte Körperseite gleichermaßen stimuliert (siehe **Tab. 9** und **Abb. 27** (Anhang)).

Auch wenn sich die Hauptlokalisation der Muskelstimulation bei den verschiedenen Probanden und Einstellungen unterschied, konnte beobachtet werden, dass unabhängig der gewählten Frequenz und Kontaktkombination meist nur bei einem kleinen Anteil der Patienten die lumbale Rückenmuskulatur, das für die Therapie chronischer Rückenschmerzen relevanteste Zielgebiet, nicht stimuliert wurde (**Tab. 10**). Bei Stimulation mit einer Frequenz von 4 Hz und Kontakten 3 und 4 war es bei allen Patienten (100 %, 15 von 15) möglich, sowohl auf der rechten als auch auf der linken Seite die lumbale Rückenmuskulatur zu stimulieren. Es gab keine Kombination aus Frequenz und Elektrodenkontakten, bei der bei weniger als der Hälfte der Patienten eine Stimulation der lumbalen Rückenmuskulatur erfolgte.

Tab. 10, Stimulation der lumbalen Rückenmuskulatur links und rechts abhängig von den verwendeten Elektrodenkontakten und der Stimulationsfrequenz. Angabe der Anzahl untersuchter Patienten (N). Prozentangaben in Klammern. Bei Stimulation mit 4 Hz und Kontakten 3 und 4 war es bei allen Patienten möglich, auf beiden Körperseiten die lumbale Rückenmuskulatur zu stimulieren (grau hinterlegt).

		Stimulation lumbal links		Stimulation lumbal rechts		N
		ja	nein	ja	nein	
Kontakte	2 Hertz	12 (80 %)	3 (20 %)	13 (87 %)	2 (13 %)	15
1 und 2	4 Hertz	13 (81 %)	3 (19 %)	14 (87 %)	2 (13 %)	16
	6 Hertz	11 (69 %)	5 (31 %)	12 (75 %)	4 (25 %)	16
	8 Hertz	8 (57 %)	6 (43 %)	9 (64 %)	5 (36 %)	14

Kontakte	2 Hertz	12 (86 %)	2 (14 %)	11 (79 %)	3 (21 %)	14
3 und 4	4 Hertz	15 (100 %)	0 (0 %)	15 (100 %)	0 (0 %)	15
	6 Hertz	13 (93 %)	1 (7 %)	12 (86 %)	2 (14 %)	14
	8 Hertz	12 (92 %)	1 (8 %)	11 (85 %)	2 (15 %)	13
Kontakte	2 Hertz	12 (80 %)	3 (20 %)	13 (87 %)	2 (13 %)	15
5 und 6	4 Hertz	12 (80 %)	3 (20 %)	11 (73 %)	4 (27 %)	15
	6 Hertz	14 (93 %)	1 (7 %)	13 (87 %)	2 (13 %)	15
	8 Hertz	7 (58 %)	5 (42 %)	6 (50 %)	6 (50 %)	12
Kontakte	2 Hertz	11 (79 %)	3 (21 %)	12 (86 %)	2 (14 %)	14
7 und 8	4 Hertz	10 (71 %)	4 (29 %)	11 (79 %)	3 (21 %)	14
	6 Hertz	9 (64 %)	5 (36 %)	9 (64 %)	5 (36 %)	14
	8 Hertz	7 (58 %)	5 (42 %)	6 (50 %)	6 (50 %)	12

Zusammenfassend kann so gesagt werden, dass durch das Stimulieren mit unterschiedlichen Frequenzen und Kontaktkombinationen eine Muskelstimulation in verschiedenen und meist mehreren Körperregionen ausgelöst werden kann. Vor allem durch das Stimulieren mit Kontakten 3 und 4 sowie mit Kontakten 5 und 6 kann durch die Muskelstimulation eine gute Deckung der lumbalen Rückenmuskulatur erreicht werden.

3.1.9 Fallstudie: Doppelte Untersuchung von Patientin Nr. 6

Eine Patientin wurde zweimal nach dem Protokoll der Pilotstudie untersucht. Die erste Messung fand am 23.09.2019 und die zweite Messung am 20.01.2020 statt. Erwähnenswert ist diese doppelte Untersuchung, da gezeigt werden konnte, dass bei zweimaliger Untersuchung trotz deutlichen zeitlichen Abstands (ca. 4 Monate zwischen beiden Messungen) bei beiden Untersuchungen größtenteils ähnliche Ergebnisse erzielt werden konnten. Relevante Ergebnisse beider Messungen können in **Tab. 11** eingesehen werden.

Tab. 11, Ergebnisse der ersten und zweiten Messung von Patientin 6 der Pilotstudie. Sowohl die präferierten Stimulationsparameter als auch die stimulierten Körperregionen unterscheiden sich nicht wesentlich voneinander, obwohl zwischen dem Zeitpunkt der ersten und dem Zeitpunkt der zweiten

Messung ca. 4 Monate liegen. Exemplarisch werden die Messergebnisse für die Stimulation mit 4 Hz aufgeführt.

Parameter	Messung 1	Messung 2
Subjektiv bevorzugte Frequenz- und Kontaktkombination	4 Hz, Kontakte 3 und 4	4 Hz, Kontakte 3 und 4
Hauptlokalisation der Stimulation exemplarisch bei 4 Hz und Kontakten		
1 & 2	BWS kranial	BWS kranial
3 & 4	BWS kranial	LWS
5 & 6	LWS	LWS
7 & 8	Beine	Beine
Stärker stimulierte Körperseite bei 4 Hz	rechts	rechts
Bewertung der Stimulation exemplarisch bei 4 Hz und Kontakten		
1 & 2	angenehm	angenehm
3 & 4	angenehm	angenehm
5 & 6	angenehm	angenehm
7 & 8	indifferent	indifferent
Angenehme Stimulationsstärke exemplarisch bei 4 Hz und Kontakten		
1 & 2	5,2 mA	3,2 mA
3 & 4	6,0 mA	4,0 mA

3.1.10 EMG- und Ultraschall-Evaluation

Bei drei Patienten der Pilotstudie wurden zusätzlich eine elektromyographische sowie eine sonographische Evaluation der Muskelstimulation durchgeführt. Dies erfolgte mit dem Ziel, nachzuweisen, dass es wirklich die Muskulatur des Rückens ist, die für die bei der Muskelstimulation sichtbaren und spürbaren Muskelbewegungen zuständig ist, und dass auch die tiefe Rückenmuskulatur von diesen Muskelbewegungen erfasst wird. Die drei Patienten waren 65, 76 und 77 Jahre alt, zwei Frauen und ein Mann. Das mittlere Alter war 72,67 (SD 6,66) Jahre. Alle drei Patienten waren mit einer Lamitrode versorgt.

3.1.10.1 EMG-Evaluation

Jeweils zwei bipolare Oberflächen-EMG-Elektroden wurden an vier verschiedenen Positionen des Rückens der drei Patienten angebracht. Es wurden bei jedem Patienten zwei thorakale (mittig und unten thorakal) und zwei lumbale (oben und unten lumbal) Muskelgruppen unter Stimulation mit verschiedenen Frequenz- und Kontaktkombinationen untersucht. Bei allen drei Patienten konnte durch die Muskelstimulation ein elektromyographisches Muskelantwortsignal abgeleitet werden. Die Signale wurden jeweils an den Muskelgruppen abgeleitet, an denen auch visuell und haptisch eine Muskelbewegung beobachtbar war. Dort wo die Muskelbewegungen am deutlichsten zu sehen und zu spüren waren, konnten die Signale mit der größten Amplitude abgeleitet werden. **Abb. 15** zeigt exemplarisch das Muskelantwortpotenzial eines Patienten bei Stimulation über Kontakte 3 und 5 mit einer Frequenz von 4 Hz und einer Stimulationsstärke von 10 mA.



Abb. 15, Abgeleitetes EMG-Signal bei Anwenden der Muskelstimulation mit einer Frequenz von 4 Hz, einer Stimulationsstärke von 10 mA und Stimulation über Kontakte 3 und 5 (Morgalla et al., 2024). Es kann in drei von vier Ableitungen ein Muskelantwortpotenzial beobachtet werden. Die Amplitude ist dort am größten, wo die Muskelbewegungen am deutlichsten zu sehen und zu spüren waren.

3.1.10.2 Ultraschall-Evaluation

Parallel zur EMG-Aufzeichnung wurden die entsprechenden Muskelgruppen sonographisch untersucht, indem ein Linearschallkopf jeweils in unmittelbarer Nähe zu den Oberflächenelektroden des EMGs positioniert wurde. Bei allen der drei untersuchten Patienten konnte bei der sich visuell sichtbar kontrahierenden Muskulatur im Rücken auch eine Kontraktion der Muskulatur in der B-Bild Sonographie beobachtet werden. Auch in der M-Mode Sonografie konnten Muskelkontraktionen in den entsprechenden Arealen nachgewiesen werden. (**Abb. 16**) zeigt die M-Mode Sonographie im lumbalen Bereich bei einem der Patienten bei Muskelstimulation über Kontakte 3 und 4 mit einer Frequenz von 4 Hz und einer Stimulationsstärke von 9 mA. Muskelbewegungen konnten bis zu

einer Tiefe von 4 cm und teilweise noch tiefer beobachtet werden, sodass davon ausgegangen werden kann, dass es nicht nur die oberflächliche, sondern auch die tiefe Rückenmuskulatur ist, die durch die Muskelstimulation stimuliert wird.

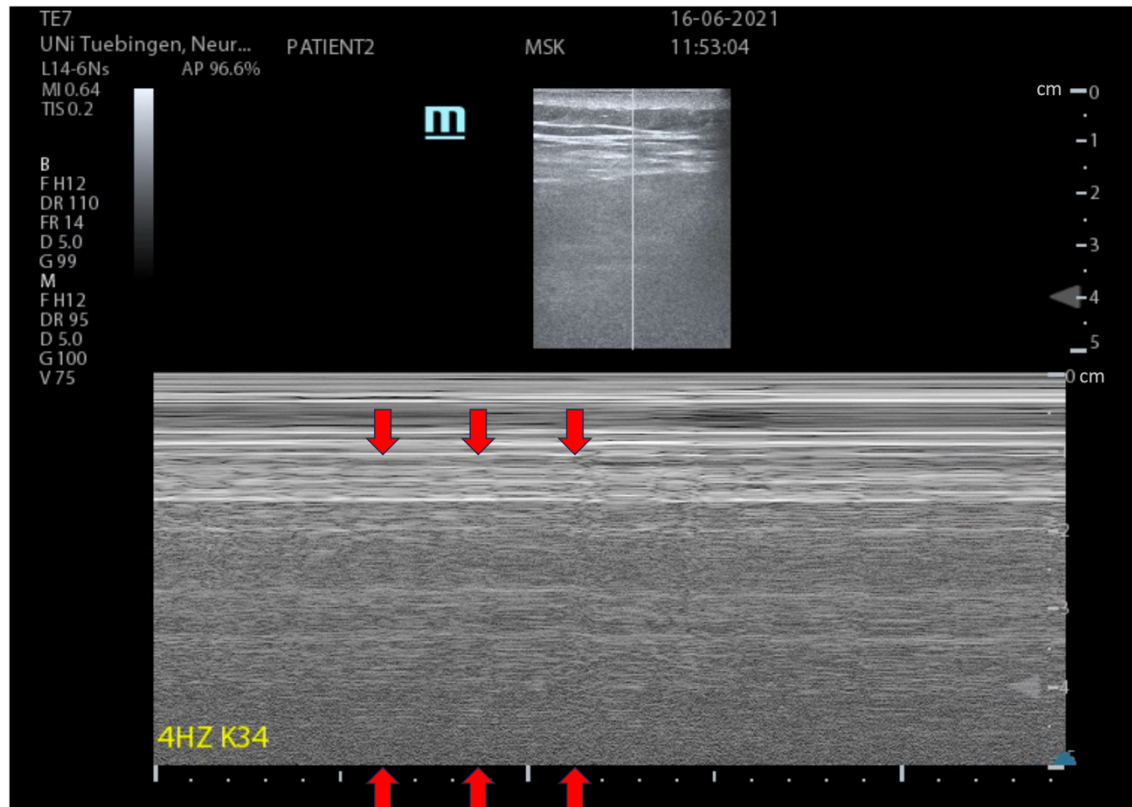


Abb. 16, M-Mode Sonographie der lumbalen Muskulatur bei Stimulation über Kontakte 3 und 4 mit einer Frequenz von 4 Hz und einer Stimulationsstärke von 9 mA. Muskelkontraktionen können bis zu einer Tiefe von 4 cm beobachtet werden (rote Pfeile).

3.2 Klinische Studie

In der Pilotstudie wurde nachgewiesen, dass eine Muskelstimulation mit SCS möglich ist. Die klinische Studie wurde durchgeführt, um den potenziellen Nutzen der Muskelstimulation bei der Schmerztherapie von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen zu untersuchen. Die klinische Studie fand vom 07.02.2019 (Einschluss des ersten Patienten in die Studie) bis zum 24.08.2021 (Abschluss der Datensammlung) statt.

Die Ergebnisse der klinischen Studie wurden auszugsweise bereits im Rahmen eines Abstracts im Journal „Neuromodulation“ (Morgalla et al., 2023a) veröffentlicht (vgl. Kapitel 8.1). Ein weiteres Manuskript basierend auf Ergebnissen der klinischen Studie befindet sich derzeit in Vorbereitung (vgl. Kapitel 8.2).

3.2.1 Studienpopulation, Studienzentren, Rekrutierung

3.2.1.1 Studienpopulation

In die klinische Studie wurden insgesamt 66 Patienten mit der Diagnose „chronische Rückenschmerzen“ im Alter von 24 bis 84 Jahren (mittleres Alter 63,70, SD 14,81) eingeschlossen. 56 Patienten waren mit einer Lamitrode, zehn mit einer Oktrode versorgt. Im Laufe der Studie wurden acht Patienten wieder aus der Datenanalyse ausgeschlossen, darunter sechs Patienten mit Lamitrode und zwei Patienten mit Oktrode. In **Tab. 13** sind die jeweiligen Gründe für den Ausschluss aus der Studie zusammengefasst.

Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war die Indikation für eine Behandlung mit einem SCS-System mit Lamitrode oder Oktrode und BurstDR™ Generator. Diese Indikation wurde gestellt, nachdem bei den Patienten die konservative und medikamentöse Rückenschmerztherapie zur Schmerzlinderung als nicht ausreichend eingestuft wurde. Die Studie fand an insgesamt acht verschiedenen Studienzentren statt (siehe Abschnitt 3.2.1.2). Eine Übersicht über die in die Studie eingeschlossenen Patienten findet sich in **Tab. 12**.

Tab. 12, Übersicht der in die Studie eingeschlossenen Patienten nach Zentrum (Tübingen vs. extern), Geschlecht („f“ für weiblich, „m“ für männlich) und Elektrodenart. Enthalten sind Gesamtzahlen, ausgeschlossene Patienten sowie aktiv in die Studie eingeschlossene Patienten.

	Tübingen	Extern	Gesamt
Gesamt (Lamitroden und Oktroden)	47 (25f/22m)	19 (8f/11m)	66 (33f/33m)
Lamitroden gesamt	37 (20f/17m)	19 (8f/11m)	56 (28f/28m)
Oktroden gesamt	10 (5f/5m)	0 (0f/0m)	10 (5f/5m)
Lamitroden ausgeschlossen	4 (3f/1m)	2 (0f/2m)	6 (3f/3m)
Oktroden ausgeschlossen	2 (2f/0m)	0 (0f/0m)	2 (2f/0m)
Patienten aktiv gesamt (Lamitroden und Oktroden)	41 (20f/21m)	17 (8f/9m)	58 (28f/30m)
Lamitroden aktiv	33 (17f/16m)	17 (8f/9m)	50 (25f/25m)
Oktroden aktiv	8 (3f/5m)	0 (0f/0m)	8 (3f/5m)

Tab. 13, Gründe für den Ausschluss von Probanden aus der klinischen Studie mit Angaben zu Elektrodenart, Geschlecht und Studienzentrum.

Elektrode	Geschlecht	Studienzentrum	Grund für den Ausschluss
Lamitrode	f	Tübingen	Schwierigkeiten bei Verständnis und Bedienung des Geräts, Nicht-Einhalten des Studienprotokolls
Lamitrode	m	Tübingen	Verstorben an Pankreaskarzinom (Erstdiagnose nach Einschluss in die Studie)
Lamitrode	f	Tübingen	Wunsch nach Ausschluss aus Studie durch Patientin (zu großer zeitlicher Aufwand)

Lamitrode	f	Tübingen	Nicht-Einhalten des Studienprotokolls
Lamitrode	m	Kempten	Wunsch nach Ausschluss aus Studie durch Patienten (zusätzlich an Depression erkrankt)
Lamitrode	m	Albstadt	Nicht-Einhalten des Studienprotokolls
Oktrode	f	Tübingen	Explantation der Stimulationselektrode vor Beenden des Studienprotokolls
Oktrode	f	Tübingen	Nicht-Einhalten des Studienprotokolls

Das mittlere Alter der 58 aktiv an der Studie teilnehmenden Patienten lag insgesamt bei 63,21 Jahren (min. 24 Jahre, max. 84 Jahre, SD 14,37). Die Lamitroden-Patienten befanden sich zu Studienbeginn in einem Alter von 24 bis 84 Jahren, im Mittel 61,76 Jahre (SD 14,39). Die Oktroden-Patienten wurden in einem Alter von 47 bis 81 Jahren in die Studie eingeschlossen und hatten ein mittleres Alter von 72,13 Jahren (SD 11,27).

3.2.1.2 Studienzentren

Die Schmerzbehandlung sowie die Implantation des SCS-Systems und der Generatoren fanden an insgesamt acht verschiedenen Zentren statt. Es wurden 47 Patienten in der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen, zehn Patienten in der Praxis Dr. Al-Khalaf in Kempten, drei Patienten in der Praxis für Neurochirurgie in den Kliniken Ostallgäu-Kaufbeuren, ein Patient in den Universitäts- und Rehabilitätskliniken Ulm, ein Patient im Neurochirurgischen Zentrum Ludwigsburg-Heilbronn, ein Patient in der Albklinik in Münsingen, zwei Patienten am Diakonie Klinikum Stuttgart und ein Patient in den ACURA Kliniken Albstadt operiert und in die Studie eingeschlossen. Das Ausfüllen der Fragebögen sowie das Einsammeln der ausgefüllten Schmerztagebücher fand ebenfalls in den entsprechenden Zentren statt.

3.2.1.3 Rekrutierung

Im Rahmen der ambulanten Untersuchung und Indikationsstellung zur Teststimulation wurden die Patienten von ihrem behandelnden Arzt oder ihrer behandelnden Ärztin über die geplante Studie informiert und aufgeklärt. Bei erfolgreicher Testphase folgte die definitive Entscheidung der Patienten über die

Teilnahme an der Studie. Die Patienten wurden nacheinander entsprechend ihrem Sonden-Implantationsdatum in die Studie eingeschlossen. Die Einschlussdaten reichten vom 07.02.2019 bis zum 25.02.2021. Die Datensammlung wurde abgeschlossen am 24.08.2021.

3.2.2 Ergebnisse von Studienphase 1: Vergleich der Therapiekomponenten B, M und BM

Während Studienphase 1 (den ersten sechs Wochen der Studie) stimulierten die Patienten in randomisierter Reihenfolge in folgender Weise: zwei Wochen mit BurstDR™-Stimulation allein (B), zwei Wochen mit Muskelstimulation allein (M) und zwei Wochen mit BurstDR™-Stimulation und Muskelstimulation in Kombination (BM). Während den jeweils zwei Wochen, in denen eine der drei Therapieformen angewandt wurde, wurde täglich ein Schmerzwert in das Schmerztagebuch eingetragen. Um die Effektivität der drei Therapiekomponenten bei Lamitroden-Patienten (n=50) zu vergleichen, wurde für jeden Patienten der Mittelwert der Schmerzwerte aus Woche 2 für jede Therapieform (B, M und BM) gebildet. Der Effekt der drei Therapieformen auf diese mittleren Schmerzwerte in Woche 2 der Therapie wurden mittels einer linearen Mixed Model Analyse untersucht. Um den potenziellen Einfluss eines Carry-Over-Effekts im Rahmen des Crossover-Designs der Studie zu minimieren, wurden die Schmerzwerte aus der ersten Woche mit der jeweiligen Therapie in der Analyse nicht berücksichtigt. **Abb. 17** zeigt die mittleren Schmerzwerte in Woche 2 des jeweiligen Therapieabschnitts, im Vergleich zum Mittelwert der Baseline-Schmerzwerte, welche vor Therapiebeginn erhoben wurden, für alle Lamitroden-Patienten. **Abb. 18** zeigt die geschätzten Mittelwerte der Schmerzintensität in Woche 2 für die jeweilige Therapiekomponente (B, M oder BM) durch das lineare gemischte Modell. Die Whisker der Grafiken zeigen den Standardfehler der geschätzten Mittelwerte und die Standardfehler der beobachteten mittleren Schmerzintensität.



Abb. 17, Mittlere Schmerzintensität (NRS) in Woche 2 der Therapie mit BurstDR™-Stimulation (B), Muskelstimulation (M) und der Kombination beider Therapieformen (BM) im Vergleich zur mittleren Schmerzintensität vor Therapie (Baseline) bei Lamitroden-Patienten. Die mittlere Schmerzintensität vor Beginn der Therapie (Baseline) lag bei 8,398. Die mittlere Schmerzintensität bei alleiniger Therapie mit BurstDR™-Stimulation (B) lag bei ca. 4,825, bei alleiniger Therapie mit Muskelstimulation (M) bei ca. 4,974 und bei Therapie mit der Kombination beider Therapieformen (BM) bei ca. 4,177. Dies ergibt eine mittlere Schmerzreduktion bei Verwenden der BurstDR™-Stimulation (B) von ca. 42,5 %, bei Verwenden der Muskelstimulation (M) von ca. 40,8 % und bei Verwenden der Kombinationstherapie (BM) von 50,3 %.

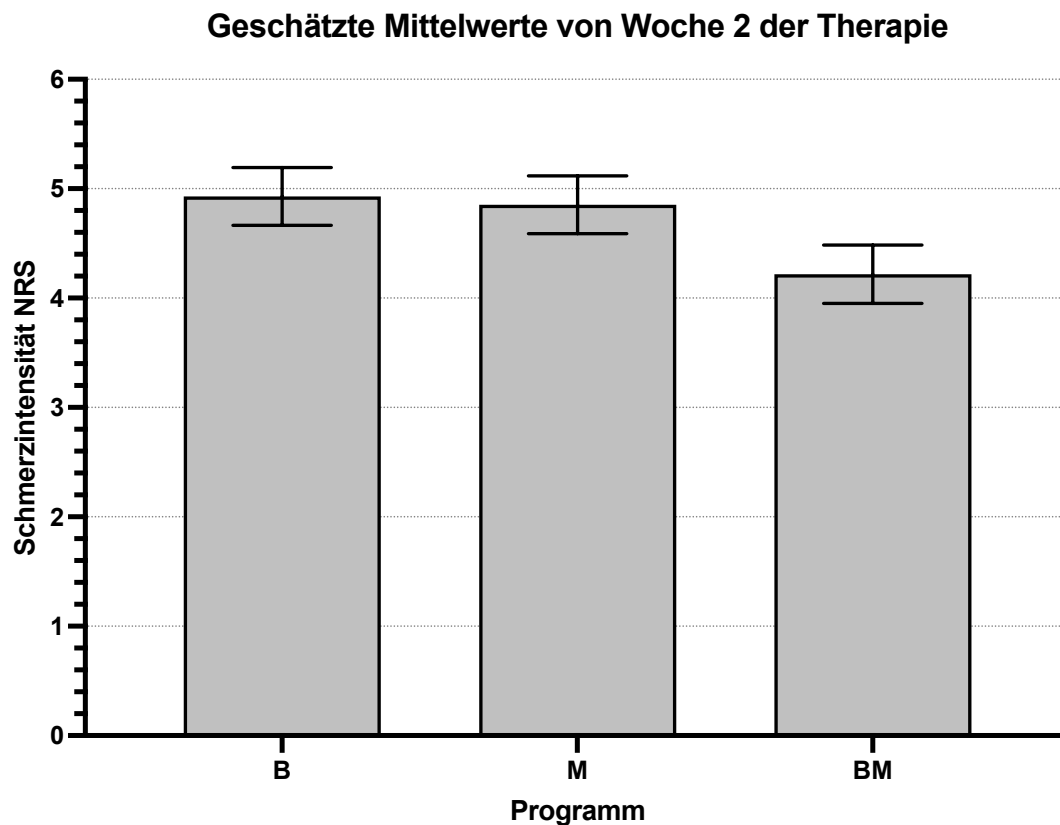


Abb. 18, Geschätzte Mittelwerte der Schmerzintensität (NRS) in Woche 2 der Therapie mit BurstDR™-Stimulation (B), Muskelstimulation (M) und der Kombination beider Therapieformen (BM) bei Lamitroden-Patienten, basierend auf einem linearen Mixed-Model (Therapieform als fester Effekt, Interzept für die Probanden als zufälliger Effekt). Die geschätzten mittleren Schmerzintensitäten lagen bei 4,929 (B), 4,853 (M) und 4,216 (BM).

Insgesamt konnte bei Anwenden der Kombinationstherapie (BM) eine bessere Schmerzlinderung beobachtet werden als bei Stimulation mit BurstDR™- (B) oder bei Muskelstimulation (M) allein. Die Therapie mit BurstDR™- (B) oder mit Muskelstimulation (M) allein zeigte ähnliche Erfolgsraten in Bezug auf die Schmerzlinderung und unterschieden sich nicht signifikant voneinander. **Tab. 14** gibt eine Übersicht über die Ergebnisse der linearen Mixed Model Analyse beim Vergleich der drei unterschiedlichen Therapieformen. Für das Modell wurden als feste Effekte die Therapieform (Therapie mit Programmen B, M oder BM) sowie der Platz in der Reihenfolge der drei angewandten Therapien (erste Stelle bzw. Wochen 1 und 2, zweite Stelle bzw. Wochen 3 und 4 oder dritte Stelle bzw. Wochen 5 und 6) verwendet. Als zufälliger Effekt wurde das Interzept für die Subjekte (Probanden) verwendet. Die visuelle Inspektion des Residualplots

zeigte keine offensichtliche Abweichung von der Normalverteilung oder von Homoskedastizität. Dies wurde durch einen nicht signifikanten Shapiro-Wilk-Test ($p > 0,05$) sowie durch nicht signifikante Levene-Tests für die Faktoren Therapieform und Reihenfolge ($p > 0,05$) bestätigt. Der Effekt der Interaktion zwischen der Therapieform und deren Platz in der Reihenfolge war nicht signifikant und wurde deswegen nicht im Modell berücksichtigt.

Tab. 14, Ergebnisse der linearen Mixed-Model-Analyse zum Einfluss der Therapieform (Programme B, M oder BM) und der Reihenfolge der Therapien (erste, zweite oder dritte Stelle) auf die mittlere Schmerzintensität (NRS) in Woche 2. Programm BM und Reihenfolge Stelle 3 wurden als Referenzkategorien festgelegt (Parameter auf null gesetzt). Angegeben sind Beta-Koeffizienten, Standardabweichungen (SD), p-Werte sowie 95%-Konfidenzintervalle.

Parameter	Beta-Koeffizient	SD	p-Wert	Unterer 95%-CI-Grenzwert	Oberer 95%-CI-Grenzwert
Konstanter Term	4,280	0,313	<,001	3,661	4,899
Programm B	0,713	0,246	,005	0,224	1,203
Programm M	0,637	0,247	,012	0,146	1,128
Programm BM*	0*	0*	.	.	.
Reihenfolge Stelle 1	-0,053	0,250	,833	-0,554	0,448
Reihenfolge Stelle 2	-0,138	0,245	,575	-0,627	0,351
Reihenfolge Stelle 3*	0*	0*	.	.	.

*Für die Auswertung wurden die Parameter „Programm BM“ und „Reihenfolge Stelle 3“ auf null gesetzt.

Während der Effekt des Platzes in der Reihenfolge der Therapieformen keinen signifikanten Einfluss auf die Schmerzintensität in Woche 2 der Therapie hatte ($p = ,850$), konnten bei Betrachten des angewandten Stimulationsprogrammes die im Folgenden beschriebenen Effekte auf die Schmerzintensität festgestellt werden. Paarweise Vergleiche der Schmerzwerte bei Anwenden der drei Therapieformen mit einer Anpassung für Mehrfachvergleiche durch Bonferroni-Korrektur zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen der Therapie mit BurstDR™-Stimulation allein und Therapie mit der Kombination aus BurstDR™-

und Muskelstimulation ($p = ,014$). Die Schmerzintensität in Woche 2 bei Stimulation mit der Kombinationstherapie aus BurstDR™- und Muskelstimulation war geschätzt 0,713 Punkte auf der NRS geringer als bei der alleinigen Therapie mit BurstDR™-Stimulation ($SD = 0,246$; 95% CI [-1,314; -0,113]). Auch im Vergleich zur Muskelstimulation allein bewirkte die Therapie mit der Kombination aus BurstDR™- und Muskelstimulation eine signifikant geringere Schmerzintensität ($p = ,035$). Die geschätzte Differenz lag hier bei 0,637 Punkten auf der NRS ($SD = 0,247$; 95% CI [-1,240; -0,034]). Zwischen der Schmerzintensität bei Therapie mit BurstDR™-Stimulation allein und der Schmerzintensität bei Therapie mit Muskelstimulation allein konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p > ,999$; $SD = 0,244$, 95% CI [-0,519; 0,671]).

Aufgrund der geringen Anzahl an mit einer Oktrode versorgten Probanden ($n=8$) wurde auf einen statistischen Vergleich der Therapieformen bei mit Oktroden versorgten Patienten verzichtet. **Abb. 19** gibt eine Übersicht über die Mittelwerte der Schmerzintensitäten in Woche 2 der Therapie für Oktroden-Patienten.

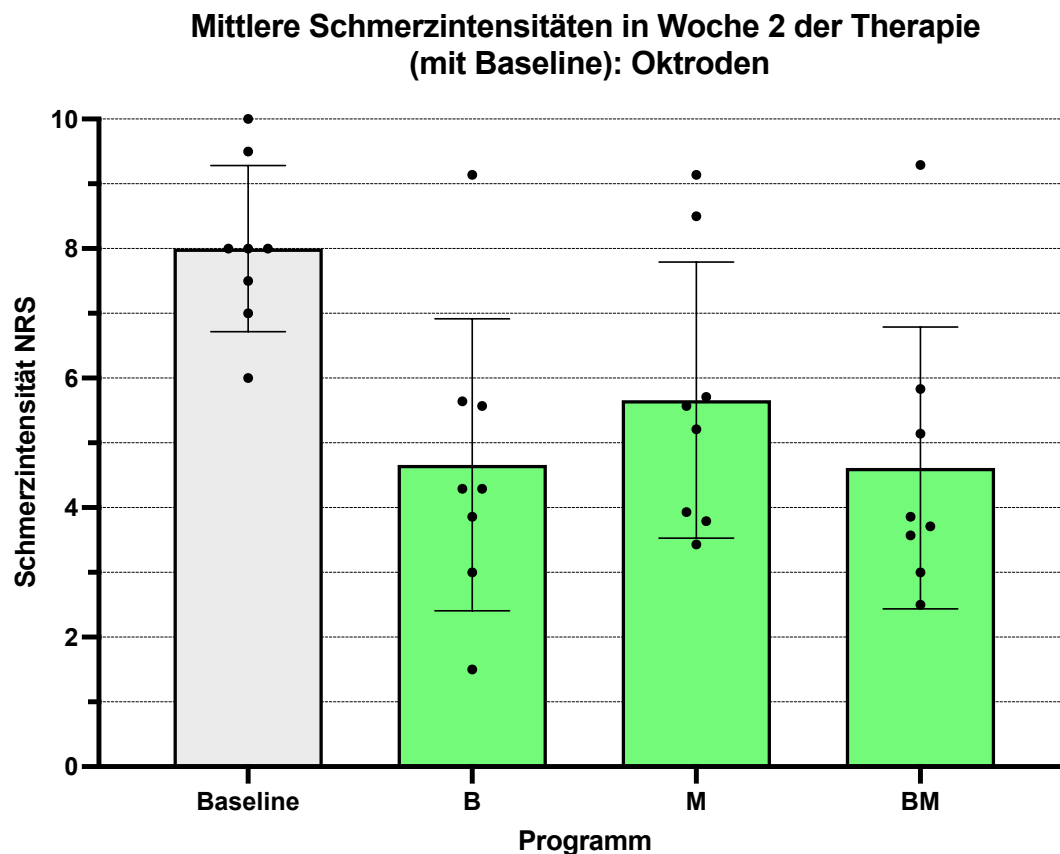


Abb. 19, Mittlere Schmerzintensität (NRS) in Woche 2 der Therapie mit BurstDR™-Stimulation (B), Muskelstimulation (M) und der Kombination beider Therapieformen (BM) im Vergleich zur mittleren Schmerzintensität vor Therapie (Baseline) bei Oktroden-Patienten. Die mittlere Schmerzintensität vor Therapiebeginn (Baseline) lag bei 8,000. Die mittlere Schmerzintensität bei alleiniger Therapie mit BurstDR™-Stimulation (B) lag bei ca. 4,661, bei alleiniger Therapie mit Muskelstimulation (M) bei ca. 5,660 und bei Therapie mit der Kombination beider Therapieformen (BM) bei ca. 4,613. Dies ergibt eine mittlere Schmerzreduktion bei Verwenden der BurstDR™-Stimulation (B) von ca. 41,7 %, bei Verwenden der Muskelstimulation (M) von ca. 29,2 % und bei Verwenden der Kombinationstherapie (BM) von 42,3 %.

3.2.3 Ergebnisse von Studienphasen 2 und 3

3.2.3.1 Zur Stimulation verwendete Programme (B, M, oder BM) in Studienphasen 2 und 3

In Phase 2 der Studie (Wochen 7 bis 12) stimulierten die Patienten mit der Stimulationsart (B, M oder BM) weiter, die ihnen in Studienphase 1 subjektiv am besten geholfen hatte. Ab Studienphase 3 (Wochen 13 bis 26) durften die Patienten täglich selbst wählen, welches Stimulationsprogramm sie anwenden

wollten. Zusätzlich zur Angabe der Schmerzwerte wurden die Wechsel des Stimulationsprogrammes in den Schmerztagebüchern der Patienten notiert. Zu Beginn von Studienphase 2 verwendete ein Großteil der Patienten das Programm BM, also die Kombination aus der BurstDR™-Stimulation und der Muskelstimulation. Je ein Lamitroden- und ein Oktroden-Patient machten keine Angaben zum verwendeten Programm. Es verwendeten 35 (71 %) der übrigen 49 Lamitroden- und drei (43 %) der übrigen sieben Oktroden-Patienten das Kombinationsprogramm (BM). Die BurstDR™-Stimulation allein wurde von elf (22 %) der Lamitroden- und drei (43 %) der Oktroden-Patienten verwendet. Die Muskelstimulation allein wurde am seltensten und von nur drei (6 %) der Lamitroden- und einem (14 %) der Oktroden-Patienten angewandt (siehe **Abb. 20**). Zu Beginn von Studienphase 3 wechselte nur eine der Lamitroden-Patienten direkt zu einem anderen Programm, und verwendete anstelle der Muskelstimulation allein die BurstDR™-Stimulation allein. Während Studienphase 3 wechselten insgesamt sieben der Patienten (fünf Lamitroden-, zwei Oktroden-Patienten) für einen jeweils kurzen Zeitraum das Programm, mit dem sie stimulierten. Hauptsächlich wurde allerdings auch in Studienphase 3 mit dem Programm stimuliert, das zu Beginn von Studienphase 3 gewählt wurde. Insgesamt wurde mit einem Anteil von über zwei Dritteln aller Probanden (68 % der Patienten) am deutlich häufigsten das Kombinationsprogramm BM als Stimulationsprogramm für Studienphasen 2 und 3 gewählt.

Verwendetes Programm in Studienphase 2

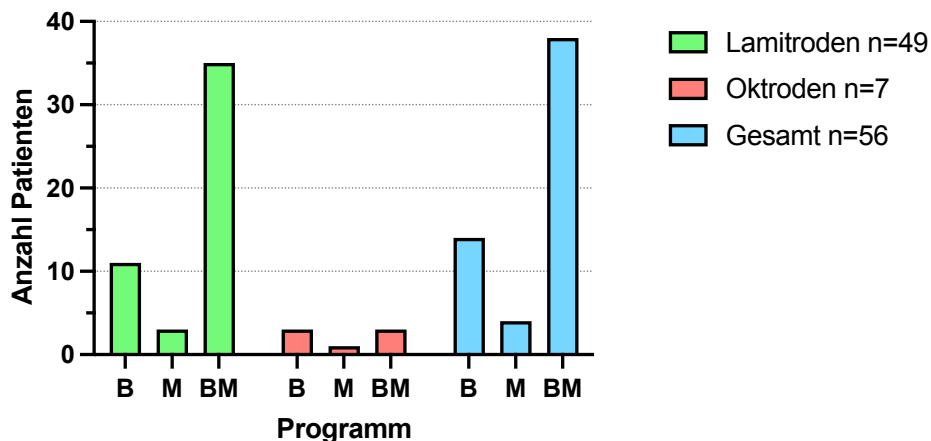


Abb. 20, Verwendete Stimulationsprogramme in Studienphase 2 der klinischen Studie, dargestellt getrennt nach Lamitroden-Patienten (grün, n=49), Oktroden-Patienten (rot, n=7) sowie insgesamt (blau, n=56)

3.2.3.2 Ergebnisse des Schmerztagebuches in Studienphasen 2 und 3

Um die langfristige Wirksamkeit der Schmerztherapie mit den Therapiekomponenten B, M und BM zu untersuchen, wurden alle Probanden gebeten, während der gesamten Studiendauer von 6 Monaten zunächst täglich, und ab Studienphase 3 wöchentlich, ihre aktuellen Schmerzwerte sowie das verwendete Stimulationsprogramm in ihrem Schmerztagebuch zu notieren. Da ein nicht zu vernachlässigender Anteil an Probanden das Schmerztagebuch nur unvollständig ausfüllte, wurde auf statistische Vergleiche der täglichen und wöchentlichen Schmerzwerte im Schmerztagebuch für Studienphase 2 (Wochen 7 bis 12) und Studienphase 3 (Wochen 13 bis 26) verzichtet (siehe **Tab. 15**). Als Übersicht können in **Tab. 25** (siehe Anhang) dennoch die mittleren Schmerzintensitäten der Probanden in Wochen 12, 18 und 24 bei Verwenden aller Therapieprogramme (B, M, BM) eingesehen werden. Die Patientin, die unterschiedliche Stimulationsprogramme in Studienphasen 2 und 3 verwendete, sowie die Patienten, die keine Angaben zum verwendeten Programm machten, wurden hierbei nicht berücksichtigt. Bei Stimulieren mit Programm BM waren die Schmerzwerte in Wochen 18 und 24 bei Lamitroden- sowie bei Oktroden-Patienten vergleichbar niedrig mit denen in Woche 12, sodass bei Betrachten der Schmerzwerte auch nach einer Zeitspanne von 6 Monaten nach Therapiebeginn weiterhin von einer guten Funktion der Therapie mit der Kombination aus

BurstDR™- und Muskelstimulation ausgegangen werden kann (siehe exemplarisch die Schmerzwerte von Lamitrode-Patienten in **Tab. 16**).

Tab. 15, Anzahl gültiger und fehlender Daten für Wochen 12, 18 und 24 des Schmerztagebuchs. Prozentangaben in Klammern.

			Schmerzwerte	Schmerzwerte	Schmerzwerte
			Woche 12	Woche 18	Woche 24
Lamitroden	N	gültig	35 (71 %)	34 (69 %)	31 (63 %)
		fehlend	14 (29 %)	15 (31 %)	18 (37 %)
Oktroden	N	gültig	6 (75 %)	4 (50 %)	3 (38 %)
		fehlend	2 (25 %)	4 (50 %)	5 (63 %)

Tab. 16, Schmerzintensität (NRS) von Lamitroden-Patienten nach 12, 18 und 24 Wochen Therapie mit der Kombination aus BurstDR™-Stimulation und Muskelstimulation (BM). Angegeben sind Stichprobengröße (N), minimale und maximale NRS-Werte, Mittelwert sowie Standardabweichung (SD).

Woche nach Therapiebeginn	N	NRS Min.	NRS Max.	NRS-Mittelwert	SD
12	28	0,00	9,00	4,25	1,91
18	27	0,00	7,86	3,88	1,73
24	24	0,00	10,00	4,29	1,24

3.2.4 Ergebnisse der Frageböge Brief Pain Inventory (BPI), Pain Disability Index (PDI) und Pain Catastrophizing Scale (PCS)

Wie bereits unter 3.2.3.1 beschrieben, verwendeten über zwei Drittel der Patienten in Studienphasen 2 und 3 das Kombinationsprogramm aus BurstDR™-Stimulation und Muskelstimulation (BM). Um eine genauere Aussage über die langfristige Wirksamkeit der Kombinationstherapie treffen zu können, wurden zusätzlich zu den Schmerzwerten im Schmerztagebuch auch die Ergebnisse der von den Probanden zu den Zeitpunkten T0 (Baseline vor Therapiebeginn), T3M (nach 3 Monaten mit Therapie) und T6M (nach 6 Monaten mit Therapie) ausgefüllten Fragebögen betrachtet. Es wurde untersucht, ob sich die Scores der Fragebögen bei Anwenden des Kombinationsprogrammes zu den drei

genannten Zeitpunkten voneinander unterschieden. Insgesamt untersucht wurden die Ergebnisse der 35 Lamitroden-Patienten, die in Studienphase 2 und Studienphase 3 das Kombinationsprogramm verwendeten. Oktroden-Patienten wurden bei der Analyse nicht berücksichtigt. Da die Anzahl an Patienten, die nicht das Kombinationsprogramm, sondern die BurstDRTM-Stimulation allein (B) oder die Muskelstimulation allein (M) verwendeten, im Vergleich gering ausfiel, wurde für die Analyse der Fragebögen auf einen Vergleich der Therapiemethoden verzichtet. Die Auswertung der Fragebögen wurde mittels einer linearen Mixed Model Analyse durchgeführt. Als fester Effekt für die Modelle wurde der Fragebogen bzw. der Zeitpunkt des Ausfüllens der Fragebögen (Fragebogen F0, F3M oder F6M) gewählt. Als zufälliger Effekt wurde das Interzept für die Subjekte (Probanden) verwendet. Nicht signifikante Shapiro-Wilk-Tests der Residuen zeigten keine Abweichung von der Normalverteilung. Auch die visuelle Inspektion der jeweiligen Residualplots zeigten keine offensichtliche Abweichung von der Normalverteilung oder von Homoskedastizität. Levene-Tests für den Faktor Fragebogen basierend auf dem angepassten Median waren nicht signifikant ($p < 0,05$) und bestätigten, dass keine Abweichungen von Homoskedastizität vorlagen.

3.2.4.1 Brief Pain Inventory (BPI)

Bei der Auswertung des Brief Pain Inventorys wurde der Effekt des Fragebogens bzw. des Ausfüll-Zeitpunktes der Fragebögen auf die Scores für die mittlere Schmerzintensität der Patienten sowie für die Schmerzbeeinträchtigung betrachtet. Ebenso betrachtet wurde der Effekt des Fragebogens zu den Zeitpunkten T0, T3M und T6M auf Item 8, das die relative Schmerzreduktion bzw. die prozentuelle Schmerzlinderung der Patienten in den letzten 24 Stunden durch medikamentöse oder sonstige Therapien widerspiegelt. Der Score für die mittlere Schmerzintensität berechnete sich aus dem Mittel von Items 3 bis 6, welche die stärksten Schmerzen der Patienten in den letzten 24 Stunden, die mittleren Schmerzen in den letzten 24 Stunden, die geringsten Schmerzen in den letzten 24 Stunden sowie die aktuelle Schmerzintensität im Moment des Ausfüllens des Fragebogens auf einer Skala von 0 bis 10 enthielten. Der Score für die Schmerzbeeinträchtigung ergab sich aus dem Mittel von Items 9 bis 15, in

welchen verschiedene Alltagsbereiche auf einer Skala von 0 bis 10 bezüglich ihrer Beeinträchtigung durch die Schmerzen der Patienten bewertet wurden.

Von den 35 Lamitroden-Patienten, die in Studienphasen 2 und 3 das Kombinationsprogramm verwendeten, füllten zum Zeitpunkt T0 33 Patienten, zum Zeitpunkt T3M 31 Patienten und zum Zeitpunkt T6M 28 Patienten alle der Items aus, die für die Berechnung der Scores für die mittlere Schmerzintensität sowie für die Schmerzbeeinträchtigung benötigt wurden. Das Item 8 zur Schmerzlinderung wurde zum Zeitpunkt T0 von 33, zum Zeitpunkt T3M von 29 und zum Zeitpunkt T6M von 26 Patienten ausgefüllt. Insgesamt konnten für die drei Analysen durch Anwenden der linearen Mixed Model Analyse die Daten von jeweils 34 Lamitroden-Patienten ausgewertet werden.

3.2.4.1.1 Mittlere Schmerzintensität

Die Ergebnisse der Analyse der mittleren Schmerzintensität bei Verwenden des Kombinationsprogramms sind in **Abb. 21** und **Tab. 17** dargestellt. Die mittlere Schmerzintensität war insgesamt sowohl nach 3 Monaten als auch nach 6 Monaten deutlich niedriger als vor Therapiebeginn. **Tab. 17** gibt einen Überblick über die Schätzungen fester Parameter der Mixed Model Analyse und **Abb. 21** bietet eine grafische Darstellung der geschätzten Mittelwerte der mittleren Schmerzintensität zu den drei Zeitpunkten mit Angabe der Bonferroni-korrigierten Signifikanzwerte der paarweisen Vergleiche zwischen den Zeitpunkten.

Tab. 17, Ergebnisse der linearen Mixed-Model-Analyse zum Einfluss des Fragebogens, ausgefüllt zum Zeitpunkt T0, T3M und T6M (F0, F3M, F6M) auf die mittlere Schmerzintensität im Brief Pain Inventory (BPI). Fragebogen F6M wurde als Referenzkategorie festgelegt (Parameter auf null gesetzt). Angegeben sind Beta-Koeffizienten, Standardabweichungen (SD), p-Werte sowie 95%-Konfidenzintervalle.

Parameter	Beta-Koeffizient	SD	p-Wert	Unterer 95%-CI-Grenzwert	Oberer 95%-CI-Grenzwert
Konstanter Term	4,112	0,350	<,001	3,415	4,809
Fragebogen F0	2,211	0,399	<,001	1,412	3,010
Fragebogen F3M	0,419	0,403	0,302	-0,387	1,226

Fragebogen F6M*	0*	0*	.	.	.
-----------------	----	----	---	---	---

*Für die Auswertung wurde der Parameter „Fragebogen F6M“ auf null gesetzt.

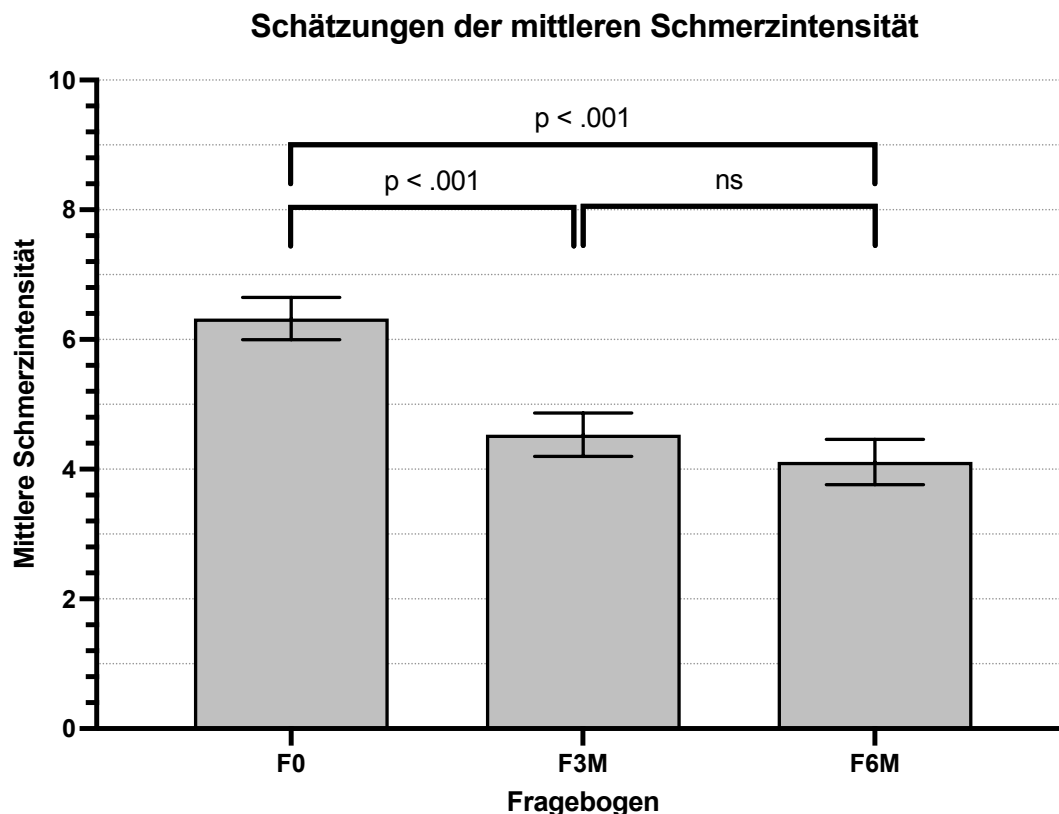


Abb. 21, Schätzungen der mittleren Schmerzintensität des „Brief Pain Inventory“-Fragebogens zu den Zeitpunkten T0 (vor Therapiebeginn), T3M (nach 3 Monaten mit Therapie) und T6M (nach 6 Monaten mit Therapie) durch das lineare gemischte Modell mit Angabe der Bonferroni-korrigierten Signifikanzwerte. Der Fragebogen (F0, F3M, F6M) wurde als fester, und das Interzept der Probanden als zufälliger Effekt gewählt. Die geschätzte mittlere Schmerzintensität zum Zeitpunkt T0 betrug ca. 6,323, zum Zeitpunkt T3M ca. 4,532 und zum Zeitpunkt T6M ca. 4,112.

Es zeigte sich im Vergleich zum vor Therapiebeginn ausgefüllten Fragebogen (Fragebogen F0, geschätzte mittlere Schmerzintensität von ca. 6,323) eine signifikant geringere mittlere Schmerzintensität nach 3 Monaten (Fragebogen F3M) sowie nach 6 Monaten (Fragebogen F6M) mit der Kombinationstherapie. Die mittlere Schmerzintensität nach 3 Monaten war geschätzt 1,792 Punkte geringer als vor Therapiebeginn ($p < ,001$, geschätzte mittlere Schmerzintensität von ca. 4,532, SD = 0,388; 95% CI [-2,747; -0,836]) und nach 6 Monaten geschätzt 2,211 Punkte geringer als vor Therapiebeginn ($p < ,001$, geschätzte

mittlere Schmerzintensität von ca. 4,112, SD = 0,399; 95% CI [-3,194; -1,228]). Zwischen den mittleren Schmerzintensitäten der Fragebögen F3M und F6M konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,907$; SD = 0,403; 95% CI [-0,574; 1,413]).

3.2.4.1.2 Beeinträchtigung

Ähnliche Ergebnisse konnten bei Betrachten des Beeinträchtigungs-Scores des Brief Pain Inventory im Verlauf der 6 Monate beobachtet werden. Die Beeinträchtigung, die die Patienten nach 3 Monaten mit der Kombinationstherapie durch ihre Schmerzen im Alltag erfuhren, war geschätzt 1,919 Punkte geringer als vor Therapiebeginn ($p < ,001$, SD = 0,418; 95% CI [-2,951; -0,888]) und nach 6 Monaten mit der Kombinationstherapie geschätzt 2,107 Punkte geringer als vor Therapiebeginn ($p < ,001$, SD = 0,431; 95% CI [-3,168; -1,046]). Auch für die Schmerzbeeinträchtigung ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Fragebögen F3M und F6M feststellen ($p > 0,999$; SD = 0,434; 95% CI [-1,258; 0,883]). Die Ergebnisse der Analyse der Beeinträchtigungs-Scores sind in **Tab. 18** und **Abb. 22** dargestellt. **Tab. 18** zeigt die Schätzungen der festen Parameter der Mixed Model Analyse. In **Abb. 22** können die geschätzten Mittelwerte der Beeinträchtigungs-Scores zu den drei Zeitpunkten sowie die Bonferroni-korrigierten Signifikanzwerte der paarweisen Vergleiche zwischen den Ausfüll-Zeitpunkten der Fragebögen betrachtet werden.

Tab. 18, Ergebnisse der linearen Mixed-Model-Analyse zum Einfluss des Fragebogens, ausgefüllt zum Zeitpunkt T0, T3M und T6M (F0, F3M, F6M), auf die Beeinträchtigungs-Scores im Brief Pain Inventory (BPI). Fragebogen F6M wurde als Referenzkategorie festgelegt (Parameter auf null gesetzt). Angegeben sind Beta-Koeffizienten, Standardabweichungen (SD), p-Werte sowie 95%-Konfidenzintervalle.

Parameter	Beta-Koeffizient	SD	p-Wert	Unterer 95%-CI-Grenzwert	Oberer 95%-CI-Grenzwert
Konstanter Term	4,539	0,411	<,001	3,721	5,358
Fragebogen F0	2,107	0,431	<,001	1,245	2,969
Fragebogen F3M	0,188	0,434	,667	-0,681	1,057

Fragebogen F6M*	0*	0*	.	.	.
-----------------	----	----	---	---	---

*Für die Auswertung wurde der Parameter „Fragebogen F6M“ auf null gesetzt.

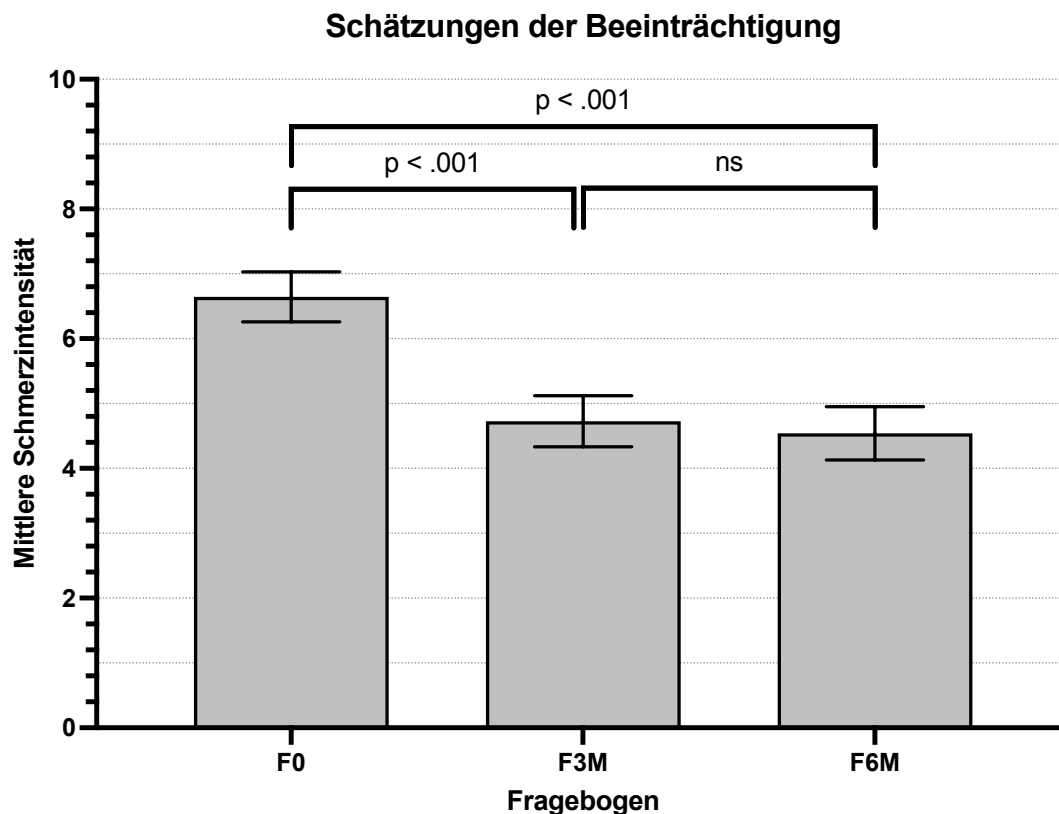


Abb. 22, Schätzungen der Beeinträchtigungs-Scores des „Brief Pain Inventory“-Fragebogens zu den Zeitpunkten T0 (vor Therapiebeginn), T3M (nach 3 Monaten mit Therapie) und T6M (nach 6 Monaten mit Therapie) durch das lineare gemischte Modell mit Angabe der Bonferroni-korrigierten Signifikanzwerte. Der Fragebogen (F0, F3M, F6M) wurde als fester, und das Interzept der Probanden als zufälliger Effekt gewählt. Der geschätzte Score bei T0 betrug 6,646, bei T3M 4,727 und bei T6M 4,539.

3.2.4.1.3 Relative Schmerzlinderung

Die prozentuelle bzw. relative Schmerzlinderung, die die Patienten durch ihre medikamentöse sowie durch die neuromodulative Schmerztherapie erfuhren, war vor Therapiebeginn signifikant niedriger als nach 3 und nach 6 Monaten mit der Kombinationstherapie. Eine Übersicht über die Schätzungen fester Parameter der Mixed Model Analyse bietet **Tab. 19**. **Abb. 23** zeigt die Schätzungen der mittleren prozentuellen Schmerzlinderung zu den Zeitpunkten T0, T3M und T6M mit den Bonferroni-korrigierten Signifikanzwerten.

Tab. 19, Ergebnisse der linearen Mixed-Model-Analyse zum Einfluss des Fragebogens, ausgefüllt zum Zeitpunkt T0, T3M und T6M (F0, F3M, F6M), auf die prozentuale Schmerzlinderung der Patienten in den letzten 24 Stunden (Item 8 des Brief Pain Inventory, BPI). Fragebogen F6M wurde als Referenzkategorie festgelegt (Parameter auf null gesetzt). Angegeben sind Beta-Koeffizienten, Standardabweichungen (SD), p-Werte sowie 95%-Konfidenzintervalle.

Parameter	Beta-Koeffizient	SD	p-Wert	Unterer 95%-CI-Grenzwert	Oberer 95%-CI-Grenzwert
Konstanter Term	54,573	4,075	<,001	46,458	62,689
Fragebogen F0	-15,947	4,464	,001	-24,892	-7,002
Fragebogen F3M	-0,585	4,572	,899	-9,750	8,581
Fragebogen F6M*	0*	0*	.	.	.

*Für die Auswertung wurde der Parameter „Fragebogen F6M“ auf null gesetzt.

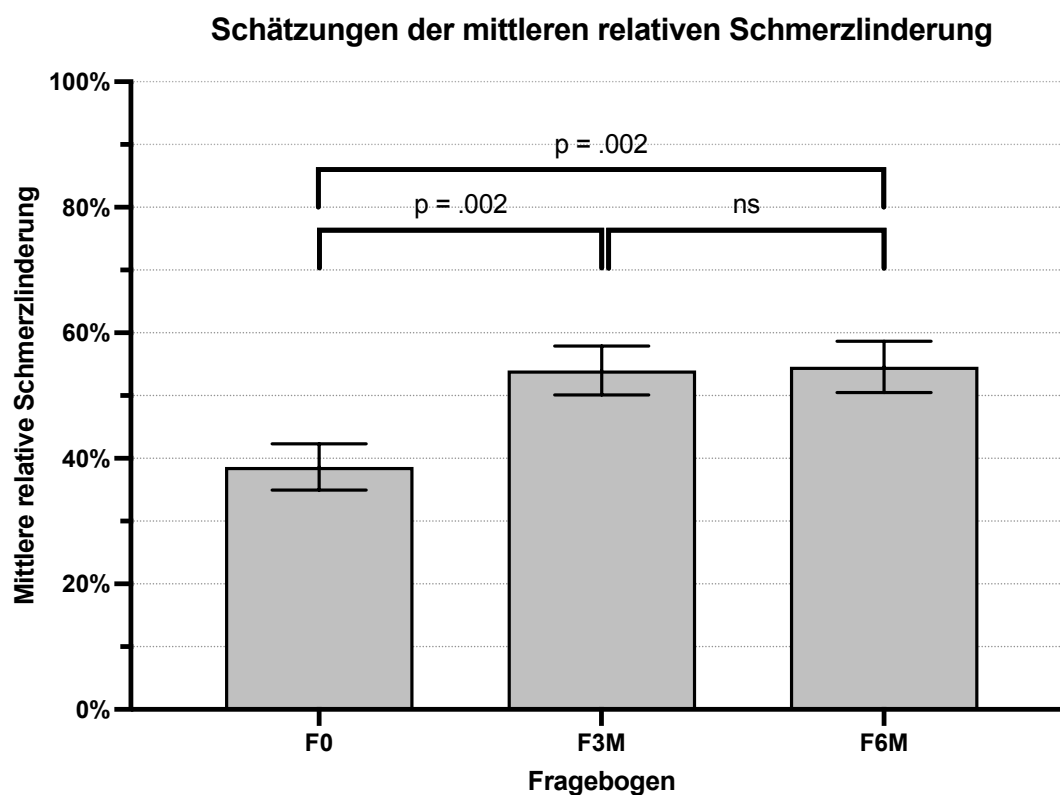


Abb. 23, Schätzungen der mittleren relativen Schmerzlinderung der Patienten in den letzten 24 Stunden durch das lineare gemischte Modell, angegeben in Item 8 des „Brief Pain Inventory“-Fragebogens, zu den Zeitpunkten T0 (vor Therapiebeginn), T3M (nach 3 Monaten mit Therapie) und T6M (nach 6 Monaten mit Therapie). Der Fragebogen (F0, F3M, F6M) wurde als fester, und das

Interzept der Probanden als zufälliger Effekt gewählt. Die mittlere geschätzte relative Schmerzreduktion betrug zu Zeitpunkt T0 ca. 38,627 %, zu Zeitpunkt T3M ca. 53,989 % und zu Zeitpunkt T6M 54,573 %. Zusätzlich Angabe der Bonferroni-korrigierten Signifikanzwerte.

Nach 3 Monaten mit Therapie war die prozentuelle Schmerzlinderung, die die Patienten erfuhren, geschätzt 15,362 % höher als vor Therapiebeginn ($p = ,002$; $SD = 4,326$; 95% CI [4,682; 26,042]). Nach 6 Monaten mit Therapie war die prozentuelle Schmerzlinderung geschätzt 15,947 % höher als vor Therapiebeginn ($p = ,002$; $SD = 4,464$; 95% CI [4,926; 26,968]). Zwischen Fragebogen F3M und Fragebogen F6M zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die prozentuelle Schmerzlinderung ($p > ,999$; $SD = 4,572$; 95% CI [-10,711; 11,880]). Vor Therapiebeginn lag die geschätzte Schmerzlinderung bei ca. 38,627 %.

Insgesamt lässt sich so feststellen, dass sich sowohl die mittlere Schmerzintensität, die mittlere Beeinträchtigung der Patienten durch die Schmerzen im Alltag sowie die erfahrene prozentuelle Schmerzlinderung der Patienten bei Anwenden der Kombinationstherapie im Vergleich zum Zeitpunkt vor Therapie signifikant verbesserten. Es ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Zeitpunkten 3 Monate und 6 Monate nach Therapiebeginn, und somit kein signifikanter Effektivitätsverlust über die 6 Monate mit der Kombinationstherapie feststellen.

3.2.4.2 Pain Disability Index (PDI)

Ähnlich zum Beeinträchtigungs-Score des Brief Pain Inventory ist der Pain Disability Index ein gutes Tool zur Bewertung der Alltagsbeeinträchtigung, die die Patienten durch ihre Schmerzen erfahren. Der Gesamtscore des Fragebogens mit Werten von 0 bis 70 spiegelt die Beeinträchtigung der Patienten durch ihre Schmerzen im Alltag wider. Der Effekt der Fragebögen bzw. des Ausfüll-Zeitpunktes der Fragebögen auf diesen Gesamtscore wurde bei der Auswertung des Pain Disability Index untersucht. Von den 35 Lamitroden-Patienten, die das Kombinationsprogramm in Studienphasen 2 und 3 nutzen, füllten 28 Patienten den Fragebogen F0, 22 den Fragebogen F3M und 20 den Fragebogen F6M vollständig aus. Insgesamt konnten für den Pain Disability Index die Daten von

33 Lamitroden-Patienten durch eine Mixed Model Analyse ausgewertet werden. Das Ergebnis der Auswertung spiegelt die bereits durch Untersuchen der Beeinträchtigungs-Scores des Brief Pain Inventory gewonnenen Erkenntnisse wider. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Scores vor Therapiebeginn (Fragebogen F0) und 3 Monate nach Therapiebeginn (Fragebogen F3M) sowie zwischen den Scores vor Therapiebeginn (Fragebogen F0) und 6 Monate nach Therapiebeginn (Fragebogen F6M). Der Vergleich zwischen den Scores 3 Monate und 6 Monate nach Therapiebeginn zeigte keine signifikanten Unterschiede. **Tab. 20** und **Abb. 24** veranschaulichen diese Ergebnisse.

Tab. 20, Ergebnisse der linearen Mixed-Model-Analyse zum Einfluss des Fragebogens, ausgefüllt zum Zeitpunkt T0, T3M und T6M (F0, F3M, F6M), auf den Gesamtscore des Pain Disability Index (PDI). Fragebogen F6M wurde als Referenzkategorie festgelegt (Parameter auf null gesetzt). Angegeben sind Beta-Koeffizienten, Standardabweichungen (SD), p-Werte sowie 95%-Konfidenzintervalle.

Parameter	Beta-Koeffizient	SD	p-Wert	Unterer 95%-CI-Grenzwert	Oberer 95%-CI-Grenzwert
Konstanter Term	27,549	3,426	<,001	20,704	34,395
Fragebogen F0	14,485	3,518	<,001	7,390	21,579
Fragebogen F3M	2,159	3,612	,553	-5,141	9,459
Fragebogen F6M*	0*	0*	.	.	.

*Für die Auswertung wurde der Parameter „Fragebogen F6M“ auf null gesetzt.

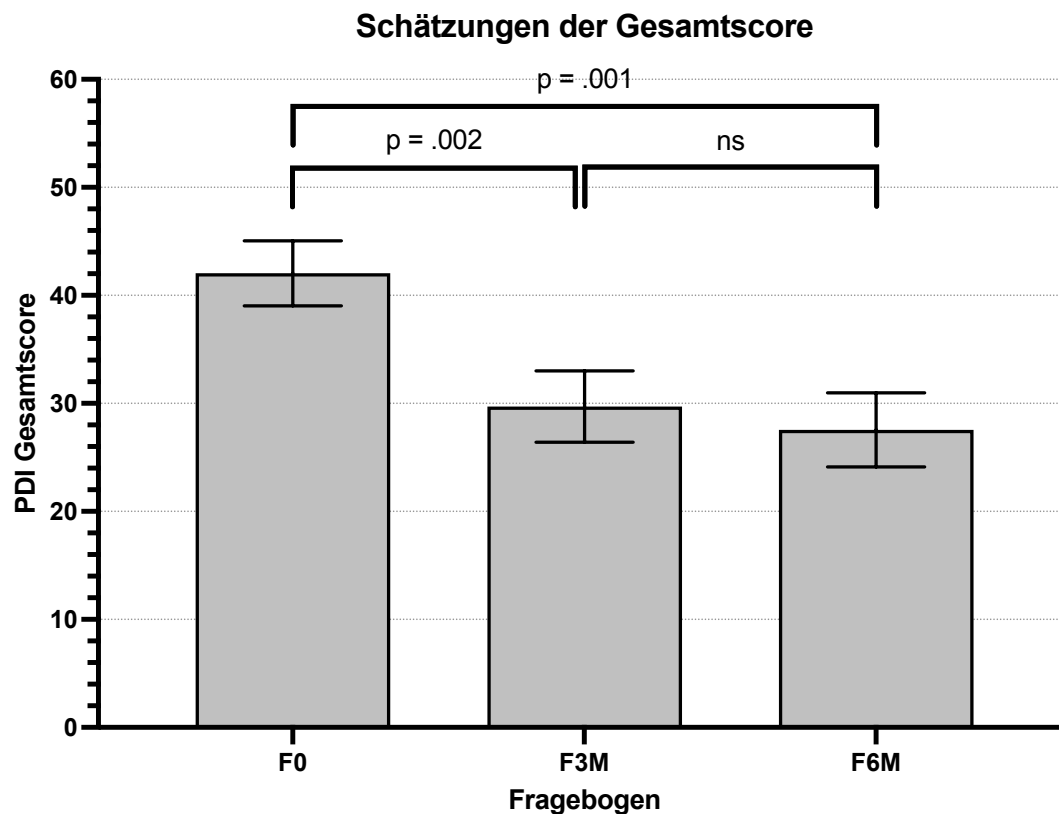


Abb. 24, Schätzungen der Gesamtscores des „Pain Disability Index“-Fragebogens durch das lineare gemischte Modell, zu den Zeitpunkten T0 (vor Therapiebeginn), T3M (nach 3 Monaten mit Therapie) und T6M (nach 6 Monaten mit Therapie). Der Fragebogen (F0, F3M, F6M) wurde als fester, und das Interzept der Probanden als zufälliger Effekt gewählt. Zusätzlich Angabe der Bonferroni-korrigierten Signifikanzwerte. Der geschätzte Score zum Zeitpunkt T0 betrug 42,034, zum Zeitpunkt T3M 29,708 und zum Zeitpunkt T6M 27,549.

Der mittlere Gesamtscore des Pain Disability Index 3 Monate nach Therapiebeginn war geschätzt 12,326 Punkte niedriger als vor Therapiebeginn ($p = ,002$; SD = 3,428; 95% CI [-20,860; -3,792]). Der mittlere Gesamtscore 6 Monate nach Therapiebeginn war geschätzt 14,485 Punkte niedriger als vor Therapiebeginn ($p = ,001$; SD = 3,518; 95% CI [-23,248; -5,721]). Somit kann auch durch Betrachten des Pain Disability Index sowohl 3 als auch 6 Monate nach Therapiebeginn von einer signifikanten Verbesserung der schmerzbedingten Alltagsbeeinträchtigung der Patienten ausgegangen werden. Zwischen den Zeitpunkten T3M und T6M zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p > ,999$; SD = 3,612; 95% CI [-11,184; 6,866]).

3.2.4.3 Pain Catastrophizing Scale (PCS)

Der Gesamtscore der Pain Catastrophizing Scale, auf einer Skala von 0 bis 52, ist ein Maß für die Neigung der Patienten zur Schmerzkatastrophisierung. Auch hier wurde der Effekt der Fragebögen bzw. des Zeitpunktes, zu dem die Fragebögen ausgefüllt wurden, auf den Gesamtscore der Pain Catastrophizing Scale untersucht. Von den 35 Lamitroden-Patienten, die die Kombinationstherapie verwendeten, füllten zum Zeitpunkt T0 32, zum Zeitpunkt T3M 31 und zum Zeitpunkt T6M 27 Patienten die Pain Catastrophizing Scale vollständig aus. Es konnten mittels einer Mixed Model Analyse die Daten von 34 Lamitroden-Patienten ausgewertet werden. Die Schätzungen fester Parameter können in **Tab. 21** und die mittleren Gesamtscores zu den Zeitpunkten T0, T3M und T6M in **Abb. 25** eingesehen werden.

Tab. 21, Ergebnisse der linearen Mixed-Model-Analyse zum Einfluss des Fragebogens, ausgefüllt zu den Zeitpunkten T0, T3M und T6M (F0, F3M, F6M), auf den Gesamtscore der Pain Catastrophizing Scale (PCS). Fragebogen F6M wurde als Referenzkategorie festgelegt (Parameter auf null gesetzt). Angegeben sind Beta-Koeffizienten, Standardabweichungen (SD), p-Werte sowie 95%-Konfidenzintervalle.

Parameter	Beta-Koeffizient	SD	p-Wert	Unterer 95%-CI-Grenzwert	Oberer 95%-CI-Grenzwert
Konstanter Term	22,383	2,702	<,001	17,006	27,760
Fragebogen F0	11,145	3,147	,001	4,849	17,440
Fragebogen F3M	-0,336	3,163	,916	-6,664	5,993
Fragebogen F6M*	0*	0*	.	.	.

*Für die Auswertung wurde der Parameter „Fragebogen F6M“ auf null gesetzt.

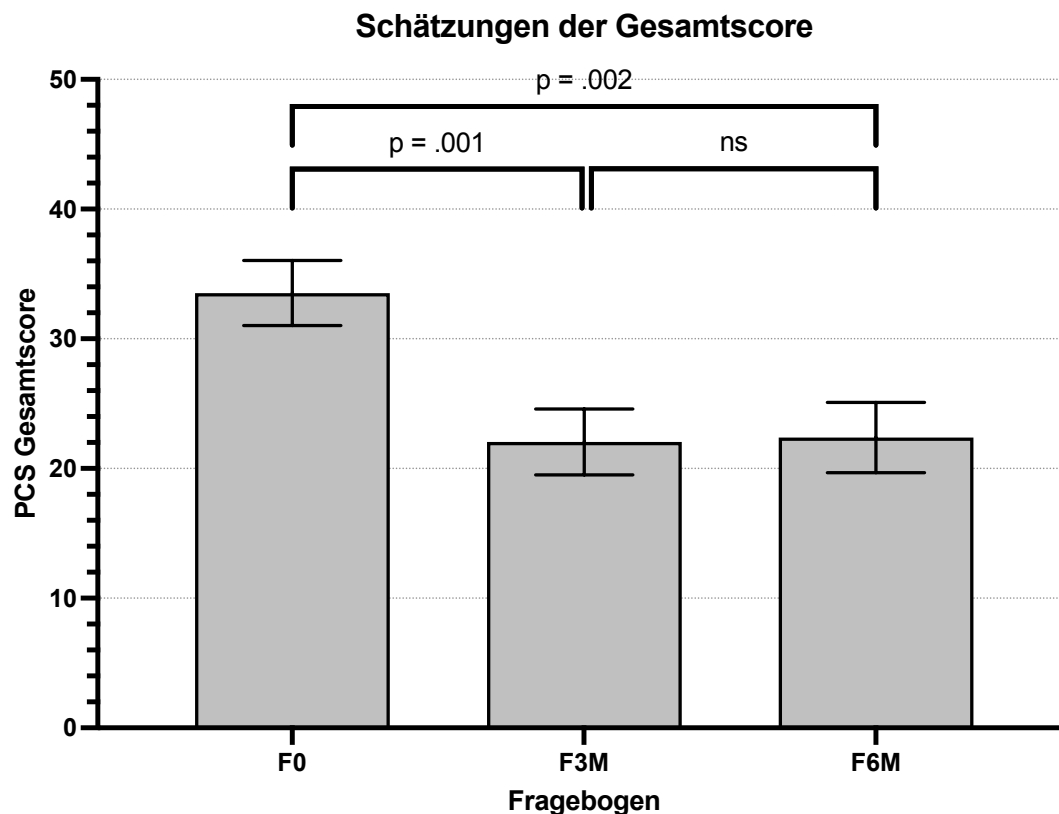


Abb. 25, Schätzungen der Gesamtscores des „Pain Catastrophizing Scale“-Fragebogens durch das lineare gemischte Modell, zu den Zeitpunkten T0 (vor Therapiebeginn), T3M (nach 3 Monaten mit Therapie) und T6M (nach 6 Monaten mit Therapie). Der Fragebogen (F0, F3M, F6M) wurde als fester, und das Interzept der Probanden als zufälliger Effekt gewählt. Zusätzlich Angabe der Bonferroni-korrigierten Signifikanzwerte. Der geschätzte Gesamtscore zum Zeitpunkt T0 betrug 33,528, zum Zeitpunkt T3M 22,047 und zum Zeitpunkt T6M 22,383.

Der mittlere Gesamtscore der Pain Catastrophizing Scale, und damit die Neigung der Patienten zur Schmerzkatastrophisierung, war 3 Monate nach Therapiebeginn geschätzt 11,480 Punkte niedriger als vor Therapiebeginn ($p = ,001$; $SD = 3,023$, 95% CI [-18.929; -4.031]). Auch 6 Monate nach Therapiebeginn war der mittlere Gesamtscore ähnlich niedrig mit geschätzt 11,145 Punkten weniger als vor Therapiebeginn ($p = ,002$; $SD = 3,147$, 95% CI [-18.896; -3.393]). Zwischen den Zeitpunkten 3 Monate nach Therapiebeginn und 6 Monate nach Therapiebeginn zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p > .999$; $SD = 3,163$, 95% CI [-7.458; 8.129]). Somit konnte nachgewiesen werden, dass auch die Neigung der Patienten zur Schmerzkatastrophisierung sowohl

nach 3 als auch 6 Monaten mit der Kombinationstherapie ähnlich und signifikant niedriger war als vor Beginn mit der neuromodulativen Therapie.

3.2.5 Unerwünschte Wirkungen der Muskelstimulation

Während den gesamten sechs Monaten der klinischen Studie dokumentierten die Probanden alle unerwünschten Ereignisse, die bei ihnen in Verbindung mit der angewandten Muskelstimulation auftraten. Diese unerwünschten Wirkungen bzw. potenziellen Nebenwirkungen der Muskelstimulation werden in **Tab. 22** aufgeführt.

Tab. 22, Während des sechsmonatigen Verlaufs der klinischen Studie in Verbindung mit der SCS-Muskelstimulation aufgetretene unerwünschte Wirkungen. Angegeben ist die Anzahl der Patienten mit entsprechenden Ereignissen bei Lamitroden-Patienten, Oktroden-Patienten sowie insgesamt (Prozentangaben in Klammern).

Ereignis	Lamitroden	Oktroden	Gesamt
Stimulationsempfinden unangenehm	13 (26,0 %)	1 (12,5 %)	14 (24,1 %)
Stimulationsort „Füße“ unangenehm	3 (6,0 %)	1 (12,5 %)	4 (6,9 %)
Stimulationsort „Beine“ unangenehm	3 (6,0 %)	1 (12,5 %)	4 (6,9 %)
Stimulationsort „Gesäß“ unangenehm	5 (10,0 %)	0 (0,0 %)	5 (8,6 %)
Stimulationsort „Arme“ unangenehm	1 (2,0 %)	0 (0,0 %)	1 (1,7 %)
Stimulationsort „Kopf“ unangenehm	1 (2,0 %)	0 (0,0 %)	1 (1,7 %)
Stimulationsort „Bauch“ unangenehm	2 (4,0 %)	0 (0,0 %)	2 (3,4 %)
Stimulationsempfinden schmerzhaft	5 (10, %)	1 (12,5 %)	6 (10,3 %)
Missempfindungen oder Taubheit in Rücken oder Beinen	13 (26,0 %)	2 (25,0 %)	15 (25,9 %)
Atemnot	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Herzrasen	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Herzstolpern	1 (2,0 %)	0 (0,0 %)	1 (1,7 %)
Brustschmerz	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Muskelkrämpfe durch Stimulation	14 (28,0 %)	1 (12,5 %)	15 (25,9 %)
Muskelkater nach Stimulation	9 (18,0 %)	1 (12,5 %)	10 (17,2 %)
Subjektive Muskelschwäche	7 (14,0 %)	1 (12,5 %)	8 (13,8 %)
Sturz durch Stimulation	1 (2,0 %)	0 (0,0 %)	1 (1,7 %)

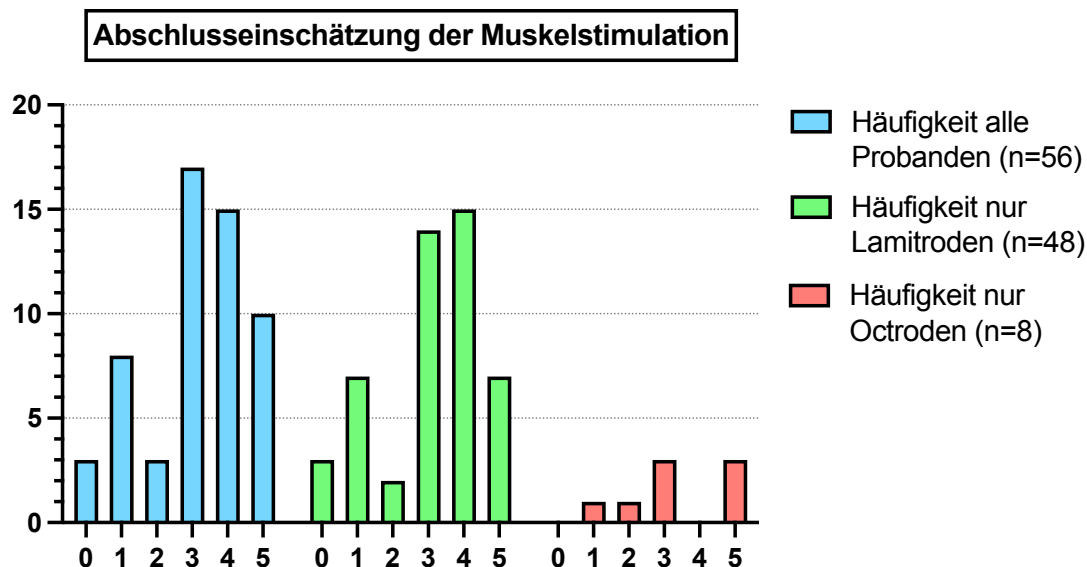
Neu aufgetretene Schmerzen	7 (14,0 %)	3 (37,5 %)	10 (17,2 %)
Unsicherheit beim Laufen nach Stimulation	6 (12,0 %)	2 (25,0 %)	8 (13,8 %)
Probleme beim Wasserlassen	5 (10,0 %)	2 (25,0 %)	7 (12,1 %)
Probleme beim Stuhlgang	2 (4,0 %)	1 (12,5 %)	3 (5,2 %)
Sonstige Lähmungserscheinungen	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

Die am häufigsten aufgetretenen unerwünschten Wirkungen waren Muskelkrämpfe durch das Anwenden der Muskelstimulation. Diese traten bei 26 % der Patienten auf. Ebenso häufig traten Missempfindungen bzw. Taubheit im Rücken oder in den Beinen während oder nach der Stimulation auf, bei insgesamt 26 % der Patienten. Zudem konnte das Auftreten eines Muskelkaters nach Anwenden der Muskelstimulation bei insgesamt 17 % der Patienten beobachtet werden. Eine subjektive Muskelschwäche nach Stimulation trat bei 14 % der Patienten auf. Weitere 14 % der Patienten verspürten eine Unsicherheit beim Laufen nach Anwenden der Muskelstimulation. Ein Patient meldete einen Sturz mit dabei zugezogenen Schürfwunden, den er auf die Muskelschwäche zurückführte. Eine Unsicherheit beim Laufen habe dieser Patient allerdings schon vor Beginn der Studie gehabt, sodass keine eindeutige Kausalität nachgewiesen werden kann. Insgesamt 24 % der Patienten erlebten ein unangenehmes, aber noch nicht schmerzhaftes, Stimulationsempfinden während der Muskelstimulation. Für 10 % der Patienten war die Muskelstimulation während des Anwendens schmerzhaft. Bei 17 % der Patienten kam es nach Anwenden der Muskelstimulation zu neu aufgetretenen Schmerzen. 12 % der Patienten bemerkten neu aufgetretene Probleme bei der Miktion und 5 % gaben neu aufgetretene Probleme beim Stuhlgang an. Schwerwiegende oder lebensbedrohliche unerwünschte Wirkungen traten nicht auf.

3.2.6 Abschlusseinschätzung

Bei Beenden von Phase 3 der Studie wurden die Patienten abschließend zur von ihnen verwendeten Muskelstimulation befragt. Die Muskelstimulation wurde dabei auf einer Skala von 0 bis 5 bewertet bezüglich ihres subjektiven Nutzens

bei der Schmerztherapie der Patienten (siehe **Abb. 26**). 48 der 50 Lamitroden- und alle der acht Oktroden-Patienten füllten den Abschlusseinschätzungsbogen aus.



Welche dieser Aussagen trifft bzgl. der Muskelstimulation zu?

- 0: Sie verschlechtert meine Schmerzen.
- 1: Sie hilft mir nicht bei meinen Schmerzen.
- 2: Sie hilft mir kaum bei meinen Schmerzen.
- 3: Sie hilft mir etwas bei meinen Schmerzen.
- 4: Sie hilft mir gut bei meinen Schmerzen.
- 5: Sie hilft mir sehr gut bei meinen Schmerzen.

Abb. 26, Abschlusseinschätzung der SCS-Muskelstimulation als Therapiemethode für chronische Rückenschmerzen nach Beendigung der sechsmonatigen klinischen Studie. Dargestellt ist die Anzahl der Patienten je Bewertungsoption (0–5), getrennt nach Lamitroden-Patienten (grün), Oktroden-Patienten (rot) und insgesamt (blau), mit Angabe der Stichprobengröße (n).

Insgesamt 45 % aller Patienten (46 % der Lamitroden- und 38 % der Oktroden-Patienten) empfanden die Muskelstimulation als „gut“ oder „sehr gut“ für ihre Schmerzen. Für ein Viertel (25 %) aller Patienten zeigte das Anwenden der Muskelstimulation keinen subjektiven Benefit. Drei Viertel (75 %) aller Patienten sowie drei Viertel (75 %) aller Lamitroden- und aller Oktroden-Patienten profitierten von der Muskelstimulation, das heißt sie erfuhren eine Schmerzlinderung (zum Teil sogar eine gute oder sehr gute Schmerzlinderung) durch die Muskelstimulation. 5 % aller (6 % der Lamitroden- und keine der

Oktroden-Patienten) erfuhren eine Verschlechterung ihrer Schmerzen durch die Muskelstimulation.

3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

3.3.1 Pilotstudie

In der Pilotstudie konnte nachgewiesen werden, dass eine Muskelstimulation durch die Anwendung niedriger Frequenzen (2 Hz, 4 Hz, 6 Hz, 8 Hz) über für die Therapie chronischer Rückenschmerzen eingesetzte SCS-Elektroden, speziell perkutane Plattenelektroden (Lamitroden) oder Stabelektroden (Oktroden), möglich ist. Es wurden insgesamt 17 Patienten in einem Alter zwischen 33 und 84 Jahren (10 Männer und 7 Frauen, 11 Patienten mit Lamitrode und 6 Patienten mit Oktrode) untersucht. Die Muskelstimulation wurde von den Patienten überwiegend als angenehm oder indifferent empfunden. Unterschiedliche Stimulationsparameter wirkten sich unterschiedlich auf die Muskelstimulation aus. Die Stimulationsamplitude veränderte die Stärke der Muskelbewegungen. Zu hohe Stimulationsamplituden konnten als unangenehm empfunden und zu tiefe Stimulationsamplituden konnten zum Teil nicht wahrgenommen werden. Die Stimulation über kranial gelegene Elektrodenkontakte (beispielsweise Kontakte 1 und 2) führte zur Stimulation weiter kranial gelegener Muskelgruppen, während kaudale Elektrodenkontakte (beispielsweise Kontakte 7 und 8) zur Stimulation weiter kaudal gelegener Muskelgruppen (zum Teil Gesäß- und Beinmuskulatur) führten. Bei Stimulation mit Kontakten 3 und 4 sowie Kontakten 5 und 6 konnte eine gute Deckung der lumbalen Rückenmuskulatur durch die Muskelstimulation erreicht werden. Am beliebtesten war die Stimulation mit Kontakten 3 und 4 (85 % der Probanden). Bezüglich der bevorzugten Elektrodenkontakte ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Elektrodentypen oder den Geschlechtern feststellen. Die subjektiv am meisten bevorzugte Frequenz war 6 Hz (44 % der Probanden). Es ließ sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht der Probanden und der bevorzugten Frequenz feststellen ($p=,014$). Es gab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Art der Stimulationselektrode und der bevorzugten Frequenz. Männer waren eher dazu geneigt, die Muskelstimulation als angenehm zu bewerten als Frauen ($\chi^2(2)$

= 30,73, $p < ,001$, $V = 0,37$.) Beim Untersuchen von drei Patienten mittels Elektromyographie konnte bei allen Patienten für die von der Muskelstimulation erfassten Muskelgruppen ein Muskelaktionspotenzial abgeleitet werden. Sonographisch ließen sich in B- und M-Mode Muskelbewegungen bis zu einer Tiefe von über 4 cm nachweisen. Durch interindividuelle Variation der Stimulationsparameter (Stimulationsamplitude, Stimulationsfrequenz, Elektrodenkontakte) war es für jeden Probanden möglich, eine für ihn/sie angenehme Muskelstimulation zu generieren.

3.3.2 Klinische Studie

In die klinische Studie wurden 58 Patienten mit chronischen Rückenschmerzen aus 8 Studienzentren eingeschlossen (Alter: 24-84 Jahre; 30 Männer, 28 Frauen). Von diesen erhielten 50 Patienten eine Lamitrode (25 Männer, 25 Frauen) und 8 Patienten eine Oktrode (5 Männer, 3 Frauen). In Phase 1 wurde die Therapie chronischer Rückenschmerzen bei Lamitrode-Patienten unter Anwendung der BurstDR™-Stimulation (B), der Muskelstimulation (M) sowie der Kombinationstherapie aus BurstDR™- und Muskelstimulation (BM) untersucht. Die Kombinationstherapie (BM) führte zu einer signifikant stärkeren Schmerzlinderung im Vergleich zur alleinigen BurstDR™-Stimulation ($p=,014$) und Muskelstimulation ($p=,035$). Zwischen BurstDR™- und Muskelstimulation zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p>,999$). Aufgrund der geringen Probandenzahl wurde auf einen statistischen Vergleich der Therapieformen bei Oktroden-Patienten verzichtet. Subjektiv bevorzugten 68 % der Patienten das BM-Programm. In den nachfolgenden Phasen 2 und 3 setzten 71 % der Lamitroden- und 35 % der Oktroden-Patienten die Kombinationstherapie fort, wobei die Schmerzwerte über die Zeit stabil blieben. Die Muskelstimulation war mit folgenden unerwünschten Wirkungen assoziiert: Muskelkrämpfe (26 %), Missempfindungen oder Taubheit (26 %) sowie Muskelkater (17 %). Schwerwiegende oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen traten nicht auf. Subjektiv profitierten 75 % der Patienten von der Therapie; 45 % bewerteten die Muskelstimulation als „gut“ oder „sehr gut“. Die Fragebogenanalysen (Brief Pain Inventory, Pain Disability Index, Pain Catastrophizing Scale) ergaben bei Lamitroden-Patienten mit BM-Therapie signifikante Verbesserungen der

mittleren Schmerzintensität, Beeinträchtigung und relativen Schmerzreduktion zwischen Therapiebeginn (T0) und 3 Monaten (T3M) sowie 6 Monaten (T6M) nach Therapiebeginn (jeweils $p < ,01$). Zwischen T3M und T6M blieben die Verbesserungen konstant. Analog zeigte sich bei den Gesamtscores des Pain Disability Index und der Pain Catastrophizing Scale eine signifikante Reduktion zwischen T0 und T3M sowie zwischen T0 und T6M ($p < ,01$). Zwischen T3M und T6M konnten keine weiteren signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

4 Diskussion

4.1 Hypothesenbasierte Diskussion der Ergebnisse

4.1.1 Pilotstudie/Hypothesen der Pilotstudie

4.1.1.1 Hypothese 1: Die Muskelstimulation

In der Pilotstudie konnte erstmals nachgewiesen werden, dass bei Verwenden von SCS-Elektroden (perkutane Platten- und Stabelektrode bzw. Lamitrode und Oktrode) durch Stimulation mit niedrigen Frequenzen (2 Hz, 4 Hz, 6 Hz, 8 Hz) eine Stimulation der Rückenmuskulatur zur Behandlung von Rückenschmerzen möglich ist. Das bestätigt Hypothese 1.

4.1.1.2 Hypothese 2: subjektive Bewertung der Muskelstimulation

Die Patienten bewerteten die Muskelstimulation überwiegend als angenehm bzw. schmerzlindernd oder indifferent (weder angenehm noch unangenehm). Das bestätigt Hypothese 2. Die überwiegend positive Bewertung der Muskelstimulation legt nahe, sie als potenzielle Therapiemethode in Betracht zu ziehen.

4.1.1.3 Hypothese 3: Stimulationsparameter

Die Stimulationsparameter (Stimulationsamplitude, Stimulationsfrequenz und Elektrodenkontakte) beeinflussten die erzeugten Muskelbewegungen auf unterschiedliche Art und Weise. Die Stimulationsamplitude beeinflusste die Intensität der evozierten Muskelbewegungen. Während zu hohe Amplituden zum Teil als unangenehm empfunden wurden, blieben zu niedrige Amplituden oft unbemerkt. Die Stimulation über kranial gelegene Elektrodenkontakte (z. B. Kontakte 1 und 2) aktivierte Muskelgruppen weiter kranial, während kaudal gelegene Elektrodenkontakte (z. B. Kontakte 7 und 8) Muskelgruppen weiter kaudal, teilweise einschließlich der Gesäß- und Beinmuskulatur, stimulierten. Höhere Frequenzen führten zu schnelleren und niedrigere Frequenzen zu langsameren Muskelkontraktionen. Diese Erkenntnisse bestätigen Hypothese 3.

4.1.1.4 Hypothese 4: Einfluss des Geschlechts auf bevorzugte Stimulationsparameter

Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht der Probanden und der bevorzugten Stimulationsfrequenz ($p=,014$), womit ein Teil von Hypothese 4 bestätigt werden konnte. In der Regel sind Frauen stärker von chronischen Rückenschmerzen betroffen als Männer und haben eine schlechtere Prognose (Chenot et al., 2008), die allgemeinen Therapieempfehlungen gelten jedoch unabhängig des Geschlechts der Patienten (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2017). Mekhail et al. konnten bei vergleichbaren biomedizinischen und psychologischen Faktoren zwischen den Gruppen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der analgetischen Wirkung der SCS-Therapie nach 6 und 12 Monaten feststellen (Mekhail et al., 2022). Ob die genannten geschlechtsspezifischen Präferenzen bei der SCS-Muskelstimulation die Wirksamkeit einer potenziellen Schmerztherapie beeinflussen, kann anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht abschließend beurteilt werden. Eine geschlechtsspezifische Anpassung der Stimulationsfrequenz könnte jedoch eine mögliche Strategie zur Optimierung einer potenziellen Muskelstimulationstherapie darstellen.

Entgegen Hypothese 4 ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Art der Stimulationselektrode und der bevorzugten Frequenz feststellen. Weder die Elektrodenart noch das Geschlecht der Patienten hatten einen signifikanten Einfluss auf die bevorzugten Elektrodenkontakte.

4.1.1.5 Hypothese 5: Optimale Einstellung der Stimulationsparameter

Es ließ sich für jeden Patienten aus den verfügbaren Stimulationsparametern eine optimale und für sie angenehme Einstellung für die Muskelstimulation finden. Dies bestätigt Hypothese 5 und deutet darauf hin, dass bei jedem Patienten durch Variieren der Stimulationsparameter eine für die Therapie geeignete und angenehme Stimulationseinstellung gefunden werden kann. Auf die Möglichkeit einer Optimierung der Therapieeffektivität durch individuelles Anpassen der Stimulationsparameter der Muskelstimulation wird unter 4.2.4 näher eingegangen.

4.1.1.6 Hypothese 6: Objektiver Nachweis der Muskelaktivierung mittels

Sonographie und Elektromyographie

Bei allen drei untersuchten Patienten konnte bei Anwenden der Muskelstimulation ein elektromyographisches Muskelantwortsignal in der Rückenmuskulatur abgeleitet werden. Im B-Bild und in der M-Mode Sonographie konnten Muskelbewegungen bis zu einer Tiefe von 4 cm oder tiefer beobachtet werden. Somit wurde Hypothese 6 bestätigt, und es konnte eindeutig objektiv nachgewiesen werden, dass eine Muskelstimulation über SCS möglich ist. Da die Muskelbewegungen auf dem Rücken der Patienten bis in Tiefen von über 4 cm nachweisbar waren, lässt sich schließen, dass nicht nur die oberflächliche, sondern auch die tiefer liegende Rückenmuskulatur durch die Muskelstimulation angeregt wird. Welche Muskelgruppen es sind, die für die Therapie chronischer Rückenschmerzen am ehesten erreicht werden sollten, und ob diese über die SCS-Muskelstimulation erreicht werden können, wird unter 4.2.1 diskutiert.

4.1.1.7 Hypothese 7: Sicherheitsbewertung: Nebenwirkungen der einmaligen

Muskelstimulation

Es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen während der einmaligen Anwendung der Muskelstimulation im Rahmen der Pilotstudie auf. Damit konnte auch Hypothese 7 bestätigt werden. Welche Nebenwirkungen bei langfristiger, regelmäßiger Anwendung der Muskelstimulation über einen Zeitraum von 6 Monaten auftreten können wurde in der klinischen Studie näher untersucht (vgl. 4.1.2.4).

4.1.1.8 Fallstudie: Doppelte Untersuchung von Patientin Nr. 6

Patientin Nr. 6 wurde gemäß dem Protokoll der Pilotstudie zweimal untersucht, mit einem Abstand von etwa vier Monaten zwischen den Untersuchungen. In beiden Tests zeigten sich weitgehend übereinstimmende Ergebnisse hinsichtlich der subjektiv bevorzugten Stimulationsparameter, der durch die Stimulation aktivierten Muskelgruppen sowie der subjektiven Bewertung der Muskelstimulation (vergleiche 3.1.9). Dies deutet darauf hin, dass obwohl interindividuell Unterschiede in stimulierten Muskelarealen sowie präferierten Stimulationsparametern bestehen, die präferierten Parameter sowie die

stimulierten Areale intraindividuell auch über längere Zeit hinweg konstant bleiben.

Die hier diskutierten Ergebnisse der Pilotstudie bestätigen die bereits publizierten Befunde (Morgalla et al., 2023b, Morgalla et al., 2024); geringfügige numerische Abweichungen ergeben sich aus der modifizierten Analysestichprobe (vgl. 3.1.4).

4.1.2 Klinische Studie/Hypothesen der klinischen Studie

4.1.2.1 Hypothese 8: Schmerzlinderung durch regelmäßig angewandte Muskelstimulation

Subjektive Patientenbewertungen zeigen, dass 75 % der Patienten mit chronischen Rückenschmerzen von der Muskelstimulation profitierten, wobei 45 % die Methode als „gut“ oder „sehr gut“ für ihre Schmerzen bewerteten. In Studienphase 1 sank die mittlere Schmerzintensität (NRS) bei Lamitroden-Patienten im Vergleich zur mittleren Schmerzintensität vor Therapiebeginn bei Anwenden der Muskelstimulation allein von ca. 8,4 auf 5,0 (mittlere Schmerzreduktion von 40,8 %). Bei Oktroden-Patienten sank sie von ca. 8,0 im Mittel auf ca. 5,7 (mittlere Schmerzreduktion von 29,2 %). Diese Ergebnisse stützen Hypothese 8. Auch die höhere Schmerzreduktion bei Verwenden der Kombinationstherapie im Vergleich zur Therapie mit BurstDR™-Stimulation allein bei Lamitroden-Patienten (50,3 % vs. 42,5 %) stützt die Aussage, dass die Muskelstimulation zur Schmerzlinderung beiträgt.

4.1.2.2 Hypothese 9: Effektivität der Therapiemethoden (BurstDR™-Stimulation, Muskelstimulation, Kombinationstherapie)

Die Kombinationstherapie (BM) führte in Studienphase 1 bei Lamitroden-Patienten zu einer signifikant stärkeren Schmerzlinderung als die alleinige BurstDR™-Stimulation ($p=,014$) oder Muskelstimulation ($p=,035$). Dies bestätigt Hypothese 9 für Lamitrode-Patienten. Bei nur geringer Patientenzahl ($n=8$) für Oktroden-Patienten wurde hier auf einen statistischen Vergleich verzichtet. Über die Effektivität der Therapiemethoden bei Stabelektroden lässt sich in dieser Arbeit so nur begrenzt eine Aussage treffen. Zwischen BurstDR™-Stimulation allein und Muskelstimulation allein zeigte sich bei Lamitrode-Patienten kein

signifikanter Unterschied ($p > ,999$). Das nicht signifikante Ergebnis lässt keine abschließende Aussage über eine mögliche Gleichwertigkeit der Therapiemethoden B und M zu. Um herauszufinden, ob die Muskelstimulation einen ähnlichen therapeutischen Effekt haben könnte wie die durch multiple Studien bereits als effektive Therapie etablierte BurstDR™-Stimulation, sind weitere Untersuchungen erforderlich, beispielsweise eine Nicht-Unterlegenheitsstudie. Da für Lamitroden-Patienten jedoch nachgewiesen wurde, dass die Kombinationstherapie sowohl der alleinigen BurstDR™- als auch der alleinigen Muskelstimulation überlegen ist, spricht hier die aktuelle Evidenz für eine bevorzugte Anwendung der Kombinationstherapie. Für die Beurteilung der Therapieeffektivität der Muskelstimulation und Kombinationstherapie bei Oktrode-Patienten sind weitere Forschungsarbeiten notwendig.

4.1.2.3 Hypothese 10: Alltagsbeeinträchtigung und Schmerzkatastrophisierung
Durch die Fragebogenanalysen konnten bei Lamitroden-Patienten signifikante Verbesserungen der schmerzbedingten Alltagsbeeinträchtigung und Schmerzkatastrophisierung bei Anwenden der Kombinationstherapie zwischen Therapiebeginn (T0) und 3 Monaten (T3M) sowie 6 Monaten (T6M) nach Therapiebeginn gezeigt werden, während keine signifikanten Unterschiede zwischen T3M und T6M festgestellt wurden. Dies deutet auf eine anhaltende Effektivität der Kombinationstherapie im Sinne einer Verbesserung der Alltagsbeeinträchtigung und Schmerzkatastrophisierung über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten hin und bestätigt Hypothese 10 für Lamitroden-Patienten.

4.1.2.4 Hypothese 11: Nebenwirkungen bei Anwendung der Muskelstimulation
über 6 Monate

Die Muskelstimulation war mit milden, vorübergehenden Nebenwirkungen assoziiert, zum Beispiel Muskelkrämpfe (26 %), Missempfindungen oder Taubheit (26 %) sowie Muskelkater (17 %). Schwerwiegende, langanhaltende oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen traten nicht auf (Hypothese 11 bestätigt). Insbesondere im Vergleich zu den Nebenwirkungen und Komplikationen bereits etablierter Therapieformen für chronische

Rückenschmerzen, z.B. Infektionen oder Verletzungen der Nervenwurzeln oder des Rückenmarks bei Spinal Cord Stimulation (Bendersky und Yampolsky, 2014) oder den vielfältigen Nebenwirkungen bei langfristiger Einnahme von verschiedenen Schmerzmedikamenten wie beispielsweise Magen-Darm-Ulcera, Nephrotoxizität und Abhängigkeitsgefahr (Carter et al., 2014, Deyo et al., 2015), sind die in dieser Arbeit beobachteten unerwünschten Wirkungen als milde einzustufen. Es lässt sich schließen, dass die Muskelstimulation bei sechsmonatiger Anwendung eine sichere und vergleichsweise nebenwirkungsarme Therapiemethode für Patienten mit bereits implantiertem SCS-Generator darstellt. Daten zu einer längeren Anwendung als 6 Monate wurden in dieser Arbeit nicht erhoben.

4.2 Übergreifende wissenschaftliche Diskussionspunkte

4.2.1 Die bei chronischen Rückenschmerzen am häufigsten betroffenen Muskelgruppen

Im Bereich der Lendenwirbelsäule liefern insbesondere der zum medialen Trakt der autochtonen Rückenmuskulatur gehörige Musculus multifidus sowie der zur Bauchmuskulatur gehörige Musculus transversus abdominis die effektivste segmentale Stabilität (Hildebrandt, 2003). Der Musculus multifidus besteht aus einer Gruppe kurzer, dreieckiger Muskeln, die gemeinsam mit dem Musculus semispinalis und den Musculi rotatores die transversospinalen tiefen Rückenmuskeln bilden. Diese Muskeln verlaufen lateral vom Querfortsatz und setzen medial an den Dornfortsätzen an, wobei sie die Rinne auf beiden Seiten des Dornfortsatzes ausfüllen. Der lumbale Multifidus-Muskel ist der größte und am weitesten medial gelegene Muskel der Lendenmuskulatur. Er ist kontinuierlich aktiv und spielt eine entscheidende Rolle bei der Erhaltung der aufrechten Haltung (Drake et al., 2009, Wurzinger, 2024). Zusammen mit dem Musculus transversus abdominis, dem tiefsten Muskel der vorderen Bauchwand, und den Beckenbodenmuskeln bildet er das sogenannte anatomische Korsett (engl. „anatomical girdle“), das für die Stabilität der Wirbelsäule essenziell ist (Lynders, 2019). Eine Schwäche des Multifidus-Muskels wird mit Rückenschmerzen in Verbindung gebracht (Freeman et al., 2010). Hofste et al.

(2021) zeigten, dass Patienten mit chronischen Rückenschmerzen eine geringere Muskeldicke im Musculus multifidus aufwiesen als eine gesunde Kontrollgruppe. Training und verbesserte Aktivierung des Musculus multifidus sowie des Musculus rectus abdominis werden dagegen mit einer Schmerzreduktion und einer geringeren schmerzbedingten Beeinträchtigung assoziiert (Hides et al., 2011, Unsgaard-Tøndel et al., 2012). Eine Studie von Ferreira et al. (2010) ergab eine signifikante Korrelation zwischen einer verbesserten Aktivierung des Musculus transversus abdominis bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen und einer Verringerung der Beeinträchtigung der Patienten. In einer weiteren Studie zeigte sich nach einem zwölfwöchigen Programm mit Übungen zur Lendenstabilisierung bei Patientinnen mit chronischen Rückenschmerzen eine Zunahme des Querschnitts des Musculus multifidus und des Drehmoments der Rumpfmuskulatur der Patientinnen, während ihre Beeinträchtigung und chronischen Rückenschmerzen abnahmen. Diese Veränderungen hielten über einen Zeitraum von zwei Monaten an (Sipaviciene et al., 2018). Neben dem Musculus multifidus und dem Musculus rectus abdominis sind weitere Muskeln mit Rückenschmerzen assoziiert. Dazu gehört der Musculus erector spinae, ein über mehrere Gelenke reichender, oberflächlicher Muskel mit stabilisierender Funktion. Auch der Musculus quadratus lumborum, der zur tiefen Bauchmuskulatur gehört, spielt eine Rolle. Diese Muskelgruppen sind bei Rückenschmerzen im Lendenwirbelbereich besonders häufig betroffen, verspannt und schmerzhaft (Hildebrandt, 2003). Insbesondere diese Muskelgruppen sind es also, die durch eine für die Therapie chronischer Rückenschmerzen eingesetzte Muskelstimulation erreicht werden sollten.

In der Pilotstudie konnte sonographisch nachgewiesen werden, dass durch die SCS-Muskelstimulation sowohl oberflächliche als auch tiefe Muskelgruppen der Rumpfmuskulatur angesteuert werden. Damit erscheint eine Stimulation des tief liegenden Musculus multifidus ebenso möglich wie die der oberflächlichen Rückenmuskulatur. Zudem zeigte sich, dass die Wahl spezifischer Elektrodenkontakte Einfluss auf die stimulierten Muskelgruppen hat. Besonders die Kombinationen der Kontakte 3 und 4 sowie 5 und 6 deckten die lumbale

Rückenmuskulatur gut ab. Eine gezielte Ansteuerung einzelner Muskelgruppen durch die SCS-Muskelstimulation könnte genauer untersucht werden. Dabei könnten die in dieser Arbeit verwendeten Kontaktkombinationen mit alternativen Konfigurationen (zum Beispiel 4 und 5, 3 und 5, 3 und 6, etc.) verglichen werden, um die optimale Auswahl an Kontaktkombinationen für eine für chronische Rückenschmerzen therapeutisch effektive Muskelstimulation zu bestimmen. Die isolierte Stimulation eines einzelnen Muskels erscheint anhand der Ergebnisse dieser Arbeit jedoch unwahrscheinlich, da stets mehrere Muskelgruppen gleichzeitig aktiviert wurden. Das Ziel sollte daher vielmehr darin bestehen, die Stimulation auf die für chronische Rückenschmerzen relevanten Muskeln möglichst präzise zu begrenzen.

4.2.2 Muskelstimulation als Therapie für chronische Rückenschmerzen: Potenzielle Wirkmechanismen

4.2.2.1 Nozizeptive Mechanismen bei muskuloskelettalen Schmerzen

Chronische muskuloskelettale Schmerzen stehen in direktem Zusammenhang mit der Aktivierung und Sensibilisierung peripherer Nozizeptoren (Baron et al., 2013). Der periphere Mechanismus von Muskelschmerzen beruht auf Nozizeptoren, die sowohl auf körpereigene chemische Botenstoffe als auch auf mechanische Reize reagieren können (Graven-Nielsen und Mense, 2001). Afferente Nervenendigungen im Perimysium der Muskelzellen besitzen zahlreiche Rezeptorstellen, die empfindlich auf endogene chemische Substanzen reagieren, welche bei der Verletzung von Muskelzellen freigesetzt werden. Zu diesen Substanzen gehören unter anderem Bradykinin, Serotonin (5-Hydroxytryptamin), Prostaglandin E2, Adenosintriphosphat und Histamin. Diese Faktoren sensibilisieren die Nozizeptoren und senken deren Erregungsschwelle gegenüber mechanischen Reizen (Mense, 2003, Mense, 2009, Reinert et al., 1998). Eine anhaltende Gewebeschädigung kann durch die kontinuierliche Freisetzung dieser sensibilisierenden Substanzen zu einer dauerhaften Überempfindlichkeit der Nozizeptoren führen. Nach einer Gewebsverletzung bleiben nozizeptive Nervenendigungen oft in einem Zustand chronischer

unterschwelliger Sensibilisierung, was die Schmerzwahrnehmung langfristig verstärken und zu chronischen Schmerzen führen kann (Mense, 1993).

4.2.2.2 Mechanotransduktion und Schmerzmodulation als Wirkmechanismen der Massagetherapie

Die Umwandlung eines mechanischen Reizes in ein chemisches Signal oder die zelluläre Signalkaskade, die auf eine externe mechanische Deformation des Gewebes folgt, wird als Mechanotransduktion bezeichnet (Hornberger und Esser, 2004). Hornberger und Esser betrachteten in ihrem Paper 2004 die Skelettmuskulatur als mechanosensitiven Zelltyp und untersuchten mögliche Mechanismen, durch die mechanisch ausgelöste Signale Veränderungen in der Proteinsyntheserate bewirken. Zahlreiche mechanosensitive Strukturen, wie dehnungsaktivierte Ionenkanäle und fokale Adhäsionskomplexe, befinden sich im Zytoskelett der Muskeln. Die mechanische Aktivierung dieser Strukturen, beispielsweise durch Massage, kann eine Depolarisation hervorrufen und die Empfindlichkeit von Oberflächenrezeptoren gegenüber ihren Substraten verändern. Dies kann in Folge zur Signaltransduktion innerhalb und zwischen Zellen beitragen und letztlich zu einer Veränderung der Proteinexpression und der Einleitung von Heilungsprozessen führen, wodurch ursprünglich durch die Muskulatur verursachte Schmerzen gelindert werden (Hornberger und Esser, 2004).

Auf Basis dieser Erkenntnisse wurde die Vermutung aufgestellt, dass Massage als immunmodulatorische therapeutische Methode wirken kann. Waters-Banker et al. (2014) postulierten, dass Massage durch die Beeinflussung von Signalwegen, die am Entzündungsprozess beteiligt sind, sekundäre Verletzungen, Nerven-Sensibilisierung und kollaterale Nervensprossung verringern kann, mit der Folge einer verbesserten Regeneration und einer Reduktion oder sogar Prävention von Schmerzen. In ihrem Review stellten sie fest, dass Massage ein regeneratives Umfeld fördert, die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine aus M1-Makrophagen verringert und die Menge zytotoxischer Substanzen im umliegenden Bereich der Muskeln begrenzt.

Dadurch wird die potenzielle Sensibilisierung afferenter Nerven reduziert, was zu einer Verringerung der Schmerzen führt (Waters-Banker et al., 2014).

4.2.2.3 Weitere Wirkmechanismen der Massagetherapie

Ein weiterer Mechanismus, der die Wirkung von Massage erklärt, ist die Stimulation von Druckrezeptoren, die eine Erhöhung der Vagusaktivität zur Folge hat und somit zu einer Senkung des Cortisolspiegels führen kann (Field, 2016). Ergebnisse eines Reviews von Field et al. (2005) legen nahe, dass Massagetherapie sowohl stresslindernde Effekte (verringertes Cortisol) als auch aktivierende Effekte (erhöhtes Serotonin und Dopamin) auf verschiedene medizinische Zustände und stressende Erfahrungen hat. Dopamin ist, wie Serotonin, maßgeblich an der Reduzierung von Depressionen und deren Stresswirkungen beteiligt (Field et al., 2005). Serotonin wirkt zwar im peripheren Nervensystem überwiegend pronozizeptiv (Neugebauer, 2020), eine weitere Theorie besagt jedoch, dass mit steigenden Serotoninspiegeln Schmerzen abnehmen, da Serotonin der natürliche schmerzlindernde Neurotransmitter des Körpers ist (Field et al., 2005). Insbesondere auf kortikaler Ebene wirkt Serotonin in Bezug auf Schmerzen überwiegend inhibitorisch, und 5-HT_{1A}- und 5-HT₇-Rezeptoragonisten wurden als vielversprechende therapeutische Wirkstoffe zur Behandlung von Schmerzzuständen vorgeschlagen (Bardin, 2011, Neugebauer, 2020). So kann der durch eine manuelle Massage verringerte Cortisolspiegel und erhöhte Dopamin- und Serotoninspiegel zu einer Stresslinderung und Schmerzreduktion bei Patienten führen. Einer der häufigsten Mechanismen, der verwendet wird, um die Wirkung der Massagetherapie bei Schmerzsyndromen zu erklären, ist die bereits unter 1.2.2.1 erläuterte Gate-Control-Theorie von Melzack und Wall. Gemäß dieser Theorie werden Schmerzreize durch kürzere und weniger myelinisierte Nervenfasern vermittelt, wodurch die Schmerzsignalübertragung langsamer erfolgt als die Übertragung von Druckreizen, die über längere und besser isolierte Nervenfasern schneller ins Gehirn übermittelt werden. Die durch Massage induzierten mechanischen Druckreize erreichen somit das Gehirn vor den Schmerzreizen und „schließen“ auf diese Weise das „Tor“ für die Schmerzempfindung (Field et al., 2007, Melzack und Wall, 1965). Ein weiterer Erklärungsansatz geht davon aus, dass

Massagetherapie den Tiefschlaf fördert, in dem weniger Substanz P ausgeschüttet wird. Substanz P ist ein Mitglied der Tachykinin-Peptidfamilie und dient als Neurotransmitter in einer Subpopulation von primären afferenten C-Fasern. Es erzeugt langsame exzitatorische postsynaptische Potentiale in Sekundärneuronen im dorsalen Horn, und überträgt so verzögerte Schmerzsignale an das Gehirn (Field et al., 2007, Masanori und Mitsuhiko, 1987, Zieglgänsberger, 2019). Eine Verringerung von Substanz P durch Förderung des Tiefschlafs inhibiert so die Schmerzweiterleitung.

4.2.2.4 Mögliche Wirkmechanismen der SCS-Muskelstimulation

Anhand dieser Arbeit lassen sich potenzielle Wirkmechanismen der SCS-Muskelstimulation lediglich postulieren. Es ist jedoch denkbar, dass die SCS-Muskelstimulation im Hinblick auf die Schmerztherapie und Schmerzmodulation ähnliche Wirkmechanismen aufweisen könnte wie die genannten Wirkmechanismen der Massagetherapie. Die durch die Muskelstimulation evozierten Muskelbewegungen könnten, analog zu den mechanischen Reizen der Massagetherapie, mechanosensitive Signalwege beeinflussen und hierüber die Aktivität von Nozizeptoren modulieren, die Freisetzung proinflammatorischer Botenstoffe beeinflussen, zur Regulation von Schmerzsignalen beitragen und möglicherweise auch die Regeneration des Gewebes fördern. Weiterführende Studien sind jedoch notwendig, um die zugrunde liegenden neurophysiologischen Prozesse hinter der Wirkung der SCS-Muskelstimulation zu untersuchen, insbesondere im Hinblick auf die zum Teil widersprüchliche Evidenz für die Effektivität von Massagetherapie bei chronischen Rückenschmerzen (Kumar et al., 2013).

4.2.3 SCS-Muskelstimulation: Vergleich mit etablierten Therapiemethoden

Die Behandlung chronischer Rückenschmerzen umfasst eine Vielzahl konservativer und invasiver Methoden, darunter physiotherapeutische Übungen, manuelle Therapie, transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) und Neuromuskuläre Elektrische Therapie (NMES), medikamentöse Therapie und in schweren Fällen chirurgische Eingriffe (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2017,

Foster et al., 2018, Sitzman und Provenzano, 2017). Die SCS-Muskelstimulation stellt eine potenzielle Ergänzung oder Alternative zu diesen etablierten Verfahren dar. Im Folgenden werden zentrale Unterschiede und Gemeinsamkeiten herausgearbeitet.

4.2.3.1 Medikamentöse Therapie

Auf die medikamentöse Therapie chronischer Rückenschmerzen wurde unter 1.1.4 bereits eingegangen. Sie umfasst Schmerzmittel wie NSAR, Opioide, Antidepressiva und Antikonvulsiva (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2017). Trotz einer guten Symptomlinderung ist die medikamentöse Therapie häufig mit Nebenwirkungen und Risiken verbunden, insbesondere bei langfristiger Anwendung, darunter beispielsweise gastrointestinale Nebenwirkungen wie Ulcera, nephrotoxische Effekte und eine erhöhte Suchtgefahr bei Opioiden (Carter et al., 2014, Deyo et al., 2015). Daher ist es wichtig, medikamentöse Therapien mit anderen Behandlungsmethoden zu kombinieren, um den Schmerzmittelverbrauch zu verringern und so Nebenwirkungen zu minimieren. Die zusätzliche Schmerzlinderung bei Kombination der Rückenmarksstimulation mit SCS-Muskelstimulation könnte potenziell zu einer Reduktion des Schmerzmittelbedarfs und damit einer Reduktion der assoziierten Nebenwirkungen führen.

4.2.3.2 Physiotherapie und gezieltes Muskeltraining

Physiotherapie und physiotherapeutisch verordnete Übungsprogramme gelten als effektive Therapie für chronische Rückenschmerzen (Lewis et al., 2008). Das Hauptziel der Physiotherapie ist die Wiederherstellung oder Aufrechterhaltung der optimalen körperlichen Funktionsfähigkeit, beispielsweise durch Korrektur einer muskulären Dysbalance, Verbesserung der Stabilität der Wirbelsäule und durch eine langfristige Schmerzreduktion (Cairns et al., 2006, Fransen, 2004, Moseley, 2002). Übungen zur Stärkung des Musculus multifidus und des Musculus transversus abdominis gelten als wirksam zur Behandlung von chronischen Rückenschmerzen (Freeman et al., 2010, Richardson et al., 2002). Ein eindeutiger Konsens darüber, welche spezifische Technik oder Übungsform in der Behandlung chronischer Rückenschmerzen anderen Interventionen

gegenüber konstant überlegen ist, fehlt bislang jedoch (Lewis et al., 2008). Ähnlich zu physiotherapeutischen Maßnahmen und Muskeltraining könnte die SCS-Muskelstimulation als unterstützende Maßnahme in der Schmerztherapie dienen, indem sie gezielt tiefliegende Muskelgruppen aktiviert so eine frühzeitige Reaktivierung und Kräftigung der stabilisierenden Rückenmuskulatur ermöglicht, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Beweglichkeit oder starken Schmerzen, die aktives Training erschweren.

4.2.3.3 Manuelle Therapie und Massage

Manuelle Therapie und Massage zielen auf die Entspannung verspannter Muskelgruppen, die Verbesserung der Gewebedurchblutung und die Reduktion nozizeptiver Reize ab (Farber und Wieland, 2016, Mori et al., 2004). Die Massagetherapie hat das Potenzial, Schmerzen zu verringern und die Rückkehr zu einer normalen Funktion zu beschleunigen (Farber und Wieland, 2016). Allerdings ist die Evidenz zur Wirksamkeit von Massagetherapie bei chronischen Rückenschmerzen zum Teil widersprüchlich (Kumar et al., 2013). Eine Studie von Farber und Wieland (2016) zeigt, dass Massage nur eine kurzfristige Schmerzlinderung und funktionelle Verbesserung chronischen Rückenschmerzen bewirkt. Eine langfristige Effektivität der Massagetherapie wird von den Autoren jedoch angezweifelt. Andere Studien hingegen berichten von positiven Effekten, darunter eine Reduktion von Schmerzen, weniger Depressionen und Angst sowie eine verbesserte Schlafqualität bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen (Cherkin et al., 2001, Hernandez-Reif et al., 2001). Wie bereits dargelegt, können mechanische Reize, etwa durch manuelle Therapien oder Massagen, eine Modulation der Schmerzwahrnehmung bewirken. Die durch SCS-Muskelstimulation induzierten Muskelkontraktionen könnten vergleichbare Mechanismen aktivieren, indem sie lokale Durchblutung fördern, myofasziale Spannungsmuster beeinflussen und möglicherweise über Mechanotransduktionsprozesse zur Schmerzmodulation beitragen (vgl. 4.2.2.2). Im Gegensatz zur Massagetherapie führt die SCS-Muskelstimulation jedoch zu aktiven, unwillkürlichen Muskelkontraktionen, die zusätzliche langfristige Vorteile bieten könnten, ähnlich wie physiotherapeutische Trainingsübungen. Zudem erfolgt die SCS-Muskelstimulation standardisiert und wiederholbar, was den

wissenschaftlichen Nachweis einer potenziellen Langzeitwirkung in Zukunft erleichtern kann.

4.2.3.4 Transkutane Elektrische Nervenstimulation (TENS)

Die transkutane elektrische Nervenstimulation verwendet niederfrequente Impulse zur Schmerzlinderung und ist eine seit über 50 Jahren etablierte alternative Therapie zur Schmerzbehandlung. Trotz ihrer weiten Verbreitung bleibt die Wirksamkeit von TENS bei chronischen Rückenschmerzen umstritten (Brosseau et al., 2002, Buchmuller et al., 2012). Ihr Wirkmechanismus basiert, wie auch die Spinal Cord Stimulation, auf der Gate-Control-Theorie, also auf der Hemmung der Schmerzweiterleitung über afferente C-Fasern durch Stimulation von A β -Fasern (Marineo, 2019). Im Unterschied zur SCS-Muskelstimulation fokussiert sich TENS, wie die reine SCS, primär auf die Modulation nozizeptiver Signale, während SCS-Muskelstimulation durch die Muskelstimulation eine zusätzliche Therapiekomponente besitzt.

4.2.3.5 Neuromuskuläre Elektrostimulation (NMES)

Die Neuromuskuläre Elektrostimulation ist eine etablierte Methode zur gezielten Aktivierung von Muskelfasern durch elektrische Impulse (vgl. 1.3.2.2). Sie wird vor allem zur Muskelkräftigung, Rehabilitation nach Verletzungen und zur Prävention von Muskelatrophie eingesetzt (Ackermann et al., 2024). NMES kann zudem im Sinne eines Priming-Effekts eingesetzt werden, um motorische Einheiten vor gezieltem Stabilisationstraining wieder zu aktivieren, was zu einer erhöhten Aktivierung der tiefen Rückenmuskulatur bzw. des Musculus multifidus führt (Songjaroen et al., 2021). Als ähnliche Therapiemethode könnte auch für die SCS-Muskelstimulation ein Priming-Effekt vor Stabilisationstraining untersucht werden. Studien zur NMES des Quadrizeps legen nahe, dass eine Frequenz zwischen 30 Hz und 50 Hz eine optimale Muskelrekrutierung ermöglichen, ohne übermäßige Muskelermüdung oder hohe metabolische Belastungen zu verursachen (Glaviano und Saliba, 2016). Da die SCS-Muskelstimulation deutlich niedrigere Frequenzen (2 Hz bis 8 Hz) verwendet könnte der resultierende Effekt auf die Muskelaktivierung und -anpassung von dem der NMES abweichen. Hochintensive NMES kann schmerzhaft sein

(Ackermann et al., 2024). Die SCS-Muskelstimulation sollte dagegen, wenn richtig angewendet, keine Schmerzen verursachen. Es gibt einige Studien zu Nebenwirkungen der neuromuskulären Elektrostimulation. Zusätzlich zu Muskelschmerzen kann eine Überbehandlung mit NMES zu Muskelfaserschäden, erhöhter Kreatinkinase-Ausschüttung und Muskelabbau bis hin zu Rhabdomyolyse führen (Ackermann et al., 2024, Kemmler et al., 2015). Solche schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden bei der Anwendung der SCS-Muskelstimulation nicht beobachtet, jedoch traten auch bei der SCS-Muskelstimulation Muskelschmerzen (Muskelkater und Muskelkrämpfe) auf. Auf Zeichen von Muskelfaserschäden und Muskelabbau sollte demnach bei regelmäßiger Anwendung von SCS-Muskelstimulation geachtet werden.

4.2.3.6 Spinal Cord Stimulation

Die Grundlagen und Wirkmechanismen konventioneller Rückenmarksstimulation (SCS) inklusive Hochfrequenz- und BurstDRTM-Stimulation wurden bereits in 1.2 ausführlich dargestellt. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die zusätzliche regelmäßige Anwendung der SCS-Muskelstimulation kombiniert mit der BurstDRTM-Stimulation bei Lamitroden-Patienten eine signifikant bessere Schmerzlinderung erzielt als die alleinige BurstDRTM-Stimulation. BurstDRTM-Spinal-Cord-Stimulation ist als effektive Methode für die Therapie von chronischen Rückenschmerzen etabliert (De Ridder et al., 2013, Kirketeig et al., 2019). Dennoch gibt es Patienten, die nicht ausreichend auf SCS ansprechen (vgl. 1.2.5). Bei Versagen der Rückenmarksstimulation zeigte in einer Studie mit 11 Patienten das Anwenden einer subkutanen Stimulation als zusätzliche Therapie gute Ergebnisse (Hamm-Faber et al., 2015). Bei Patienten, bei denen die Wirksamkeit der SCS abnimmt, haben sich Rescue-Therapien als hilfreich erwiesen. Neurostimulationsadapter, die mit einer Schmerzvermessung kombiniert wurden, konnten die Ergebnisse der Stimulation verbessern (Rigoard et al., 2022). In einer weiteren Studie von Rigoard et al. (2021) konnte durch die zusätzliche Anwendung von peripherer Nervenfeldstimulation (PNFS) in Kombination mit SCS zur Behandlung von Rückenschmerzen im Sinne einer Salvage-Therapie eine Verringerung der oberflächlichen Rückenschmerzen um $80,2 \% \pm 21,3 \%$ erzielt werden. Die in dieser Arbeit untersuchte SCS-

Muskelstimulation könnte ebenfalls als Rescue-Therapie in Betracht gezogen werden, insbesondere da für die SCS-Muskelstimulation die bereits implantierten Elektroden direkt für die zusätzliche Behandlung verwendet werden können.

4.2.3.7 Chirurgische und interventionelle Therapie

Die Wirbelsäulenchirurgie hat ihren Stellenwert in der Regel bei spezifischen Rückenschmerzen, z.B. zur Linderung radikulärer Schmerzen, oder wenn Schmerzen durch Tumorerkrankungen, Infektionen oder eine ausgeprägte Instabilität verursacht werden. Für nicht-spezifische Rückenschmerzen gibt es keine klinische Evidenz für die Wirksamkeit klassischer chirurgischer Eingriffe (Evans et al., 2023). Auch interventionelle Verfahren wie Facettengelenksinfiltrationen, periradikuläre Injektionen oder Radiofrequenztherapien werden zur Therapie chronischer Rückenschmerzen eingesetzt, ihre Effektivität ist jedoch oft begrenzt und nicht dauerhaft belegt (Leggett et al., 2014, Staal et al., 2009, Won et al., 2020). Ein besonderes Problem stellt das Persistent Spinal Pain Syndrom (PSPS) dar, bei dem Patienten trotz operativer Therapie weiterhin unter chronischen Rückenschmerzen leiden. Die stärkste Evidenz für die Langzeitbehandlung von Patienten mit PSPS liegt bei neuromodulativen Verfahren wie Spinal Cord Stimulation (Amirdelfan et al., 2017), welche, wie in dieser Arbeit nachgewiesen, durch die zusätzliche Anwendung von SCS-Muskelstimulation weiter optimiert werden können (vgl. 4.2.3.6).

4.2.4 Technische Parameter und Individualisierung der SCS-Muskelstimulation

In der Pilotstudie konnte für jeden Patienten eine individuell optimale und als angenehm empfundene Kombination der Stimulationsparameter (Frequenz, Elektrodenkontakte, Stimulationsstärke) gefunden werden. Allerdings zeigten sich hierbei deutliche interindividuelle Unterschiede. Diese in der Pilotstudie beobachtete Variabilität präferierter Parameter deutet darauf hin, dass in der klinischen Praxis durch Ermitteln der individuell optimalen Stimulationseinstellung vor Anwenden der Muskelstimulation eine Optimierung des Therapieeffekts möglich sein könnte.

4.2.4.1 Frequenz

Signifikante Tendenzen hinsichtlich der für bestimmte Personengruppen am besten geeigneten Stimulationsparameter zeigten sich lediglich in Bezug auf die von den verschiedenen Geschlechtern bevorzugte Frequenz. Während Frauen eher eine Stimulation mit 4 Hz oder 6 Hz bevorzugten, gefiel Männern vor allem die Stimulation bei 8 Hz. Dennoch traten individuelle Abweichungen auf, was die Notwendigkeit eines patientenspezifischen Ansatzes unterstreicht, um die optimale Stimulationsfrequenz für den jeweiligen Patienten oder die Patientin festzulegen.

4.2.4.2 Kontaktkombination

Das überwiegende Bevorzugen der Kontakte 3 und 4 sowie 5 und 6 könnte darauf zurückzuführen sein, dass bei Stimulation über diese Kontaktkombinationen eine gute Deckung der lumbalen Rückenmuskulatur, und damit der bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen am ehesten betroffenen Muskelgruppen, erreicht wurde (siehe 4.2.1). Eine interindividuell unterschiedliche Lage der Elektroden im Epiduralraum (beispielsweise Höhe BWK 8/9 versus Höhe BWK 9/10, gerade versus schräge Elektrodenlage in Bezug auf den Spinalkanal) könnte Abweichungen in der jeweils präferierten Kontaktkombination erklären, da bei einer abweichenden Lokalisation der Elektrode über dieselbe Kontaktkombination abweichende Muskelgruppen angesteuert werden können. Auch eine variierende Schmerzlokalisierung zwischen den Patienten könnte abweichende Präferenzen erklären. Die Tatsache, dass Kontakte 7 und 8 weniger häufig als angenehm wahrgenommen wurden als die anderen Kontaktkombinationen, könnte auf eine bei dieser Kontaktkombination verstärkten Stimulation der Beine zurückzuführen sein, welche sich für die Patienten eher unangenehm anfühlte als die Stimulation der Rückenmuskulatur.

4.2.4.3 Stimulationsstärke

Auch die Wahrnehmungsschwellen für die Muskelstimulation sowie die Schwelle für ein unangenehmes Stimulationsempfinden variierten individuell. Die Grenze zwischen einer angenehmen und einer als unangenehm oder zu stark

empfundenen Stimulation unterschied sich von Patient zu Patient, sodass auch hier eine individuelle Anpassung sinnvoll erscheint. Ein Vorteil der SCS-Muskelstimulation besteht darin, dass die Patienten die Stimulationsstärke ihres Muskelprogramms selbst regulieren können. Dadurch lässt sich eine als unangenehm empfundene Muskelstimulation vermeiden und die Therapie gezielt auf den jeweiligen Patienten abstimmen.

4.2.5 Anwendungshinweise

4.2.5.1 Anwendungsdauer

In der klinischen Studie wurde die Muskelstimulation von den Patienten zweimal täglich für 30 Minuten angewandt. Längere Stimulationszeiten könnten sich auf die Lebensdauer der Batterie des SCS-Systems und deren Ladezustand auswirken. Bezüglich der Effektivität einer alternativen Anwendungsdauer oder eines alternativen Anwendungsrhythmus lässt sich anhand der erhobenen Daten keine Aussage treffen.

4.2.5.2 Sicherheitsaspekte

In der Pilotstudie wurde gezeigt, dass nicht nur die Rückenmuskulatur, sondern auch teilweise die Beinmuskulatur durch die SCS-Muskelstimulation aktiviert wurde. In Anbetracht dieser Erkenntnis ist eine wichtige Schlussfolgerung, dass die Muskelstimulation, wie in der Pilotstudie und klinischen Studie, nur im Liegen, und nicht im Stehen oder beim Laufen angewendet werden sollte, da die Stimulation der Beinmuskulatur während des Stehens oder Gehens mit einer erhöhten Sturzgefahr einhergehen könnte.

4.3 Limitationen

Da die Pilotstudie und die klinische Studie unterschiedliche Methoden, Patientenkollektive und Zielsetzungen aufwiesen, werden ihre jeweiligen Limitationen separat betrachtet.

4.3.1 Limitationen der Pilotstudie

Die Ergebnisse der Pilotstudie basieren auf einer kleinen Patientengruppe (17 Patienten), was statistisch belastbare Schlussfolgerungen erschwert. Die sonographische und elektromyographische Analyse zur Evaluation der

generierten Muskelaktionspotenziale sowie der Tiefe der durch die Stimulation erreichten Muskelgruppen erfolgte lediglich bei drei Patienten. Abgesehen von den geschlechtsspezifischen Unterschieden in den Präferenzen der Stimulationsparameter sowie den Präferenzen in Abhängigkeit der verwendeten Elektrodenart wurden die Daten primär deskriptiv ausgewertet. Sowohl die Durchführung als auch die Auswertung der Pilotstudie wurden von derselben Person vorgenommen, was ein potenzielles Risiko für Beurteilungsbias (Observer Bias) darstellt. Aufgrund der begrenzten Stichprobengröße und der kurzen Beobachtungsdauer war es anhand der Pilotstudie nicht möglich, fundierte Aussagen über den langfristigen Nutzen der SCS-Muskelstimulation zu treffen. Zudem wurde in der Pilotstudie eine feste Kombination aus Stimulationsfrequenzen und Elektrodenkontaktkonfigurationen untersucht, die vor Studienbeginn festgelegt wurde. Es bleibt daher offen, ob alternative Parameter eine optimierte Muskelaktivierung oder eine für die Patienten angenehmere Muskelstimulation hätten erzielen können.

4.3.2 Limitationen der klinischen Studie

4.3.2.1 Elektrodenauswahl

In der klinischen Studie wurden für die statistischen Analysen ausschließlich Daten von Patienten mit perkutaner Plattenelektrode berücksichtigt. Zwar kamen auch Stabelektroden (z. B. Oktroden) zum Einsatz, jedoch war die Anzahl der damit behandelten Patienten (n=8) zu gering, um eine aussagekräftige statistische Analyse durchzuführen. Ergebnisse aus der Pilotstudie zeigen, dass eine SCS-Muskelstimulation auch mit Oktroden möglich ist. Ob diese Elektroden in der klinischen Anwendung eine vergleichbare oder möglicherweise sogar bessere Wirksamkeit erzielen, bleibt jedoch unklar. Daher sind weitere Studien erforderlich, um das Potenzial der Stabelektroden für die SCS-Muskelstimulation systematisch zu untersuchen.

4.3.2.2 Stimulationsparameter

Zur Sicherstellung einheitlicher Bedingungen und einer besseren Vergleichbarkeit der Therapieformen (B, M, BM) wurde in der klinischen Studie ausschließlich eine feste Kombination von Stimulationskontakten (3 und 4) mit

einer Frequenz von 4 Hz verwendet. Die Pilotstudie zeigte jedoch, dass die optimale Stimulationseinstellung individuell variieren kann. Hätte man für jeden Patienten vorab eine individuelle Anpassung der Kontakte und Frequenzen vorgenommen, hätten möglicherweise bessere Ergebnisse erzielt werden können.

4.3.2.3 Medikamentöse Therapie

Während des gesamten Studienverlaufs setzten die Patienten ihre bestehende medikamentöse Schmerztherapie fort. Anpassungen der Medikation wurden zwar auf den Fragebögen dokumentiert, in die statistische Auswertung jedoch nicht einbezogen. Dieses Vorgehen erfolgte bewusst, um die SCS-Muskelstimulation unter praxisnahen Bedingungen und als additive Therapie zur bereits etablierten medikamentösen Behandlung zu bewerten. Gleichwohl kann nicht ausgeschlossen werden, dass Veränderungen in der Medikation die dokumentierten Schmerzwerte beeinflusst haben.

4.3.2.4 Eigenverantwortliche Anwendung der Muskelstimulation

Die Patienten führten die Muskelstimulation eigenständig zu Hause durch. Dies birgt Unsicherheiten hinsichtlich der korrekten Anwendung, insbesondere ob die vorgegebenen Stimulationszeiten eingehalten oder das richtige Stimulationsprogramm verwendet wurde.

4.3.2.5 Datenerhebung durch Selbstangaben

Die Schmerzbewertung und Erfassung der Nebenwirkungen erfolgte über Fragebögen und ein Schmerztagebuch, die die Patienten (bei Laufzeit der Studie während den ersten Jahren der COVID-19-Pandemie) selbstständig zu Hause ausfüllten. Diese Form der Datenerhebung kann zwar den Response-Bias im Vergleich zum Ausfüllen der Fragebögen bei Kontrollterminen in der Klinik reduzieren, birgt jedoch auch potenzielle Limitationen, darunter Erinnerungsverzerrungen, unvollständige oder verzögerte Einträge sowie eine mögliche Beeinflussung durch individuelle Tagesform oder äußere Faktoren.

4.3.2.6 Placebo-Effekt

Die Muskelstimulation ist für Patienten deutlich spürbar. Dies macht eine doppelte Verblindung unmöglich und erschwert eine eindeutige Abgrenzung zwischen dem nachgewiesenen Therapieeffekt und möglichen Placebo-Einflüssen.

4.3.2.7 Fehlende Washout-Periode in Phase 1 der klinischen Studie

Eine Limitation von Phase 1 der klinischen Studie ist das Fehlen einer definierten Washout-Periode zwischen den einzelnen Therapieformen. Da es sich um ein Cross-Over-Design mit drei Therapiebedingungen (B, M, BM) handelt, die in randomisierter Reihenfolge über jeweils zwei Wochen angewendet wurden, besteht die Möglichkeit von Carry-Over-Effekten, die die Schmerzmessungen beeinflusst haben könnten. Zwar wurden die Schmerzwerte der ersten Woche jeder Therapiephase in der Analyse ausgeschlossen, um diesen Effekt zu minimieren, jedoch wäre eine vollständige Beurteilung oder Anpassung eines potenziellen Carry-Over-Effekts nur durch einen direkten Vergleich mit einer Baseline-Messung vor jeder Therapiephase möglich gewesen. Diese Daten wurden jedoch nicht erhoben. Positiv zu bewerten ist, dass weder die Reihenfolge der Therapieanwendungen noch deren Interaktion mit der Therapieform signifikante Effekte auf die Schmerzintensität zeigten, was gegen starke Carry-Over-Effekte spricht. Dennoch sollte das Fehlen einer definierten Washout-Periode als Limitation berücksichtigt werden, da Restwirkungen einer vorherigen Therapie nicht vollständig ausgeschlossen werden können.

4.4 Ausblick

Diese Arbeit konnte zeigen, dass die Kombination der SCS-Muskelstimulation mit BurstDR™-SCS eine effektivere Schmerzlinderung ermöglicht als die alleinige BurstDR™-SCS. Daraus ergibt sich das Potenzial für weitere Forschungsansätze, wie in den vorherigen Abschnitten bereits ausgeführt. Insbesondere könnte durch die gezielte Anpassung der Stimulationsparameter für jeden Patienten eine individuell maßgeschneiderte Therapie gefunden werden. Weitere Studien, zum Beispiel Nicht-Unterlegenheitsstudien, sind notwendig, um die alleinige Muskelsimulation im Vergleich zu etablierten

Therapiemethoden genauer zu bewerten. Auch eine Anwendung der SCS-Muskelstimulation über andere Elektrodenarten (beispielsweise Oktroden) sowie die Kombination der SCS-Muskelstimulation mit alternativen SCS-Techniken wie Hochfrequenzstimulation oder der konventionellen tonischen Stimulation könnte neue Behandlungsmöglichkeiten aufzeigen. Zudem könnte die Erforschung der zugrunde liegenden neurophysiologischen Mechanismen der SCS-Muskelstimulation dazu beitragen, deren Wirkungsweise besser zu verstehen und möglicherweise ihre Anwendung zu optimieren.

Zum Zeitpunkt der Konzeption dieser Arbeit gab es keine Veröffentlichungen zum Thema SCS mit Muskelstimulation. Seitdem wurden einige weitere Studien veröffentlicht, die sich mit der in dieser Arbeit erstmals angewandten Kombinationstherapie aus BurstDR™-Stimulation und SCS-Muskelstimulation, der sogenannten „MuscleSCS-Methode“ (Morgalla et al., 2024), befassen. Morgalla und Olbrisch (2024) konnten zeigen, dass die kombinierte Anwendung von SCS (BurstDR™) und zusätzlicher SCS-Muskelstimulation mit einer Stabelektrode – anstelle der in dieser Arbeit in der klinischen Studie vorrangig untersuchten perkutanen Plattenelektrode – die Behandlungsergebnisse bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen signifikant verbessert. In einer weiteren Studie führten Morgalla und Wetzel (2025) ein langfristiges Follow-Up durch, das auch nach vier Jahren ein verbessertes klinisches Outcome bei Patienten bestätigte, die die Kombinationstherapie aus BurstDR™-SCS und SCS-Muskelstimulation erhielten, sowohl mit perkutaner Plattenelektrode als auch mit Stabelektrode. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten dabei nicht auf.

4.5 Schlussfolgerungen

In dieser Arbeit konnte erstmals gezeigt werden, dass eine Stimulation der Muskulatur durch das Anwenden niedrigfrequenter SCS-Stimulation (2 bis 8 Hz) zur Therapie von chronischen Rückenschmerzen möglich ist. Die Pilotstudie konnte zeigen, dass durch perkutane Plattenelektroden (Lamitroden) und Stabelektroden (Okroden) bei unterschiedlichen Frequenzen (2 Hz, 4 Hz, 6 Hz und 8 Hz) eine Muskelstimulation erzeugt werden kann und dass diese von den

Patienten überwiegend als angenehm oder neutral empfunden wurde. Die interindividuelle Anpassung der Stimulationsparameter (Frequenz, Amplitude, Elektrodenkontakte) ermöglichte es, eine individuell angenehme und effektive Muskelstimulation für jeden Patienten zu erzielen. Die Kombination der BurstDR™-Stimulation mit der Muskelstimulation führte bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen im klinischen Setting zu einer signifikant stärkeren Schmerzlinderung als die alleinige, bereits etablierte BurstDR™-Stimulation oder die alleinige Muskelstimulation. Dies bestätigt die Wirksamkeit der Kombinationstherapie und unterstreicht ihr Potenzial als Behandlungsoption für therapierefraktäre chronische Rückenschmerzen. Die Kombinationstherapie (BM) wurde in der klinischen Studie mit einer festen Stimulationsparameter-Kombination aus 4 Hz und den Elektrodenkontakten 3 und 4 angewandt, und führte bei Lamitrode-Patienten zu signifikanten Verbesserungen der Schmerzintensität und -beeinträchtigung. Eine individualisierte Anpassung der Stimulationsparameter vor Therapiebeginn könnte den Therapieerfolg weiter optimieren, insbesondere für Patienten, die mit der standardisierten Einstellung nur eine begrenzte Schmerzlinderung erfahren. Subjektiv bevorzugten 68% der Patienten die Kombinationstherapie gegenüber der alleinigen BurstDR™- oder Muskelstimulation, was auf eine hohe Akzeptanz und Zufriedenheit hinweist. Dies legt nahe, dass Patienten die Kombination von BurstDR™- und Muskelstimulation als eine vielversprechende Methode zur Schmerzlinderung und Verbesserung der Lebensqualität betrachten. Obwohl 75 % der Patienten angaben, von der Therapie zu profitieren, traten auch unerwünschte Nebenwirkungen wie Muskelkrämpfe und Missempfindungen auf. Diese müssen im weiteren Verlauf der Forschung berücksichtigt werden, um die Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung weiter zu optimieren. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten jedoch nicht auf. Die klinische Studie zeigte eine anhaltende Wirksamkeit der BM-Therapie, wobei die Schmerzwerte über einen Zeitraum von 6 Monaten stabil blieben. Dies spricht für die Langzeitwirksamkeit der Kombinationstherapie, die somit auch als eine nachhaltige Option für die Behandlung chronischer Rückenschmerzen in Betracht gezogen werden kann. Zwei auf diese Arbeit aufbauende Studien konnten bereits eine Wirksamkeit der

Muskelstimulation über Stabelektroden sowie die langfristige Wirksamkeit der Muskelstimulation (über 4 Jahre) bestätigen. Weitere Studien zur Feinabstimmung der Stimulationsparameter und der Untersuchung der neurophysiologischen Mechanismen hinter der SCS-Muskelstimulation könnten wertvolle Erkenntnisse liefern. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die Kombination aus BurstDR™-Stimulation und Muskelstimulation die Behandlungsergebnisse bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen signifikant verbessern kann, indem sie sowohl die Schmerzintensität als auch die funktionelle Beeinträchtigung reduziert. Sie stellt somit eine vielversprechende Therapieoption für betroffene Patienten dar.

5 Zusammenfassung

Fragestellung: Trotz multimodaler Behandlungsprogramme ist eine suffiziente Therapie chronischer Rückenschmerzen häufig nicht möglich. Die Kombination von BurstDR™-Spinal Cord Stimulation (SCS) mit Muskelstimulation über dieselbe Sonde könnte eine vielversprechende Therapieoption darstellen, um die Schmerzlinderung von Patienten zu verbessern und ihre Lebensqualität zu steigern. Eine Therapiemethode, die Muskelstimulation über SCS-Systeme beinhaltet, wurde bislang noch nicht in der Literatur beschrieben. Ziel dieser Dissertation war es, herauszufinden ob eine Muskelstimulation durch bereits implantierte SCS-Systeme möglich ist, und die Wirksamkeit der Muskelstimulation in Verbindung mit BurstDR™-SCS bei der Behandlung von chronischen Rückenschmerzen zu untersuchen.

Methodik: In einer Pilotstudie wurde geprüft, ob es möglich ist, mit niedrigen Frequenzen (2 Hz, 4 Hz, 6 Hz und 8 Hz) und verschiedenen Elektrodenkontaktkombinationen eine Muskelstimulation bei Patienten mit bereits implantierten SCS-Elektroden (perkutane Platten- und Stabelektroden) zu erzeugen. Die Ergebnisse wurden durch visuelle Inspektion, haptische Kontrolle, Oberflächen-Elektromyographie (EMG) und sonographische Aufnahmen bewertet. Parallel zur Pilotstudie wurde in einer langfristigen, multizentrischen, prospektiven, randomisierten, einfach verblindeten, klinischen Crossover-Studie die Wirksamkeit der Anwendung von BurstDR™-Stimulation (B), Muskelstimulation (M) oder einer Kombination beider Methoden (BM) bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen untersucht. Die Schmerzintensität wurde mittels der NRS (Numerische Rating-Skala) erhoben und anhand Mixed Model Analysen verglichen. Zudem wurden Fragebögen (Pain Disability Index, Pain Catastrophizing Scale, Brief Pain Inventory) zu drei festgelegten Zeitpunkten während eines 6-monatigen Zeitraums ausgefüllt, um Veränderungen in der Schmerzbeeinträchtigung und der Schmerzwahrnehmung zu evaluieren.

Ergebnisse: In der Pilotstudie nahmen 17 Patienten (Alter: 33–84 Jahre) teil. Bei allen Patienten konnte mittels Verwendung tiefer Frequenzen (2 Hz, 4 Hz, 6 Hz,

8 Hz) über SCS-Elektroden (perkutane Platten- und Stabelektroden) eine Muskelstimulation erzeugt werden, welche sich für Patienten überwiegend angenehm oder neutral anfühlte. Bevorzugte Stimulationsparameter (Stimulationsfrequenz, Elektrodenkontakte) zeigten interindividuelle Unterschiede. Am beliebtesten war eine Stimulation mit 6 Hz über Kontakte 3 und 4 (35 %). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Frequenzpräferenz zwischen den Geschlechtern (exakter Test nach Fisher, $p=0,014$). EMG- und Ultraschallaufnahmen an drei Probanden bestätigten die Erzeugung von Muskelantwortpotenzialen und die Stimulation tieferer Muskelgruppen. In der klinischen Studie wurden 58 Patienten (Alter: 24–84 Jahre, 50 Patienten mit perkutaner Plattenelektrode) untersucht. Die Kombinationstherapie aus BurstDR™-SCS und Muskelstimulation (BM) führte bei Patienten mit Plattenelektrode zu einer signifikant stärkeren Schmerzlinderung im Vergleich zur alleinigen BurstDR™-SCS ($p=0,014$) und Muskelstimulation ($p=0,035$). Zwischen BurstDR™-SCS (B) und Muskelstimulation (M) zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p>0,999$). Scores des Pain Disability Index (PDI), der Pain Catastrophizing Scale (PCS) und des Brief Pain Inventory (BPI) verbesserten sich signifikant während der Kombinationsbehandlung (BM) bei Patienten mit Plattenelektrode sowohl nach 3 als auch nach 6 Monaten (Mixed Model Analyse, jeweils $p<0,01$). Auf statistische Vergleiche wurde bei Patienten mit Stabelektrode bei niedriger Probandenzahl ($n=8$) verzichtet.

Schlussfolgerung: In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine Muskelstimulation durch niedrigfrequente SCS-Stimulation (2 Hz bis 8 Hz) möglich ist. Die Ergebnisse dieser Arbeit belegen, dass die Kombination von BurstDR™-SCS und zusätzlicher Muskelstimulation das Behandlungsergebnis bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen signifikant verbessern kann. Diese Methode stellt somit eine vielversprechende Erweiterung bestehender Therapiemethoden dar. Weitere klinische Studien sind notwendig, um die langfristige Wirksamkeit und die optimalen Anwendungsparameter zu ermitteln.

6 Literaturverzeichnis

- Ackermann, P. W., Juthberg, R. & Flodin, J. (2024) „Unlocking the Potential of Neuromuscular Electrical Stimulation: Achieving Physical Activity Benefits for All Abilities“. *Frontiers in Sports and Active Living* 6: 1507402.
- Adams, M. A. & Dolan, P. (2005) „Spine Biomechanics“. *Journal of Biomechanics* 38(10): 1972–1983.
- Aiudi, C. M., Dunn, R. Y., Burns, S. M., Roth, S. A., Opalacz, A., Zhang, Y., Chen, L., Mao, J. & Ahmed, S. U. (2017) „Loss of Efficacy to Spinal Cord Stimulator Therapy: Clinical Evidence and Possible Causes“. *Pain Physician* 20(7): E1073.
- Albornoz-Cabello, M., Maya-Martín, J., Domínguez-Maldonado, G., Espejo-Antúnez, L. & Heredia-Rizo, A. M. (2017) „Effect of Interferential Current Therapy on Pain Perception and Disability Level in Subjects with Chronic Low Back Pain: A Randomized Controlled Trial“. *Clinical Rehabilitation* 31(2): 242–249.
- Allegri, M., Montella, S., Salici, F., Valente, A., Marchesini, M., Compagnone, C., Baciarello, M., Manferdini, M. E. & Fanelli, G. (2016) „Mechanisms of Low Back Pain: A Guide for Diagnosis and Therapy“. *F1000Research* 5.
- Amirdelfan, K., Webster, L., Poree, L., Sukul, V. & McRoberts, P. (2017) „Treatment Options for Failed Back Surgery Syndrome Patients with Refractory Chronic Pain: An Evidence Based Approach“. *Spine* 42: S41–S52.
- Arribas-Romano, A., Fernández-Carnero, J., Molina-Rueda, F., Angulo-Díaz-Parreño, S. & Navarro-Santana, M. J. (2020) „Efficacy of Physical Therapy on Nociceptive Pain Processing Alterations in Patients with Chronic Musculoskeletal Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis“. *Pain Medicine* 21(10): 2502–2517.
- Atkinson, L., Sundaraj, S., Brooker, C., O’Callaghan, J., Teddy, P., Salmon, J., Semple, T. & Majedi, P. (2011) „Recommendations for Patient Selection in Spinal Cord Stimulation“. *Journal of Clinical Neuroscience* 18(10): 1295–1302.
- Balagué, F., Mannion, A. F., Pellisé, F. & Cedraschi, C. (2012) „Non-Specific Low Back Pain“. *The Lancet* 379(9814): 482–491.
- Baliki, M. N., Petre, B., Torbey, S., Herrmann, K. M., Huang, L., Schnitzer, T. J., Fields, H. L. & Apkarian, A. V. (2012) „Cortico-striatal Functional Connectivity Predicts Transition to Chronic Back Pain“. *Nature Neuroscience* 15(8): 1117–1119.
- Bardin, L. (2011) „The Complex Role of Serotonin and 5-Ht Receptors in Chronic Pain“. *Behavioural Pharmacology* 22(5 and 6): 390–404.
- Baron, R., Hans, G. & Dickenson, A. H. (2013) „Peripheral Input and Its Importance for Central Sensitization“. *Annals of Neurology* 74(5): 630–636.
- Baykara, R. A., Bozgeyik, Z., Akgul, O. & Ozgocmen, S. (2013) „Low Back Pain in Patients with Rheumatoid Arthritis: Clinical Characteristics and Impact of Low Back Pain on Functional Ability and Health Related Quality of Life“. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation* 26: 367–374.

- Bendersky, D. & Yampolsky, C. (2014) „Is Spinal Cord Stimulation Safe? A Review of Its Complications“. *World Neurosurgery* 82(6): 1359–1368.
- Bikson, M. & Sharma, M. (2024) „A Brief History of Slow Spinal Potentials, Gate Theory of Pain, and Spinal Cord Stimulation“. *Neuromodulation* 27(5): 946–948.
- Bini, G., Cruccu, G., Hagbarth, K.-E., Schady, W. & Torebjörk, E. (1984) „Analgesic Effect of Vibration and Cooling on Pain Induced by Intraneural Electrical Stimulation“. *Pain* 18(3): 239–248.
- Blackburn, A. Z., Chang, H. H., DiSilvestro, K., Veeramani, A., McDonald, C., Zhang, A. S. & Daniels, A. (2021) „Spinal Cord Stimulation Via Percutaneous and Open Implantation: Systematic Review and Meta-Analysis Examining Complication Rates“. *World Neurosurgery* 154: 132–143.
- Brill, S., Defrin, R., Aryeh, I. G., Zusman, A. M. & Benyamini, Y. (2022) „Short- and Long-Term Effects of Conventional Spinal Cord Stimulation on Chronic Pain and Health Perceptions: A Longitudinal Controlled Trial“. *European Journal of Pain* 26(9): 1849–1862.
- Brinzeu, A., Cuny, E., Fontaine, D., Mertens, P., Luyet, P.-P., Van den Abeele, C., Djian, M.-C. & Group, o. b. o. t. F. S. S. (2019) „Spinal Cord Stimulation for Chronic Refractory Pain: Long-Term Effectiveness and Safety Data from a Multicentre Registry“. *European Journal of Pain* 23(5): 1031–1044.
- Brosseau, L., Milne, S., Robinson, V., Marchand, S., Shea, B., Wells, G. & Tugwell, P. (2002) „Efficacy of the Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation for the Treatment of Chronic Low Back Pain: A Meta-Analysis“. *Spine* 27(6): 596–603.
- Buchmuller, A., Navez, M., Milletre-Bernardin, M., Pouplin, S., Presles, E., Lantéri-Minet, M., Tardy, B., Laurent, B., Camdessanché, J. P. & Group, L. T. (2012) „Value of Tens for Relief of Chronic Low Back Pain with or without Radicular Pain“. *European Journal of Pain* 16(5): 656–665.
- Bułyś, K., Górnicki, T., Kałka, D., Szuster, E., Biernikiewicz, M., Markuszewski, L. & Sobieszkańska, M. (2023) „What Do We Know About Nociceptive Pain?“. *Healthcare* 11(12): 1794.
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2017) „Nationale Versorgungsleitlinie Nicht-Spezifischer Kreuzschmerz – Leitlinienreport“ [Online]. Version: 2. Verfügbar unter: www.kreuzschmerz-versorgungsleitlinien.de. [Zugriff: 04.10.2025]. DOI: 10.6101/AZQ/000330.
- Cairns, M. C., Foster, N. E. & Wright, C. (2006) „Randomized Controlled Trial of Specific Spinal Stabilization Exercises and Conventional Physiotherapy for Recurrent Low Back Pain“. *Spine* 31(19): E670–E681.
- Cameron, T. (2004) „Safety and Efficacy of Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Chronic Pain: A 20-Year Literature Review“. *Journal of Neurosurgery: Spine* 100(3): 254–267.
- Campbell, C. M., Quartana, P. J., Buenaver, L. F., Haythornthwaite, J. A. & Edwards, R. R. (2010) „Changes in Situation-Specific Pain Catastrophizing Precede Changes in Pain Report during Capsaicin Pain:

- A Cross-Lagged Panel Analysis among Healthy, Pain-Free Participants". *The Journal of Pain* 11(9): 876–884.
- Carr, J. L. & Klaber Moffett, J. A. (2005) „The Impact of Social Deprivation on Chronic Back Pain Outcomes". *Chronic illness* 1(2): 121–129.
- Carter, G. T., Duong, V., Ho, S., Ngo, K. C., Greer, C. L. & Weeks, D. L. (2014) „Side Effects of Commonly Prescribed Analgesic Medications". *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America* 25(2): 457–470.
- Caylor, J., Reddy, R., Yin, S., Cui, C., Huang, M., Huang, C., Rao, R., Baker, D. G., Simmons, A. & Souza, D. (2019) „Spinal Cord Stimulation in Chronic Pain: Evidence and Theory for Mechanisms of Action". *Bioelectronic Medicine* 5: 1–41.
- Chakravarthy, K., Kent, A. R., Raza, A., Xing, F. & Kinf, T. M. (2018a) „Burst Spinal Cord Stimulation: Review of Preclinical Studies and Comments on Clinical Outcomes". *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface* 21(5): 431–439.
- Chakravarthy, K., Richter, H., Christo, P. J., Williams, K. & Guan, Y. (2018b) „Spinal Cord Stimulation for Treating Chronic Pain: Reviewing Preclinical and Clinical Data on Paresthesia-Free High-Frequency Therapy". *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface* 21(1): 10–18.
- Chenot, J.-F., Becker, A., Leonhardt, C., Keller, S., Donner-Banzhoff, N., Hildebrandt, J., Basler, H.-D., Baum, E., Kochen, M. M. & Pfingsten, M. (2008) „Sex Differences in Presentation, Course, and Management of Low Back Pain in Primary Care". *The Clinical Journal of Pain* 24(7): 578–584.
- Cherkin, D. C., Eisenberg, D., Sherman, K. J., Barlow, W., Kaptchuk, T. J., Street, J. & Deyo, R. A. (2001) „Randomized Trial Comparing Traditional Chinese Medical Acupuncture, Therapeutic Massage, and Self-Care Education for Chronic Low Back Pain". *JAMA Internal Medicine* 161(8): 1081–1088.
- Cho, K. H., Beom, J. W., Lee, T. S., Lim, J. H., Lee, T. H. & Yuk, J. H. (2014) „Trunk Muscles Strength as a Risk Factor for Nonspecific Low Back Pain: A Pilot Study". *Annals of Rehabilitation Medicine* 38(2): 234–240.
- Cleeland, C. S. & Ryan, K. M. (1994) „Pain Assessment: Global Use of the Brief Pain Inventory". *Annals of the Academy of Medicine, Singapore* 23(2): 129–138.
- Costa, L. d. C. M., Maher, C. G., Hancock, M. J., McAuley, J. H., Herbert, R. D. & Costa, L. O. (2012) „The Prognosis of Acute and Persistent Low-Back Pain: A Meta-Analysis". *CMAJ* 184(11): E613–E624.
- Currie, S. R. & Wang, J. (2004) „Chronic Back Pain and Major Depression in the General Canadian Population". *Pain* 107(1): 54–60.
- Currie, S. R. & Wang, J. (2005) „More Data on Major Depression as an Antecedent Risk Factor for First Onset of Chronic Back Pain". *Psychological Medicine* 35(9): 1275–1282.
- da Luz, R., da Silva Santos, M., Evaldt, A. S., da Silva Matos, L., Daitx, R. B. & Döhnert, M. (2019) „Neuromuscular Electrical Stimulation Associated with Core Stability Exercises in Nonspecific Postural Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial". *Muscles, Ligaments & Tendons Journal (MLTJ)* 9(3).

- De Ridder, D., Plazier, M., Kamerling, N., Menovsky, T. & Vanneste, S. (2013) „Burst Spinal Cord Stimulation for Limb and Back Pain“. *World Neurosurgery* 80(5): 642–649.
- De Ridder, D. & Vanneste, S. (2016) „Burst and Tonic Spinal Cord Stimulation: Different and Common Brain Mechanisms“. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface* 19(1): 47–59.
- De Ridder, D., Vanneste, S., Plazier, M., van der Loo, E. & Menovsky, T. (2010) „Burst Spinal Cord Stimulation: Toward Paresthesia-Free Pain Suppression“. *Neurosurgery* 66(5): 986–990.
- de Vos, C. C., Bom, M. J., Vanneste, S., Lenders, M. W. P. M. & de Ridder, D. (2014) „Burst Spinal Cord Stimulation Evaluated in Patients with Failed Back Surgery Syndrome and Painful Diabetic Neuropathy“. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface* 17(2): 152–159.
- Deer, T. R., Russo, M. A., Grider, J. S., Pope, J., Rigoard, P., Hagedorn, J. M., Naidu, R., Patterson, D. G., Wilson, D. & Lubenow, T. R. (2022) „The Neurostimulation Appropriateness Consensus Committee (Nacc): Recommendations for Surgical Technique for Spinal Cord Stimulation“. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface* 25(1): 1–34.
- Deogaonkar, M., Sharma, M., Oluigbo, C., Nielson, D. M., Yang, X., Vera-Portocarrero, L., Molnar, G. F., Abduljalil, A., Sederberg, P. B. & Knopp, M. (2016) „Spinal Cord Stimulation (Scs) and Functional Magnetic Resonance Imaging (Fmri): Modulation of Cortical Connectivity with Therapeutic Scs“. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface* 19(2): 142–153.
- Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e.V. (2024) „Spezifischer Kreuzschmerz: Version 2.0“ [Online]. Version: 2. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/187>-059. [Zugriff: 04.10.2025].
- Deutsche Rentenversicherung Bund Geschäftsbereich Sozialmedizin und Rehabilitation (2019) „Reha-Bericht 2019“ [Online]. Verfügbar unter: https://www.deutsche-rentenversicherung.de/SharedDocs/Downloads/DE/Statistiken-und-Berichte/Berichte/rehabericht_2019.html. [Zugriff: 12.10.2025]. ISSN: 2193-5718.
- Deyo, R. A., Von Korff, M. & Duhrkoop, D. (2015) „Opioids for Low Back Pain“. *Bmj* 350.
- Dirks, M. L., Wall, B. T., Snijders, T., Ottenbros, C. L., Verdijk, L. B. & Van Loon, L. J. (2014) „Neuromuscular Electrical Stimulation Prevents Muscle Disuse Atrophy during Leg Immobilization in Humans“. *Acta Physiologica* 210(3): 628–641.
- Diwan, A. D. & Melrose, J. (2023) „Intervertebral Disc Degeneration and How It Leads to Low Back Pain“. *JOR spine* 6(1): e1231.
- Drake, R., Vogl, A. W. & Mitchell, A. W. (2009) „Gray's Anatomy for Students E-Book“. *Elsevier Health Sciences*, 86-99.
- Ernst, E. (1999) „Massage Therapy for Low Back Pain: A Systematic Review“. *Journal of Pain and Symptom Management* 17(1): 65–69.

- Evans, L., O'Donohoe, T., Morokoff, A. & Drummond, K. (2023) „The Role of Spinal Surgery in the Treatment of Low Back Pain“. *Medical Journal of Australia* 218(1).
- Farber, K. & Wieland, L. S. (2016) „Massage for Low-Back Pain“. *Explore* 12(3): 215–217.
- Fatoye, F., Gebrye, T. & Odeyemi, I. (2019) „Real-World Incidence and Prevalence of Low Back Pain Using Routinely Collected Data“. *Rheumatology International* 39: 619–626.
- Ferreira, M. L., de Luca, K., Haile, L. M., Steinmetz, J. D., Culbreth, G. T., Cross, M., Kopec, J. A., Ferreira, P. H., Blyth, F. M. & Buchbinder, R. (2023) „Global, Regional, and National Burden of Low Back Pain, 1990–2020, Its Attributable Risk Factors, and Projections to 2050: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2021“. *The Lancet Rheumatology* 5(6): e316–e329.
- Ferreira, P. H., Beckenkamp, P., Maher, C. G., Hopper, J. L. & Ferreira, M. L. (2013) „Nature or Nurture in Low Back Pain? Results of a Systematic Review of Studies Based on Twin Samples“. *European Journal of Pain* 17(7): 957–971.
- Ferreira, P. H., Ferreira, M. L., Maher, C. G., Refshauge, K., Herbert, R. D. & Hodges, P. W. (2010) „Changes in Recruitment of Transversus Abdominis Correlate with Disability in People with Chronic Low Back Pain“. *British Journal of Sports Medicine* 44(16): 1166–1172.
- Ferrini, F. & De Koninck, Y. (2013) „Microglia Control Neuronal Network Excitability Via Bdnf Signalling“. *Neural Plasticity* 2013: 429815.
- Field, T. (2016) „Massage Therapy Research Review“. *Complementary Therapies in Clinical Practice* 24: 19–31.
- Field, T., Diego, M. & Hernandez-Reif, M. (2007) „Massage Therapy Research“. *Developmental Review* 27(1): 75–89.
- Field, T., Hernandez-Reif, M., Diego, M., Schanberg, S. & Kuhn, C. (2005) „Cortisol Decreases and Serotonin and Dopamine Increase Following Massage Therapy“. *International Journal of neuroscience* 115(10): 1397–1413.
- Foster, N. E., Anema, J. R., Cherkin, D., Chou, R., Cohen, S. P., Gross, D. P., Ferreira, P. H., Fritz, J. M., Koes, B. W. & Peul, W. (2018) „Low Back Pain 2 Prevention and Treatment of Low Back Pain: Evidence, Challenges, and Promising Directions“. *Lancet* 391(10137): 2368–2383.
- Fransen, M. (2004) „When Is Physiotherapy Appropriate?“. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 18(4): 477–489.
- Freeman, M. D., Woodham, M. A. & Woodham, A. W. (2010) „The Role of the Lumbar Multifidus in Chronic Low Back Pain: A Review“. *PM&R* 2(2): 142–146.
- Garg, A., Pathak, H., Churyukanov, M. V., Uppin, R. B. & Slobodin, T. M. (2020) „Low Back Pain: Critical Assessment of Various Scales“. *European Spine Journal* 29: 503–518.
- Gianola, S., Barger, S., Del Castillo, G., Corbetta, D., Turolla, A., Andreano, A., Moja, L. & Castellini, G. (2022) „Effectiveness of Treatments for Acute and Subacute Mechanical Non-Specific Low Back Pain: A Systematic Review with Network Meta-Analysis“. *Br J Sports Med* 56(1): 41–50.

- Glaviano, N. R. & Saliba, S. (2016) „Can the Use of Neuromuscular Electrical Stimulation Be Improved to Optimize Quadriceps Strengthening?“. *Sports Health* 8(1): 79–85.
- Graven-Nielsen, T. & Mense, S. (2001) „The Peripheral Apparatus of Muscle Pain: Evidence from Animal and Human Studies“. *The Clinical Journal of Pain* 17(1): 2–10.
- Grönblad, M., Hupli, M., Wennerstrand, P., Järvinen, E., Lukinmaa, A., Kouri, J.-P. & Karaharju, E. O. (1993) „Intel-Correlation and Test-Retest Reliability of the Pain Disability Index (Pdi) and the Oswestry Disability Questionnaire (Odq) and Their Correlation with Pain Intensity in Low Back Pain Patients“. *The Clinical Journal of Pain* 9(3): 189–19.
- Guzzi, G., Della Torre, A., La Torre, D., Volpentesta, G., Strosio, C. A., Lavano, A. & Longhini, F. (2022) „Spinal Cord Stimulation in Chronic Low Back Pain Syndrome: Mechanisms of Modulation, Technical Features and Clinical Application“. *Healthcare* 10(10): 1953.
- Hamm-Faber, T. E., Aukes, H., van Gorp, E.-J. & Gültuna, I. (2015) „Subcutaneous Stimulation as an Additional Therapy to Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Low Back Pain and Leg Pain in Failed Back Surgery Syndrome: Four-Year Follow-Up“. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface* 18(7): 618–622.
- Handwerker, H. (2012) „Peripheral and Central Sensitization as Risk Factors of Low Back Pain“. In: Hasenbring, M. I., Rusu, A. C. & Turk, D. C. (eds.) *From Acute to Chronic Back Pain - Risk Factors, Mechanisms, and Clinical Implications*. Oxford, UK: Oxford University Press, 55–67.
- Harkema, S., Gerasimenko, Y., Hodes, J., Burdick, J., Angeli, C., Chen, Y., Ferreira, C., Willhite, A., Rejc, E., Grossman, R. G. & Edgerton, V. R. (2011) „Effect of Epidural Stimulation of the Lumbosacral Spinal Cord on Voluntary Movement, Standing, and Assisted Stepping after Motor Complete Paraplegia: A Case Study“. *Lancet* 377(9781): 1938–47.
- Harris, H. N. & Peng, Y. B. (2020) „Evidence and Explanation for the Involvement of the Nucleus Accumbens in Pain Processing“. *Neural Regeneration Research* 15(4): 597–605.
- Hartvigsen, J., Hancock, M. J., Kongsted, A., Louw, Q., Ferreira, M. L., Genevay, S., Hoy, D., Karppinen, J., Pransky, G. & Sieper, J. (2018) „What Low Back Pain Is and Why We Need to Pay Attention“. *The Lancet* 391(10137): 2356–2367.
- Hegarty, D. (2012) „Spinal Cord Stimulation: The Clinical Application of New Technology“. *Anesthesiology Research and Practice* 2012(1): 375691.
- Hernandez-Reif, M., Field, T., Krasnegor, J. & Theakston, H. (2001) „Lower Back Pain Is Reduced and Range of Motion Increased after Massage Therapy“. *International Journal of Neuroscience* 106(3-4): 131–145.
- Hides, J., Stanton, W., Dilani Mendis, M. & Sexton, M. (2011) „The Relationship of Transversus Abdominis and Lumbar Multifidus Clinical Muscle Tests in Patients with Chronic Low Back Pain“. *Manual Therapy* 16(6): 573–577.
- Hildebrandt, J. (2003) „Die Muskulatur Als Ursache Für Rückenschmerzen“. *Der Schmerz* 17(6): 412–418.
- Hofste, A., Soer, R., Groen, G. J., van der Palen, J., Geerdink, F. J. B., Oosterveld, F. G. J., Kiers, H., Wolff, A. P. & Hermens, H. (2021)

- „Functional and Morphological Lumbar Multifidus Characteristics in Subgroups with Low Back Pain in Primary Care“. *Musculoskeletal Science and Practice* 55: 102429.
- Hornberger, T. & Esser, K. (2004) „Mechanotransduction and the Regulation of Protein Synthesis in Skeletal Muscle“. *Proceedings of the Nutrition Society* 63(2): 331–335.
- Hoy, D., Brooks, P., Blyth, F. & Buchbinder, R. (2010) „The Epidemiology of Low Back Pain“. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 24(6): 769–781.
- Hunter, J. P. & Ashby, P. (1994) „Segmental Effects of Epidural Spinal Cord Stimulation in Humans“. *The Journal of Physiology* 474(3): 407–419.
- Jacob, L., Koyanagi, A., Smith, L., Shin, J. I., Haro, J. M., Garthe, T. & Kostev, K. (2022) „Prevalence of and Factors Associated with Long-Term Sick Leave in Working-Age Adults with Chronic Low Back Pain in Germany“. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 95(7): 1549–1556.
- James, S. L., Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Abbafati, C., Abbasi, N., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., Abdela, J. & Abdelalim, A. (2018) „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* 392(10159): 1789–1858.
- Janssen, S., Gerard, S., Raijmakers, M., Truin, M., Van Kleef, M. & Joosten, E. (2012) „Decreased Intracellular Gaba Levels Contribute to Spinal Cord Stimulation-Induced Analgesia in Rats Suffering from Painful Peripheral Neuropathy: The Role of Kcc2 and Gabaa Receptor-Mediated Inhibition“. *Neurochemistry International* 60(1): 21–30.
- Jensen, M. P. & Brownstone, R. M. (2019) „Mechanisms of Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Pain: Still in the Dark after 50 Years“. *European Journal of Pain* 23(4): 652–659.
- Jeon, Y. H. (2012) „Spinal Cord Stimulation in Pain Management: A Review“. *The Korean Journal of Pain* 25(3): 143–150.
- Joosten, E. A. & Franken, G. (2020) „Spinal Cord Stimulation in Chronic Neuropathic Pain: Mechanisms of Action, New Locations, New Paradigms“. *Pain* 161: S104–S113.
- Kapural, L., Yu, C., Doust, M. W., Gliner, B. E., Vallejo, R., Sitzman, B. T., Amirdelfan, K., Morgan, D. M., Brown, L. L. & Yearwood, T. L. (2015) „Novel 10-Khz High-Frequency Therapy (Hf10 Therapy) Is Superior to Traditional Low-Frequency Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Chronic Back and Leg Pain: The Senza-Rct Randomized Controlled Trial“. *Anesthesiology* 123(4): 851–860.
- Kemmler, W., Teschler, M., Bebenek, M. & von Stengel, S. (2015) „(Very) High Creatinkinase Concentration after Exertional Whole-Body Electromyostimulation Application: Health Risks and Longitudinal Adaptations“. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 165: 427–435.
- Khan, A. N., Jacobsen, H. E., Khan, J., Filippi, C. G., Levine, M., Lehman Jr, R. A., Riew, K. D., Lenke, L. G. & Chahine, N. O. (2017) „Inflammatory

- Biomarkers of Low Back Pain and Disc Degeneration: A Review". *Annals of the New York Academy of Sciences* 1410(1): 68–84.
- Kim, J.-H., Choi, S.-H., Jang, J. H., Lee, D.-H., Lee, K.-J., Lee, W. J., Moon, J. Y., Kim, Y. C. & Kang, D.-H. (2017) „Impaired Insula Functional Connectivity Associated with Persistent Pain Perception in Patients with Complex Regional Pain Syndrome". *PLOS ONE* 12(7): e0180479.
- Kinfe, T. M., Quack, F., Wille, C., Schu, S. & Vesper, J. (2014) „Paddle Versus Cylindrical Leads for Percutaneous Implantation in Spinal Cord Stimulation for Failed Back Surgery Syndrome: A Single-Center Trial". *Journal of Neurological Surgery Part A: Central European Neurosurgery* 75(06): 467–473.
- Kinfe, T. M., Schu, S., Quack, F. J., Wille, C. & Vesper, J. (2012) „Percutaneous Implanted Paddle Lead for Spinal Cord Stimulation: Technical Considerations and Long-Term Follow-Up". *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface* 15(4): 402–407.
- Kirketeig, T., Schultheis, C., Zuidema, X., Hunter, C. W. & Deer, T. (2019) „Burst Spinal Cord Stimulation: A Clinical Review". *Pain Medicine* 20(Supplement_1): S31–S40.
- Koes, B. W., Tulder, M. W. v. & Thomas, S. (2006) „Diagnosis and Treatment of Low Back Pain". *BMJ* 332(7555): 1430–1434.
- Kosek, E., Cohen, M., Baron, R., Gebhart, G. F., Mico, J.-A., Rice, A. S., Rief, W. & Sluka, A. K. (2016) „Do We Need a Third Mechanistic Descriptor for Chronic Pain States?". *Pain* 157(7): 1382–1386.
- Krismer, M. & van Tulder, M. (2007) „Low Back Pain (Non-Specific)". *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 21(1): 77–91.
- Kumar, K., Toth, C., Nath, R. & Laing, P. (1998) „Epidural Spinal Cord Stimulation for Treatment of Chronic Pain—Some Predictors of Success. A 15-Year Experience". *Surgical Neurology* 50(2): 110–121.
- Kumar, S., Beaton, K. & Hughes, T. (2013) „The Effectiveness of Massage Therapy for the Treatment of Nonspecific Low Back Pain: A Systematic Review of Systematic Reviews". *International Journal of General Medicine*: 733–741.
- Labaran, L., Jain, N., Puvanesarajah, V., Jain, A., Buchholz, A. L. & Hassanzadeh, H. (2020) „A Retrospective Database Review of the Indications, Complications, and Incidence of Subsequent Spine Surgery in 12,297 Spinal Cord Stimulator Patients". *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface* 23(5): 634–638.
- Lee, A. W. & Pilitsis, J. G. (2006) „Spinal Cord Stimulation: Indications and Outcomes". *Neurosurgical focus* 21(6): 1–6.
- Leggett, L. E., Soril, L. J., Lorenzetti, D. L., Noseworthy, T., Steadman, R., Tiwana, S. & Clement, F. (2014) „Radiofrequency Ablation for Chronic Low Back Pain: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials". *Pain Research and Management* 19(5): e146–e153.
- Lewis, A., Morris, M. E. & Walsh, C. (2008) „Are Physiotherapy Exercises Effective in Reducing Chronic Low Back Pain?". *Physical Therapy Reviews* 13(1): 37–44.
- Linderorth, B., Stiller, C.-O., Gunasekera, L., O'Connor, W. T., Ungerstedt, U. & Brodin, E. (1994) „Gamma-Aminobutyric Acid Is Released in the Dorsal

- Horn by Electrical Spinal Cord Stimulation: An in Vivo Microdialysis Study in the Rat". *Neurosurgery* 34(3): 484–489.
- Linzmeier, A., Coracini, C. A., Bertolini, G. R. F. & Carvalho, A. R. (2022) „Effect of Neuromuscular Electrical Stimulation on Muscle Function in Chronic Low Back Pain Patients: Systematic Review“. *BrJP* 5(02): 161–167.
- Lynders, C. (2019) „The Critical Role of Development of the Transversus Abdominis in the Prevention and Treatment of Low Back Pain“. *HSS Journal* 15(3): 214–220.
- Maher, C., Underwood, M. & Buchbinder, R. (2017) „Non-Specific Low Back Pain“. *The Lancet* 389(10070): 736–747.
- Maniadakis, N. & Gray, A. (2000) „The Economic Burden of Back Pain in the UK“. *Pain* 84(1): 95–103.
- Marineo, G. (2019) „Inside the Scrambler Therapy, a Noninvasive Treatment of Chronic Neuropathic and Cancer Pain: From the Gate Control Theory to the Active Principle of Information“. *Integrative Cancer Therapies* 18: 1534735419845143.
- Masanori, O. & Mitsuhiko, Y. (1987) „Does Substance P Act as a Pain Transmitter?“. *Trends in Pharmacological Sciences* 8(12): 506–510.
- Meier, K. (2014) „Spinal Cord Stimulation: Background and Clinical Application“. *Scandinavian Journal of Pain* 5(3): 175–181.
- Mekhail, N., Costandi, S., Saweris, Y., Armanyous, S. & Chauhan, G. (2022) „Impact of Biological Sex on the Outcomes of Spinal Cord Stimulation in Patients with Chronic Pain“. *Pain Practice* 22(4): 432–439.
- Melzack, R. & Wall, P. D. (1965) „Pain Mechanisms: A New Theory“. *Science* 150(3699): 971–979.
- Melzack, R. & Wall, P. D. (1996) „Pain Mechanisms: A New Theory: A Gate Control System Modulates Sensory Input from the Skin before It Evokes Pain Perception and Response“. *Pain Forum* 5(1): 3–11.
- Mense, S. (1993) „Nociception from Skeletal Muscle in Relation to Clinical Muscle Pain“. *Pain* 54(3): 241–289.
- Mense, S. (2003) „The Pathogenesis of Muscle Pain“. *Current Pain and Headache Reports* 7: 419–425.
- Mense, S. (2009) „Algesic Agents Exciting Muscle Nociceptors“. *Experimental brain research* 196(1): 89–100.
- Meyer, K., Sprott, H. & Mannion, A. F. (2008) „Cross-Cultural Adaptation, Reliability, and Validity of the German Version of the Pain Catastrophizing Scale“. *Journal of Psychosomatic Research* 64(5): 469–478.
- Moore, S. R. & Shurman, J. (1997) „Combined Neuromuscular Electrical Stimulation and Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation for Treatment of Chronic Back Pain: A Double-Blind, Repeated Measures Comparison“. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 78(1): 55–60.
- Morgalla, M., Al-Khalaf, B., Knöller, I., Stettin, E. & Staber, F. (2023a) „O014/# 140 Spinal Cord Stimulation (Scs) Combined with Muscle Stimulation for the Treatment of Chronic Back Pain: Musclescs Technique: Clinical Study Using Burst Scs as Defined by De Ridder and Percutaneous Plate

- Electrodes: Oral Communications Oral Communications 3 01-09-2023 17: 35-18: 35". *Neuromodulation* 26(8): S92.
- Morgalla, M., Marquetand, J. & Staber, F. (2023b) „Ep114/# 122 Spinal Cord Stimulation (Scs) Can Produce Additional Pleasant Muscle Stimulation for the Relief of Pain: A New Technique:“Musclescs”(Pilot Study): Eposter Viewing: As17-Late-Breaking Research“. *Neuromodulation* 26(8): S69.
- Morgalla, M. & Wetzel, P. (2025) „P154 the Musclescs Technique—Longterm Results: Clinical Trial with Musclescs Stimulation and Burst Scs as Defined by De Ridder in the Treatment of Back Pain“. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface* 28(1): S259.
- Morgalla, M. H., Marquetand, J. & Staber, F. K. (2024) „Is It Possible to Generate an Additional Pleasant and Pain-Relieving Muscle Stimulation When Using a Low-Frequency Spinal Cord Stimulation (Scs) for the Treatment of Lower Back Pain? Pilot Study: A New Technique:“Musclescs”“. *Pain Practice* 24(3): 502–513.
- Morgalla, M. H. & Olbrisch, L. (2024) „The Musclescs Technique (4-8hz Burstdrtm Octrode™): A Randomized Clinical Study of Musclescs Stimulation in the Treatment of Chronic Back Pain“. *Pain Physician* 27(5): 309.
- Mori, H., Ohsawa, H., Tanaka, T. H., Taniwaki, E., Leisman, G. & Nishijo, K. (2004) „Effect of Massage on Blood Flow and Muscle Fatigue Following Isometric Lumbar Exercise“. *Med Sci Monit* 10(5): 178.
- Moseley, L. (2002) „Combined Physiotherapy and Education Is Efficacious for Chronic Low Back Pain“. *Australian Journal of Physiotherapy* 48(4): 297–302.
- Mushahwar, V. K., Gillard, D. M., Gauthier, M. J. & Prochazka, A. (2002) „Intraspinal Micro Stimulation Generates Locomotor-Like and Feedback-Controlled Movements“. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering* 10(1): 68–81.
- Nakamura, T. (2003) „Low Back Pain Accompanying Osteoporosis“. *JAPAN MEDICAL ASSOCIATION JOURNAL* 46(10): 445–451.
- Neugebauer, V. (2020) „Serotonin—Pain Modulation“. *Handbook of Behavioral Neuroscience*. Elsevier, 309–320.
- Nieminen, L. K., Pyysalo, L. M. & Kankaanpää, M. J. (2021) „Prognostic Factors for Pain Chronicity in Low Back Pain: A Systematic Review“. *Pain Reports* 6(1): e919.
- Nijs, J., Apeldoorn, A., Hallegraef, H., Clark, J., Smeets, R., Malfliet, A., Lluich Girbes, E., De Kooning, M. & Ickmans, K. (2015) „Low Back Pain: Guidelines for the Clinical Classification of Predominant Neuropathic, Nociceptive, or Central Sensitization Pain“. *Pain Physician* 18(3): E333–E345.
- Nijs, J., De Baets, L. & Hodges, P. (2023a) „Phenotyping Nociceptive, Neuropathic, and Nociplastic Pain: Who, How, & Why?“. *Braz J Phys Ther* 27(4): 100537.
- Nijs, J., George, S. Z., Clauw, D. J., Fernández-de-Las-Peñas, C., Kosek, E., Ickmans, K., Fernández-Carnero, J., Polli, A., Kapreli, E. & Huysmans, E. (2021a) „Central Sensitisation in Chronic Pain Conditions: Latest

- Discoveries and Their Potential for Precision Medicine“. *The Lancet Rheumatology* 3(5): e383–e392.
- Nijs, J., Lahousse, A., Kapreli, E., Bilika, P., Saraçoğlu, İ., Malfliet, A., Coppieters, I., De Baets, L., Leysen, L. & Roose, E. (2021b) „Nociplastic Pain Criteria or Recognition of Central Sensitization? Pain Phenotyping in the Past, Present and Future“. *Journal of Clinical Medicine* 10(15): 3203.
- Nijs, J., Malfliet, A. & Nishigami, T. (2023b) „Nociplastic Pain and Central Sensitization in Patients with Chronic Pain Conditions: A Terminology Update for Clinicians“. *Braz J Phys Ther* 27(3): 100518.
- North, R. B., Kidd, D. H., Olin, J. C. & Sieracki, J. M. (2002) „Spinal Cord Stimulation Electrode Design: Prospective, Randomized, Controlled Trial Comparing Percutaneous and Laminectomy Electrodes—Part I: Technical Outcomes“. *Neurosurgery* 51(2): 381–390.
- North, R. B., Kidd, D. H., Zahurak, M., James, C. S. & Long, D. M. (1993) „Spinal Cord Stimulation for Chronic, Intractable Pain: Experience over Two Decades“. *Neurosurgery* 32(3): 384–395.
- O’Sullivan, P. (2005) „Diagnosis and Classification of Chronic Low Back Pain Disorders: Maladaptive Movement and Motor Control Impairments as Underlying Mechanism“. *Manual Therapy* 10(4): 242–255.
- Oakley, J. C. & Prager, J. P. (2002) „Spinal Cord Stimulation: Mechanisms of Action“. *Spine* 27(22): 2574–2583.
- Ohnmeiss, D. D. & Rashbaum, R. F. (2001) „Patient Satisfaction with Spinal Cord Stimulation for Predominant Complaints of Chronic, Intractable Low Back Pain“. *The Spine Journal* 1(5): 358–363.
- Patel, S. K., Gozal, Y. M., Saleh, M. S., Gibson, J. L., Karsy, M. & Mandybur, G. T. (2019) „Spinal Cord Stimulation Failure: Evaluation of Factors Underlying Hardware Explantation“. *Journal of Neurosurgery: Spine* 32(1): 133–138.
- Peeters, J.-B. & Raftopoulos, C. (2020) „Tonic, Burst, High-Density, and 10-Khz High-Frequency Spinal Cord Stimulation: Efficiency and Patients' Preferences in a Failed Back Surgery Syndrome Predominant Population. Review of Literature“. *World Neurosurgery* 144: e331–e340.
- Petraglia Iii, F. W., Farber, S. H., Gramer, R., Verla, T., Wang, F., Thomas, S., Parente, B. & Lad, S. P. (2016) „The Incidence of Spinal Cord Injury in Implantation of Percutaneous and Paddle Electrodes for Spinal Cord Stimulation“. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface* 19(1): 85–90.
- Petrini, L. & Arendt-Nielsen, L. (2020) „Understanding Pain Catastrophizing: Putting Pieces Together“. *Frontiers in Psychology* 11: 603420.
- Phillips, S., Mercer, S. & Bogduk, N. (2008) „Anatomy and Biomechanics of Quadratus Lumborum“. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine* 222(2): 151–159.
- Pope, J., Bowman, R. & Deer, T. (2012) „Spinal Cord Stimulation“. *Interventional Pain Medicine*: 251.
- Pope, J. E., Falowski, S. & Deer, T. R. (2015) „Advanced Waveforms and Frequency with Spinal Cord Stimulation: Burst and High-Frequency Energy Delivery“. *Expert Review of Medical Devices* 12(4): 431–437.

- Pulvers, K. & Hood, A. (2013) „The Role of Positive Traits and Pain Catastrophizing in Pain Perception“. *Current Pain and Headache Reports* 17: 1–11.
- Quartana, P. J., Campbell, C. M. & Edwards, R. R. (2009) „Pain Catastrophizing: A Critical Review“. *Expert Review of Neurotherapeutics* 9(5): 745–758.
- Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X.-J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T. & Vader, K. (2020) „The Revised International Association for the Study of Pain Definition of Pain: Concepts, Challenges, and Compromises“. *Pain* 161(9): 1976–1982.
- Reinert, A., Kaske, A. & Mense, S. (1998) „Inflammation-Induced Increase in the Density of Neuropeptide-Immunoreactive Nerve Endings in Rat Skeletal Muscle“. *Experimental Brain Research* 121: 174–180.
- Richardson, C. A., Snijders, C. J., Hides, J. A., Damen, L., Pas, M. S. & Storm, J. (2002) „The Relation between the Transversus Abdominis Muscles, Sacroiliac Joint Mechanics, and Low Back Pain“. *Spine* 27(4): 399–405.
- Rigoard, P., Ounajim, A., Goudman, L., Banor, T., Héroux, F., Roulaud, M., Babin, E., Bouche, B., Page, P. & Lorgeoux, B. (2022) „The Challenge of Converting “Failed Spinal Cord Stimulation Syndrome” Back to Clinical Success, Using Scs Reprogramming as Salvage Therapy, through Neurostimulation Adapters Combined with 3d-Computerized Pain Mapping Assessment: A Real Life Retrospective Study“. *Journal of Clinical Medicine* 11(1): 272.
- Rigoard, P., Ounajim, A., Goudman, L., Bouche, B., Roulaud, M., Page, P., Lorgeoux, B., Baron, S., Nivole, K. & Many, M. (2021) „The Added Value of Subcutaneous Peripheral Nerve Field Stimulation Combined with Scs, as Salvage Therapy, for Refractory Low Back Pain Component in Persistent Spinal Pain Syndrome Implanted Patients: A Randomized Controlled Study (Cumpns Study) Based on 3d-Mapping Composite Pain Assessment“. *Journal of Clinical Medicine* 10(21): 5094.
- Ritzwoller, D. P., Crounse, L., Shetterly, S. & Rublee, D. (2006) „The Association of Comorbidities, Utilization and Costs for Patients Identified with Low Back Pain“. *BMC Musculoskeletal Disorders* 7: 1–10.
- Samwel, H. J., Evers, A. W., Crul, B. J. & Kraaimaat, F. W. (2006) „The Role of Helplessness, Fear of Pain, and Passive Pain-Coping in Chronic Pain Patients“. *The Clinical Journal of Pain* 22(3): 245–251.
- Sayenko, D. G., Angeli, C., Harkema, S. J., Edgerton, V. R. & Gerasimenko, Y. P. (2014) „Neuromodulation of Evoked Muscle Potentials Induced by Epidural Spinal-Cord Stimulation in Paralyzed Individuals“. *Journal of Neurophysiology* 111(5): 1088–1099.
- Schneider, S., Mohnen, S. M., Schiltenswolf, M. & Rau, C. (2007) „Comorbidity of Low Back Pain: Representative Outcomes of a National Health Study in the Federal Republic of Germany“. *European Journal of Pain* 11(4): 387–397.
- Shealy, C. N., Mortimer, J. T. & Reswick, J. B. (1967) „Electrical Inhibition of Pain by Stimulation of the Dorsal Columns: Preliminary Clinical Report“. *Anesthesia & Analgesia* 46(4): 489–491.

- Sherman, S. M. (2001) „A Wake-up Call from the Thalamus“. *Nature Neuroscience* 4(4): 344–346.
- Sipaviciene, S., Kliziene, I., Pozeriene, J. & Zaicenkoviene, K. (2018) „Effects of a Twelve-Week Program of Lumbar-Stabilization Exercises on Multifidus Muscles, Isokinetic Peak Torque and Pain for Women with Chronic Low Back Pain“. *J Pain Relief* 7(309): 1–10.
- Sitzman, B. T. & Provenzano, D. A. (2017) „Best Practices in Spinal Cord Stimulation“. *Spine* 42(1): S67–S71.
- Smeets, R. J. E. M., Vlaeyen, J. W. S., Kester, A. D. M. & Knottnerus, J. A. (2006) „Reduction of Pain Catastrophizing Mediates the Outcome of Both Physical and Cognitive-Behavioral Treatment in Chronic Low Back Pain“. *The Journal of Pain* 7(4): 261–271.
- Songjaroen, S., Sungnak, P., Piriyaprasarth, P., Wang, H.-K., Laskin, J. J. & Wattananon, P. (2021) „Combined Neuromuscular Electrical Stimulation with Motor Control Exercise Can Improve Lumbar Multifidus Activation in Individuals with Recurrent Low Back Pain“. *Scientific Reports* 11(1): 14815.
- Staal, J. B., de Bie, R. A., de Vet, H. C. W., Hildebrandt, J. & Nelemans, P. (2009) „Injection Therapy for Subacute and Chronic Low Back Pain: An Updated Cochrane Review“. *Spine* 34(1): 49–59.
- Stančák, A., Kozák, J., Vrba, I., Tintěra, J., Vrána, J., Poláček, H. & Stančák, M. (2008) „Functional Magnetic Resonance Imaging of Cerebral Activation during Spinal Cord Stimulation in Failed Back Surgery Syndrome Patients“. *European Journal of Pain* 12(2): 137–148.
- Starkweather, A. R., Lyon, D. E., Kinser, P., Heineman, A., Sturgill, J. L., Deng, X., Siangphoe, U., Elswick, R. K., Greenspan, J. & Dorsey, S. G. (2016) „Comparison of Low Back Pain Recovery and Persistence: A Descriptive Study of Characteristics at Pain Onset“. *Biological Research For Nursing* 18(4): 401–410.
- Stefane, T., Santos, A. M. d., Marinovic, A. & Hortense, P. (2013) „Chronic Low Back Pain: Pain Intensity, Disability and Quality of Life“. *Acta Paulista de Enfermagem* 26: 14–20.
- Sullivan, M. J. L., Bishop, S. R. & Pivik, J. (1995) „The Pain Catastrophizing Scale: Development and Validation“. *Psychological Assessment* 7(4): 524–532.
- Sullivan, M. J. L., Thorn, B., Haythornthwaite, J. A., Keefe, F., Martin, M., Bradley, L. A. & Lefebvre, J. C. (2001) „Theoretical Perspectives on the Relation between Catastrophizing and Pain“. *The Clinical Journal of Pain* 17(1): 52–64.
- Tagliaferri, S. D., Miller, C. T., Owen, P. J., Mitchell, U. H., Brisby, H., Fitzgibbon, B., Masse-Alarie, H., Van Oosterwijck, J. & Belavy, D. L. (2020) „Domains of Chronic Low Back Pain and Assessing Treatment Effectiveness: A Clinical Perspective“. *Pain Practice* 20(2): 211–225.
- Tait, R. C., Chibnall, J. T. & Krause, S. (1990) „The Pain Disability Index: Psychometric Properties“. *Pain* 40(2): 171–182.
- Tanei, T., Maesawa, S., Nishimura, Y., Nagashima, Y., Ishizaki, T., Ando, M., Kuwatsuka, Y., Hashizume, A., Kurasawa, S. & Saito, R. (2023) „Differential Target Multiplexed Spinal Cord Stimulation Using a Paddle-

- Type Lead Placed at the Appropriate Site for Neuropathic Pain after Spinal Cord Injury in Patients with Past Spinal Surgical Histories: Study Protocol for an Exploratory Clinical Trial". *Trials* 24(1): 395.
- Tarabeih, N., Kalinkovich, A., Shalata, A., Cherny, S. S. & Livshits, G. (2022) „Deciphering the Causal Relationships between Low Back Pain Complications, Metabolic Factors, and Comorbidities". *Journal of Pain Research* 15(null): 215–227.
- Taylor, R. S., Buyten, J.-P. V. & Buchser, E. (2006) „Spinal Cord Stimulation for Complex Regional Pain Syndrome: A Systematic Review of the Clinical and Cost-Effectiveness Literature and Assessment of Prognostic Factors". *European Journal of Pain* 10(2): 91–101.
- Traeger, A. C., Gilbert, S. E., Harris, I. A. & Maher, C. G. (2023) „Spinal Cord Stimulation for Low Back Pain". *The Cochrane database of systematic reviews* 2023(3): CD014789.
- Trouvin, A.-P. & Perrot, S. (2019) „New Concepts of Pain". *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 33(3): 101415.
- Tunks, E. R., Crook, J. & Weir, R. (2008) „Epidemiology of Chronic Pain with Psychological Comorbidity: Prevalence, Risk, Course, and Prognosis". *The Canadian Journal of Psychiatry* 53(4): 224–234.
- Tymecka-Woszczerowicz, A., Wrona, W., Kowalski, P. M. & Hermanowski, T. (2015) „Indirect Costs of Back Pain—Review". *Polish Annals of Medicine* 22(2): 143–148.
- Unsgaard-Tøndel, M., Lund Nilsen, T. I., Magnussen, J. & Vasseljen, O. (2012) „Is Activation of Transversus Abdominis and Obliquus Internus Abdominis Associated with Long-Term Changes in Chronic Low Back Pain? A Prospective Study with 1-Year Follow-Up". *British Journal of Sports Medicine* 46(10): 729–734.
- Verrills, P., Sinclair, C. & Barnard, A. (2016) „A Review of Spinal Cord Stimulation Systems for Chronic Pain". *Journal of Pain Research* 9(null): 481–492.
- Waters-Banker, C., Dupont-Versteegden, E. E., Kitzman, P. H. & Butterfield, T. A. (2014) „Investigating the Mechanisms of Massage Efficacy: The Role of Mechanical Immunomodulation". *Journal of Athletic Training* 49(2): 266–273.
- Webster, L. R. & Markman, J. (2014) „Medical Management of Chronic Low Back Pain: Efficacy and Outcomes". *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface* 17: 18–23.
- Werners, R., Pynsent, P. B. & Bulstrode, C. J. K. (1999) „Randomized Trial Comparing Interferential Therapy with Motorized Lumbar Traction and Massage in the Management of Low Back Pain in a Primary Care Setting". *Spine* 24(15): 1579.
- Wilson, A. T., Riley, J. L., Bishop, M. D., Beneciuk, J. M., Cruz-Almeida, Y. & Bialosky, J. E. (2023) „Characteristics and Outcomes of Patients Receiving Physical Therapy for Low Back Pain with a Nociplastic Pain Presentation: A Secondary Analysis". *Pain Research and Management* 2023.

- Won, H.-S., Yang, M. & Kim, Y.-D. (2020) „Facet Joint Injections for Management of Low Back Pain: A Clinically Focused Review“. *APM* 15(1): 8–18.
- Wu, A., March, L., Zheng, X., Huang, J., Wang, X., Zhao, J., Blyth, F. M., Smith, E., Buchbinder, R. & Hoy, D. (2020) „Global Low Back Pain Prevalence and Years Lived with Disability from 1990 to 2017: Estimates from the Global Burden of Disease Study 2017“. *Annals of Translational Medicine* 8(6): 299.
- Wurzinger, L. J. (2024) „Einteilung Und Aufbau Der Rückenmuskulatur“. In: Aust, G., Engele, J., Kirsch, J., Mayerhofer, A., Mense, S., Salvetter, J., Schulte, E., Schultz, C., Wennemuth, G., Wolff, W., Wurzinger, L. J. & Zilch, H.-G. (eds.) *Duale Reihe Anatomie*. 6., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme, 230–235.
- Ye, T. & Yi, Y. (2017) „Sample Size Calculations in Clinical Research, Third Edition, by Shein-Chung Chow, Jun Shao, Hansheng Wang, and Yuliya Lokhnygina“. *Statistical Theory and Related Fields* 1(2): 265–266.
- Zale, E. L. & Ditre, J. W. (2015) „Pain-Related Fear, Disability, and the Fear-Avoidance Model of Chronic Pain“. *Current Opinion in Psychology* 5: 24–30.
- Zemedikun, D. T., Kigozi, J., Wynne-Jones, G., Guariglia, A., Nirantharakumar, K., Marshall, T. & Roberts, T. (2024) „Healthcare Resource Utilisation and Economic Burden Attributable to Back Pain in Primary Care: A Matched Case-Control Study in the United Kingdom“. *British Journal of Pain* 18(2): 137–147.
- Zieglgänsberger, W. (2019) „Substance P and Pain Chronicity“. *Cell and Tissue Research* 375: 227–241.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit wurde am Department für Neurochirurgie und Neurotechnologie der Universitätsklinik für Neurochirurgie Tübingen unter der Betreuung von Prof. Dr. Matthias Hubert Morgalla durchgeführt.

Die Konzeption der Pilotstudie erfolgte durch mich in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Matthias Hubert Morgalla. Bei der Konzeption der klinischen Studie wirkte ich unterstützend bei der Fallzahlplanung und der Planung der statistischen Auswertung mit; die Hauptverantwortung für die Konzeption lag bei Prof. Dr. Matthias Hubert Morgalla.

An der Datenerhebung beider Studien war ich beteiligt. Die Durchführung der Untersuchungen im Rahmen der Pilotstudie erfolgte durch mich gemeinsam mit Prof. Dr. Matthias Hubert Morgalla mit Unterstützung von Technikern der Firma Abbott. Die sonographische und elektromyographische Untersuchung der Patienten erfolgte in zusätzlicher Zusammenarbeit mit Dr. Justus Marquetand der neurologischen Universitätsklinik Tübingen. In der Pilotstudie übernahm ich die Protokollierung der Untersuchungen sowie die Übertragung der erhobenen Daten in tabellarische Formate. In der klinischen Studie war ich an der Organisation der Datensammlung beteiligt, einschließlich des Kontakts mit den Teilnehmern zum Einsammeln der Fragebögen, der eigenständigen Dokumentation und Archivierung der erhobenen Daten, sowie der Übertragung der Daten in tabellarische Formate. Der Einschluss der Patienten in die klinische Studie erfolgte am jeweiligen Studienzentrum durch den zuständigen Neurochirurgen oder die zuständige Neurochirurgin, darunter unter anderem Prof. Dr. Matthias Hubert Morgalla, Dr. Baschar Al-Khalaf, Dr. Ioana Knöller und Dr. Eduard Stettin. In der klinischen Studie erfolgte meine Datensammlung unter Verblindung hinsichtlich der verwendeten Stimulationsprogramme; die Verblindung wurde nach Abschluss der Datenauswertung aufgehoben.

Die statistischen Auswertungen der Pilot- und der klinischen Studie habe ich eigenständig nach fachlicher Beratung durch Dr. Lina Maria Serna Higueta vom

Institut für Klinische Epidemiologie und Angewandte Biometrie vorgenommen. Alle Abbildungen und Grafiken der Dissertation wurden von mir selbst erstellt; ebenso wurde die umfassende Literaturrecherche eigenständig durchgeführt.

Die in dieser Dissertation teilweise wiedergegebenen Inhalte der bereits publizierten Arbeiten (vgl. Kapitel 8.1) basieren auf den von mir erhobenen, dokumentierten und ausgewerteten Daten, einschließlich einer Beteiligung an der Erstellung von zugrunde liegenden Tabellen und Abbildungen. Das Manuskript der Publikation in Pain Practice (Morgalla et al., 2024) wurde von Prof. Dr. Matthias Hubert Morgalla verfasst; ich habe an der inhaltlichen Abstimmung und der Datenaufbereitung mitgewirkt. Die in Neuromodulation veröffentlichten Abstracts und Kongressbeiträge (Morgalla et al., 2023a, Morgalla et al., 2023b) beruhen ebenfalls auf den von mir erhobenen und ausgewerteten Daten. Eine Einverständniserklärung der Koautoren zur Verwendung der jeweiligen Inhalte in dieser Dissertation liegt vor.

Zur Überprüfung von Rechtschreibung und Grammatik einzelner Abschnitte dieses Manuskripts wurde das Programm GPT-5 der Firma OpenAI eingesetzt. Ich versichere, dass ich den Output des KI-Tools sorgfältig geprüft und gegebenenfalls angepasst habe, bevor ich überarbeitete Textpassagen in das Manuskript aufgenommen habe.

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

Tübingen, den

Franziska Katharina Staber

8 Veröffentlichungen

8.1 Bereits publizierte Arbeiten

8.1.1 Veröffentlichungen in Fachzeitschriften

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift, basierend auf Methodik und Ergebnissen der Pilotstudie, wurden bereits auszugsweise in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Morgalla, M. H., Marquetand, J., & **Staber, F. K.** (2024). Is it possible to generate an additional pleasant and pain-relieving muscle stimulation when using a low-frequency spinal cord stimulation (SCS) for the treatment of lower back pain? Pilot study: a new technique: "MuscleSCS". *Pain Practice*, 24(3), 502-513.

8.1.2 Abstracts und Kongressbeiträge

Vorläufige Ergebnisse der Pilotstudie wurden im Rahmen einer wissenschaftlichen Konferenz in Form eines E-Posters vorgestellt:

Morgalla, M., Marquetand, J., & **Staber, F.** (2023). EP114/# 122 SPINAL CORD STIMULATION (SCS) CAN PRODUCE ADDITIONAL PLEASANT MUSCLE STIMULATION FOR THE RELIEF OF PAIN: A NEW TECHNIQUE: "MUSCLESCS" (PILOT STUDY): EPOSTER VIEWING: AS17-LATE-BREAKING RESEARCH. *Neuromodulation*, 26(8), S69.

Vorläufige Ergebnisse der klinischen Studie wurden im Rahmen einer wissenschaftlichen Konferenz in Form einer mündlichen Präsentation vorgestellt:

Morgalla, M., Al-Khalaf, B., Knöller, I., Stettin, E., & **Staber, F.** (2023). O014/# 140 SPINAL CORD STIMULATION (SCS) COMBINED WITH MUSCLE STIMULATION FOR THE TREATMENT OF CHRONIC BACK PAIN: MUSCLESCS TECHNIQUE: CLINICAL STUDY USING BURST SCS AS DEFINED BY DE RIDDER AND PERCUTANEOUS PLATE ELECTRODES: Oral Communications ORAL COMMUNICATIONS 3 01-09-2023 17: 35-18: 35. *Neuromodulation*, 26(8), S92.

8.2 Geplante Veröffentlichungen

Ein Manuskript, das auf den in der klinischen Studie dieser Dissertation erhobenen Daten basiert, befindet sich derzeit in Vorbereitung.

Geplanter Autorenkreis: Morgalla M.H., **Staber F.K.**, et al.

Status: Artikel in Vorbereitung.

Der geplante Artikel wird auszugsweise die Methodik der klinischen Studie sowie die in Kapitel 3.2 dargestellten Ergebnisse der klinischen Studie umfassen und soll nach Abschluss der Dissertation zur Publikation eingereicht werden.

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Arbeit begleitet und unterstützt haben.

Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater, Prof. Dr. Matthias Hubert Morgalla, für die kompetente wissenschaftliche Betreuung, die kontinuierliche fachliche Beratung und den konstruktiven Austausch während des gesamten Promotionsprojekts.

Mein Dank geht außerdem an Lisa N., Tobias I. und Tobias Z. von der Firma Abbott für ihre umfassende Unterstützung bei der Patientenbetreuung und -kommunikation sowie für die Beantwortung aller meiner Fragen zum Thema SCS-Technik.

Ein besonderer Dank gilt Frau Dr. Lina Maria Serna Higuera vom Institut für Klinische Epidemiologie und Angewandte Biometrie der Universität Tübingen für ihre geduldige und kompetente Beratung bei allen statistischen Fragestellungen.

Darüber hinaus danke ich den Koautorinnen und Koautoren der im Rahmen dieser Arbeit entstandenen Veröffentlichungen – Dr. Baschar Al-Khalaf, Dr. Ioana Knöller, Dr. Eduard Stettin, Dr. Justus Marquetand sowie dem Erstautor der Veröffentlichungen, Prof. Dr. Matthias Hubert Morgalla – für die konstruktive und angenehme Zusammenarbeit.

Herzlichen Dank möchte ich zudem meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, Großeltern und meinem Bruder, für ihre beständige Unterstützung, Ermutigung und ihr Vertrauen aussprechen. Ebenfalls danke ich meinen Freunden für ihre Motivation und ihre Hilfe während des gesamten Promotionsprojekts. Mein besonderer Dank gilt meinem Freund Johannes Lauinger für seine Geduld, seine Motivation und sein Verständnis in allen Phasen der Arbeit.

Abschließend danke ich unseren Katzen Flori und Ghost für die kleinen Momente der Freude und Entspannung, die mir während der Arbeit Kraft geschenkt haben.

10 Anhang

10.1 Ergänzende Tabellen und Abbildungen der Pilotstudie

Tab. 23, Hauptlokalisation der Muskelstimulation: stimulierte Körperregionen abhängig von Frequenz und Elektrodenkontakten. Angabe der Anzahl untersuchter Patienten für die jeweilige Kombination aus Frequenz und Elektrodenkontakten (N). Unter „Sonstige“ zusammengefasst sind Hauptlokalisationen der Muskelstimulation an den Seiten des Rumpfes der Patienten ⁽¹⁾, die Hauptlokalisation am Thorax ⁽²⁾ sowie falls Patienten mehrere oder keine Hauptlokalisation nannten ⁽³⁾.

	BWS oben	BWS unten	LWS	Gesäß	Beine	Füße	Bauch	Sonstige	N
Kontakte 1 und 2									
2 Hz	2	6	3	1	1	0	2	0	15
4 Hz	4	0	4	3	1	2	0	2 ^{1,3}	16
6 Hz	5	2	4	2	0	1	2	0	16
8 Hz	2	2	3	1	3	0	1	2 ^{2,3}	14
Kontakte 3 und 4									
2 Hz	1	2	5	1	4	0	1	0	14
4 Hz	1	2	5	2	2	2	0	1 ¹	15
6 Hz	0	3	7	1	2	1	0	0	14
8 Hz	0	1	5	1	4	0	0	2 ^{3,3}	13
Kontakte 5 und 6									
2 Hz	0	2	5	1	5	0	1	1 ³	15

4	0	1	8	1	3	1	0	1 ³	15
Hz									
6	0	2	6	1	3	1	1	1 ³	15
Hz									
8	0	1	3	2	4	2	0	0	12
Hz									
Kontakte 7 und 8									
2	1	1	3	5	3	1	0	0	14
Hz									
4	1	2	1	4	5	0	0	1 ³	14
Hz									
6	0	2	1	2	8	0	1	0	14
Hz									
8	0	2	0	1	7	1	0	1 ³	12
Hz									

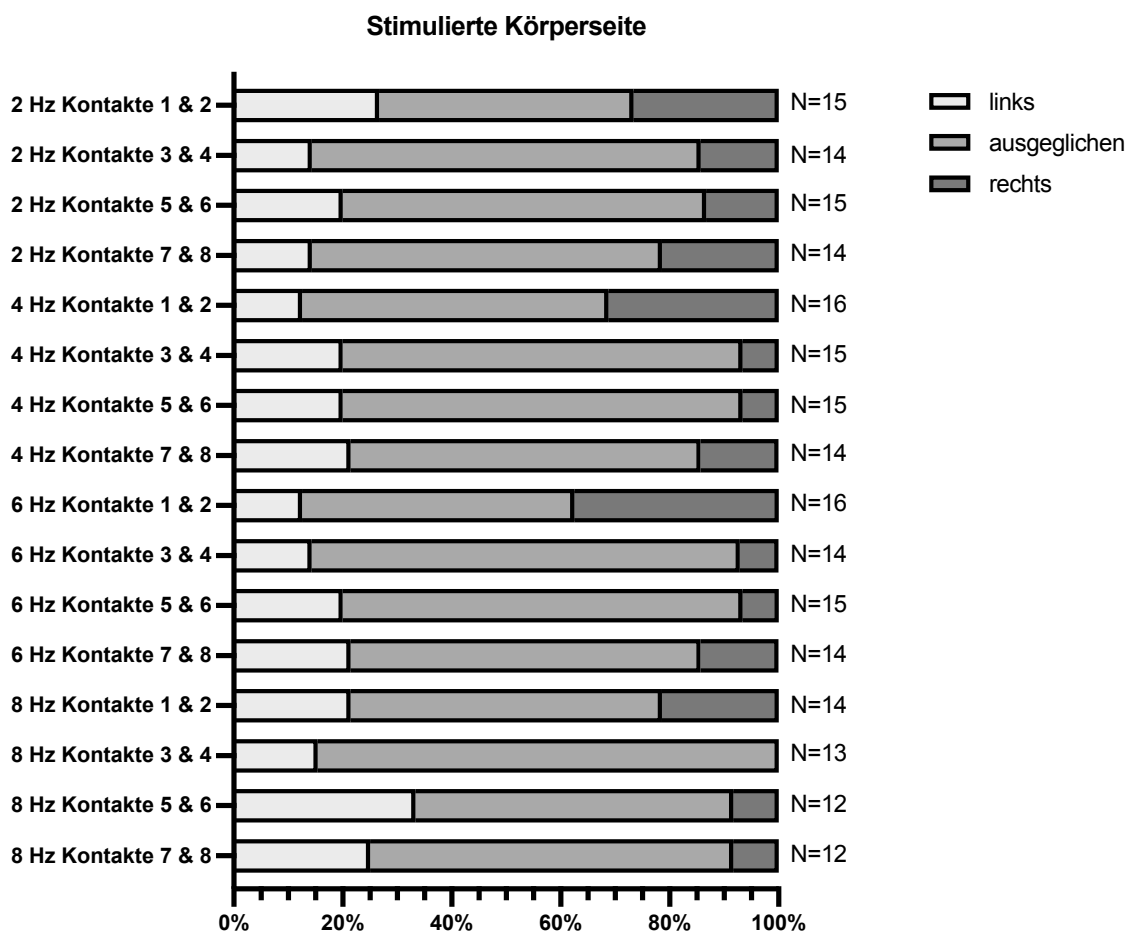


Abb. 27, Prozentuale Verteilung der jeweils hauptsächlich stimulierten Körperseite bei SCS-Muskelstimulation mit verschiedenen Frequenzen und Kontaktkombinationen. Angabe der Anzahl untersuchter Patienten (N).

Tab. 24, Stärke der Stimulation der lumbalen Rückenmuskulatur in Abhängigkeit von der Kombination aus Frequenz und Elektrodenkontakten sowie von der Körperseite. Angabe der Anzahl untersuchter Patienten (N).

	Stimulation lumbal links				Stimulation lumbal rechts				N
	keine	leicht	mittel	stark	keine	leicht	mittel	stark	
Kontakte 1 und 2									
2 Hz	3	4	6	2	2	3	8	2	15
4 Hz	3	1	11	1	2	1	12	1	16
6 Hz	5	3	6	2	4	3	7	2	16
8 Hz	6	4	4	0	5	3	6	0	14
Kontakte 3 und 4									
2 Hz	2	2	8	2	3	2	7	2	14

4 Hz	0	0	14	1	0	2	12	1	15
6 Hz	1	2	9	2	2	2	8	2	14
8 Hz	1	3	9	0	2	3	8	0	13
Kontakte 5 und 6									
2 Hz	3	3	6	3	2	3	7	3	15
4 Hz	3	0	6	6	4	2	4	5	15
6 Hz	1	4	8	2	2	5	6	2	15
8 Hz	5	2	5	0	6	2	4	0	12
Kontakte 7 und 8									
2 Hz	3	5	5	1	2	4	7	1	14
4 Hz	4	3	5	2	3	4	5	2	14
6 Hz	5	3	6	0	5	4	5	0	14
8 Hz	5	2	5	0	6	2	4	0	12

10.2 Ergänzende Tabellen und Abbildungen der klinischen Studie

Tab. 25, Ergebnisse der Studienphasen 2 und 3 der klinischen Studie. Dargestellt sind die mittleren Schmerzintensitäten (Mittelwert und SD) in den Wochen 12, 18 und 24, getrennt nach verwendeter Stimulationselektrode (Lamitrode, Oktrode) und Stimulationsprogramm (B = BurstDR™, M = Muskelstimulation, BM = kombinierte BurstDR™- und Muskelstimulation). Angegeben sind zusätzlich die Stichprobengröße (N), sowie Minimal- und Maximalwerte der berichteten Schmerzintensitäten.

Elektrode	Programm	Schmerzen	N	Min.	Max.	Mittelwert	SD
in Woche							
Lamitrode	B	12	7	1,00	4,86	3,02	1,22
		18	7	1,00	5,00	3,22	1,33
		24	7	1,00	4,86	3,20	1,24
	M	12	0	.	.	.	.
		18	0	.	.	.	.
		24	0	.	.	.	.
	BM	12	28	0,00	9,00	4,25	1,91
		18	27	0,00	7,86	3,88	1,73
		24	24	0,00	10,00	4,29	1,24

Oktrode	B	12	2	3,00	3,50	3,25	0,35
		18	0	.	.	.	.
		24	0	.	.	.	.
	M	12	1	3,29	3,29	3,29	.
		18	1	6,86	6,86	6,86	.
		24	0	.	.	.	.
	BM	12	3	2,93	9,14	5,26	3,38
		18	3	3,75	9,00	5,54	3,00
		24	3	3,00	9,43	5,17	3,69

10.3 Patientenfragebögen der klinischen Studie

10.3.1 Fragebogen „Abschlusseinschätzung der klinischen Studie“

Abschlusseinschätzung Lamitrodenstudie

Patienten-ID: _____

Datum: _____

Wie schätzen Sie die Muskelstimulation im Rahmen Ihrer Rückenschmerztherapie ein?

Bitte kreisen Sie die zutreffende Ziffer (0-5) ein.

Sie hilft mir sehr gut bei meinen Schmerzen.	Sie hilft mir gut bei meinen Schmerzen.	Sie hilft mir etwas bei meinen Schmerzen.	Sie hilft mir kaum bei meinen Schmerzen.	Sie hilft mir nicht bei meinen Schmerzen.	Sie verschlechtert meine Schmerzen.
5	4	3	2	1	0

Abb. 28, Fragebogen zur Abschlusseinschätzung der klinischen Studie, der zum Zeitpunkt T6M von Patienten ausgefüllt wurde.

10.3.2 Fragebogen zur Erfassung von Nebenwirkungen im Rahmen der klinischen Studie

Erfassung von Nebenwirkungen

Patienten-ID:.....

Kategorie	Detail	Datum Dauer	Datum Dauer	Datum Dauer	Datum Dauer
Stimulationsort unangenehm	Füße				
	Beine				
	Gesäß				
	Arme				
	Kopf				
Stimulations- stärke	Zu stark				
	Zu schwach				
Stimulationsart	Pochend unangenehm				
	Klopfend unangenehm				
	Ziehend unangenehm				
Stimulations- empfinden	Unangenehm				
	schmerzhaft				
Sensibilitäts- störungen	Zusätzlich aufgetretene Missempfindungen oder Taubheit im Rücken oder Beinen				
	Zusätzliche Kälteempfindungen				
	Zusätzliche Hitzeempfindungen				
Atem- beschwerden	Atemnot				
Herzrhythmus- störungen/ Kardiale Probleme	Herzrasen				
	Herzstolpern				
	Brustschmerz (Angina pectoris)				

Abb. 29, Fragebogen zur Erfassung von Nebenwirkungen im Rahmen der klinischen Studie, Seite 1. Dieser Fragebogen wurde von Patienten während der laufenden Studie kontinuierlich ausgefüllt und zum Zeitpunkt T6M zusammen mit Fragebogen F6M, dem Fragebogen zur Abschlusseinschätzung der Muskelstimulation und dem Schmerztagebuch abgegeben.

Sonstige Probleme	Muskelkrämpfe durch Stimulation				
	Muskelkater nach Stimulation				
	Muskelschwäche durch Stimulation				
	Sturz durch Stimulation				
	Zusätzliche Schmerzen nach Stimulation				
	Unsicherheit beim Laufen nach Stimulation				
	Probleme beim Wasserlassen oder Stuhlgang durch Muskelstimulation				
	Sonstige Lähmungserscheinungen durch Stimulation				

Sonstige Ereignisse/ Probleme (nicht in obiger Liste aufgeführt):

Datum und Dauer	Ereignis	Datum und Dauer	Ereignis

Abb. 30, Fragebogen zur Erfassung von Nebenwirkungen im Rahmen der klinischen Studie, Seite 2. Dieser Fragebogen wurde von Patienten während der laufenden Studie kontinuierlich ausgefüllt und zum Zeitpunkt T6M zusammen mit Fragebogen F6M, dem Fragebogen zur Abschlusseinschätzung der Muskelstimulation und dem Schmerztagebuch abgegeben.

10.3.3 Fragebögen F0, F3M und F6M: Brief Pain Inventory, Pain Catastrophizing Scale und Pain Disability Index

Fragebögen

Studienzentrum:

Patientennummer:

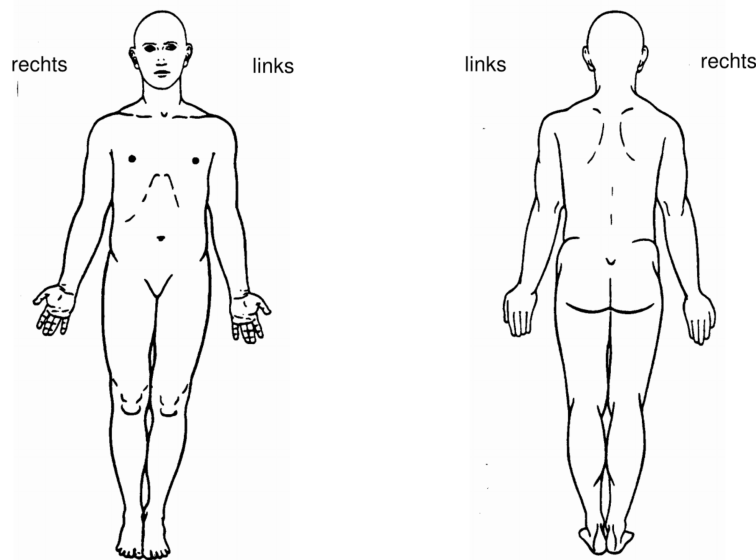
Fragebogen Nr: F0 - F3M - F6M

Untersuchungsdatum:

Abb. 31, Seite 1 der zum Zeitpunkt T0, T3M und T6M von Patienten ausgefüllten Fragebögen. In den Fragebögen enthalten ist das Deckblatt (Seite 1), der Brief Pain Inventory (Seiten 2-3), die Pain Catastrophizing Scale (Seite 4) und der Pain Disability Index (Seite 5).

- 1 Die meisten von uns haben von Zeit zu Zeit Schmerzen (z.B. Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, bei Verstauchungen). Hatten Sie **heute andere als diese Alltagsschmerzen**?
☐ ja ☐ nein

- 2 Schraffieren Sie in nachstehender Zeichnung die Gebiete, in denen Sie Schmerzen haben. Markieren Sie mit "X" die Stelle, die Sie am meisten schmerzt.



- 3 Kreisen Sie die Zahl ein, die Ihre **stärksten** Schmerzen in den letzten 24 Stunden beschreibt:

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
kein Schmerz									stärkste vorstellbare Schmerzen	

- 4 Kreisen Sie die Zahl ein, die Ihre **geringsten** Schmerzen in den letzten 24 Stunden beschreibt:

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
kein Schmerz									stärkste vorstellbare Schmerzen	

- 5 Kreisen Sie die Zahl ein, die Ihre **durchschnittlichen** Schmerzen in den letzten 24 Stunden beschreibt:

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
kein Schmerz									stärkste vorstellbare Schmerzen	

Abb. 32, Seite 2 der zum Zeitpunkt T0, T3M und T6M von Patienten ausgefüllten Fragebögen. In den Fragebögen enthalten ist das Deckblatt (Seite 1), der Brief Pain Inventory (Seiten 2-3), die Pain Catastrophizing Scale (Seite 4) und der Pain Disability Index (Seite 5).

6	Kreisen Sie die Zahl ein, die aussagt, welche Schmerzen Sie in diesem Moment haben:										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	kein Schmerz										stärkste vorstellbare Schmerzen

7	Welche Behandlungen oder Medikamente erhalten Sie gegen Ihre Schmerzen?										

8	Bitte denken Sie an die vergangenen 24 Stunden. Wieviel Schmerzlinderung haben Sie durch Behandlungen oder Medikamente erfahren? Bitte kreisen Sie die Prozentzahl ein, die am besten die Schmerzlinderung beschreibt:										
	0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
	keine Linderung										vollständige Linderung

Bitte kreisen Sie die Zahl ein, die angibt, wie stark Ihre Schmerzen Sie in den vergangenen 24 Stunden beeinträchtigt haben:											
9	Allgemeine Aktivität										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	keine Beeinträchtigung										stärkste Beeinträchtigung
10	Stimmung										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	keine Beeinträchtigung										stärkste Beeinträchtigung
11	Gehvermögen										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	keine Beeinträchtigung										stärkste Beeinträchtigung
12	Normale Arbeit (sowohl außerhalb des Hauses als auch Hausarbeit), Belastbarkeit										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	keine Beeinträchtigung										stärkste Beeinträchtigung
13	Beziehung zu anderen Menschen										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	keine Beeinträchtigung										stärkste Beeinträchtigung
14	Schlaf										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	keine Beeinträchtigung										stärkste Beeinträchtigung
15	Lebensfreude										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	keine Beeinträchtigung										stärkste Beeinträchtigung

Abb. 33, Seite 3 der zum Zeitpunkt T0, T3M und T6M von Patienten ausgefüllten Fragebögen. In den Fragebögen enthalten ist das Deckblatt (Seite 1), der Brief Pain Inventory (Seiten 2-3), die Pain Catastrophizing Scale (Seite 4) und der Pain Disability Index (Seite 5).

PC Skala

Hier finden Sie verschiedene Fragen vor. Bitte lesen Sie jeweils die Einleitung und füllen Sie alle nachfolgenden Fragen aus.

Die folgenden dreizehn Sätze beschreiben verschiedene Gedanken und Gefühle, die bei Schmerzen auftreten können. Wenn ich Schmerzen habe, beschäftigen mich folgende Gedanken...

Bewertung	0	1	2	3	4
Bedeutung	trifft überhaupt nicht zu	trifft eher nicht zu	teils-teils	trifft eher zu	trifft immer zu

1. Ich mache mir ständig Sorgen, ob die Schmerzen wohl jemals wieder aufhören werden?
|_0_|_1_|_2_|_3_|_4_|
2. Ich denke, ich kann nicht mehr.
|_0_|_1_|_2_|_3_|_4_|
3. Der Zustand ist schrecklich und ich denke, dass es nie mehr besser wird.
|_0_|_1_|_2_|_3_|_4_|
4. Der Zustand ist furchtbar und droht mich zu überwältigen.
|_0_|_1_|_2_|_3_|_4_|
5. Ich habe das Gefühl, ich halte es nicht mehr aus.
|_0_|_1_|_2_|_3_|_4_|
6. Ich bekomme Angst, dass die Schmerzen noch stärker werden.
|_0_|_1_|_2_|_3_|_4_|
7. Ich denke ständig an andere Situationen, in denen ich Schmerzen hatte.
|_0_|_1_|_2_|_3_|_4_|
8. Ich wünsche mir verzweifelt, dass die Schmerzen weggehen.
|_0_|_1_|_2_|_3_|_4_|
9. Ich kann nicht aufhören, an die Schmerzen zu denken.
|_0_|_1_|_2_|_3_|_4_|
10. Ich denke ständig daran, wie sehr es schmerzt.
|_0_|_1_|_2_|_3_|_4_|
11. Ich denke ständig daran, wie sehr ich mir ein Ende der Schmerzen herbeiwünsche.
|_0_|_1_|_2_|_3_|_4_|
12. Es gibt nicht was ich tun kann, um die Schmerzen zu lindern.
|_0_|_1_|_2_|_3_|_4_|
13. Ich mache mir Sorgen, dass die Schmerzen auf etwas Schlimmes hindeuten.
|_0_|_1_|_2_|_3_|_4_|

Abb. 34, Seite 4 der zum Zeitpunkt T0, T3M und T6M von Patienten ausgefüllten Fragebögen. In den Fragebögen enthalten ist das Deckblatt (Seite 1), der Brief Pain Inventory (Seiten 2-3), die Pain Catastrophizing Scale (Seite 4) und der Pain Disability Index (Seite 5).

PDI

Bitte geben Sie im folgenden an, wie stark Sie durch Ihre Schmerzen in den verschiedenen Bereichen Ihres Lebens beeinträchtigt sind. Das heißt: Wie sehr hindern die Schmerzen Sie daran, ein normales Leben zu führen? Kreuzen Sie bitte für jeden der sieben Lebensbereiche die Zahl an, die die für Sie typische Stärke der Behinderung durch Ihre Schmerzen beschreibt. Ein Wert von 0 bedeutet dabei überhaupt keine Behinderung, und ein Wert von 10 gibt an, daß Sie in diesem Bereich durch die Schmerzen völlig beeinträchtigt sind.

1. **Familiäre und häusliche Verpflichtungen** (dieser Bereich bezieht sich auf Tätigkeiten, die das Zuhause oder die Familie betreffen. Er umfaßt Hausarbeit und Tätigkeiten rund um das Haus bzw. die Wohnung, auch Gartenarbeiten).

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

2. **Erholung** (dieser Bereich umfaßt Hobbies, Sport und Freizeitaktivitäten)

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

3. **Soziale Aktivitäten** (dieser Bereich bezieht sich auf das Zusammensein mit Freunden und Bekannten, wie z.B. Feste, Theater - und Konzertbesuche, Essen gehen und andere soziale Aktivitäten)

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

4. **Beruf** (dieser Bereich bezieht sich auf Aktivitäten, die ein Teil des Berufs sind oder unmittelbar mit dem Beruf zu tun haben; gemeint ist auch Hausfrauen(männer)tätigkeit)

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

5. **Sexualleben** (dieser Bereich bezieht sich auf die Häufigkeit und die Qualität des Sexuallebens)

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

6. **Selbstversorgung** (dieser Bereich umfaßt Aktivitäten, die Selbstständigkeit und Unabhängigkeit im Alltag ermöglichen, wie z.B. sich waschen und anziehen, Autofahren, ohne dabei auf fremde Hilfe angewiesen zu sein)

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

7. **Lebensnotwendige Tätigkeiten** (dieser Bereich bezieht sich auf absolut lebensnotwendige Tätigkeiten wie Essen, Schlafen und Atmen)

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

Bitte prüfen Sie nochmals, ob Sie alle 7 Feststellungen beantwortet haben.

PDI Dillmann, Nilges, Saile, Gerbershagen

Abb. 35, Seite 5 der zum Zeitpunkt T0, T3M und T6M von Patienten ausgefüllten Fragebögen. In den Fragebögen enthalten ist das Deckblatt (Seite 1), der Brief Pain Inventory (Seiten 2-3), die Pain Catastrophizing Scale (Seite 4) und der Pain Disability Index (Seite 5).