

Aus dem Interdisziplinären Zentrum für Palliativmedizin  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Leiterin des Lehrstuhls: Prof. Dr. med. Claudia Bausewein

# **Transkranielle Gleichstromstimulation viszeraler Schmerzen bei palliativen Patienten**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
**Michaela Geiger**  
aus München

2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Stefan Lorenzl

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Tom-Philipp Zucker  
Prof. Dr. med. Andreas Straube

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 13.02.2014

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>I</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>V</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Viszeraler Schmerz .....	1
1.1.1 Verarbeitung von viszeralem Schmerz.....	2
1.1.2 Medikamentöse Behandlung von viszeralem Schmerz.....	6
1.2 Historische Entwicklung der transkraniellen Hirnstimulation .....	10
1.3 tDCS-Transkranielle Gleichstromstimulation .....	12
1.3.1 Physiologische Grundlage der tDCS .....	12
1.3.2 Erleichterung von implizitem Lernen als Beispiel für Neuromodulation.....	15
1.4 Behandlungsmöglichkeiten mit tDCS im Vergleich zur rTMS .....	18
<b>2 Methodik .....</b>	<b>22</b>
2.1 Patienten .....	22
2.2 Studiendesign .....	23
2.3 Stimulationstechnik.....	23
2.4 Verwendete Fragebögen zur Studie .....	25
2.5 Statistik.....	26
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>27</b>
3.1 Patienten .....	27
3.2 Stimulation .....	31
3.3 Medikation der Studienteilnehmer .....	32
3.3.1 Basismedikation .....	32
3.3.2 Bedarfsmedikation .....	36
3.4 Auswertung der Stimulationsfragebögen.....	39
3.4.1 Schmerzen.....	40
3.4.2 Nebenwirkungen.....	43
3.4.3 Spezialfragebögen.....	53
3.4.3.1 Fragebogen nach erster Stimulation .....	53
3.4.3.2 Fragebogen nach den ersten fünf Tagen .....	53
3.4.3.3 Fragebogen nach letzter Stimulation .....	53
3.5 Statische Auswertung.....	54
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>55</b>
4.1 Diskussion der Methoden.....	55
4.1.1 Viszerale Schmerzen bei Tumorpatienten .....	55

4.1.2	tDCS als Stimulationstechnik.....	56
4.1.3	Studiendesign.....	58
4.1.4	Patientenrekrutierung.....	59
4.2	Diskussion der Ergebnisse .....	61
4.2.1	Schmerzen.....	61
4.2.2	Medikamente .....	63
4.2.3	Nebenwirkungen.....	69
4.2.4	Inhalte der Spezialfragebögen .....	73
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>75</b>
<b>6</b>	<b>Ausblick.....</b>	<b>77</b>
	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>78</b>
	<b>Anhang .....</b>	<b>82</b>
	Aufklärungsbogen .....	82
	Aufnahmebogen .....	87
	Comfort Rating Questionnaire .....	91
	Fragebogen „Soforteffekte“ .....	98
	Fragebogen nach erster Stimulation – Seite 4 .....	102
	Fragebogen nach ersten fünf Tagen Stimulation – Seite 4 .....	103
	Fragebogen nach letzter Stimulation – Seite 4 .....	104
	<b>Danksagung .....</b>	<b>105</b>
	<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>106</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der ionotropen und metabotropen Transduktionsprozesse der nozizeptiven Endigung. Entnommen aus <sup>2a</sup> .	3
Abbildung 2: Sensorischer Homunculus. Entnommen aus <sup>3</sup> .	5
Abbildung 3: WHO-Stufenschema. Modifiziert nach 1a	7
Abbildung 4: Darstellung des impliziten Gedächtnissystems. Entnommen aus <sup>2f</sup> .	15
Abbildung 5: Adenylylcyclase/cAMP-System. Modifiziert nach <sup>2i</sup> .	17
Abbildung 6: tDCS-Gerät der Firma neuroConn.	24
Abbildung 7: Befestigung des Stimulationsgeräts am Kopf.	25
Abbildung 8: Basismedikation Patient 1	33
Abbildung 9: Basismedikation Patient 2	34
Abbildung 10: Basismedikation Patient 3	35
Abbildung 11: Basismedikation Patient 4	36
Abbildung 12: Auswertung der Schmerzen von Patient 1	40
Abbildung 13: Auswertung der Schmerzen von Patient 2	41
Abbildung 14: Auswertung der Schmerzen von Patient 3	42
Abbildung 15: Auswertung der Schmerzen von Patient 4	43
Abbildung 16: Unangenehme Wahrnehmung der Stimulation	44
Abbildung 17: Kribbeln unter Elektroden während der Stimulation	45
Abbildung 18: Brennen unter Elektroden während der Stimulation	46
Abbildung 19: Zunahme des Kribbelns/Brennens von Tag zu Tag.	47
Abbildung 20: Müdigkeit während und nach der Stimulation.	48
Abbildung 21: Nervosität und Unruhe während und nach der Stimulation	50
Abbildung 22: Kopfschmerzen während und nach der Stimulation	51
Abbildung 23: Angst vor der Stimulation.	52

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht der Nichtopioid-Analgetika. Modifiziert nach <sup>1b und 4</sup> .....	8
Tabelle 2:	Übersicht der Opioidrezeptoren. Modifiziert nach 1c und 4. ....	9
Tabelle 3:	Niederpotente Opioide der WHO-Stufe 2. Modifiziert nach <sup>1d</sup> .....	9
Tabelle 4:	Hochpotente Opioide der WHO-Stufe 3. Modifiziert nach <sup>1e und 4</sup> .....	10
Tabelle 5:	Zusammenfassung einiger Studien, die rTMS oder tDCS benutzt haben, um chronische Schmerzen zu therapieren: Modifiziert nach <sup>7</sup> .....	20
Tabelle 6:	Zusammenfassung der ursprünglich geeigneten Patienten. ....	28
Tabelle 7:	Erörterung zu Studienteilnehmern. ....	30
Tabelle 8:	Stimulationsbedingungen. ....	31
Tabelle 9:	Bedarfsmedikation Patient 1. ....	37
Tabelle 10:	Bedarfsmedikation Patient 2. ....	37
Tabelle 11:	Bedarfsmedikation Patient 3. ....	38
Tabelle 12:	Bedarfsmedikation Patient 4. ....	39

## Abkürzungsverzeichnis

AMPA-Rezeptor	$\alpha$ -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-Isoxazolepropionsäure-Rezeptor
ATP	Adenosintriphosphat
$\text{Ca}^{2+}$	Kalzium
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
cGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
CLL	chronische lymphatische Leukämie
COX	Cyclooxygenase
CRQ	Comfort Rating Questionnaire
CUP-Syndrom	cancer of unknown primary origin
d	day, Tag
Di	Dienstag
Do	Donnerstag
EPSP	exzitatorisches postsynaptisches Potenzial
Fr	Freitag
GABA	$\gamma$ -Aminobuttersäure
h	hour, Stunde
Hz	Hertz
IASP	Internationale Gesellschaft zum Studium des Schmerzes
i.v.	Intravenös
LTD	Long Term Depression, Langzeitdepression
LTP	Long Term Potentiation, Langzeitpotenzierung
m	Männlich
M1	primär motorischer Kortex
mA	Milli-Ampere
MAP-Kinase	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
Mi	Mittwoch
Mo	Montag
n	Anzahl
NaCl	Natrium Chlorid, physiologische Kochsalzlösung
NMDA-Rezeptor	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
NO	Stickstoffmonoxid
NSAID	nonsteroidal antiinflammatory drugs
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer, nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom
NW	Nebenwirkung
rTMS	repetitive transcranial magnetic stimulation, repetitive transkranielle Magnetstimulation
SI	primärer somatosensorischer Kortex
SII	sekundärer somatosensorischer Kortex
Sa	Samstag
s.c.	Subkutan
So	Sonntag

SMA	supplementär motorische Area
SRTT	Serial Reaction Time Task, Sequenzlernen
tDCS	transcranial direct current stimulation, transkranielle Gleichstromstimulation
V.a.	Verdacht auf
VAS	Visuelle Analogskala
w	Weiblich
WHO	Weltgesundheitsorganisation
µg	Mikrogramm



# **1 Einleitung**

Die Behandlung von Schmerzen spielt in der Palliativmedizin eine wichtige Rolle. Der Schmerz gehört zu einem der häufigsten Symptomen, an welchem Tumorpatienten am Lebensende leiden<sup>1</sup>. Mit fortschreitender Dauer der Krebserkrankung nimmt die Häufigkeit und die Intensität von tumorbedingten Schmerzen zu. Insgesamt leiden ca. 80 % der Tumorpatienten, die in der Terminalphase ihrer Erkrankung auf eine Palliativstation aufgenommen werden, an behandlungsbedürftigen Schmerzen<sup>1</sup>. Medikamente sind zur Therapie oft nicht ausreichend oder mit erheblichen Nebenwirkungen behaftet. Deswegen gibt es in der palliativmedizinischen Forschung das ständige Bestreben durch andere therapeutische und nichtmedikamentöse Methoden Schmerzen zu lindern.

Diese Doktorarbeit thematisiert eine neue Behandlungsmethode für viszerale Schmerzen, die nicht auf die Gabe von Medikamenten ausgerichtet ist. Die noninvasive transkranielle Gleichstromstimulation („transcranial direct current stimulation“, tDCS) zielt darauf ab, durch elektrische Stimulation des Kortex Schmerzbahnen zu durchbrechen. Durch diese Hemmung der Schmerzverarbeitung sollen Schmerzen gelindert werden. tDCS hat sich bereits vor allem in der Behandlung von chronischen Schmerzen bewährt. Es stellt sich die Frage, ob sie sich auch als eine Alternative in der Behandlung von viszeralen Schmerzen etablieren könnte.

## **1.1 Viszeraler Schmerz**

Nach der Definition der internationalen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (IASP) ist Schmerz „ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktuellen oder potenziellen Gewebeschädigungen verknüpft ist oder mit Begriffen solcher Schädigungen beschrieben wird“<sup>1a</sup>. Die Schmerzwahrnehmung ist demnach eine eigene Sinneswahrnehmung und Leistung des Gehirnes, auf Noxen im Körper zu reagieren. Sie hat dabei jedoch einen äußerst subjektiven Charakter. Jeder Mensch empfindet Schmerzen anders, obwohl physiologisch die Nozizeption bei allen Individuen nach dem gleichen Prinzip abläuft. Dazu sind im menschlichen Körper in nahezu allen Geweben und Organen afferente Neurone, die sogenannten Nozizeptoren verteilt. Nozizeptoren sind spezielle Sinnesrezeptoren, die durch verschiedene Arten von noxischer

Reizung aktiviert werden. Man unterscheidet im nozizeptiven Schmerzsystem somatischen und viszerale Schmerzen.

Somatischer Schmerz ist derjenige Schmerz, der von Nozizeptoren in Gelenken, in der Haut, in der Skelettmuskulatur, in Bindegeweben oder im Knochen wahrgenommen wird. Viszeraler Schmerz dagegen ist Eingeweideschmerz und entstammt von Nozizeptoren in Organen des Brust- und Bauchraumes. Viszerale und somatische Schmerzen unterscheiden sich hinsichtlich ihres Schmerzcharakters. Somatische Schmerzen sind bohrende, dumpf-drückende oder scharf einstechende, spitze Schmerzen, die bewegungsabhängig und meist gut zu lokalisieren sind. Viszerale Schmerzen dagegen sind kolikartige, drückende, brennende, tief im Körper wahrgenommene und diffuse, also schlecht lokalisierbare Schmerzen. Zudem ist für viszerale Schmerzen eine Schmerzübertragung in andere Körperareale typisch.

Im Fokus dieser Doktorarbeit steht die Behandlung von viszerale Schmerzen, die durch Tumorwachstum in Organen des Bauchraumes entstehen. Eine genaue Unterscheidung zwischen viszerale und somatischen Schmerzen ist jedoch im Falle eines wachsenden Tumors nicht zu treffen. Denn Schmerzen, die auf Knochenmetastasierung oder Weichteilinfiltration zurückgehen, werden als somatische Schmerzen und Schmerzen, die durch eine Peritonealkarzinose oder Kapselspannung innerer Organe verursacht werden, als viszerale Schmerzen klassifiziert<sup>1</sup>. Ein wachsender Tumor im Bauchraum hält sich jedoch nicht an diese Klassifikationsgrenzen.

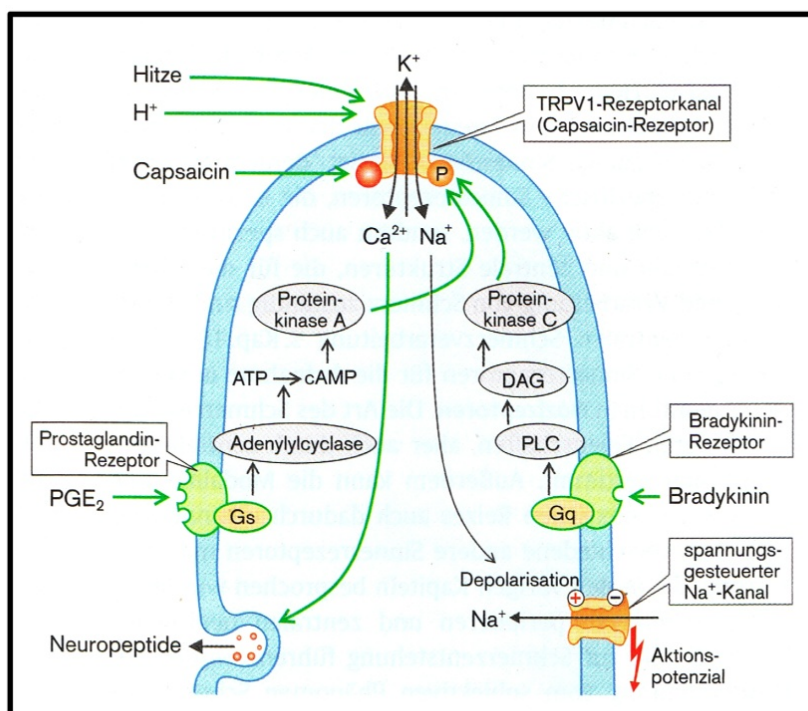
### **1.1.1 Verarbeitung von viszeralem Schmerz**

Die Nozizeptoren können im Falle eines wachsenden Tumors sowohl auf physikalische Noxen als auch auf chemische Noxen ansprechen. So kann Tumorwachstum einerseits zu Kompression von Nachbarstrukturen führen und dadurch einen physikalischen, andererseits durch Gewebeschädigung einen chemischen Reiz darstellen.

Eine Gewebeschädigung geht immer mit einem entzündlichen Prozess durch Mediatorfreisetzung (Histamin, Serotonin, usw.) einher. Die Mediatorstoffe reizen Nozizeptoren. Diese senden über ihre afferenten Bahnen Signale ins zentrale Nervensystem. Nozizeptoren sind A $\delta$ -Fasern oder C-Fasern mit freien unmyelinisierten polymodalen Endigungen. An diesen Endigungen findet die Transduktion von einem noxischen Reiz in ein Rezeptorpotential statt. Verschiedene Transduktionsprozesse sind wahr-

scheinlich. So gibt es beispielsweise dehnungsempfindliche Ionenkanäle für physikalische Reize und sowohl ionotrope als auch metabotrope Ionenkanäle für chemische Reize. Der bislang bekannteste und häufigste unter den Nozizeptoren ist der TRPV1-Rezeptorkanal, ein unspezifischer Kationenkanal, der polymodal, das heißt sowohl auf Hitze als auch auf pH-Erniedrigung reagiert und intrazellulär  $\text{Ca}^{2+}$ -abhängige Signalkaskaden auslöst. Die Entzündungsmediatoren dagegen reizen G-Protein-gekoppelte Rezeptoren der freien Nozizeptorenendigungen. So werden Proteinkinasen aktiviert, die wiederum Ionenkanäle zur erhöhten Erregbarkeit phosphorylieren und dadurch sensibilisieren.

In Abbildung 1 ist der Vorgang schematisch dargestellt.



**Abbildung 1: Darstellung der ionotropen und metabotropen Transduktionsprozesse der nozizeptiven Endigung. Entnommen aus<sup>2a</sup>.**

Alle Transduktionsvorgänge erzeugen ein Rezeptorpotential, dass sich elektrotonisch ausbreitet und spannungsabhängige Natriumkanäle öffnet. Dadurch wird ein Aktionspotential ausgelöst. Dieses breitet sich in Nozizeptoren sowohl ortho- als auch antidrom aus. So können auch noch nicht erregte freie Endigungen gereizt werden. Die Wirkung wird so deutlich verstärkt. Darüber hinaus sind in den Endigungen der Nozizeptoren verschiedene Neuropeptide enthalten, welche in Vesikeln gespeichert, erst

bei Depolarisation ausgeschüttet werden. So kann beispielsweise Substanz P durch Auslösung von Plasmaextravasion zu einem Ödem führen, cGRP zu Vasodilatation, Somatostatin setzt wiederum sogar entzündungshemmende Mechanismen in Gang.

Die Aktionspotentiale erreichen über die Hinterwurzel das Rückenmark und werden hier auf die zweiten Neurone übertragen. Deren Axone kreuzen im gleichen Segment auf die Gegenseite und bilden dann kontralateral gemeinsam mit sekundären Axonen des thermorezeptiven Systems die Vorderseitenstrangbahn. Diese besteht zum größten Teil aus den Tracti spinothalamicus und neospinothalamicus, die direkt in den Thalamus ziehen und „hauptverantwortlich für die Vermittlung nozizeptiver Information“<sup>2b</sup> sind.

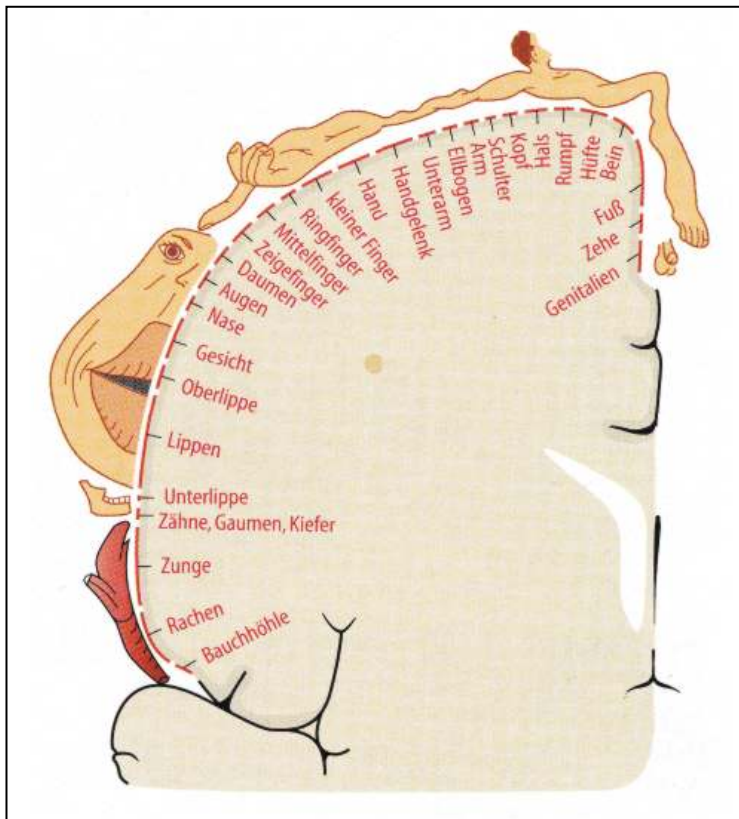
Daneben gibt es zwei weitere Bahnen des Vorderstrangsystems. Die Tracti spinoreticularis und spinomesencephalicus. Diese ziehen in die Formatio reticularis und werden innerhalb der retikulären Kerne mehrmals verschaltet, bis auch sie indirekt in den Thalamus oder zum Hypothalamus ziehen. Aufgabe dieses aufsteigenden retikulären Systems ist die Steuerung von Wachheit und Aufmerksamkeit über den Hypothalamus sowie vegetative und endokrine Reaktionen.

Hauptprojektionsort der nozizeptiven Information im Thalamus ist der ventrobasale Kernkomplex. Hier sind die Neurone somatotopisch in rezeptiven Feldern angeordnet. Es werden spezifische Informationen zu Ort, Intensität und Qualität der Schmerzen verarbeitet. Diese Neurone projizieren in Beibehaltung ihrer somatotopischen Ordnung weiter in den ipsilateralen primären somatosensorischen Kortex (SI) im Gyrus postcentralis.

Der posteriore Kernkomplex und die medialen Thalamuskern bilden das mediale System des Thalamus. „Das mediale System integriert viszerale, vestibuläre und taktile Empfindungen, vermittelt emotional-affektive Inhalte, insbesondere beim Schmerz, und beeinflusst Aufmerksamkeit, Reaktionsbereitschaft und motorische Leistungen.“<sup>2c</sup>

Im primären somatosensorischen Kortex sind die Neurone somatotopisch in Säulen angeordnet. Jede Körperregion wird entsprechend ihrer sensorischen Dichte mit unterschiedlich vielen Säulen repräsentiert.

Eine Übersicht stellt der sensorische Homunculus, dargestellt in Abbildung 2, dar.



**Abbildung 2: Sensorischer Homunculus. Entnommen aus<sup>3</sup>.**

Der primäre somatosensorische Kortex (SI) besteht aus sechs Laminae. In Lamina IV erreichen die Informationen aus dem Thalamus den Kortex. In den Laminae II und III werden diese Informationen weiter in benachbarte oder entfernte Kortexbereiche vermittelt. In Lamina V projizieren die Pyramidenzellen in subkortikale Bereiche und in Lamina VI, der untersten Schicht von SI, werden die Informationen zurück in den Thalamus geschickt.

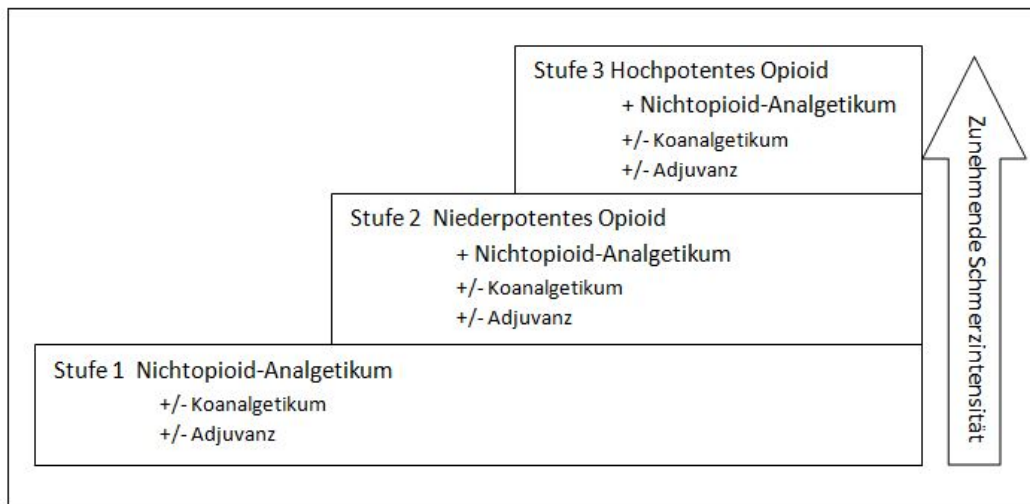
Im absteigenden Hemmsystem werden die Schmerzen nun im Thalamus, in den Hinterstrangkernen und im Hinterhorn des Rückenmarks moduliert und kontrolliert. „Die wichtigsten hemmenden Bahnsysteme sind das lateral verlaufende noradrenerge System mit Ursprung im Locus coeruleus und das medial gelegene serotonerge System, das von den Raphé-Kernen, insbesondere dem Nucleus raphé magnus ausgehend, in den spinalen Trigemuskernen und das Hinterhorn des Rückenmarks absteigt.“<sup>2d</sup> Aktiviert werden die hemmenden Systeme durch das zentrale Höhlengrau, nachdem dieses selbst bereits durch das aufsteigende Schmerzsystem aktiviert wurde. Das nozizeptive hemmende System ist noch nicht vollständig erforscht. Man weiß jedoch bereits, dass im Rückenmark hemmende Interneurone eine zentrale Rolle spielen. Diese Inter-

neurone hemmen nachgeschaltete Neurone über den Transmitter GABA und über endogene Opioide (Endorphine, Enkephaline und Dynorphin). Insbesondere im Gastrointestinaltrakt befinden sich Opioidrezeptoren, an denen diese endogenen Opioide wirken. In der Zielzelle entfaltet sich ihre Wirkung durch Kopplung der Rezeptoren an inhibitorische G-Proteine, welche intrazellulär eine cAMP-Erniedrigung auslösen. Endorphine binden an  $\mu$ -, Enkephaline an  $\delta$ - und Dynorphin an  $\kappa$ -Opioidrezeptoren. „Präsynaptische Opioidrezeptoren (z.B. auf den zentralen Endigungen der primären nozizeptiven Afferenzen) hemmen Kalziumkanäle und damit die Transmitterfreisetzung, postsynaptische Rezeptoren wirken vor allem über die Öffnung von Kaliumkanälen hyperpolarisierend und damit hemmend.“<sup>2e</sup>

### **1.1.2 Medikamentöse Behandlung von viszeralem Schmerz**

Um bei viszeralem Schmerz eine optimale medikamentöse Therapie einzuleiten, muss in der Anamnese des Patienten der Schmerz genauestens erfasst werden. Dazu gehört die genaue Schmerzlokalisierung, die Intensität des Schmerzes, die Dauer, der Schmerzcharakter, das Auftreten des Schmerzes und ob das Schmerzereignis durch Faktoren beeinflusst werden kann sowie ob sich ein zeitliches Muster abzeichnet. In der Palliativmedizin wird ebenso ein besonderes Augenmerk auf zusätzliche belastende Symptome wie Obstipation, Hypersalivation, Mundtrockenheit, Nausea, Emesis, Dyspnoe, Agitation usw. gelegt. Auch die psychische und die soziale Situation des Patienten gehen als Faktoren in die individuelle Schmerzdiagnose mit ein.

Die Medikation richtet sich nach dem WHO-Stufenschema, dargestellt in Abbildung 3.



**Abbildung 3: WHO-Stufenschema. Modifiziert** <sup>nach 1a</sup>.

Tumorschmerzen sind meist Dauerschmerzen. Die Applikation der Basismedikation muss daher nach einem festen Zeitschema mehrmals täglich erfolgen, damit der Patient zu jeder Tages- und Nachtzeit einen ausreichenden analgetischen Medikamentspiegel hat und das Anfluten von Schmerzen verhindert wird. Durch die täglich mehrmalige Gabe niedrigerer Schmerzmitteldosen können Nebenwirkungen vermindert werden.

Zur Basismedikation eignen sich langwirksame, retardierte Präparate. Es wird die orale Gabe der Schmerzmedikamente bevorzugt und die Dosissteigerung sollte schmerzkontrolliert erfolgen, das heißt bis der Dosis eine ausreichende Analgesie folgt. Oft sind jedoch die Nebenwirkungen der Analgetika dosislimitierend, noch bevor eine ausreichende Analgesie erreicht ist. Sobald die Wirkung der niedrigeren Stufe unzureichend ist, wird auf eine nächsthöhere Stufe gewechselt. Bei Tumorschmerzen ist meist bereits Stufe 2 oder 3 indiziert. Das entspricht einer Gabe von mäßig starken bis starken Opioiden in der Kombination mit einem Nichtopioid-Analgetikum.

Neben dieser Grundmedikation gibt es in der Schmerzmedizin noch die Bedarfsmedikation, die zur Behandlung von Schmerzspitzen eingesetzt wird. Die Bedarfsmedikation sollte ein Sechstel der Opioid-Tagesdosis in schnell wirksamer Form sein. Hier werden vorwiegend Tropfen eingesetzt.

An jedem Tag muss der Patient nach der Intensität und der Art der Schmerzen befragt werden, um eine optimale Dosisanpassung zu gewährleisten. Unbedingt ist bei Gabe von Opioiden auf den Einsatz von Adjuvantien Acht zu geben, um die Nebenwirkungen

zu lindern. Dazu gehören Laxantien, Protonenpumpenhemmer und Antiemetika. Zu den Koanalgetika gehören Medikamente, die normalerweise nicht als Analgetika eingesetzt werden, wie trizyklische Antidepressiva, Antikonvulsiva, Glukokortikoide und Bisphosphonate.

Die Nichtopioid-Analgetika kann man untergliedern in nichtsaure antipyretische, in saure antiphlogistische und antipyretische (nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAID)) und in selektive COX-2-Hemmer. Dazu gibt es noch Flupirtin, ein Nichtopioid-Analgetikum ohne antipyretische und ohne antiphlogistische Wirkung.

Eine Zusammenfassung der Nichtopioid-Analgetika ist in Tabelle 1 dargestellt.

Gruppe	Wirkstoff	Handelsname (Beispiel)	Einzel-dosis (mg)	Inter-vall (h)	Anmerkungen/Nebenwirkungen
Nicht-saure, antipyretische Analgetika	Metamizol	<i>Novalgin<sup>R</sup></i>	500-1000	4	<ul style="list-style-type: none"> <li>wichtigstes Nicht-Opioid-Analgetikum in der Tumorschmerztherapie</li> <li>Agranulozytose, allergische Reaktionen, Blutbildkontrollen</li> <li>keine gastrointestinalen NW, Tagesdosis nicht &gt;6 g</li> <li>Ausweichsubstanz bei Kontraindikation für Metamizol</li> </ul>
	Paracetamol	<i>ben-u-ron<sup>R</sup></i>	500-1000	4	
NSAID	Ibuprofen Diclofenac Naproxen	<i>Imbun<sup>R</sup></i> <i>Voltaren<sup>R</sup></i> <i>Proxen<sup>R</sup></i>	400-800	4-8	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gastrointestinale NW (Ulzera, Blutungen, Schmerzen)</li> <li>Selten Schwindel, Somnolenz, Störung der Hämatopoese, Hautreaktionen</li> </ul>
COX-2-Hemmer	Celecoxib Valdecoxib	<i>Celebrex<sup>R</sup></i> <i>Bextra<sup>R</sup></i>	200-400 20-40	12	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ödeme, Hypertonie, Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen</li> <li>Weniger ausgeprägte gastrointestinale Toxizität</li> </ul>
	Flupirtin	<i>Katadolon<sup>R</sup></i>	100-200	6-8	<ul style="list-style-type: none"> <li>Muskelrelaxierende Wirkung</li> <li>Sedierende NW</li> </ul>

**Tabelle 1: Übersicht der Nichtopioid-Analgetika. Modifiziert nach <sup>1b</sup> und <sup>4</sup>.**

Opiode sind zentralwirksame Medikamente, die zugleich aber auch auf periphere Organe wirken. Die Wirkung der Opiode entfaltet sich rezeptorspezifisch.

Tabelle 2 enthält eine Übersicht zu den verschiedenen Opioidrezeptoren.



Opioidrezeptor	Wirkung	Nebenwirkungen
μ-Rezeptor	Supraspinale/spinale Analgesie	Euphorie, Sucht, Atemdepression, Obstipation, Miosis, Toleranz, Bradykardie
κ-Rezeptor	Spinale Analgesie	Dysphorie, Sedierung, Analgesie, Sucht
δ-Rezeptor	Supraspinale Analgesie	Dysphorie, Halluzinationen, Sucht

**Tabelle 2: Übersicht der Opioidrezeptoren. Modifiziert nach <sup>1c</sup> und <sup>4</sup>.**

Je nach Wirkungsprofil an den verschiedenen Rezeptoren können reine Agonisten, partielle Agonisten, Antagonisten und partielle Antagonisten unterschieden werden. In WHO-Stufe 2 kommen niederpotente Opioide und in WHO-Stufe 3 hochpotente Opioide zum Einsatz.

Die Tabellen 3 und 4 geben eine Übersicht.

Wirkstoff	Handelsname	Orale Dosis (mg) (Tagesmaximaldosis)	Zeitintervall (h)	Nebenwirkungen
Codein	<i>Codeinum phosphoricum Compren<sup>R</sup></i>	30-100 (600)	4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Müdigkeit</li> </ul>
Dihydrocodein	<i>DHC Mundipharma<sup>R</sup></i>	60-300 (700)	8-12	<ul style="list-style-type: none"> <li>siehe Codein</li> </ul>
Tramadol	<i>Tramal<sup>R</sup></i> <i>Tramundin<sup>R</sup></i> <i>Tramundin<sup>R</sup> retard</i>	50-100 (900) 50-100 (900) 100-300 (900)	2-4 2-4 8-12	<ul style="list-style-type: none"> <li>siehe Codein</li> </ul>
Tilidin+Naloxon	<i>Valoron<sup>R</sup> N</i> <i>Valoron<sup>R</sup> N retard</i>	50-100 (900) 100-300 (900)	2-4 8-12	<ul style="list-style-type: none"> <li>siehe Codein</li> <li>ausgeprägter first-pass-Effekt in der Leber</li> </ul>
Dextropropoxyphen	<i>Develin<sup>R</sup> retard</i>	150 (450)		<ul style="list-style-type: none"> <li>bei Dauermedikation Kumulation möglich</li> </ul>

**Tabelle 3: Niederpotente Opioide der WHO-Stufe 2. Modifiziert nach <sup>1d</sup>.**

Wirkstoff	Handelsname	Dosis initial	Zeitintervall (h)	Nebenwirkungen
Morphin	<i>MST</i> <i>Mundipharma<sup>R</sup></i>	10-30 mg	8-12	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sedierung, Atemdepression, Miosis, Sucht, Pruritus, Urtikaria, Schwitzen, Übelkeit, Euphorie, Erbrechen, Hirndruckanstieg</li> </ul>
Buprenorphin	<i>Temgesic<sup>R</sup></i> <i>Transtec<sup>R</sup></i> <i>Transdermales Pflaster</i>	0,2-0,6 mg 35 µg transdermal	6-8 96 (Pflasterwechsel)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Atemdepression, verzögerte und milde Entzugssymptomatik, Sedierung, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, keine dysphorischen Effekte</li> </ul>
Fentanyl	<i>Durogesic<sup>R</sup> SMAT</i> <i>Transdermales Pflaster</i>	12,5 µg/h transdermal	72 (Pflasterwechsel)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Atemdepression, Muskelrigidität, Bradykardie, Hypotonie</li> </ul>
Hydromorphon	<i>Palladon<sup>R</sup></i>	2 mg	8-12	<ul style="list-style-type: none"> <li>siehe Morphin</li> </ul>
Oxycodon	<i>OXYGESIC<sup>R</sup></i>	10 mg	8-12	<ul style="list-style-type: none"> <li>siehe Morphin</li> </ul>
Levomethadon	<i>L-Polamidon<sup>R</sup></i>	2,5 mg	6-8	<ul style="list-style-type: none"> <li>siehe Morphin</li> </ul>

**Tabelle 4:** Hochpotente Opioide der WHO-Stufe 3. Modifiziert nach <sup>1e und 4</sup>.

In der dieser Dissertation zugrundeliegenden Studie wurde nicht in die medikamentöse Behandlung der Patienten eingegriffen. Die Wirksamkeit der tDCS sollte als zur Schmerzmittelapplikation zusätzliche Behandlungsmethode untersucht werden.

## 1.2 Historische Entwicklung der transkraniellen Hirnstimulation

Die Hirnstimulation gründet in Studien von Penfield und Jaspers, die in den 60er Jahren durch neurochirurgische Eingriffe erstmalig nachweisen konnten, dass der Kortex eine Rolle in der Schmerzverarbeitung spielt. 1954 berichteten Penfield und Jasper von einem Patienten, der nach einem Schlaganfall unter einseitigem, brennendem Schmerz der linken Körperhälfte litt. Zuerst wurde ihm der kontralaterale postzentrale Gyrus entnommen und damit eine Schmerzlinderung geschaffen. Da der Schmerz jedoch nach 18 Monaten zurückkehrte, wurde dem Patienten auch der präzentrale Gyrus entnommen. Dies befreite den Patienten abermals von seinen Schmerzen. Es blieb allerdings unklar, ob die Schmerzfreiheit dauerhaft war<sup>5,6</sup>.

Dieses Experiment ebnete den Weg für neurochirurgische Eingriffe zur Schmerzbehandlung, die darauf abzielten, genau diejenigen Afferenzen zu durchtrennen, die aus

den jeweiligen Schmerzgebieten zum Kortex ziehen. Wenig später begannen andere Arbeitsgruppen, anstatt die Hirnareale zu entfernen, sie durch implantierte Elektroden elektrisch zu stimulieren. Die Möglichkeit durch Stimulation die zerebrale Erregbarkeit zu verändern wurde in den 50er und 60er Jahren durch Tierexperimente belegt<sup>7</sup>. Vor- erst wurden vor allem tiefe Hirnareale, insbesondere der Thalamus, stimuliert.

Jahrzehnte später, stimulierten 1991 Tsubokawa und seine Arbeitsgruppe bei Schmerzpatienten durch epidural implantierte Elektroden den motorischen Kortex und erzielten auch damit eine Schmerzlinderung<sup>8</sup>. In einigen Vorversuchen fanden sie heraus, dass die Schmerzen ihrer Patienten auf eine Dysregulation im Neuronenverband des Thalamus zurückzuführen waren, und zwar auf eine Hyperaktivität der Neurone in dem Teil des Thalamus, der geschädigt war. Nun versuchten sie durch Stimulation verschiedener Hirnregionen eine Hemmung dieser hyperaktiven Neurone hervorzurufen und fanden dabei heraus, dass eine Stimulation des motorischen Kortex eben diesen Effekt zur Folge hatte. Die Arbeitsgruppe implantierte daraufhin sieben Patienten mit Thalamusschmerzsyndrom nach Schlaganfall eine epidurale, vierpolige Elektrode und stimulierte den motorischen Kortex. Ein Jahr später konnte die Arbeitsgruppe bei den Patienten eine signifikante Schmerzlinderung von 71 % beobachten<sup>8</sup>. Messbar waren zum einen eine Hemmung der Neuronenentladungen in den betroffenen geschädigten Thalamusregionen, zum anderen ein ansteigender Blutfluss und Glukosemetabolismus sowohl im motorischen Kortex als auch im Thalamus kontralateral zur betroffenen schmerzhaften Seite<sup>8</sup>. In den Folgejahren führten mehrere Wissenschaftler Studien durch, die die Behandlung von Schmerzen verschiedenster Ursachen mit Stimulation des motorischen Kortex mittels Elektrodenimplantation untersuchten<sup>z.B.9-13</sup>.

Da die Entwicklung der Hirnstimulation als Behandlungsmöglichkeit nicht nur in der Schmerzmedizin rasante Fortschritte machte, entwickelten sich neben der invasiven epiduralen Stimulation des Kortex neuere Techniken, die eine noninvasive transkraniale Stimulation ermöglichen. Die Behandlung speziell viszeraler Schmerzen mit noninvasiven transkraniellen Hirnstimulationstechniken ist jedoch bisher nahezu unerforscht.

## **1.3 tDCS-Transkranielle Gleichstromstimulation**

### **1.3.1 Physiologische Grundlage der tDCS**

tDCS ist eine Hirnstimulationsmethode, bei der über zwei Elektroden direkt durch die Kalotte Gleichstrom appliziert wird. Dabei dient eine der Elektroden als Anode, die andere als Kathode. Eine Elektrode, je nachdem, ob sie mit positiven oder negativen Strom stimulieren soll, wird über der gewünschten Hirnregion angebracht, die andere Elektrode dient an der Stirn als Referenzelektrode. Der Strom führt in den Neuronen der stimulierten Kortexregion, unter der Elektrode, zu einer Veränderung ihrer Reizbarkeit.

Schon 1965 wurde von Purpura und McMurtry in Tierversuchen nachgewiesen, dass kortikale Neurone durch anodalen Strom depolarisiert werden, während kathodaler Strom die Neurone hyperpolarisiert<sup>14</sup>. In späteren Versuchen wurde bestätigt, dass die Anode im Neuronenverband durch Depolarisation einen exzitatorischen Effekt hat, die Kathode hingegen durch Hyperpolarisation eine Hemmung der Erregbarkeit bewirkt.

Physiologische Grundlage dafür ist, dass anodaler Strom zu einer Öffnung von spannungsabhängigen Natriumkanälen sowie von Kalziumkanälen führt und so eine Depolarisation der Neurone bewirkt. In Versuchen mit Ionenkanalblockierenden Medikamenten lässt sich diese These bestätigen. Blockiert man in einem Versuch während der anodalen Stimulation die Natriumkanäle mit dem Medikament Carbamazepin, verhindert man die Depolarisation vollständig. Blockiert man mit dem Medikament Flunarizin die quantitativ weniger vertretenen Kalziumkanäle, so vermindert man die Depolarisation lediglich<sup>14</sup>. Die medikamentöse Blockade der beiden Ionenkanäle bei kathodaler Stimulation hingegen, ändert die hemmende Wirkung auf die Neuronenerregbarkeit nicht. Diese Unabhängigkeit des kathodalen Stroms von den spannungsabhängigen Ionenkanälen beweist, dass die kathodale Stimulation tatsächlich eine Hyperpolarisation bewirkt. Denn durch Membranhyperpolarisation werden spannungsabhängige Ionenkanäle inaktiviert<sup>14</sup>. Die Richtung der Reizbarkeitsveränderung hängt also von der Stimulationspolarität ab.

Darüber hinaus spielt auch die Stimulationsdauer eine entscheidende Rolle für das Wirkungsprofil. Stimuliert man für eine Dauer von weniger als drei Minuten, so kann man lediglich während der Stimulation die veränderte Neuronenreizbarkeit, abhängig

von der Membranpolarisation messen<sup>15</sup>. Es handelt sich dabei also um direkte Soforteffekte. Dagegen kann man bei einer Stimulation von mehreren Minuten die jeweiligen Polarisationsverschiebungen bis über die Stimulationsdauer hinaus messen, bei über zehnminütiger Stimulation sogar bis zu 90 Minuten<sup>15</sup>.

Bei diesen Langzeiteffekten spielen die intrakortikalen N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren eine entscheidende Rolle. NMDA-Rezeptoren sind ionotrope Glutamatrezeptoren, die sich an Membranen postsynaptischer Zellen befinden. Bei Bindung des exzitatorischen Transmitters Glutamat öffnen sie sich und werden für Kalziumionen permeabel. Beim Ruhemembranpotenzial sind die NMDA-Rezeptorenkanäle durch ein Magnesiumion ( $Mg^{2+}$ ) besetzt und somit blockiert. Das Magnesiumion gibt die Pore nur dann frei, wenn die postsynaptische Membran ausreichend stark depolarisiert wird. Ist das der Fall, wird der Kalziumeinstrom stark erhöht. Die Kalziumionen lösen in der Zelle Signalkaskaden aus, welche neuroplastische Veränderungen, wie zum Beispiel Langzeitpotenzierung („Long Term Potentiation“; LTP) oder Langzeitdepression („Long Term Depression“; LTD) bewirken. NMDA-Rezeptoren sind also essentiell für Neuroplastizität. Bei anodaler Gleichstromstimulation werden die NMDA-Rezeptoren durch Membrandepolarisation in ihrer Wirkung verstärkt, wohingegen kathodaler Strom die Rezeptoren durch Hyperpolarisation in ihrer Wirkung vermindert. Die Blockierung der NMDA-Rezeptoren mit dem Antagonisten Dextromethorphan beeinflusst die Stimulationseffekte nur bei langer Stimulationsdauer, dann jedoch stromrichtungsunspezifisch<sup>14</sup>. Während man bei der Rezeptorantagonisierung bei kurzer Stimulationsdauer (<10 Minuten) keine Änderung auf die direkte strominduzierte Membranpolarisation messen kann, beobachtet man bei langer anodaler Stimulation (>10 Minuten) eine Hemmung der Erregungserhöhung und bei kathodaler Stimulation eine Hemmung der Erregungsverminderung. Der NMDA-Rezeptor spielt also sowohl bei anodaler als auch bei kathodaler Stimulation eine entscheidende Rolle für die Langzeiteffekte.

Die Effekte auf die Wirkung der NMDA-Rezeptoren werden schon intrastimulativ durch die stromrichtungsabhängige Membranpolarisation gebahnt. Es wird vermutet, dass anodaler Strom durch unterschwellige Membrandepolarisation eine hochfrequente präsynaptische Aktivität auslöst und zusammen mit der postsynaptischen unterschwelligen Depolarisation die NMDA-Rezeptoren in ihrer Wirkung verstärkt. Kathodaler Strom hingegen vermindert die präsynaptische Aktivität und bewirkt mit der postsy-

naptischen Hyperpolarisation eine Hemmung der NMDA-Rezeptoren. Diese These unterstreicht erneut ein medikamentöser Versuch mit Carbamazepin. Unter der Gabe von Carbamazepin unterdrückt man die anodalen Stimulationsnacheffekte komplett. Die Verhinderung der direkten Membrandepolarisation durch Blockade der spannungsabhängigen Natriumkanäle bedingt also eine fehlende Induktion der Nacheffekte. Hingegen bleiben die Nacheffekte kathodaler Stimulation unter Carbamazepingabe unbeeinflusst<sup>14</sup>.

Desweiteren hängt die NMDA-Rezeptorenaktivität von der intrazellulären Kalziumkonzentration ab. Eine hohe Kalziumkonzentration erhöht die Aktivität, eine niedrige vermindert sie. Da anodaler Strom, wie schon erwähnt, Kalziumkanäle öffnet und so einen verstärkten Kalziumeinstrom in die Zelle bewirkt, werden die NMDA-Rezeptoren angeregt. Durch Blockade der Kalziumkanäle mit Flunarizin kann man weder eine direkte Membrandepolarisation noch eine Verstärkung der Arbeit von NMDA-Rezeptoren beobachten. Wohingegen nach der Gabe von Flunarizin die Langzeiteffekte auf die NMDA-Rezeptoren durch kathodalen Strom nicht verhindert werden<sup>14</sup>.

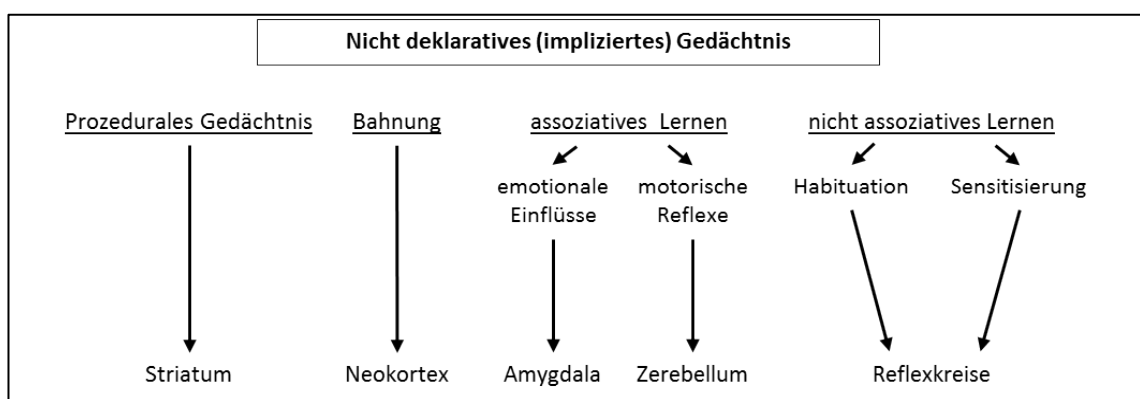
Auch andere Rezeptoren beeinflussen die Arbeit der NMDA-Rezeptoren. Blockiert man mit Sulpirid selektiv die Dopamin-(D2)-Rezeptoren, so zerstört man nahezu komplett die direkten Effekte anodaler und kathodaler Stimulation auf die NMDA-Rezeptoren<sup>16</sup>. Das beweist, dass die D2-Rezeptoren an der Induktion sowohl der verstärkten, als auch der verminderten NMDA-Rezeptorenarbeit beteiligt sind und die NMDA-Rezeptoren von einer ausreichenden D2-Rezeptoren-Aktivität abhängig sind. Vermutlich löst die D2-Rezeptorblockade eine erhöhte Aktivität von GABA aus. Denn D2-Rezeptoren hemmen die Aktivität von GABA. So kann man den gleichen Verzögerungseffekt auch unter Gabe des GABA-Agonisten Lorazepam beobachten<sup>16</sup>. Eine Erklärung hierfür ist, dass tDCS besonders kortikale Interneurone stimuliert und davon GABAerge Interneurone den größten Anteil ausmachen. Eine erhöhte GABA-Aktivität hemmt NMDA-Rezeptoren und damit Neuroplastizität.

Es gibt Daten, die belegen, dass nur circa 45 % des applizierten Stroms durch die knöcherne Kalotte dringen kann und dass die Stromstärke direkt unter der Elektrode am stärksten ist<sup>17</sup>. Messbar ist beispielsweise eine erhöhte regionale Durchblutung in den Stimulationsarealen, unabhängig von der Stimulationspolarität. Die Durchblutung ist ein Hinweis für erhöhte synaptische Aktivität. In einer bildgebenden Studie zur

Hirndurchblutung unter Hirnstimulation des linken primär motorischen Kortex beobachteten Lang und seine Arbeitsgruppe aber auch erhöhte Durchblutungsraten in weiter entfernten Hirnarealen, unter anderem im kontralateralen rechten primär motorischen Kortex und sogar im Kleinhirn. Daraus kann man schließen, dass tDCS auch in den kortiko-kortikalen und in den kortiko-subkortikalen Verbindungen eine funktionelle Veränderung bewirkt, die bis in entfernte Regionen reicht<sup>17</sup>.

### 1.3.2 Erleichterung von implizitem Lernen als Beispiel für Neuromodulation

Wie bereits ausgeführt, kann die tDCS die zerebralen Erregungsbahnen durch Plastizitätsänderungen langfristig verändern. Ein Beispiel für diese Neuromodulation ist die Erleichterung von implizitem Lernen, wie Nitsche und seine Arbeitsgruppe in Experimenten belegen<sup>18</sup>. Man unterscheidet beim Menschen zwei qualitativ verschiedene Gedächtnissysteme. Zum einen das deklarative (explizite) Gedächtnis, zum anderen das nicht-deklarative (implizite) Gedächtnis. Der Inhalt des deklarativen Gedächtnisses ist Faktenwissen, Personen, Zahlen und bestimmte Ereignisse, also Dinge die deklarativ mit der Sprache wiedergegeben werden können. Das nicht-deklarative Gedächtnis hingegen, ist das Gedächtnis des Unbewussten. Hier werden Fähigkeiten und Handlungsabläufe gespeichert, die unbewusst abgerufen werden und dann starr nach erlerntem Schema ablaufen. Eine schematische Übersicht des nicht-deklarativen Gedächtnisses ist in Abbildung 4 dargestellt.



**Abbildung 4:** Darstellung des impliziten Gedächtnissystems. Entnommen aus <sup>2f</sup>.

Am impliziten Gedächtnis sind auf kortikaler Ebene, neben dem motorischen Kortex, die supplementär-motorische Area (SMA), der präfrontale Kortex und der rostrale inferiore parietale Kortex beteiligt. In Studien wurde gezeigt, dass der primär motorische Kortex (M1) bei langwierigen Lernprozessen eine entscheidende Rolle spielt. Die Bildung des Gedächtnisses folgt über verschiedene zeitlich aufeinanderfolgende Stufen: Vom sensorischen Gedächtnis, über das Kurzzeitgedächtnis bis ins Langzeitgedächtnis. Zugrunde liegend bei jeder Form von Lernen und Gedächtnis ist die Funktion der Synapse. „Unsere heutigen Vorstellungen gehen davon aus, dass die Modifikation der synaptischen Übertragungseigenschaften den Signalfluss im Sinne eines Lern- oder Entwicklungsvorganges verändern und die Konservierung dieser Modifikation die Information im Sinne eines Gedächtnisses speichern kann. Die Vorgänge der adaptiven Anpassung synaptischer Prozesse werden kollektiv als synaptische Plastizität bezeichnet.“<sup>2g</sup> Man unterscheidet die Kurzzeit- und die Langzeitplastizität. Wie schon erwähnt, beeinflusst die Hirnstimulation durch die Wirkung auf NMDA-Rezeptoren die Langzeitplastizität, zu der die Langzeitpotenzierung („Long Term Potentiation“; LTP) und die Langzeitdepression („Long Term Depression“; LTD) gehören.

Die LTP ist in drei Phasen zu unterteilen:

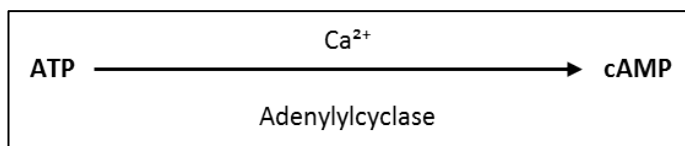
Die erste Phase entspricht der exzitatorischen Glutamatfreisetzung aus der Präsynapse, sobald ein afferentes Signal aus der Peripherie die Präsynapse erreicht. Glutamat bewirkt dann an der postsynaptischen Membran des Zielneurons durch Bindung an ionotrope AMPA-Rezeptoren ein exzitatorisches postsynaptisches Potenzial (EPSP). Jedes ankommende Signal wird, je nach Übertragungsstärke, mit einem, in der Amplitude entsprechenden, EPSP beantwortet. Wird also die synaptische Übertragungsstärke durch hochfrequente afferente Signale fulminant erhöht, steigt auch die Amplitude des EPSPs an. „Diese (EPSP-) Verstärkung der postsynaptischen Antworten kann über Stunden bis zu Wochen anhalten, d.h. die synaptische Übertragung ist langfristig potenziert.“<sup>2h</sup> Die LTP ist dabei nur auf diejenigen Postsynapsen beschränkt, die bei der ursprünglichen starken synaptischen Übertragung beteiligt waren.

NMDA-Rezeptoren spielen in der zweiten Phase eine Rolle. Die zweite Phase entspricht der Induktion und frühen Phase der LTP. Der NMDA-Rezeptor wird erst durch Depolarisation aus seinem blockierten Zustand aktiviert, also erst nachdem eine starke Glu-



tamatfreisetzung durch Bindung an AMPA-Rezeptoren EPSPs ausgelöst hat. Öffnet sich dann der NMDA-Rezeptor, werden durch Kalziumeinstrom intrazellulär direkte und indirekte Signalkaskaden ausgelöst. Eine dieser Signalkaskaden ist die Bindung von Kalzium an das Bindungsprotein Calmodulin. Der Kalzium-Calmodulin-Komplex aktiviert die Calcium-Calmodulin-Kinase, welche wiederum die AMPA-Rezeptoren phosphoryliert. Dadurch wird die Affinität der AMPA-Rezeptoren für Glutamat erhöht und so die postsynaptische Potenzierung zusätzlich verstärkt. Außerdem wird über die postsynaptische intrazelluläre Kalziumerhöhung ein retrograder Botenstoff Stickstoffmonoxid (NO) in den synaptischen Spalt freigesetzt. Dieser bewirkt wiederum an der Präsynapse eine erhöhte Glutamatfreisetzung.

Darauf folgt die dritte und letzte Phase der LTP, die späte Phase zur Aufrechterhaltung der LTP. Hier spielen Zellkernmechanismen eine Rolle. Ebenfalls durch Kalzium wird intrazellulär das Adenylcyclase/cAMP-System aktiviert (siehe Abbildung 5).



**Abbildung 5: Adenylcyclase/cAMP-System. Modifiziert nach <sup>21</sup>.**

Das gebildete cAMP regt cAMP-Kinasen an, die Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAP-Kinase) zu aktivieren. Sowohl die cAMP-, als auch die MAP-Kinase können im Zellkern Prozesse der Genexpression auslösen. Nun kann die Anzahl von Rezeptoren in der Zellmembran durch veränderten Abbau und Integration ansteigen. Es können auch ruhende Synapsen aktiviert werden. „Darüber hinaus gibt es Hinweise auf die Umbildung dendritischer Fortsätze in postsynaptischen Neuronen, die eine Neubildung von Synapsen anzeigen. Die Folge dieser Prozesse ist die anhaltende Verstärkung der synaptischen Übertragung im Sinne der Konsolidierung eines zellulären Lernvorgangs.“<sup>21</sup> Zum Erlernen und zur Festigung eines neuen Gedächtnisinhaltes sind also Veränderungen von neuronaler Aktivität und von Erregungsmustern von zentraler Bedeutung.

Da die tDCS einen Einfluss auf die NMDA-Rezeptoren hat, kann man extern also noninvasiv eine Plastizitätsentwicklung polaritätsspezifisch fördern oder hemmen. Nitsche und Kollegen veröffentlichten 2003 Studienergebnisse, die belegen, dass anodale Stimulation von M1 die Leistung der frühen Phase des impliziten motorischen Lernens

erheblich verbessert<sup>18</sup>. Sie wendeten in ihrer Studie die Methode des Sequenzlernens („serial reaction time task“; SRTT) an.

Bei dem Sequenzlernen handelt es sich um einen standardisierten Test zur Erforschung von implizitem Lernen. Eine Versuchsperson wird dabei aufgefordert ihre Finger auf einzelne Tasten zu legen und so schnell wie möglich die jeweils angezeigte Taste zu drücken. Die Reihenfolge (Sequenz) mit der die verschiedenen Tasten gedrückt werden sollen, kann entweder zufällig sein oder einer mehr oder weniger komplizierten Ordnung entsprechen. Liegt eine geordnete Sequenz vor, muss sich die Versuchsperson nicht immer darüber bewusst sein, wie diese Sequenz aussieht oder, dass es sie überhaupt gibt. An den Reaktionszeiten jedoch merkt man, dass von dem Proband auf die Sequenz reagiert wird. Denn die Versuchsperson drückt die Tasten immer schneller. Implizites Lernen hat stattgefunden.

Unter anodaler Stimulation konnte die Arbeitsgruppe eine wesentliche Verkürzung der Reaktionszeiten feststellen. Vorstellbare Ursachen für die Lernprozesserleichterung sind zum einen die direkt tDCS-induzierte erhöhte Reizung von M1 und die dadurch ausgelösten prä- und postsynaptischen Mechanismen, die sowohl eine kurzzeitige Potenzierung als auch eine LTP bewirken. Zum anderen ist eine indirekte Bahnung von den im motorischen Kortex ankommenden Signalen aus den Regionen, die am impliziten Lernen beteiligt sind (supplementär motorischer, präfrontaler und parietaler Kortex, sowie Putamen und Cerebellum) denkbar. Aber auch unter kathodaler Stimulation ist eine verbesserte Lernleistung sichtbar, obwohl hier die kortikale Erregbarkeit und Aktivität reduziert wird<sup>18</sup>.

#### **1.4 Behandlungsmöglichkeiten mit tDCS im Vergleich zur rTMS**

tDCS hat sich als alternative Behandlungsmöglichkeit zur repetitiven transkraniellen Magnetstimulation („repetitive transcranial magnetic stimulation“; rTMS) entwickelt. Beide Methoden sind geeignet die zerebrale Erregbarkeit zu verändern, allerdings auf unterschiedliche Art und Weise.

rTMS ist direkt auf die Motorkortexstimulation zurückzuführen und umgeht deren invasiven Eingriff. Mittels rTMS wird ein kurzer, sehr starker Magnetstimulus über der zerebralen Region appliziert, der im Kortex einen elektrischen Stromfluss auslöst<sup>7</sup>. „Die rTMS-Protokolle bestehen aus einer kontinuierlichen Reizfolge mit konstanter Wieder-

holungsrate, wobei eine langsame (0,5-1 Hz - erregbarkeitsvermindernde Stimulation) und eine schnelle Wiederholungsrate (>5 Hz - erregbarkeitssteigernde Stimulation) unterschieden werden.“<sup>7</sup> Die rTMS-Methode ist jedoch nicht schmerzfrei und wird vom Patienten als sehr unangenehm wahrgenommen. Darüber hinaus hat der Patient unter der Behandlung sowohl akustische, als auch somatosensorische Wahrnehmungen. Wohingegen der Patient bei der tDCS nur anfangs ein Kribbeln auf der Kopfhaut wahrnimmt. Dieses sistiert nach 20-30 Sekunden. Daher eignet sich die tDCS-Methode im Gegensatz zur rTMS gut, um placebokontrolliert zu forschen.

Die beiden Methoden haben sich in den letzten zehn Jahren neben der Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen, wie Schizophrenie und Depression in der Behandlung von chronischen Schmerzen etabliert<sup>19-23</sup>. Antal und ihre Arbeitsgruppe fassen die wichtigsten Stimulationsstudien bei chronischen Schmerzen zusammen<sup>7</sup>.

Tabelle 5 zeigt eine Übersicht über diese Studien.

Autor, Jahr	Reizort	Parameter der Stimulation	Patienten (n)	Ursache der Schmerzen
Lefaucheur, 2001	M1	10 Hz rTMS	14	Thalamusinfarkt, Trigemini- nervläsion
Lefaucheur, 2001	M1	10 und 1 Hz rTMS	18	Thalamusinfarkt, Hirn- stamminfarkt, Plexusläsionen
Rollnik, 2002	M1	20 Hz rTMS	12	Chronische Schmerzsyndro- me
Lefaucheur, 2004	M1	10 Hz rTMS	60	Thalamusinfarkt, Hirnstam- minfarkt, Rückenmarksläsio- nen, Plexusläsionen, Trige- minusnervläsion
Pleger, 2004	M1, Handareale	10 Hz rTMS	10	Trauma eines Finger
Khedr, 2005	M1	20 Hz rTMS	48	Trigemini- nervläsion, Schmerzen nach Schlaganfall
Fregni, 2005	Sekundärer somato- sensorischer Kortex, rechts	1 Hz rTMS	5	Chronische Pankreatitis
Fregni, 2006	M1	2 mA anodale tDCS, 20 min, 5 Stimulatio- nen	17	Rückenmarksläsionen
Fregni, 2006	M1	2 mA anodale tDCS, 20 min, 5 Stimulatio- nen	32	Fibromyalgie
Hirayama, 2006	M1	5 Hz rTMS	20	Schmerzen nach Schlaganfall, Plexusläsionen, Trigemini- nervläsion
Sampson, 2006	Dorsolateraler prä- frontaler Kortex, rechts	1 Hz rTMS	4	Fibromyalgie
Johnson, 2006	M1, Handareale	20 Hz rTMS	17	Arthritis, Morbus Crohn, Rückenmarksläsionen
Andre- Obadia, 2006	M1, Handareale	1 und 20 Hz rTMS	14	Rückenmarksläsionen, Hirn- stamminfarkt, Läsion peri- pherer Nerven

**Tabelle 5: Zusammenfassung einiger Studien, die rTMS oder tDCS benutzt haben, um chronische Schmerzen zu therapieren: Modifiziert nach <sup>7</sup>.**

Für die Behandlung von viszerale Schmerzen mit den beiden transkraniellen Stimulationsmethoden gibt es bislang nur eine kleine Studie und ein Fallbeispiel. Fregni und Kollegen veröffentlichten 2005 eine Studie, in der sie fünf Patienten mit viszerale Schmerzen bei chronischer Pankreatitis für die Dauer von sechs Tagen mit rTMS behandelten. Sie fanden heraus, dass chronischer viszerale Schmerz mit einer Hyperexzitation des rechten SII-Kortexareals einhergeht und dass der Schmerz unter rTMS-Behandlung genau dieser Region nachlässt<sup>24</sup>. 2007 berichteten Da Silva und ihre Ar-

beitsgruppe in einem Fallbeispiel von einer Frau mit viszeralem Tumorschmerz durch ein Adenokarzinom des Pankreas. Sie stimulierten die M1-Region mit 10 mA anodalem Strom. Die Frau gab unter der Stimulation eine Schmerzfreiheit an, die mehrere Stunden anhielt<sup>25</sup>. Bereits dieses Fallbeispiel gibt Anlass, die Behandlung von viszeralem Schmerz mit tDCS weiter zu erforschen.

## **2 Methodik**

### **2.1 Patienten**

Alle potentiellen Teilnehmer der Studie waren zur Zeit der Studienrekrutierung und anschließender tDCS-Behandlung entweder stationäre Patienten der Palliativstation des Klinikums Großhadern oder Patienten anderer Fachrichtungen im Hause, die jedoch vom palliativmedizinischen Dienst konsiliarisch betreut wurden. Es handelte sich um Patienten mit weit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen, bei denen viszeraler Schmerz im Bauchraum eines der Hauptsymptome war.

Die Patienten mussten folgenden Kriterien entsprechen, um an der Studie teilzunehmen:

- 1.) Viszeraler Schmerz als eines der Hauptsymptome.
- 2.) Eine Beurteilung der Schmerzstärke von mindestens 1 auf der visuellen Analogskala (VAS) (0 = kein Schmerz bis 10 = maximal vorstellbarer Schmerz).
- 3.) Der Schmerz besteht trotz bestmöglicher medikamentöser Einstellung.
- 4.) Palliative Patienten (Behandlung ohne kurativen Ansatz).
- 5.) Der Patient ist kognitiv in der Lage, einen Fragebogen zu bearbeiten.
- 6.) Der Patient ist noch für mindestens zehn Tage in stationärer Behandlung

Ob ein Patient für die Studienteilnahme geeignet war, wurde von dem Neurologen und Palliativmediziner Prof. Dr. med. Stefan Lorenzl entschieden. Ausgeschlossen wurden Patienten mit bekanntem epileptischen Anfall in der Krankheitsgeschichte, Patienten mit Herzschrittmacher, demente Patienten, delirante Patienten, zu schwache oder sterbende Patienten und Patienten, die die Studienteilnahme verweigerten. Nach ausführlicher Besprechung der Behandlung und darauffolgender 24-stündiger Bedenkzeit, wurde in Anwesenheit von Prof. Dr. med. Stefan Lorenzl der Aufklärungsbogen zur Studie unterschrieben (siehe Anhang 8.1.). Damit war die Rekrutierungsphase beendet und die tDCS-Behandlung konnte beginnen.

## 2.2 Studiendesign

Es handelte sich um eine placebokontrollierte, doppelblinde und randomisierte Crossover-Studie, mit dem Ziel die Wirksamkeit einer kathodalen Stimulation des primär somatosensorischen Kortex bei viszerale Schmerzen zu untersuchen.

Die Studie war in zwei Phasen à fünf Tage aufgebaut. Diese erste Phase der Studie war doppelblind angelegt. An fünf aufeinanderfolgenden Tagen wurde entweder eine Placebo- oder eine Verumstimulation durchgeführt. Das Wochenende blieb für die Stimulation ausgespart, mit dem Hintergrund, die Eignung dieser Methode als festen Teil des gewöhnlichen Stationsablaufs an Werktagen zu überprüfen. Durch Verschlüsselung des Stimulationsgerätes mittels Codeeingabe, wussten weder der Patient, noch ich als Doktorandin, die die Stimulation durchführte, ob während der 20-minütigen Stimulation wirklich Strom durch die Elektroden floss. In der zweiten Phase wurde bei allen Patienten weitere fünf Tage lang eine Verumstimulation durchgeführt.

Nachdem der Patient durch Unterzeichnung des Aufklärungsbogens der Studie zugestimmt hatte, wurde ihm die nach Studieneintrittsdatum entsprechende fortlaufende Nummer zugeteilt. Es wurden in einem Aufnahmegespräch Gewicht, Größe, Alter, Schmerzdauer, Schmerzcharakter und Schmerzstärke sowie die Medikation erhoben und in einem speziell angefertigten vierseitigem Aufnahmebogen festgehalten. Der Aufnahmebogen ist im Anhang 8.2. beigelegt. Täglich nach jeder Stimulation wurden eigens für die Studie entworfene Fragebögen ausgefüllt (siehe Anhang 8.3.-8.6.). Außerdem wurde jeden Tag die Tagesmedikation und die Bedarfsmedikation notiert und ausgewertet, um jede Änderung der Schmerzmedikation, insbesondere der Bedarfsmedikation zu beobachten.

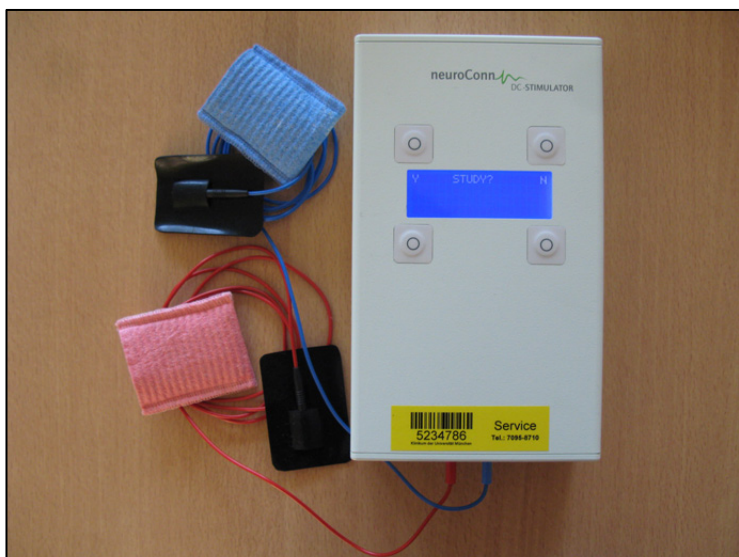
## 2.3 Stimulationstechnik

Der Strom wurde über ein speziell angefertigtes tDCS-Stimulationsgerät der Firma *neuroConn* übertragen. Aufgeladen kann das Gerät für eine Dauer von über acht Stunden mit kontinuierlichem Gleichstrom stimulieren. Das Gerät wurde für placebokontrollierte Studien mit einem Studienmodus entwickelt. In diesem Modus muss vor jeder Stimulation ein fünfstelliger Code eingegeben werden, der entweder für eine Verum- oder eine Placebostimulation codiert. In den ersten fünf Tagen der Stimulationsbe-

handlung konnte derjenige Code in das Gerät eingegeben werden, der der Patientennummer auf einer Randomisierungsliste zugeteilt war. In der zweiten fünftägigen Phase der Studie wurde jeder Patient mit einem gleichen Verumcode stimuliert. In das Gerät wurde die Dauer der Stimulation von 1200 Sekunden, die „fade in/fade out“ Zeit von einer Sekunde und die Gleichstromstärke von 2 mA eingegeben und für den Studienmodus fest abgespeichert. So musste das Gerät am Patienten nur eingeschaltet und der Code eingegeben werden.

Die Elektroden sind 4,5 x 7 cm groß und bestehen aus einem harten leitfähigen Gummi. Über ca. 157 cm lange dünne Kabel sind sie mit dem Stimulationsgerät verbunden. Zur Verbesserung der Leitfähigkeit werden die Elektrodenpatches in einen Überzug gesteckt, der mit physiologischer Kochsalzlösung (NaCl) befeuchtet wird.

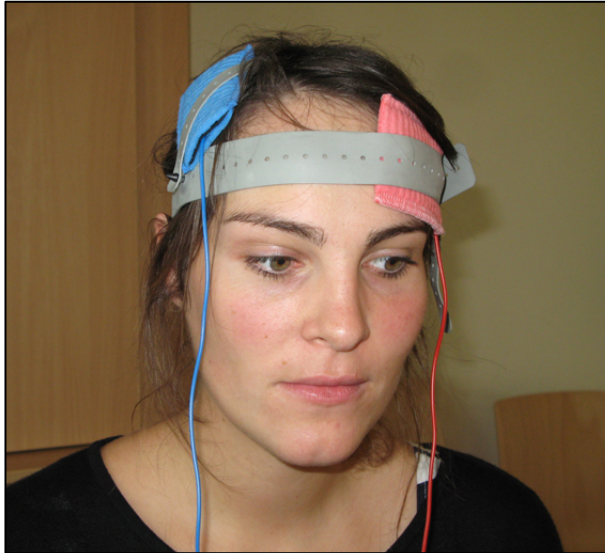
Abbildung 6 zeigt das Stimulationsgerät.



**Abbildung 6: tDCS-Gerät der Firma neuroConn.**

Für die Behandlung wurde der Patient aufgefordert im Bett eine ihm bequeme, liegende Position einzunehmen. Die Anode wurde an der Stirn des Patienten über der Augenbraue und die Kathode parietal in Höhe des somatosensorischen Kortex und kontralateral zur angegebenen Schmerzlokalisation angebracht. Die Elektroden können mit einer Gummibandkonstruktion am Kopf befestigt werden (siehe Abbildung 7).





**Abbildung 7: Befestigung des Stimulationsgeräts am Kopf.**

Zu Beginn der Stimulation wird der Startknopf gedrückt. Das Gerät zeigt, nach Impedanzprüfung, die ablaufende Zeit an. Stimmt die Impedanz der Elektroden nicht, so wird die Stimulation sofort unterbrochen. Nach erneutem Befeuchten der Elektrodenhüllen mit Kochsalz (NaCl) kann die Stimulation dann neu gestartet werden. Der Patient wurde aufgefordert sich so wenig wie möglich zu bewegen und sich zu entspannen. Er wurde außerdem gebeten, die Patientenklingsel zu drücken, falls die Stimulation für ihn unangenehm werden sollte. Wir verließen, sobald das Gerät stimulierte, das Patientenzimmer um keinen Confoundingfaktor darzustellen. Nach Ablauf von zehn Minuten wurde kontrolliert, ob das Gerät noch in Betrieb war. Nach 20 Minuten schaltete sich das Gerät von selbst ab. Dem Patienten wurden die Elektroden vom Kopf entfernt.

## **2.4 Verwendete Fragebögen zur Studie**

Die Grundlage für die Stimulationsfragebögen, die wir für unsere Studie verwendeten, war der Comfort Rating Questionnaire (CRQ). Der CRQ wurde von der Arbeitsgruppe von Dr. Ulrich Palm im Jahr 2009, in Anlehnung an den Göttinger Fragebogen über die Gleichstromstimulation, entworfen (siehe Anhang 8.3.). Wir entwickelten für unsere Studie, in Rücksprache mit Dr. med. Ulrich Palm, eine modifizierte Form des CRQ in vier verschiedenen Versionen. Jeden Tag füllten wir direkt nach der Stimulation gemeinsam mit dem Patienten den passenden Fragebogen aus. Am Tag 1, am Tag 5 und am Tag 10 fand ein jeweils anderer, an den übrigen Tagen ein gleicher Fragebogen

Verwendung. Alle vier Fragebögen enthielten an den ersten 23 Stellen die gleichen Fragen. Ab der Frage 24 änderten sich die Versionen. Alle vier Versionen sind im Anhang (siehe 8.4.-8.7.) beigelegt.

In den, in allen Fragebögen gleichen Fragen sollte der Patient jeden Tag seine Bauchschmerzen anhand der VAS (Stärke von 1 bis 10) unmittelbar vor, während und nach der Stimulation bewerten. Darüber hinaus wurden mögliche Nebenwirkungen der Stimulation abgefragt. Dazu gehören Kopfschmerzen, Sehstörungen, auch in Form der Wahrnehmung eines Lichtblitzes, Konzentrationsstörungen, gleichbleibendes oder zunehmendes Kribbeln und Brennen an der Kopfhaut unter den Elektroden, Müdigkeit, Nervosität oder Unruhe und Angst während und auch nach der Stimulation.

Nach der ersten Stimulation (am Tag 1) wurde in dem Fragebogen (siehe Anhang 8.5. Fragebogen „Soforteffekte nach erster Stimulation“) zusätzlich nach Schlafstörungen gefragt. Außerdem sollte der Patient sein bestehendes Vertrauen in die Stimulation bewerten.

Nach der fünften Stimulation (am Tag 5), nach Abschluss der ersten Phase, sollte der Patient bewerten, ob seine Schlafstörungen in der vergangenen Stimulationswoche besser geworden waren. Er wurde zudem gefragt, ob er glaube in der vergangenen Woche eine Verumstimulation erhalten zu haben (siehe Anhang 8.6. Fragebogen „Soforteffekte nach ersten fünf Tagen Stimulation“).

Nach der letzten Stimulation (am Tag 10) wurde der Patient erneut nach seinen Schlafstörungen gefragt. Dazu sollte er nach der zweiten Phase nochmals bewerten, ob er denke in der ersten fünftägigen Studienphase eine Verumstimulation erhalten zu haben. Weiter sollte er einschätzen, ob die Stimulation einen positiven Effekt auf seine Schmerzen hatte. Zuletzt wurde nach der Bereitschaft gefragt, nochmals an einer tDCS-Stimulation teilzunehmen (siehe Anhang 8.7. Fragebogen „Soforteffekte nach letzter Stimulation“).

## **2.5 Statistik**

Die Daten dieser Doktorarbeit wurden mit Excel 2007 erfasst. Die Auswertung wurde mit dem Statistikprogramm SPSS (Versionen 19 und 20) geplant. Das Signifikanzniveau war auf  $p \leq 0,05$  festgelegt.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Patienten**

Im Zeitraum von sechs Monaten (Mai bis November 2010) wurden durch uns 20 palliative Patienten mit viszeralen Schmerzen ausgewählt, die für die Studie geeignet waren. Nachdem diese Patienten in einem ersten Gespräch genauestens über die Studie informiert wurden, hinterließen wir ihnen den Aufklärungsbogen zur Studie (siehe Anhang 8.1.). Am folgenden Tag, nach 24-stündiger Bedenkzeit, wurden die Patienten erneut von uns aufgesucht, um ihre Teilnahmebereitschaft abzufragen und den Studieneinschluss mit ihrer Unterschrift auf dem Aufklärungsbogen zu bestätigen. Lediglich vier der 20 ursprünglich geeigneten Patienten konnten in die Studie eingeschlossen werden. Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten wurde auf eine Poweranalyse verzichtet. Diese geringe Anzahl der Probanden hat verschiedene Ursachen.

Generell handelte es sich um palliative Patienten, das heißt Patienten in ihren letzten Lebenstagen bzw. Lebenswochen, was erklärt, dass sie anfällig waren für schnelle Veränderungen ihres Krankheitszustandes. So verschlechterte sich der Gesundheitszustand von sieben Patienten in der 24-stündigen Bedenkzeit (über Nacht oder über das Wochenende) so sehr, dass sie am Tag des Studieneinschlusses nicht mehr kontaktfähig und damit für eine Studienteilnahme nicht mehr geeignet waren. Zwei Patienten waren am Folgetag bereits verstorben. Die Ursache der rapiden Verschlechterung war in vielen Fällen die Entwicklung eines Ileus, der wohl auch hauptverantwortlich für die viszeralen Schmerzen dieser Patienten gewesen war. Vier Patienten verweigerten die Teilnahme aus eigenem Entschluss. Die viszeralen Schmerzen von zwei Patienten verbesserten sich durch die auf der Palliativstation eingeleitete medikamentöse Therapie so rapide, dass am Folgetag eine Stimulationsbehandlung nicht mehr zu rechtfertigen war. Ein Patient wurde in die chirurgische Abteilung verlegt, um doch noch eine operative Therapie einzuleiten. Daher willigten letztendlich nur vier Patienten in die Studienteilnahme ein.

In der erstellten Tabelle 6 kann man die Diagnose der ursprünglich geeigneten Patienten und den jeweiligen Grund für den Nicht-Einschluss in die Studie im Überblick sehen.

Nummer, Geschlecht (m/w)	Alter (Lebensjahre)	Diagnose	Studienteilnahme (ja/nein)	Grund der Nichtteilnahme
1, w	74	metastasiertes Ovarialkarzinom	nein	keine Bauchschmerzen mehr bei palliativer Übernahme
2, w	72	metastasiertes Lungenkarzinoid	ja	
3, w	63	metastasiertes Ovarialkarzinom	nein	Verbesserung der Bauchschmerzen, Entlassung
4, w	67	metastasiertes Ovarialkarzinom	nein	akute Verschlechterung
5, m	72	Metastasiertes Pankreaskarzinom	nein	Verstorben
6, m	71	Lokalrezidiv bei CUP-Syndrom	nein	akute Verschlechterung, Müdigkeit, Sterbenswunsch
7, m	63	metastasiertes Prostatakarzinom	nein	Entwicklung von Dyspnoe, fragliche Lungenembolie
8, w	50	metastasiertes Kolonkarzinom	nein	Verweigerung der Teilnahme
9, m	68	metastasiertes Pankreaskarzinom	ja	
10, m	65	CUP-Syndrom	nein	akute Verschlechterung, Entwicklung eines Delir
11, m	84	V. a. Lungenkarzinom	ja	
12, m	40	metastasiertes Prostatakarzinom	ja	
13, m	69	metastasiertes Rektumkarzinom	nein	Verweigerung der Teilnahme
14, w	59	CLL	nein	akute Verschlechterung
15, m	68	Rezidiv eines Rektumkarzinoms	nein	Verlegung Chirurgie
16, m	60	metastasiertes Nierenzellkarzinom	nein	Verweigerung der Teilnahme
17, m	71	metastasiertes Adenokarzinom der Lunge	nein	Verweigerung der Teilnahme, fühlte sich zu schwach
18, w	65	CLL	nein	akute Verschlechterung
19, m	74	Cholangiozelluläres Karzinom	nein	Verstorben
20, m	55	NSCLC mit zerebralen Metastasen	nein	akute Verschlechterung, Entwicklung eines Delir

**Tabelle 6: Zusammenfassung der ursprünglich geeigneten Patienten.**

Die Ergebnisse werden im Folgenden rein deskriptiv dargestellt, da aufgrund der geringen Anzahl der Studienteilnehmer eine statistische Auswertung nicht möglich war. Die vier Patienten, die in der Studie teilnahmen waren im Alter von 40, 68, 72 und 84 Jahren. Es handelte sich um eine weibliche und drei männliche Personen.

Im Folgenden werden die Patienten im Einzelnen dargestellt:

Patientin 1 war mit einem Lungenkarzinoid und ossären Metastasen stationäre Patientin der inneren Abteilung im Hause und wurde durch die Palliativmediziner konsiliarisch betreut. Sie war 156 cm groß und wog 43 kg. Stationär aufgenommen wurde sie wegen Verschlechterung des Allgemeinzustands und zunehmender abdomineller Schmerzen. Die Schmerzen wurden von ihr als „Brennen den ganzen Körper runter“ beschrieben. Zum einen litt sie unter einer Postzosterneuralgie am rechten Abdomen. Diese Schmerzen beschrieb sie als stechend. Zum anderen hatte sie dumpfe, kontinuierliche Schmerzen im rechten Nierenlager und Rückenschmerzen entlang der unteren Brustwirbelsäule und der gesamten Lendenwirbelsäule. Die Schmerzintensität gab sie auf der VAS mit einer Stärke von 7 an. Zudem berichtete die Patientin von Kopfschmerzen, ebenfalls der Stärke 7.

Patient 2 war stationärer Patient der Palliativstation. Seine Diagnose lautete Pankreaskarzinom mit Peritonealkarzinose und kutanen Metastasen. Bei einer Größe von 180 cm wog er 75 kg. Er wurde wegen zunehmender abdomineller Schmerzen bei unzureichender medikamentöser Therapie stationär aufgenommen. Zusätzlich litt er unter starker Müdigkeit und Schwäche. Seine Schmerzen gab er als kontinuierlich, dumpf und drückend an, wobei die Schmerzen im linken Unterbauch stärker ausgeprägt waren, als im rechten. Zudem hatte er lancierende neurale Schmerzen, die von der linken Leiste aus in den Unterbauch zogen. Die Intensität der Schmerzen hatte jedoch bereits nach der ersten Medikamenteneinstellung, die parallel zu der Studienaufklärung erfolgte, schon stark abgenommen und wurde so bei Studieneintritt auf der VAS mit einer Stärke von 2 angegeben.

Ebenfalls ein stationärer Patient der Palliativstation war Patient 3, bei dem Verdacht auf ein Lungenkarzinom mit hepatischen und pulmonalen Metastasen bestand. Dieser wog bei 175 cm Körpergröße 65 kg. Aufgenommen wurde der Patient wegen abdominellen Schmerzen, allgemeiner körperlicher Schwäche, Appetitlosigkeit, zunehmendem Ikterus, Singultus und Abklärung der weiteren häuslichen Versorgung. Er litt unter gür-

telförmigen, dumpf-ziehenden, drückenden Schmerzen im Oberbauch beidseits, die intermittierend mit einer Intensität von 5-6 auf der VAS auftraten.

Dem Patienten 4 wurde von der Urologie im Hause bei einem Prostatakarzinom mit pulmonalen, hepatischen, ossären und lymphatischen Metastasen und Verdacht auf Blasen- und Rektuminfiltration eine beidseitige Nierenfistel gelegt. Anschließend wurde er auf die Palliativstation verlegt. Bei einer Körpergröße von 176 cm wog er 44 kg. Die Verlegung auf die Palliativstation erfolgte wegen allgemeiner körperlicher Schwäche, viszeralen Schmerzen und Abklärung der weiteren häuslichen Versorgung bzw. seines Wunsches in seiner Heimat Portugal zu sterben. Die Schmerzen waren dumpf und kontinuierlich von den Nierenlagern nach vorne in den Bauch ziehend und zusätzlich in der Blasengegend lokalisiert. Die Intensität der Schmerzen auf der VAS betrug 4. Tabelle 7 beinhaltet eine Darstellung der Studienteilnehmer.

Patientennummer, Geschlecht (m/w)	Alter (Jahre)	Diagnose	Beschreibung der Schmerzen			Schmerzintensität (VAS) bei Aufnahmegespräch
			Schmerzlokalisierung	-art	-charakter	
1, w	72	Lungenkarzinoid, ossäre Metastasen (Wirbelkörper)	Oberbauch rechts	Post-zoster-schmerz	stechend	7
			Nierenlager rechts	viszeral	dumpf, drückend	
			Untere BWS, gesamte LWS	viszeral	dumpf, drückend	
2, m	68	Pankreaskarzinom, kutane Metastasen, Peritonealkarzinose	Unterbauch links > rechts	viszeral	dumpf, drückend	2
			von linker Leiste in Unterbauch ziehend	neural	lancierend	
3, m	84	V. a. Lungenkarzinom, hepatische und pulmonale Metastasen	Oberbauch beidseits, gürtelförmig	viszeral	dumpf, ziehend, drückend	5-6
4, m	40	Prostatakarzinom, pulmonale, hepatische, ossäre und lymphatische Metastasen, V. a. Blasen- und Rektuminfiltration	von den Nierenlagern aus nach vorne ziehend	viszeral	dumpf, ziehend	4
			Blasengegend	viszeral	dumpf, drückend	

**Tabelle 7: Erörterung zu Studienteilnehmern.**

### 3.2 Stimulation

Vor der ersten Stimulation jedes Patienten wurde anhand der Randomisierungsliste der Studienmoduscode für die erste Phase festgesetzt. Die Stimulation wurde durch mich (Doktorandin der Studie) ausgeführt und war bei allen vier Patienten problemlos durchführbar. Die Stimulation fand immer vormittags statt. Das Wochenende blieb ausgespart. Bei den Patienten 1-3 wurde mit der Stimulation an einem Montag begonnen und bis Freitag fünfmal stimuliert. Bei Patient 4 wurde die tDCS-Behandlung an einem Donnerstag begonnen. So fand die dritte bis fünfte Stimulation der ersten Phase erst in der folgenden Woche von Montag bis Mittwoch statt.

Aus unterschiedlichen Gründen, die in Tabelle 8 zusammengefasst sind, konnten wir bei keinem der Patienten die Stimulation, wie für die Studie geplant, zehn Tage lang durchführen. Der Tabelle 8 folgt eine Beschreibung der Inhalte.

Nr.	Gruppe (Placebo/ Verum)	Erste Phase (Tage)	Pause während erster Phase	Pause zwischen Phasen	Zweite Phase (Tage)	Stimulations-tage insgesamt	Grund für Studienabbruch
1	Verum	5 Tage (Mo, Di, Mi, Do, Fr)	nein	3 Tage (Sa, So, Mo)	3 Tage (Di, Mi, Do)	8 Tage Verumstimulation	Verweigerung
2	Placebo	5 Tage (Mo, Di, Mi, Do, Fr)	nein	2 Tage (Sa, So)	0 Tage	5 Tage Placebostimulation	Verschlechterung über das Wochenende, Patient delirant, nicht kontaktfähig
3	Verum	5 Tage (Mo, Di, Mi, Do, Fr)	nein	2 Tage (Sa, So)	1 Tag (Mo)	6 Tage Verumstimulation	Verweigerung am Tag 7 der Stimulation, Patient schwer erweckbar
4	Placebo	5 Tage (Do, Fr, Mo, Di, Mi)	2 Tage (Sa, So)	nein	2 Tage (Do,Fr)	5 Tage Placebo- und 2 Tage Verumstimulation	Entlassung nach Hause, bzw. für Flug

**Tabelle 8: Stimulationsbedingungen.**

Patientin 1 verweigerte am Tag 9 der Stimulation die weitere Studienteilnahme. Sie war in der Nacht zuvor zum wiederholten Male gestürzt und deswegen sehr beunruhigt, verunsichert und ängstlich, als wir sie am Vormittag zur Durchführung der

neuten und somit vorletzten Stimulation aufsuchten. In einem längeren Gespräch gab sie zu verstehen, sich an diesem Tag nicht in der Lage für die Stimulation zu fühlen und zu schwach zu sein. Wir berücksichtigten ihren Wunsch und besuchten sie in der darauffolgenden Woche am Montag, um mit ihr ein Abschlussgespräch zu führen.

Der Gesundheitszustand von Patient 2 verschlechterte sich nach der ersten fünftägigen Studienphase über das Wochenende so rapide, dass er am Montag nicht mehr kontaktfähig war. So konnten wir die zweite Studienphase der fünftägigen Verumstimulation bei ihm nicht durchführen. Er starb fünf Tage darauf auf der Palliativstation.

Die Stimmung von Patient 3 war bereits am Tag 6 der Stimulation merkbar verändert. Ein Streit am zurückliegenden Wochenende mit seinen Söhnen hatte ihn sehr verärgert, so dass er am Montag Unmut über die Notwendigkeit der Stimulationsbehandlung äußerte. Am Dienstag war er sehr schläfrig und reaktionsträge. Den Schwestern zufolge, war am Montagnachmittag der Familienstreit eskaliert und der Patient seither wesensverändert. Er verweigerte die Teilnahme an diesem Dienstag. Am folgenden Tag war der Patient kaum noch erweckbar. Er verstarb noch am Abend desselben Tages.

Patient 4 hatte den Wunsch in seiner Heimat Portugal zu sterben. Er war allerdings so schwach, dass die Flugfähigkeit bis zuletzt von den Palliativmedizinerinnen diskutiert wurde. Letztendlich wurde jedoch ein Notfallflug organisiert und er wurde am Samstag, nach stattgehabter siebter Stimulationsbehandlung, von der Palliativstation entlassen, um den Flug nach Portugal anzutreten. Er verstarb dort eine Woche später gut symptomkontrolliert auf einer Palliativstation.

### **3.3 Medikation der Studienteilnehmer**

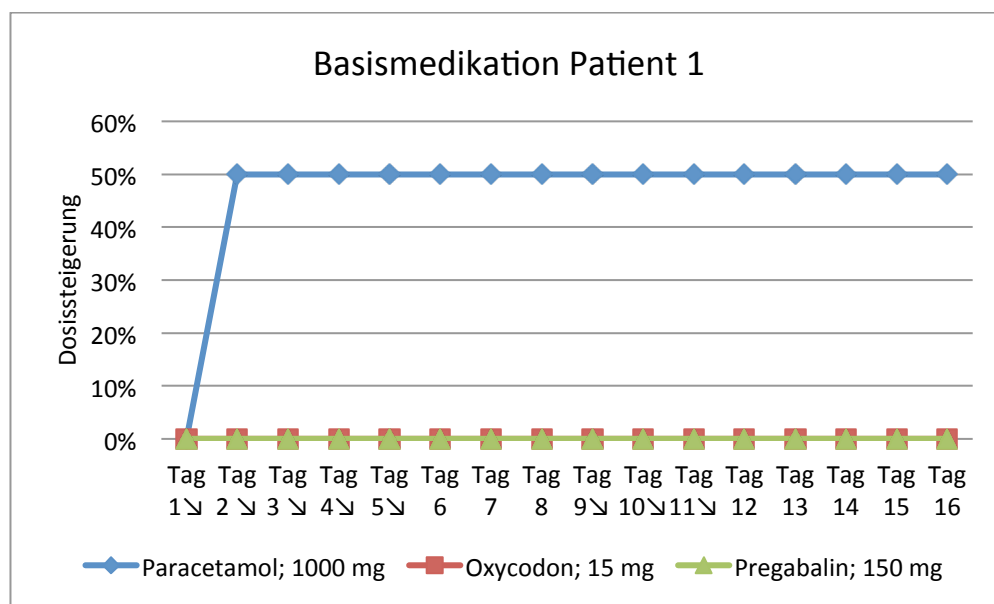
#### **3.3.1 Basismedikation**

Im Rahmen der Studie haben wir die Medikation der Studienteilnehmer nicht verändert. Die Patienten wurden durch die Palliativmediziner auf der Station oder durch den konsiliarischen Palliativdienst betreut. Dennoch dokumentierten wir genauestens die Veränderungen der Medikation von Tag zu Tag, um diese als möglichen Parameter für die Wirkung der Stimulation auf die Schmerzen der Patienten zu nutzen. Wir erhofften



uns, dass die Stimulation eine Schmerzlinderung mit sich brächte und sich diese in einem vermindertem Schmerzmittelverbrauch, insbesondere der Bedarfsmedikamente, manifestieren würde.

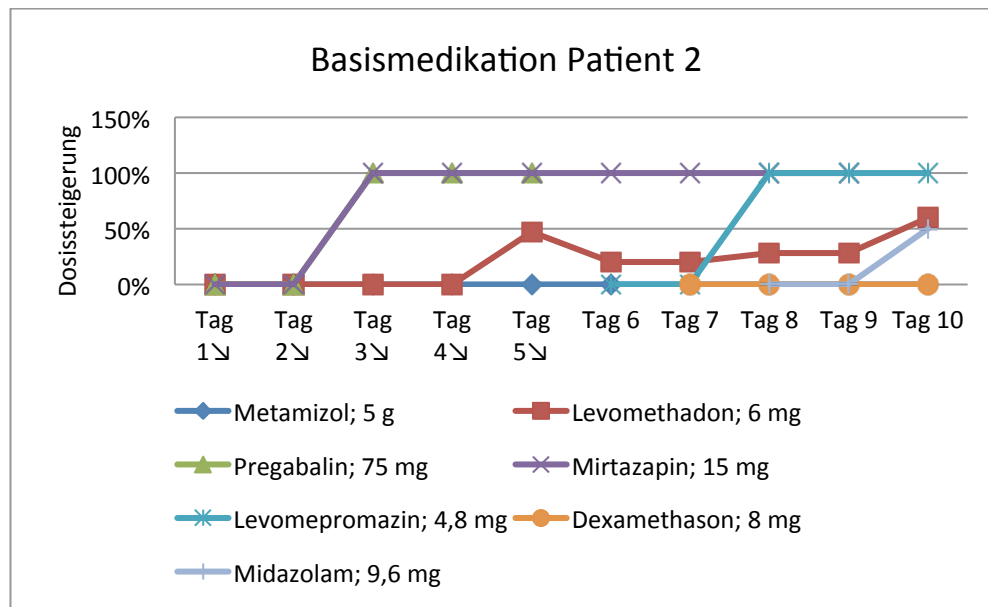
Im Folgenden wird die Medikation der Studienteilnehmer beschrieben. Es wird unterschieden zwischen Basis- und Bedarfsmedikation. Die Abbildungen 8-11 zeigen die Schmerzmittelbasismedikation der Studienteilnehmer während der Stimulationsbehandlung und fünf Tage darüber hinaus, bzw. soweit dies möglich war. Den Abbildungen folgt jeweils der erläuternde Text. Die Dosisangaben der Medikamente in den Abbildungen entsprechen der Tagesdosis zum Studienbeginn. Die Dosisänderungen der Medikamente sind in Prozenten angegeben, wobei die Anfangsdosis 0 % entspricht. Das Symbol „ $\nabla$ “ bedeutet, dass an diesem Tag stimuliert wurde. Das Symbol „t“ steht für den Tod des Patienten am jeweiligen Tag.



**Abbildung 8: Basismedikation Patient 1.**

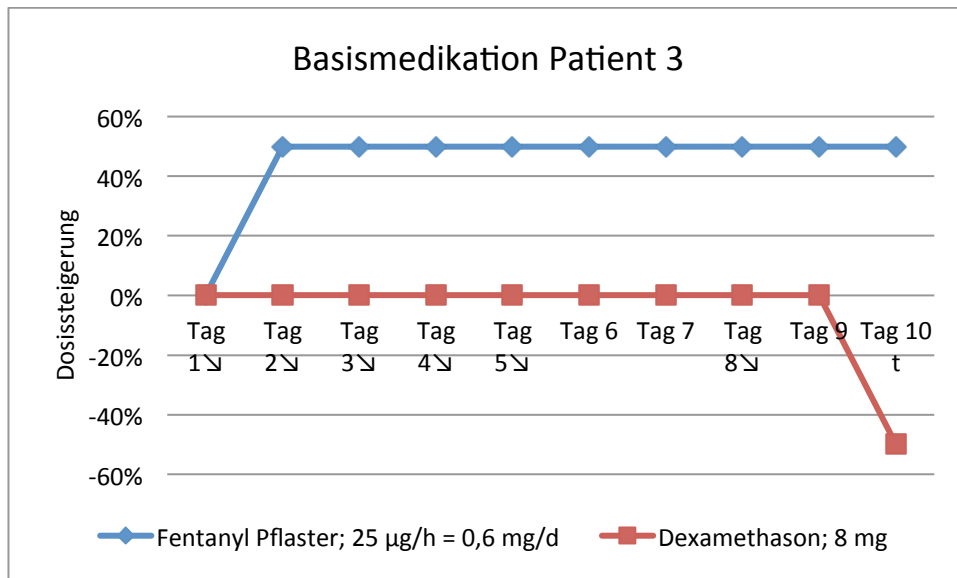
Patientin 1 war der Verumgruppe zugeteilt. Sie erhielt also über die gesamte Anzahl von acht Stimulationssitzungen eine Verumstimulation. Bei ihr steigerte sich die Dosis von 1000 mg Paracetamol am zweiten Tag um zusätzliche 500 mg. Die zusätzliche Paracetamoltablette forderte sie explizit aufgrund ihrer Dauerkopfschmerzen an und nicht wegen ihrer viszeralen Schmerzen. Die Kopfschmerzen besserten sich nach ihren eigenen Angaben unter der Dosiserhöhung von Paracetamol merklich. Die Tagesdosen von 15 mg des Opioids Oxycodon und die des Koanalgetikums in Form von 150 mg

Pregabalin blieben sowohl unter als auch nach Abschluss der Stimulationsbehandlung gleich.



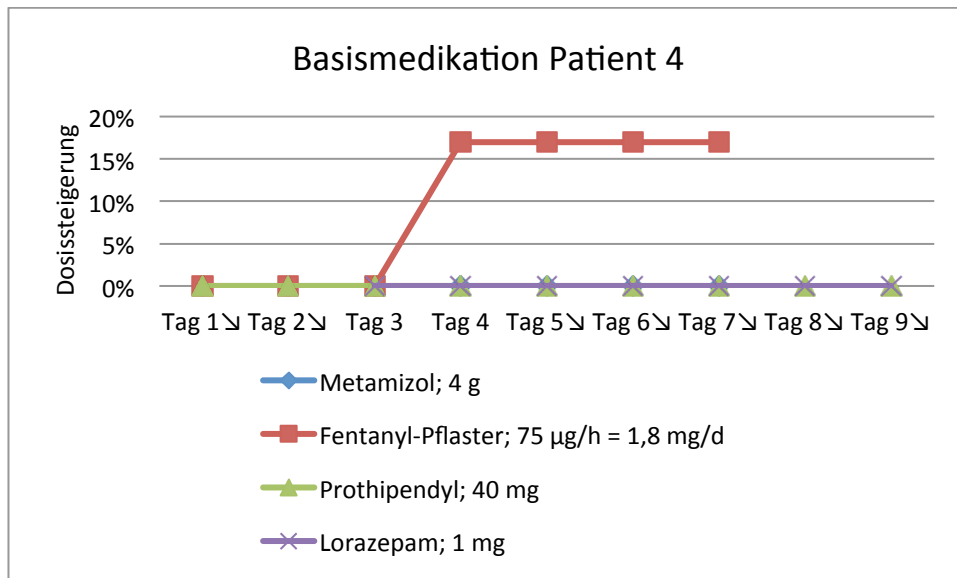
**Abbildung 9: Basismedikation Patient 2.**

Patient 2 war der Placebogruppe zugeteilt. Bei ihm blieb nur die Dosis des Nicht-opioidanalgetikums Metamizol mit 5 g unverändert. Die Koanalgetika mit 75 mg Pregabalin und 15 mg Mirtazapin wurden am Tag 3 auf die jeweils doppelte Dosis erhöht und dann ab Tag 6 nacheinander abgesetzt. 6 mg des Opioids Levomethadon wurden von Tag 1-3 über eine CADD-Pumpe verabreicht und am Tag 4 oralisiert (Tropfen). Diese Umstellung war für die Schmerzeinstellung des Patienten unzureichend. So wurde am Tag 5 wieder die intravenöse Gabe bevorzugt. Am Tag 5 erhielt er 4 mg Levomethadon in Tropfenform und zusätzliche 4,8 mg über einen Perfusor. Ab Tag 6 wurde Levomethadon nur noch über den Perfusor verabreicht und die Dosis auf 7,2 mg eingestellt. Die Dosis des Opioids wurde am Tag 8 auf 7,7 mg und erneut am Tag 10 auf 9,6 mg erhöht. Da sich der Zustand des Patienten zusehends verschlechterte, wurde ab Tag 6 über den Perfusor zusätzlich 4,8 mg Levomepromazin gegeben und dieses am Tag 8 auf die doppelte Dosis von 9,6 mg erhöht. Der Patient musste zudem ab dem Tag 8 mit 9,6 mg Midazolam sediert werden, dessen Dosis am Tag 10 auf 14,4 mg gesteigert wurde. Am Tag 7 wurde außerdem mit einer intravenösen Dexamethasontherapie mit 8 mg begonnen. Der Patient verstarb am Tag 17.



**Abbildung 10: Basismedikation Patient 3.**

Patient 3 war der Verumgruppe zugeteilt. Er benötigte bereits am Tag 2 der Stimulationsbehandlung eine stärkere Opioiddosis. Deswegen wurde das 25 µg Fentanyl-Pflaster gegen ein 37,5 µg Fentanyl-Pflaster eingetauscht. Das entspricht einer Dosiserhöhung von 50%. Er nahm zusätzlich noch 8 mg Dexamethason oral ein, welches am Tag 10 auf die Dosis von 4 mg halbiert wurde. Die Beobachtung von fünf Tagen über die Stimulation hinaus war bei diesem Patienten nicht möglich, denn er verstarb am Tag 10 nach stattgehabten sechs Verumstimulationen.



**Abbildung 11: Basismedikation Patient 4.**

Patient 4 gehörte zur Placebogruppe. Er benötigte am Tag 3 wegen unzureichend eingestellter Bauchschmerzen eine höhere Opioiddosis. Das Fentanylpflaster wurde von 75 µg auf 87 µg erhöht. Die Dosen von 1 g Metamizol und 40 mg Prothipendyl änderten sich über die Tage der Beobachtung nicht. Die Metamizolgabe wurde jedoch am Tag 6 auf eine intravenöse Gabe umgestellt. Ab Tag 3 erhielt der Patient außerdem wegen unruhigem Schlaf 1 mg Lorazepam für die Nacht. Am Tag 8 wurden die Schmerzmedikamente Fentanyl und Metamizol komplett abgesetzt. Der Patient benötigte sie, laut eigenen Angaben, nicht mehr. Der Patient wurde am Tag 9 entlassen.

### 3.3.2 Bedarfsmedikation

Aus der Beobachtung der Bedarfsmedikamente der Probanden erhofften wir uns Rückschlüsse auf die Wirkung der Stimulation zu ziehen. Denn ein Rückgang der zusätzlich zur Basismedikation angeforderten Schmerzmittel unter der Stimulation, würde einen positiven Effekt der Stimulation auf die Schmerzen bedeuten und eine erhöhte Schmerzmittelanforderung den gegenteiligen Effekt. Die Tabellen 9-12 fassen die Bedarfsmedikamente für jeden der vier Studienteilnehmer zusammen. Auch hier werden die Stimulationstage mit dem Symbol „ $\searrow$ “, der Tod des Patienten mit dem Symbol „t“ angegeben und der Medikamentenverbrauch wird, wenn möglich, fünf Tage über die Stimulation hinaus aufgelistet.

Bedarfs- medikamente	Tag 1↘	Tag 2↘	Tag 3↘	Tag 4↘	Tag 5↘	Tag 6	Tag 7	Tag 8	Tag 9↘	Tag 10↘	Tag 11↘	Tag 12	Tag 13	Tag 14	Tag 15	Tag 16
Paracetamol; 500 mg oral	1x	—	1x	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Opiumtinktur; mg oral	—	—	—	3,8	10	13,8	6,3	—	—	6,3	—	—	13,8	12,5	—	—
Tramadol; 50 mg oral	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1x	1x	1x	—	—	—

**Tabelle 9: Bedarfsmedikation Patient 1.**

Die Paracetamoltabletten benötigte Patientin 1 (Verumgruppe) explizit für ihre Kopfschmerzen. Ab Tag 2 jedoch wurde sie in ihrer Basismedikation mit 500 mg mehr Paracetamol behandelt. Daraufhin wurde von der Patientin nur noch einmal, am Tag 3, 500 mg Paracetamol zusätzlich gebraucht. Später forderte sie keinen Bedarf mehr an. Opiumtinktur benötigte die Patienten an den Tagen 4 bis 7, 10, 13 und 14 in Dosen zwischen 3,8 und maximal 13,8 mg. Von dem niederpotenten Opioid Tramadol forderte die Patientin am letzten Tag der Stimulation und an den darauffolgenden zwei Tagen jeweils einmal 50 mg an. Die Patientin hatte zusätzlich 3,75 mg Piritramid und 5 mg Oxycodon als potentielle Bedarfsmedikamente verschrieben. Diese beanspruchte sie aber nicht.

Bedarfsmedikamente	Tag 1↘	Tag 2↘	Tag 3↘	Tag 4↘	Tag 5↘	Tag 6	Tag 7	Tag 8	Tag 9	Tag 10
Levomethadon; Boli über CADD- Pumpe, mg i.v.	3	1,75	0,25	0,25	—	—	—	—	—	—
Levomethadon; 0,2 mg i.v.	—	—	—	—	—	1x	—	—	—	1x
Dexamethason; 12 mg oral	—	—	—	—	1x	—	—	—	—	—
Lorazepam; 1 mg oral	—	—	—	—	—	—	—	—	1x	—
Midazolam; 2-8 mg i.v.	—	—	—	—	—	—	5	5	8	8

**Tabelle 10: Bedarfsmedikation Patient 2.**

Bei Patient 2 (Placebogruppe) lief bis zum Tag 4 eine CADD-Pumpe mit Levomethadon. Der Patient konnte sich so, neben einer kontinuierlichen Gabe (siehe Abbildung 9), selbst Boli à 0,25 mg Levomethadon geben. Am Tag 2 wurde die CADD-Pumpe nach

vier Tagen Laufzeit um 12 Uhr mittags gewechselt und der Patient hatte in diesem Zeitraum 40 Boli angefordert und 36 bekommen. In der nächsten Periode von Tag 2 bis Tag 4 forderte er lediglich 3 Boli an. Die Angaben in der Tabelle entsprechen so den täglichen Dosen in mg. Zeitlich kann man diese Verringerung der angeforderten Boli mit der Dosiserhöhung von Mirtazapin und Pregabalin in der Basismedikation in Verbindung setzen (siehe Abbildung 9). Nach dem Absetzen der CADD-Pumpe wurde dem Patienten, jeweils am Tag 6 und am Tag 10, bei auftretenden Schmerzspitzen 0,2 mg Levomethadon gespritzt. Dazu brauchte er einmalig 12 mg Dexamethason und 1 mg Lorazepam. Ab dem Tag 7 wurde der Patient zusätzlich zur Basisgabe von Midazolam (siehe Abbildung 9) mit zusätzlichen 5-8 mg Midazolam sediert.

Bedarfsmedikamente	Tag 1 ↘	Tag 2 ↘	Tag 3 ↘	Tag 4 ↘	Tag 5 ↘	Tag 6	Tag 7	Tag 8 ↘	Tag 9	Tag 10 t
Fentanyl; 100 µg s.c.	—	1x	—	—	—	—	1x	—	—	—

**Tabelle 11: Bedarfsmedikation Patient 3.**

Patient 3 (Verumgruppe) benötigte in der Stimulationsphase lediglich zweimal 100 µg Fentanyl als Bedarf. Einmal unter der Stimulation am Tag 2 und einmal am Wochenende am Tag 7, während der Stimulationspause. Dazu hatte der Patient Lorazepam und Zopiclon als Bedarfsmedikamente verordnet, die er allerdings nie anforderte.

Bedarfsmedikamente	Tag 1↘	Tag 2↘	Tag 3	Tag 4	Tag 5↘	Tag 6↘	Tag 7↘	Tag 8↘	Tag 9↘
Fentanyl; 200 µg buccal	—	2x	5x	1x	2x	6x	1x	—	—
Metamizol; 1 g i.v.	—	—	—	2x	—	—	—	—	—
Butylscopolamin; 60 mg i.v.	—	—	1x	—	—	1x	1x	—	—
Lorazepam; 1 mg oral	—	—	3x	—	—	1x	—	—	—
Midazolam; 2,5 mg oral	—	—	—	1x	—	—	—	—	—
Prothipendyl; 40 mg oral	—	—	1x	—	—	—	—	—	—

**Tabelle 12: Bedarfsmedikation Patient 4.**

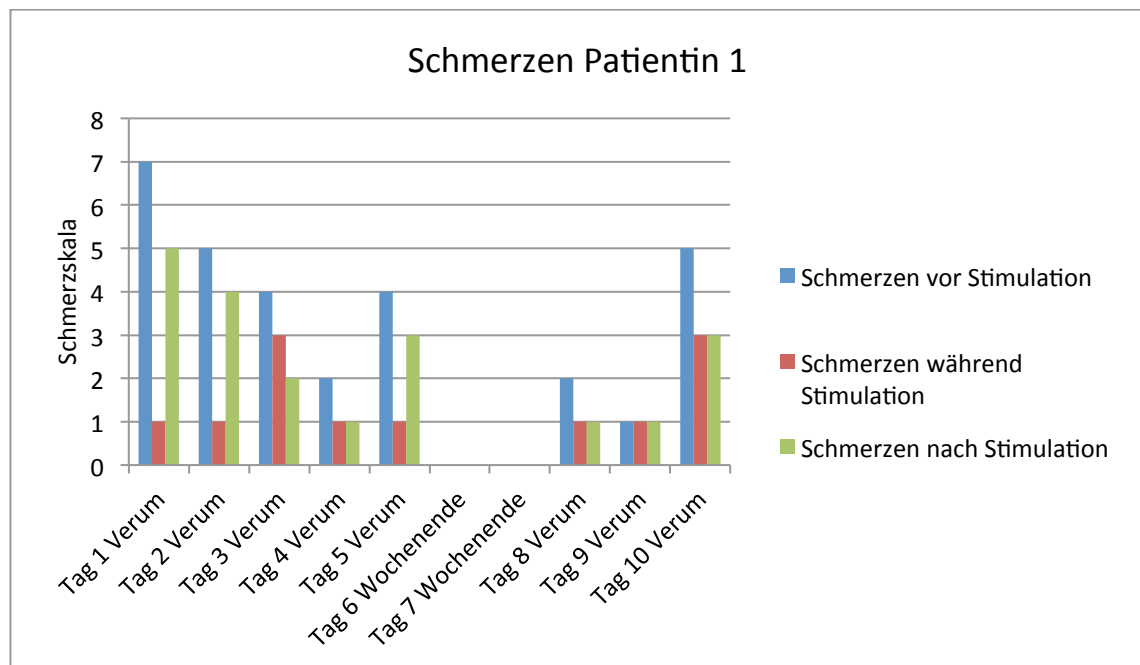
Patient 4 (Placebogruppe) forderte jeden Tag (außer am Tag 1) unter der fünftägigen Placebostimulation sowie am Wochenende zusätzlich Fentanyl als Bedarf an. Die Dosen schwankten zwischen 200 µg an den Tagen 4 und 7 und 1200 µg am Tag 6. Dazu benötigte er einmal 2 g Metamizol am Tag 4 und 60 mg Butylscopolamin dreimal an den Tagen 3, 6 und 7. Da der Patient unter starken Schlafstörungen und Ängsten litt, konnte er bei Bedarf die Mittel Lorazepam, Midazolam und Prothipendyl anfordern. Lorazepam nahm er viermal, Midazolam und Prothipendyl jeweils nur einmal. Diese drei Medikamente brauchte er, bis auf eine Ausnahme, nur an den Wochenendtagen 3 und 4.

### 3.4 Auswertung der Stimulationsfragebögen

Alle vier Versionen unseres Stimulationsfragebogens sind im Anhang 8.4.-8.7. beige-fügt. Die folgenden zwei Gliederungspunkte (3.4.1. und 3.4.2.) enthalten die Auswertung der ersten, in allen Versionen gleichen 23 Fragen zu Schmerzen des Patienten und Nebenwirkungen der tDCS-Behandlung.

### 3.4.1 Schmerzen

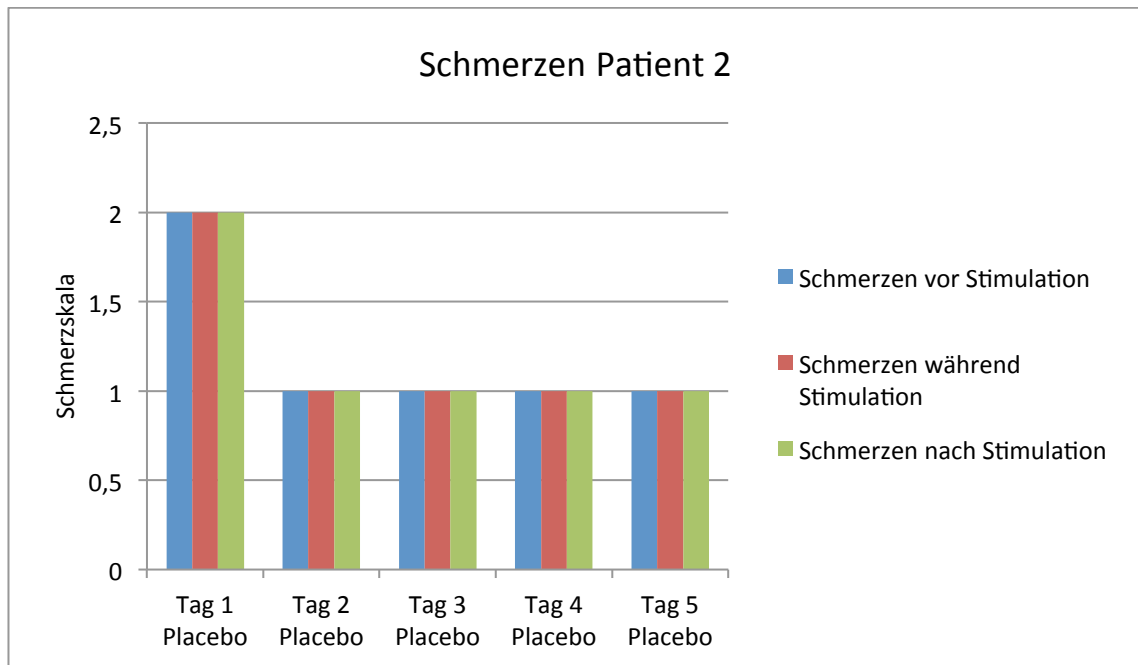
Die viszerale Schmerzen der Patienten wurden jeweils vor, während und nach der Stimulation abgefragt. Die Auswertungen dieser Schmerzangaben sind in den Abbildungen 12-15 dargestellt, auch hier gefolgt von dem jeweiligen erläuternden Textabschnitt. Die y-Achsen der Diagramme entsprechen der Schmerzangabe der Patienten auf einer visuellen Analogskala von mindestens 1 (= keine Schmerzen) bis höchstens 10 (= maximal vorstellbare Schmerzen).



**Abbildung 12: Auswertung der Schmerzen von Patient 1.**

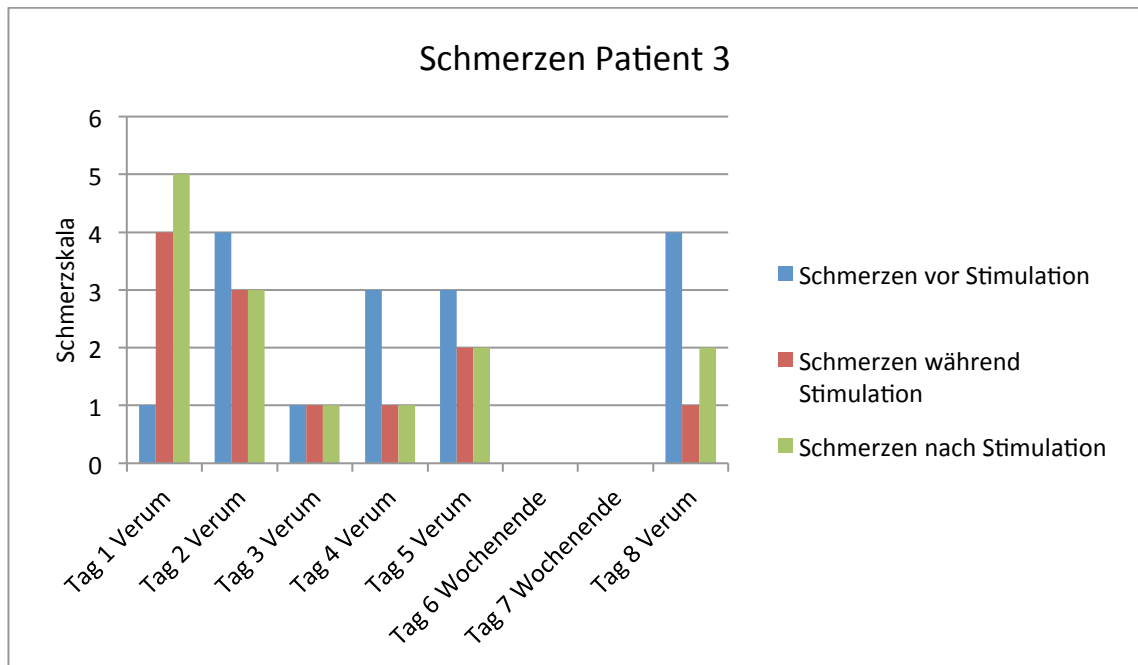
Bei Patientin 1 kann man anhand der abgefragten Schmerzen, jeweils vor der Stimulation, einen Rückgang der Schmerzen von Tag zu Tag beobachten. Die Schmerzspitze am Tag 5 stellt eine Ausnahme dar. In der Nacht vor Tag 8 war die Patientin gestürzt. Sie gab am Tag 8 wieder stärkere Schmerzen an. Während der Stimulation waren die Schmerzen, die vor der Stimulation angegeben wurden, bis auf zwei Ausnahmen (Tag 3 und Tag 8), gar nicht spürbar. Unmittelbar nach Stimulation waren sie jeweils mindestens eine Schmerzskaleneinheit schwächer, als vor der Stimulation.





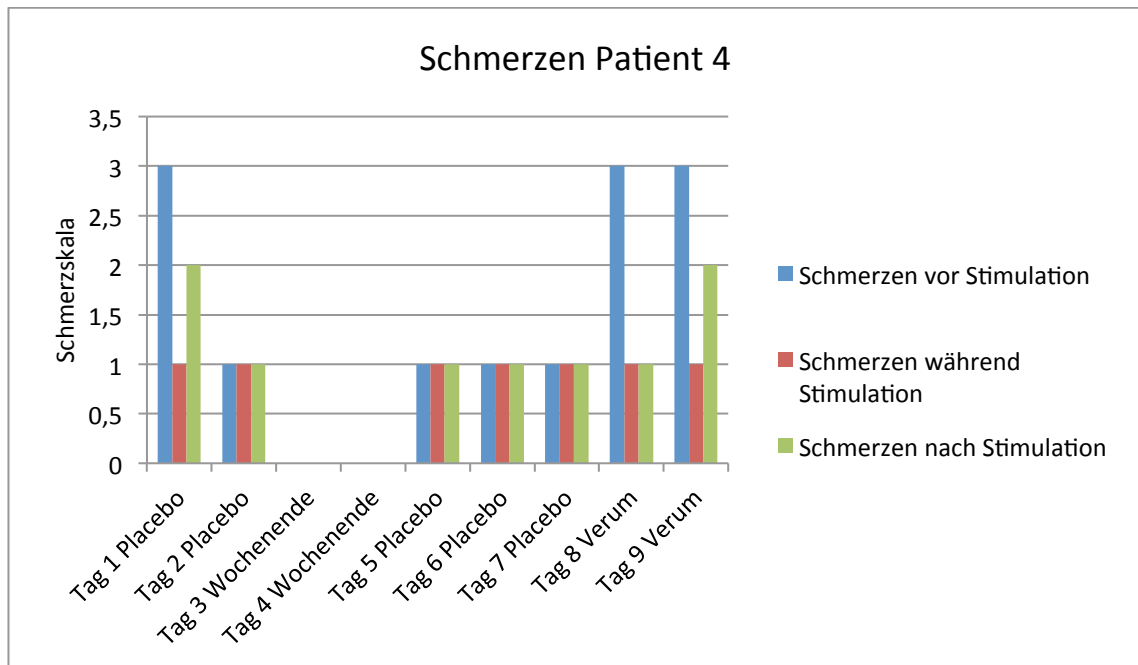
**Abbildung 13: Auswertung der Schmerzen von Patient 2.**

Patient 2 gab nur am Tag 1 der Stimulation Schmerzen mit einem VAS-Wert von 2 an. Diese Schmerzen blieben sowohl während als auch nach der Stimulation unverändert spürbar. Ab Tag 2 gab der Patient keine Schmerzen mehr an.



**Abbildung 14: Auswertung der Schmerzen von Patient 3.**

Bei Patient 3 kann man keinen langfristigen Rückgang der Schmerzen beobachten. Die Schmerzangaben variieren auf der Skala zwischen 1 und 5. Während und nach der Stimulation gab er die Schmerzen (bis auf eine Ausnahme am Tag 1) geringer, als vor der Stimulation an. Die zunehmenden Schmerzen unter der Stimulation am Tag 1 (von 1 auf 5 gestiegen) waren, nach Aussagen des Patienten, auf eine unbequeme Liegeposition während der Stimulation zurückzuführen, die er sich eigenen Angaben nach „nicht traute zu verändern“, aus Angst die Elektroden könnten verrutschen.

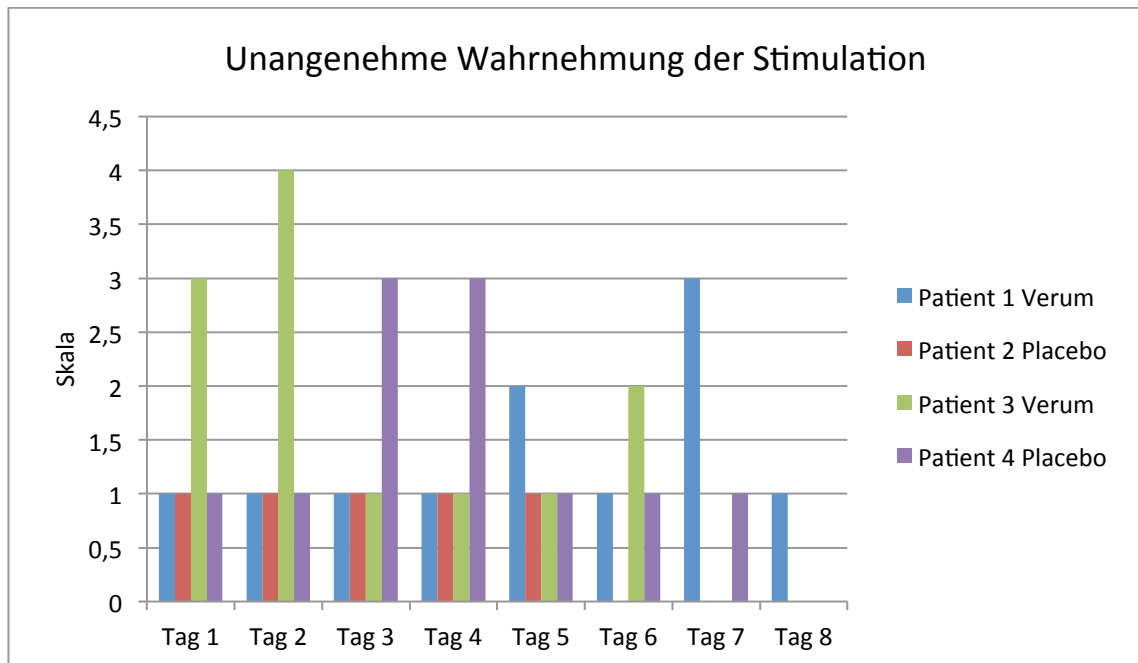


**Abbildung 15: Auswertung der Schmerzen von Patient 4.**

In der Placebowoche gab Patient 4 bis auf Tag 1 keine Schmerzen an. Die Schmerzen am Tag 1 und an den Tagen 6 und 7 waren unter der Stimulation verschwunden und unmittelbar nach der Stimulation besser (Tag 1 und 7) oder gar nicht mehr spürbar (Tag 6). Allerdings wurden die Schmerzen am Tag 6 und 7 als nicht allzu stark (VAS-Wert 3) wahrgenommen. Er benötigte an den Tagen der Verumstimulation, im Gegensatz zu unter Placebostimulation, keinen Schmerzmittelbedarf (siehe Tabelle 12).

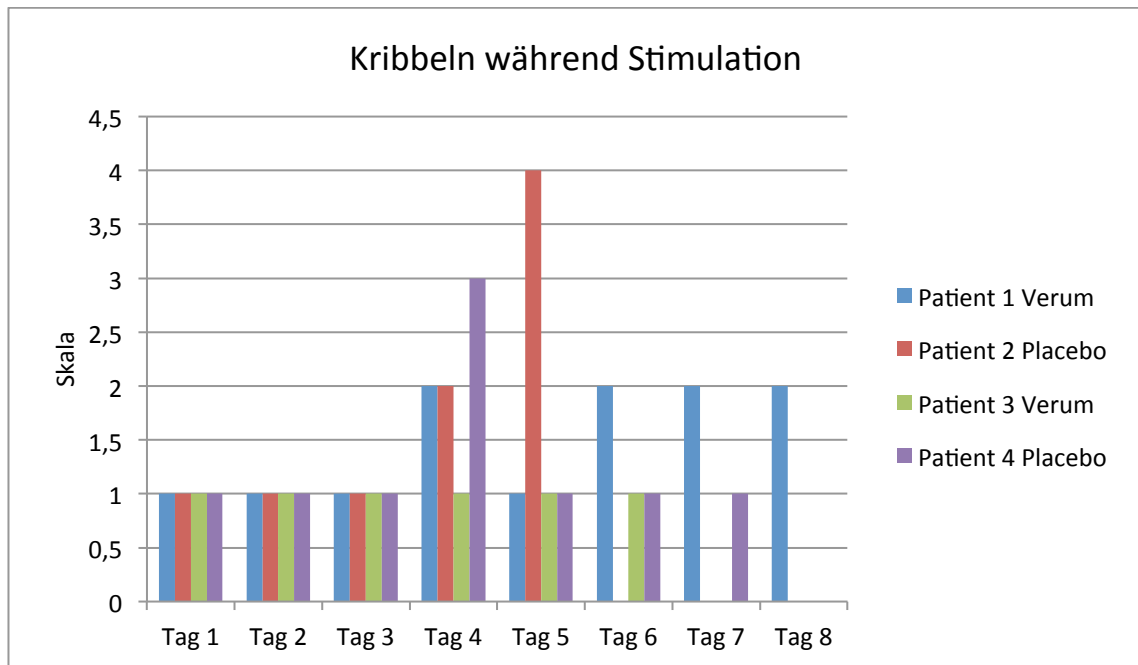
### 3.4.2 Nebenwirkungen

In unserem Fragebogen haben wir bereits in anderen Studien beschriebene und einige denkbare andere Nebenwirkungen abgefragt. Die Ergebnisse sind in den folgenden Abbildungen 16-23 dargestellt. Der Abbildung folgt jeweils der zugehörige Text. Die Patienten konnten bei der Angabe der Nebenwirkungen zwischen Werten von 1 (= gar nicht spürbar) bis 10 (= stärkst möglich spürbar) wählen. Diese Skalenwertangabe entspricht in den folgenden Diagrammen der y-Achse. Daneben gab es in den Fragebögen einfache Fragen, die mit ja oder nein zu beantworten waren.



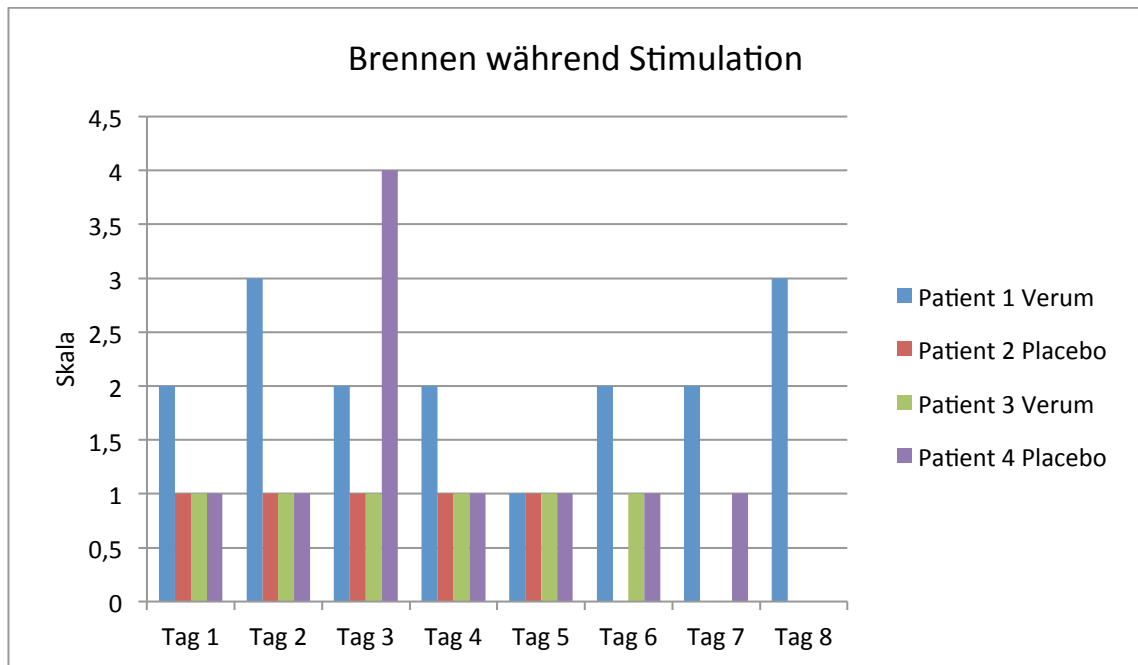
**Abbildung 16: Unangenehme Wahrnehmung der Stimulation.**

Alle Patienten, bis auf Patient 2, empfanden die Stimulation an mindestens zwei Tagen als unangenehm. Die maximale Stärke von 4 gab Patient 3 am zweiten Tag der Stimulation an. Die Frage, ob der Patient die Stimulation als unangenehm empfand bedingte unserer Meinung nach einer genaueren Abklärung, was genau der Patient als unangenehm empfand. Wir griffen das in der Frage, ob der Patient während der Stimulation etwas Ungewöhnliches gefühlt hatte auf. Patientin 1 konnte an den Tagen 5 und 7 die unangenehme Empfindung nicht näher erläutern, denn sie gab bei der Frage danach, etwas Ungewöhnliches gefühlt zu haben, jeweils Nein an. Patient 3 gab am ersten Tag an, eine Unruhe gehabt zu haben, weil er sich wegen zunehmender Bauchschmerzen in unbequemer Rückenlage auf die Seite drehen wollte, aber aus Angst die Elektroden könnten verrutschen, sich nicht getraut hat. Am Tag 2 gab er wieder lagerungsbedingte Schmerzen, diesmal der linken Schulter an. Am Tag 6 verneinte er die Frage danach etwas Ungewöhnliches gefühlt zu haben. Auch Patient 4 konnte das unangenehme Gefühl der Stärke 3 an den Tagen 3 und 4 nicht näher erläutern und gab bei der Frage ein Nein an.



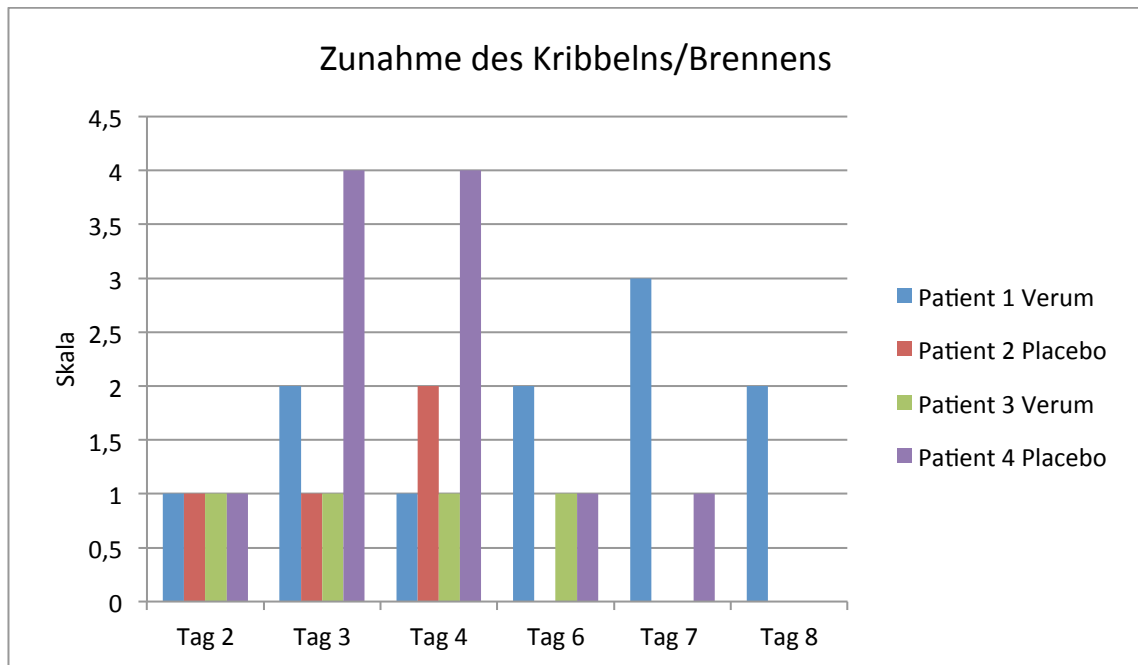
**Abbildung 17: Kribbeln unter Elektroden während der Stimulation.**

Das Kribbeln unter den Elektroden wurde in einer Bandbreite der Stärke von 2-4 angegeben und wurde immer unter der Anode, an der Stelle über der Augenbraue, wahrgenommen. Nur Patient 3 (Verumgruppe) gab nie ein Kribbeln an. Man kann eine steigende Tendenz des Kribbelns unter der Anode von Tag zu Tag beobachten. Ob eine Placebo- oder Verumstimulation durchgeführt wurde, scheint dabei aber keine Rolle zu spielen, denn sowohl Patientin 1 (Verumgruppe) am Tag 4, als auch Patient 2 (Placebogruppe) an den Tagen 2 und 4 beschrieben die Sensation eines Kribbelns. Diese Angaben decken sich mit der Studienmoduseinstellung des Gerätes, welches auch bei Placebostimulation, ungefähr die ersten 30 Sekunden der Stimulation Strom fließen lässt, der sich danach abschaltet. Darüber hinaus fragten wir nach einem Anhalten des Kribbelns über die Stimulationsdauer hinaus. Bei allen vier Patienten war dies nie der Fall.



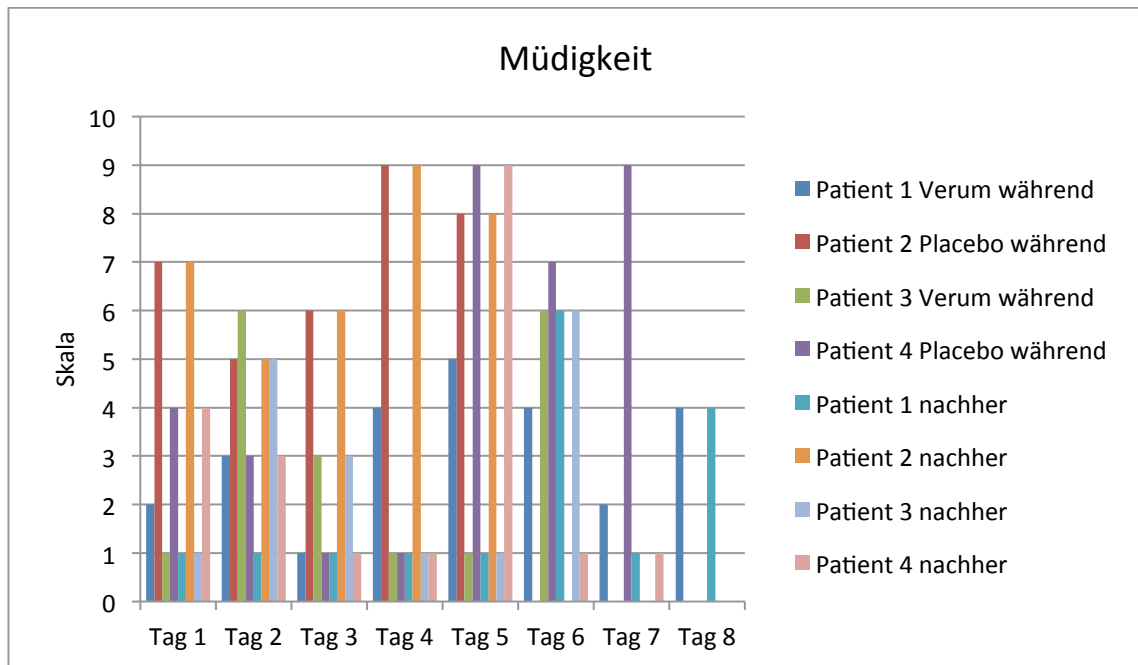
**Abbildung 18: Brennen unter Elektroden während der Stimulation.**

Der Stromfluss wurde, bis auf eine Ausnahme am Tag 3 durch Patient 4, nur von Patientin 1 als Brennen unter den Elektroden, auch hier speziell nur unter der Anode über der Augenbraue wahrgenommen. Erneut, wie schon beim Kribbeln (siehe Abbildung 17), ist die maximal angegebene Stärke 4. Auch das Brennen hielt nie über die Stimulation hinaus an.



**Abbildung 19: Zunahme des Kribbelns/Brennens von Tag zu Tag.**

Darüber hinaus fragten wir in dem Fragebogen, der für alle Tage die zwischen den Spezialfragebögen am Tag 1, 5 und 10 verwendet wurde, ob das Kribbeln und Brennen an diesem Tag stärker ausgeprägt, als am Vortag war (siehe Anhang 8.4. Fragebogen „Soforteffekte“). In Abbildung 19 ist zu sehen, dass sowohl Patienten der Placebo- als auch Patienten der Verumgruppe angaben, dass das Kribbeln bzw. Brennen zunahm. Die Angaben über die Zunahme des Kribbelns/Brennens variieren zwischen den Werten 2 bis 4. Patientin 1 bewertete an den Tagen 3 und 6-8 die zunehmende Stärke mit Werten zwischen 2 und 3. Patient 2 gab nur am Tag 4 eine Stärke von 2 an. Patient 4 gab an den Placebostimulationstagen 3 und 4 eine zunehmende Stärke von 4 an. An den Verumstimulationstagen 7 und 8 hingegen, fühlte er keine Zunahme des Kribbelns/Brennens. Die Angaben dieser Frage decken sich mit den Angaben des Kribbeln und Brennens unter der Stimulation (siehe Abbildung 17 und 18).



**Abbildung 20: Müdigkeit während und nach der Stimulation.**

Eine weitere Nebenwirkung der Stimulation, die wir untersuchten, war Müdigkeit einmal während und einmal nach der Stimulation. Müdigkeit wurde, während der Stimulation, sechsmal von insgesamt 26 Sitzungen durch alle vier Patienten verneint, ansonsten mit den Stärken von 2 (zum Beispiel Patientin 1 am Tag 2) bis 9 (zum Beispiel Patient 2 am Tag 4) angegeben. Die Müdigkeit nach der Stimulation variierte mit Stärkenangaben zwischen 3 (zum Beispiel Patient 4 am Tag 2) und 9 (zum Beispiel Patient 4 am Tag 5). 13 mal von möglichen 26 mal, also mehr als doppelt so häufig wie Müdigkeit während der Stimulation, wurde Müdigkeit nach der Stimulation verneint.

Patientin 1 gab an allen Tagen, mit Ausnahme von Tag 3, während der Stimulation eine Müdigkeit mit Werten zwischen 2 und 5 an. In den ersten fünf Tagen der Stimulation kann man bei diesen Angaben einen zunehmenden Trend beobachten. Nach der Stimulation verneinte Patientin 1 die Müdigkeit, bis auf zwei Ausnahmen. Am Tag 6 bewertete sie die Müdigkeit mit der Stärke von 6, am Tag 8 mit der Stärke von 4.

Patient 2 bewertete seine Müdigkeit während der Stimulation mit Stärken zwischen 5 und 9. Auch bei ihm zeichnete sich in den fünf Stimulationstagen eine Zunahme der Müdigkeit ab. Seine Müdigkeit gab er nach der Stimulation stets als unverändert an.

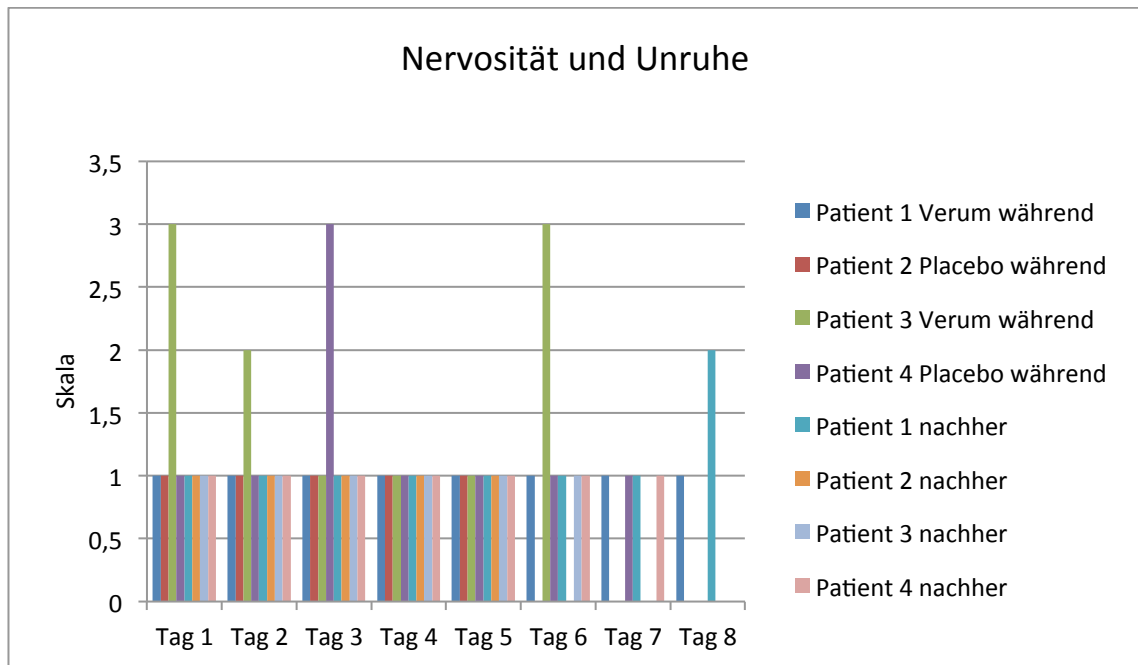
Patient 3 gab dreimal während der Stimulation keine Müdigkeit an. Am Tag 2 verspürte er während der Stimulation eine Müdigkeit mit der Stärke 6, am Tag 3 mit der Stärke



3 und am Tag 6 ebenfalls mit der Stärke von 6. An den Tagen 1, 4 und 5, an denen Patient 3 während der Stimulation keine Müdigkeit angab, gab er auch nach der Stimulation keine Müdigkeit an. Am Tag 2 war seine Müdigkeit um einen Skalenwert von 6 auf 5 gesunken an den Tagen 3 und 6 blieb sie nach der Stimulation unverändert bei den Werten 3 am Tag 3 und 6 am Tag 6.

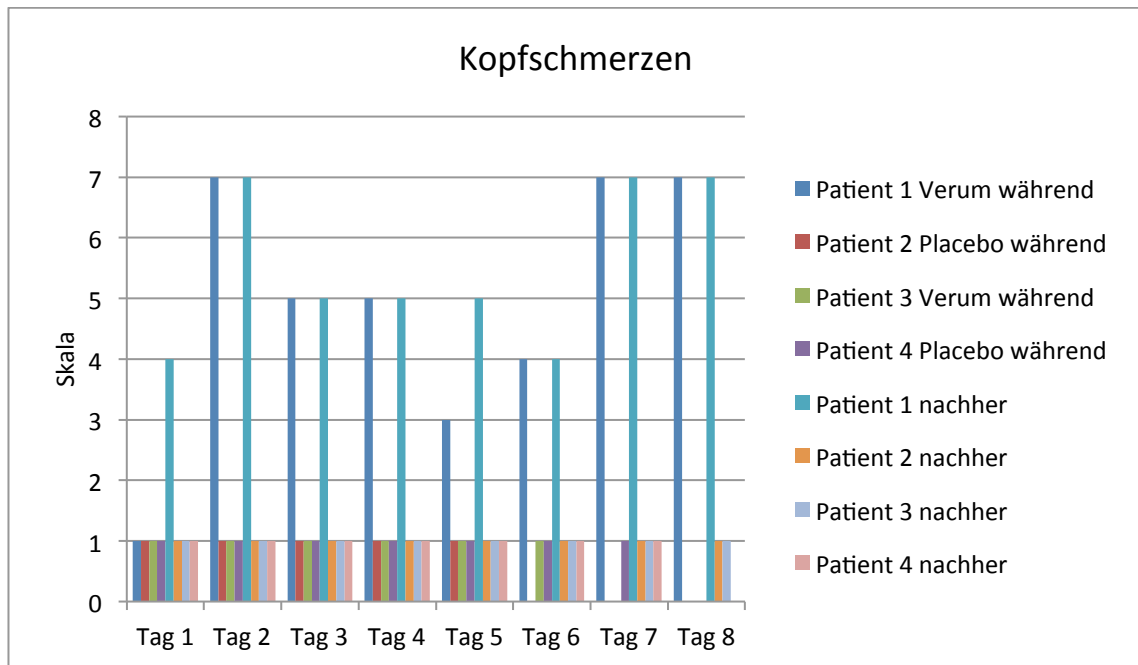
Patient 4 bewertete seine Müdigkeit während der Stimulation mit der Stärke von 4 am Tag 1, mit 3 am Tag 2, mit 9 am Tag 5, mit 7 am Tag 6 und mit 9 am letzten Tag seiner Stimulationsbehandlung. Auch bei ihm hatte die Müdigkeit während der Stimulation im Laufe der Stimulationstage einen zunehmenden Charakter. Die Müdigkeit nach der Stimulation änderte sich an den Tagen 1-5 nicht, im Vergleich zu den Angaben während der Stimulation. An den Tag 6 und 7 gab er nach der Stimulation jeweils keine Müdigkeit mehr an, im Gegensatz zu den Werten 7 und 9 während der Stimulation.

Zusammenfassend blieb die Müdigkeit während und nach der Stimulation meist auf einem gleichen Level (17 mal von 26 Stimulationssitzungen). Nur einmal gab Patientin 1 am Tag 6 an, dass die Müdigkeit nach der Stimulation um zwei Skaleneinheiten angestiegen war. In den anderen acht Fällen wurde die Müdigkeit während der Stimulation immer höher angegeben als danach.



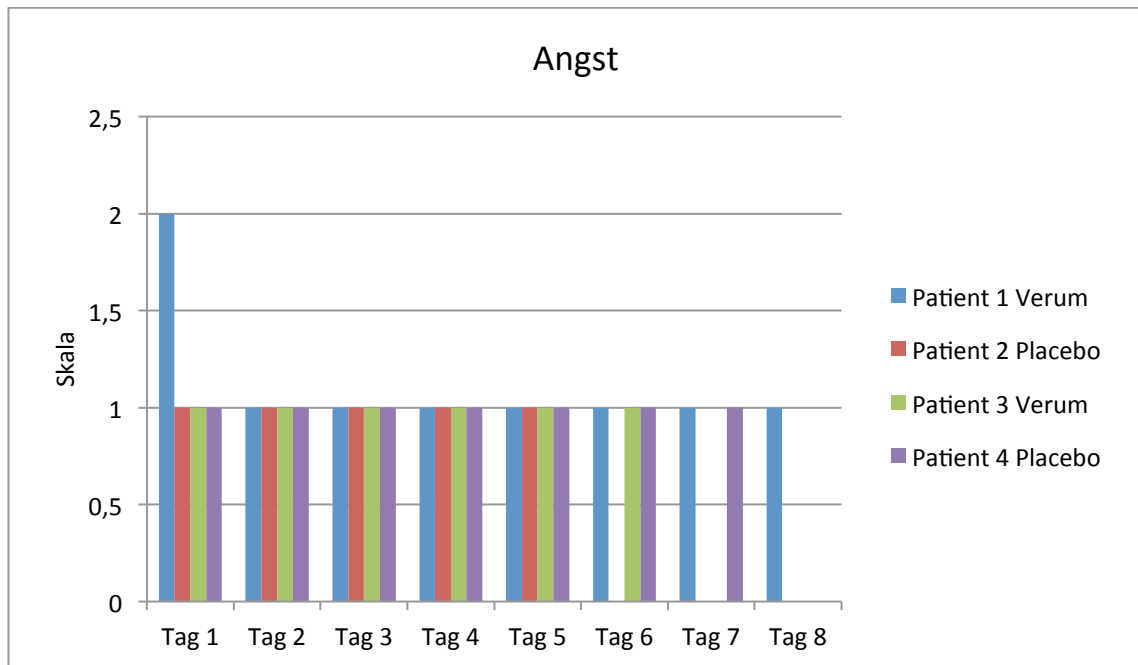
**Abbildung 21: Nervosität und Unruhe während und nach der Stimulation.**

Nervosität und Unruhe während und nach der Stimulation wurde bis auf viermal während und einmal nach der Stimulation nicht angegeben (entsprechend dem Wert 1). Die angegebenen Werte liegen zwischen 2 und 3. Patientin 1 gab am Tag 8 eine Nervosität und Unruhe mit der Stärke 2 an. Patient 2 verspürte während seiner Stimulationsbehandlung nie Nervosität und Unruhe. Patient 3 gab an den Tagen 1 und 6 eine Nervosität und Unruhe mit einem Wert von 3 und am Tag 2 mit einem Wert von 2 an. Patient 4 beschrieb am Tag 3 eine Nervosität und Unruhe während der Stimulation mit der Stärke 3.



**Abbildung 22: Kopfschmerzen während und nach der Stimulation.**

Nur Patientin 1 gab sowohl während als auch nach der Stimulation Kopfschmerzen an. Diese waren nach der Stimulation, bis auf zwei Ausnahmen, unverändert stark, wie während der Stimulation. Zweimal an den Tagen 1 und 5 waren die Kopfschmerzen unter der Stimulation weniger stark spürbar als danach. Am Tag 1 stiegen die Schmerzen auf der VAS von 1 auf 4 und am Tag 5 von 3 auf 5 an. Die sonstigen Angaben variierten zwischen mindestens 4 (am Tag 6) und maximal 7 (an den Tagen 2, 7 und 8). Patientin 1 klagte jeden Tag über kontinuierliche Kopfschmerzen. Die Kopfschmerzen gehörten bei dieser Patientin auch mit zu den Aufnahmegründen in die Klinik.



**Abbildung 23: Angst vor der Stimulation.**

Angst wurde lediglich einmal von Patientin 1 am Tag 1 der Stimulation geäußert. Ansonsten wurde keine Angst vor der Stimulation angegeben.

Außer den bereits aufgeführten Nebenwirkungen, fragten wir noch nach Konzentrationsstörungen sowie Sehstörungen während und unmittelbar nach der Stimulation. Diese Nebenwirkungen traten bei allen vier Studienteilnehmern nie auf und wurden stets mit 1 bewertet. Darüber hinaus fragten wir die Patienten während und nach der Stimulation, ob sie etwas Ungewöhnliches gefühlt hatten. Während der Stimulation beschrieb Patientin 1, am Tag 1, verminderte Kopfschmerzen. Sonst verneinte sie die Frage stets. Patient 3 gab an den ersten beiden Tagen, wie schon erwähnt, einmal eine rückenlagebedingte Zunahme der Bauchschmerzen und das andere Mal lagerungsbedingte Schulterschmerzen während der Stimulation an. An den Tagen 4 und 5 bemerkte er unter der Anode ein leichtes Stechen, laut seiner Angaben, wie „Nadelstiche“. Die Patienten 2 und 4 gaben an, während der Stimulation nie etwas Ungewöhnliches gefühlt zu haben.

Nach der Stimulation wurde die Frage etwas Ungewöhnliches zu fühlen, bis auf eine Ausnahme, stets verneint. Patientin 1 gab am Tag 1 nach der Stimulation ein leichtes Brennen der Augen an.

Zuletzt fragten wir, ob die Patienten am Anfang oder am Ende der Stimulation einen Lichtblitz wahrgenommen hatten. Nur Patientin 1 nahm dreimal an den Tagen 4, 5 und 7, jeweils beim Anlegen der Elektroden, einen Lichtblitz wahr.

### **3.4.3 Spezialfragebögen**

#### **3.4.3.1 Fragebogen nach erster Stimulation**

Am Tag 1 fragten wir, ob der Patient an Schlafstörungen litt. Die Patienten 1, 2 und 4 beantworteten die Frage mit einem Ja. Patient 2 gab allerdings an, seine Schlafstörungen seien im Moment durch die neue Medikation besser geworden. Patient 3 litt nicht unter Schlafstörungen. Zudem baten wir die Patienten ihr Vertrauen in die Stimulation zu bewerten, dass diese ihre Schmerzen bessern könnte. Alle vier Patienten bejahten diese Frage. Der Fragebogen ist in Anhang 8.5. beigelegt.

#### **3.4.3.2 Fragebogen nach den ersten fünf Tagen**

Am Tag 5, nach abgeschlossener erster Studienphase, fragten wir, ob sich die Schlafstörungen in den vergangenen fünf Tagen verbessert hatten. Die Patienten 1 und 4 verneinten, die Patienten 2 und 3 bejahten die Frage. Das entspricht jeweils einem Patient der Placebo- und einem der Verumgruppe. Des Weiteren wollten wir wissen, ob der Patient denke, in der vergangenen Woche eine Verumstimulation erhalten zu haben. Alle vier Probanden bejahten diese Frage. Der Fragebogen ist in Anhang 8.6. beigelegt.

#### **3.4.3.3 Fragebogen nach letzter Stimulation**

Die Fragen des Stimulationsbogens für die letzte Stimulation (siehe Anhang 8.7.) konnten nur von Patientin 1 beantwortet werden. Die Patienten 2 und 3 waren nicht mehr kontaktfähig und weder geeignet, die Studie zu beenden noch dafür, die abschließenden Fragen, trotz nicht abgeschlossener Studie, zu beantworten. Patient 4 wurde, für uns überraschend, am Wochenende nach nur sieben Stimulationstagen entlassen, um seinen Flug nach Portugal anzutreten.

Patientin 1 gab auch nach der zweiten Woche keine Verbesserung ihrer Schlafstörungen an. Davon überzeugt, in den ersten fünf Stimulationstagen der Verumgruppe zugeteilt gewesen zu sein, war sie auch nach Abschluss der drei Stimulationstage

der zweiten Studienphase. Sie hatte zwischen den zwei Phasen keinen Unterschied bei der Stimulation feststellen können. Sie bewertete die Stimulation auch positiv im Bezug auf ihre Schmerzen und gab an, jederzeit erneut an einer Schmerzbehandlung mit der tDCS teilzunehmen.

### **3.5 Statische Auswertung**

Aufgrund der geringen Gruppengröße ist eine statische Auswertung nicht möglich gewesen. Daher wurden die Daten rein deskriptiv beschrieben.

## **4 Diskussion**

Ziel dieser Doktorarbeit war es, die tDCS als neue zusätzliche Methode für die Behandlung von viszerale Schmerzen bei palliativen Patienten zu prüfen. Dafür wurden an einem Tumor erkrankte stationäre Patienten der Palliativstation im Klinikum Großhadern in München oder Patienten, die durch den palliativmedizinischen Dienst im Haus betreut wurden und unter viszerale Schmerzen litten, mit dieser Art von Hirnstimulation behandelt. Die Studie wurde placebokontrolliert durchgeführt. Dabei wurden die Patienten in den ersten fünf Tagen der Stimulationsbehandlung entweder einer Placebo- oder einer Verumgruppe zugeteilt. Danach wurden in der zweiten fünftägigen Phase der Studie alle Patienten mit einer Verumstimulation behandelt. Leider konnten in dem Beobachtungszeitraum von sechs Monaten lediglich vier Patienten eingeschlossen werden. Daher konnten die Daten nicht statistisch ausgewertet werden. Es sind nur deskriptive Aussagen möglich.

### **4.1 Diskussion der Methoden**

#### **4.1.1 Viszerale Schmerzen bei Tumorpatienten**

Viszerale Schmerzen sind bei Tumorpatienten in weit fortgeschrittenen Stadien ihrer Krebserkrankung häufig<sup>1</sup>. Heidemann schätzte mit ihrer Arbeitsgruppe im Jahr 1999 die Zahl der Krebspatienten, die in Deutschland täglich einer Schmerztherapie bedürfen auf 220.000<sup>26</sup>. Eine immense Anzahl von Patienten, die es zu versorgen gilt. Die Therapie erfolgt primär medikamentös. Die verwendeten Schmerzmedikamente, insbesondere Opioide sind mit steigender Dosis jedoch mit schweren, oft nicht tolerierbaren Nebenwirkungen verbunden. Daher erwecken andere nichtmedikamentöse Behandlungsformen die Aufmerksamkeit, insbesondere der Palliativmediziner, die in einem hohen Maße mit mannigfaltigen Schmerzsyndromen bei Tumorpatienten konfrontiert sind.

Laut einer Kerndokumentation im Jahre 2001 litten rund 95 % der insgesamt 1304 Patienten, die auf die Palliativstation aufgenommen wurden an einer Tumorerkrankung und nur 5 % an anderen unheilbaren internistischen oder neurologischen Erkrankungen<sup>27</sup>. Von diesen Tumorpatienten leiden etwa 70-100 % im fortgeschrittenen Stadium

ihrer Erkrankung unter Schmerzen, die einer Behandlung bedürfen<sup>28</sup>. Die Prävalenz viszeraler Schmerzen unter diesen Schmerzen kann man als hoch einschätzen, denn laut der Kerndokumentation litten 28,6 % der 1304 Patienten an einer Tumorerkrankung im Gastrointestinaltrakt, 16,7 % an einem Tumor im Respirationstrakt, 6,9 % im weiblichen Genitaltrakt, 5 % im männlichen Genitaltrakt und 6,5 % im Urogenitaltrakt<sup>27</sup>. Damit sind zwar die meisten Tumorerkrankungen, die viszerale Schmerzen im Bauchraum verursachen, genannt jedoch längst nicht alle, denkt man an die Metastasierungswege von Tumoren anderer Körperregionen in Bauchorgane.

In unserer Studie litten sechs der ursprünglich 20 geeigneten Patienten an einem Tumor des Gastrointestinaltraktes, was einer Häufigkeit von 30 % entspricht. Davon waren zwei Tumore Pankreaskarzinome, zwei weitere Rektumkarzinome, ein Kolonkarzinom und ein Cholangiozelluläres Karzinom (siehe Tabelle 6). Einen hohen prozentualen Anteil von ebenfalls 30 % machten in unserer Studie Tumore der Lunge aus. Bei sechs Patienten lautete die Diagnose Lungenkrebs. Weitere drei der 20 Patienten hatten ein Ovarialkarzinom, was in unserer Studie den Tumoren des weiblichen Genitaltraktes einen prozentualen Anteil von 15 % zuspricht. Dagegen waren zwei Patienten mit Prostatakarzinom vertreten. Das ergibt 10 % für Tumore des männlichen Genitaltraktes. Lediglich ein Patient in unserem Beobachtungszeitraum litt unter einem Nierenzellkarzinom, wodurch den Tumoren im Urogenitaltrakt in unserer Studie nur 5 % zufallen. Daneben gab es zwei Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie, die viszerale Schmerzen verursachte, das entspricht einem prozentualen Anteil von 10 %. Unsere Ergebnisse gleichen also denen der Kerndokumentation<sup>27</sup>.

#### **4.1.2 tDCS als Stimulationstechnik**

Wir entschieden uns in der Studie für die tDCS-Methode. Ein erster Grund dafür ist die Placebostudieneignung der tDCS. Bereits in anderen Studien, die sich mit der Behandlung von verschiedenen Arten von Schmerzen befassten, hatte sich die tDCS durch ihre Applikationsform, als geeignet für eine Placebokontrollstudie erwiesen<sup>z.B.29-31</sup>. Denn die Gleichstromapplikation liegt mit seiner Stromdichte gerade soweit unter der Grenze, ab der eine Wahrnehmung der Stimulation in Form eines Prickelns zu spüren wäre<sup>7</sup>. Mit zunehmender Stromdichte würde der Patient nicht nur ein Prickeln, sondern sogar einen Schmerz wahrnehmen. Durch die gewählte Stromstärke von 2 mA und die pas-



sende Elektrodengröße ergibt sich bei der tDCS eine Stromdichte, die der Patient lediglich in den ersten 20-30 Sekunden als ein leichtes Prickeln oder Brennen der Kopfhaut unter den Elektroden wahrnimmt<sup>7</sup>. Das ist ein großer Vorteil der tDCS gegenüber der rTMS-Methode. Zwar gibt es bisher mehr Studien zur Schmerzbehandlung durch rTMS<sup>z.B.32-37</sup>, doch diese Methode eignet sich weniger gut um Placebokontrollstudien durchzuführen. Das hat folgende Gründe:

Unter der rTMS-Stimulation können beim Patienten unangenehme Missempfindungen hervorgerufen werden. Der Patient ist dadurch im Stande eine Verum- von einer Placebostimulation zu unterscheiden<sup>7</sup>. Bei der tDCS-Methode hingegen, ist der Patient dazu nicht in der Lage, denn genau wie bei der Verumstimulation wird unter Placebostimulation die Stromstärke in den ersten Sekunden auf die Zielstärke erhöht, dann aber abgestellt. Dem Patienten sollte es also nicht möglich sein die Placebo- und die Verumstimulation zu unterscheiden, da er die Stromstärke in beiden Fällen nur in den ersten Sekunden der Stimulationsbehandlung spürt.

Diese These bestätigt auch unsere Studie. In unserem Stimulationsfragebogen fragten wir die Patienten nach diesem Prickeln in Form von Kribbeln und/oder Brennen unter den Elektroden. Wir erhielten das Ergebnis, dass ein Kribbeln von allen Patienten, also sowohl von den Patienten der Verum- (z.B. Patientin 1 am Tag 4) als auch von denen der Placebogruppe (zum Beispiel Patient 2 an den Tagen 4 und 5) wahrgenommen wurde (siehe Abbildung 17). Auch das Brennen wurde von Patienten der Verum- und der Placebogruppe wahrgenommen (siehe Abbildung 18). Beide Sensationen traten in unserer Studie nur an der Stelle über der Augenbraue, also unter der anodalen Elektrode auf. Unter der Kathode, die über dem somatosensorischen Kortex angebracht war, wurde von keinem der Patienten ein Kribbeln oder ein Brennen wahrgenommen. Das Kribbeln oder Brennen unter der Anode scheint jedoch nicht allzu stark spürbar zu sein, denn es wurden beide Nebenwirkungen mit einer maximalen Stärke von 4/10 angegeben. Außerdem wurden sowohl das Kribbeln als auch das Brennen durch mindestens einen Studienpatienten gar nicht als Nebenwirkung angegeben, wie zum Beispiel Patient 3 aus der Verumgruppe.

Ein weiterer Hinweis darauf, dass die Patienten die Placebostimulation, unter den von uns gewählten Bedingungen, als wirksam erachteten ist, dass alle vier Studienpatienten nach Abschluss der ersten fünf Tage glaubten, mit einer Verumstimulation behan-

delt worden zu sein. Leider konnten wir nach der zweiten fünftägigen Phase, in der auch die Patienten der Placebogruppe eine Verumstimulation hätten erhalten sollen, keinen Vergleich ziehen. Die Placebopatienten hätten so nach der zweiten fünftägigen Studienphase die zwei Phasen direkt miteinander vergleichen können und wir hätten ein aussagekräftigeres Ergebnis erhalten. Jedoch konnten beide Placebopatienten die Studie nicht beenden. Patient 2 war nicht mehr kontaktfähig und Patient 4 beendete die Studie vorzeitig, wegen der Ausreise nach Portugal. Jedoch gab er an den zwei Tagen unter Verumstimulation weder ein Kribbeln noch ein Brennen und auch keine Zunahme der beiden Sensationen an (siehe Abbildung 17-19).

Ein weiterer Vorteil der tDCS ist die einfache Handhabung dieser Methode. Es handelt sich um ein kleines tragbares Gerät und die Befestigung der Elektrodenpatches am Kopf stellte sich als unkompliziert heraus. Wir wollten auch aus diesem Grund die tDCS-Methode erproben, denn so wie es sich in unserer Studie bestätigt hat, kann man das tDCS-Gerät problemlos in das Krankenzimmer direkt zum Patienten mitnehmen, was einen geringen Aufwand bereitet. Daher wäre es denkbar, dass sich die Methode für eine tägliche unkomplizierte Behandlung eignen würde, die auch am Wochenende vom Pflegepersonal durchgeführt werden könnte und möglicherweise sogar für eine selbstständige Bedienung durch die Patienten im häuslichen Umfeld.

Zuletzt sei noch der geringe finanzielle Aufwand der tDCS gegenüber der rTMS genannt<sup>38</sup>. Die tDCS stellt eine günstige extrakranielle Stimulationsmethode dar und hat sich in unserer Studie als optimale schmerztherapeutische Behandlungsform bei palliativen Patienten herausgestellt.

#### **4.1.3 Studiendesign**

Wir entwarfen unsere klinische Studie als doppelblinde und randomisierte Crossoverstudie. Dabei erhielten die Patienten in den ersten fünf Tagen der Studie entweder eine Placebo- oder eine Verumstimulation und in den zweiten fünf Tagen eine Verumstimulation. Für die Gruppenzuteilung der Patienten für die ersten fünf Tage erstellte Prof. Dr. Stefan Lorenzl eine Randomisierungsliste mit Stimulationscodes. Mir als Doktorandin, wurde für den jeweiligen Patienten nur der passende Code mitgeteilt, so dass weder der Patient noch ich wussten, wer welcher Gruppe zugeordnet war. In den zweiten fünf Tagen wurden dagegen alle Studienpatienten mit dem gleichen Verum-

code stimuliert. Wir erhofften uns durch dieses randomisierte Crossoverdesign einerseits in den ersten fünf Tagen die Ergebnisse der Placebo- und der Verumgruppe miteinander vergleichen zu können. Andererseits die Schmerzwahrnehmung der Patienten der Placebogruppe sowohl unter Placebo- als auch unter Verumstimulation zu beobachten. Daraus hätte ein aussagekräftiges Ergebnis erhalten werden können, ob sich die Schmerzintensität unter Verumstimulation im Gegensatz zur Placebostimulation veränderte. Ein Vorteil der Doppelverblindung bei klinischen Studien ist es, sowohl die bewussten als auch die unbewussten Einflüsse beim Patienten und beim behandelnden Arzt zu vermeiden und dadurch die Aussagekraft der Studie zu erhöhen. Beispielsweise kann man dadurch auf behandelnder Seite ein Mitleidsgefühl gegenüber den Patienten der Placebogruppe und eine dadurch entstehende Veränderung des Umgangs mit dem Patienten vermeiden. Der Patient hat durch seine eigene Verblindung die Möglichkeit die Behandlung und die Wirksamkeit auf sein Schmerzerleben unvoreingenommen zu bewerten.

Wie schon erwähnt hat sich die tDCS als geeignet erwiesen für eine Placebokontrollstudie. Jedoch muss man diskutieren, ob wir die Studienphasen mit jeweils fünf Tagen als zu lang angelegt hatten, denn keiner unserer Patienten konnte die Stimulation nach zehn Tagen abschließen. Bei den ausgewählten Patienten war in den meisten Fällen der Krankheitszustand schon zu weit fortgeschritten. Jedoch gilt die Anzahl von fünf Tagen als diejenige, die in bisherigen Studien den größten Erfolg verspricht<sup>38</sup>. Eine geringere Anzahl von Tagen wäre also nicht sinnvoll gewesen.

#### **4.1.4 Patientenrekrutierung**

Den Studienzeitraum legten wir auf sechs Monate fest. In dieser Zeit, dachten wir, aufgrund der langjährigen Erfahrung von Prof. Dr. Stefan Lorenzl als Oberarzt der Palliativstation in Großhadern, eine ausreichende Anzahl an Patienten für eine aussagekräftige Studie gewinnen zu können. Leider stellte es sich als sehr schwierig heraus, Patienten für die Teilnahme an unserer Studie zu rekrutieren. Es eigneten sich in dem Zeitraum nur 20 Patienten für die Studienteilnahme.

Ein erster Grund dafür ist sicherlich, dass die Patienten alle in einem palliativen Stadium ihrer Tumorerkrankung waren und sich somit in ihren letzten Lebenswochen bzw. -tagen befanden. Viszerale Schmerzen treten, laut Prof. Dr. Stefan Lorenzl, bei Tumorerkrankungen auch oft erst in sehr weit fortgeschrittenen Krankheitsstadien auf und sind dann häufig, wie auch in unserer Studie (siehe Unterpunkt 3.1.), ein Vorzeichen für Subileus- und Ileusgeschehen. Das erklärt, dass sich der Krankheitszustand der Patienten rapide von einem auf den anderen Tag verschlechtern kann. Unglaublich erschien uns manchmal, dass wir den Patienten am Folgetag nach unserem Aufklärungsgespräch schon nicht mehr kontaktfähig antrafen, obwohl er am Tag zuvor in unserem Gespräch völlig klar und orientiert war und sich der Studienteilnahme gegenüber positiv äußerte. Diese rapide Verschlechterung erlebten wir in neun von 20 Fällen (siehe Tabelle 6). Zwei dieser neun Patienten waren am Folgetag sogar bereits verstorben.

Ein zweiter Grund für die geringe Teilnehmerzahl ist durch einen anderen Aspekt der palliativen Situation der Patienten zu erklären. Die Patienten befinden sich in einer psychischen Ausnahmesituation. Die Tumorschmerzen erinnern den Patienten kontinuierlich an seine im Wachstum fortschreitende Krebserkrankung. Somit wird der Patient auch immer wieder mit dem bevorstehendem Tod konfrontiert. Viszerale Schmerzen gehen oft mit einem Gefühl der Hoffnungslosigkeit, mit der Angst vor der Krankheit, dem Tod und mit Verzweiflung einher<sup>1</sup>. Diese negativen Emotionen können zum einen die Schmerzwahrnehmung verstärken, zum anderen vollkommen die Gefühlswelt des Patienten bestimmen. Vier der 20 ursprünglich geeigneten Patienten verweigerten die Studienteilnahme aus Hoffnungslosigkeit. Ein Patient beispielsweise sagte, er habe keine Lust mehr, „Versuchskaninchen“ zu spielen, dafür sei er ja wohl zu krank. Auch die anderen drei Studienverweigerer argumentierten ähnlich hoffnungslos.

Bei den vier Patienten, die wir in unsere Studie einschließen konnten, stießen wir leider auf die selbe Problematik, die sich uns schon in der Rekrutierungsphase bot. Zwei der Patienten starben während der zweiwöchigen Stimulationsbehandlung und waren auch schon einige Tage zuvor in einem deliranten Zustand, der keine Stimulation mehr zuließ, so dass wir die Behandlung abbrechen mussten (siehe Tabelle 8).

## **4.2 Diskussion der Ergebnisse**

Wegen der geringen Patientenzahl in unserer Studie mussten wir auf eine statistische Auswertung verzichten und haben deshalb nur deskriptive Ergebnisse erhalten.

### **4.2.1 Schmerzen**

An jedem der Stimulationstage wurden die Patienten gebeten, anhand der VAS ihre Bauchschmerzen jeweils vor, während und nach der Stimulation zu bewerten. Durch die Schmerzabfrage vor der Stimulation erhofften wir uns, die Schmerzentwicklung von Tag zu Tag unter der Stimulation ablesen zu können. Würden die Schmerzen so wie wir es uns erhofften, unter der Stimulation immer besser, würde das für einen langfristigen Effekt einer Schmerzlinderung sprechen. Außerdem waren wir daran interessiert, ob die Schmerzen nach Stimulationspause des Wochenendes am Montag wieder angestiegen wären. Anhand der Schmerzabfrage während und nach der Stimulation wollten wir zudem die Soforteffekte der Stimulation erfassen. Im Folgenden wird die Schmerzentwicklung aller vier Patienten im Einzelnen besprochen.

Bei der Auswertung der Schmerzen der Patientin 1 jeweils vor der Stimulation fällt auf, dass die Schmerzbewertung auf der VAS in den Tagen 1-9 von 7/10 am ersten Tag auf keine Schmerzen (1/10) am Tag 9 deutlich rückläufig war (siehe Abbildung 12). Es gab zwei Schmerzpitzen während ihrer Behandlung. Der Schmerzausreißer am Tag 5 (4/10) stimmt auch mit der hohen Dosis an Bedarfsmedikation überein, die sich am Wochenende noch weiter steigerte (siehe Tabelle 9). Am Tag 8 nach der Stimulationspause von drei Tagen waren ihre Schmerzen nicht wieder angestiegen, was auf einen langfristigen günstigen Effekt der Stimulation hinweisen könnte oder auf die anhaltende Opioidwirkung ihres zurückliegenden Wochenendbedarfs. Am Tag 10, dem letzten Stimulationstag gab sie wieder eine Schmerzpitze von 5 an. Allerdings erklärte sie an diesem Tag ihre, im Vergleich zum Vortag, deutlich angestiegenen Schmerzen kämen davon, in der Nacht gestürzt zu sein.

Die Schmerzentwicklung der Patientin von Tag zu Tag könnte einen schmerzlindernden Effekt der Verumstimulation aufzeigen. Außerdem erwähnenswert ist, dass die Patientin mit Ausnahme der zwei Schmerzpiztentage während der Stimulation unter keinen Schmerzen litt und dass direkt nach der Stimulation die Schmerzen immer um mindes-

tens eine Skaleneinheit niedriger waren als vor der Stimulation. Diese Angaben könnten für einen deutlichen Soforteffekt der Verumstimulation sprechen. Auch sie selber bewertete im Studienabschlussgespräch die tDCS-Behandlung als wirksame therapeutische Maßnahme bei ihren viszerale Schmerzen (siehe Unterpunkt 3.4.3.3.).

Patient 2 bewertete bereits am Tag 1 der Stimulation seine Schmerzen nur mit einer Stärke von 2 auf der VAS (siehe Abbildung 13). An den weiteren vier Tagen gab er gar keine Schmerzen an. Am Tag 1 änderte sich die Schmerzstärke von 2/10 unter der Stimulation nicht. Das könnte möglicherweise gegen einen Placebosoforteffekt der Stimulation sprechen. Dagegen kann man jedoch die generelle Schmerzfähigkeit des Patienten während der Behandlung einerseits als günstigen Placeboeffekt der Stimulation werten oder diese andererseits auf eine gute medikamentöse Einstellung mit Schmerzmedikamenten zurückführen. Zudem wäre es denkbar, dass sich bei dem Patienten bereits während der fünftägigen Stimulationsbehandlung die finale Sterbephase einleitete. Denn in dieser finalen Phase verändert sich die Schmerzwahrnehmung aufgrund von Vigilanzänderungen häufig und Schmerzen werden weniger spürbar für den Patienten<sup>1</sup>.

Bei der Betrachtung der Schmerzentwicklung von Patient 3 kann man, im Vergleich zur Verumpatientin 1, keinen so deutlichen Schmerzurückgang von Tag zu Tag feststellen (siehe Abbildung 12 und 14). Beobachtet man jedoch nur die ersten fünf Tage seiner Verumbehandlung zeichnet sich ein Rückgang seiner Schmerzen, wenn auch nur um einen Skalenwert, ab. Am letzten sechsten Tag seiner Stimulationsbehandlung gibt er wieder gleich starke Schmerzen, wie zu Beginn, von 4/10 an. Wie bereits erwähnt war er jedoch an diesem Tag in einem sehr aufgebrachten Zustand. Allerdings lagen auch bei ihm, bis auf eine Ausnahme am Tag 1, die Schmerzen während und nach der Stimulation immer um mindestens eine Skaleneinheit unter der Angabe vor der Stimulation, was als positiver Soforteffekt der Verumstimulation gewertet werden könnte.

Auch bei Betrachtung der Schmerzangaben von Patient 4 könnte man der Stimulation einen positiven Placeboeffekt nachsagen. Denn er gab am Tag 1 vor der Stimulation Schmerzen mit der Stärke von 3/10 an, an den Tagen 2 und an den Tagen nach der Wochenendpause 5 und 6 gab er keine Schmerzen (jeweils 1/10) mehr an. Eine interessante Beobachtung, vergleicht man diese Angaben mit denen von dem ebenfalls der Placebogruppe zugeteilten Patient 2. Skeptisch machen einen jedoch bei Patient 4,

dass seine Schmerzangaben nicht mit seinem relativ hohen Bedarf an Schmerzmitteln während der Placebostimulation übereinstimmen (siehe Tabelle 12). Einerseits hätte dieser Bedarf an Opioiden natürlich seine Schmerzen lindern können und würde so den Effekt der Stimulation verschleiern andererseits jedoch zweifelt man an den Schmerzangaben, die er in den Fragebögen machte, wenn er zeitgleich mehr Opioide für seine Schmerzen anforderte. In den zwei Verumstimulationstagen 8 und 9 gab er wieder Schmerzen mit der Stärke von 3/10 an, die jedoch unter und nach der Stimulation besser wurden. Das gibt einen Hinweis auf einen günstigen Soforteffekt der Verumstimulation, zumal er an den beiden Tagen weder eine Schmerzmittelbasis- noch eine Schmerzmittelbedarfsmedikation bekam, was im starken Gegensatz zu seinem vorherigen Gebrauch steht. Daher sind seine Schmerzen mit der Stärke 3/10 als sehr gering zu werten.

Zusammenfassend kann man über die Auswirkung der Stimulation auf das Schmerzerleben der Patienten sagen, dass unsere Studie Hinweise darauf gibt, dass die Verumstimulation sowohl einen positiven Soforteffekt als auch einen langfristigen schmerzlindernden Effekt von Tag zu Tag mit sich bringen könnte. Bei beiden Verumpatienten kann man eine absinkende Tendenz der Schmerzen vor der Stimulation beobachten. Darüber hinaus waren bei beiden Patienten die vor der Stimulation angegebenen Schmerzen während und nach der Stimulation meistens deutlich weniger stark ausgeprägt bis verschwunden. Als Hinweis auf einen günstigen Soforteffekt der Verumstimulation sind auch die Schmerzangaben von Placebopatient 4 in den beiden Verumstimulationstagen der zweiten Studienphase zu werten. Die Schmerzangabe von 3/10 nach Absetzen aller Schmerzmedikamente unterstreicht dies deutlich. Außerdem scheint es auch einen Placeboeffekt der tDCS-Behandlung zu geben, denn beide Placebopatienten gaben ab Tag 2 unter der Stimulation keine Schmerzen mehr an.

#### **4.2.2 Medikamente**

Da rund 80 % der auf eine Palliativstation aufgenommenen Tumorpatienten in der Terminalphase ihrer Erkrankung an Schmerzen leiden, ist bei Tumorpatienten die Schmerzeinstellung eine Hauptaufgabe der Palliativmediziner<sup>1</sup>. Die Terminalphase beschreibt die letzten Lebensmonate bis Lebenswochen vor dem Tod, in der der Patient durch zunehmende Erschöpfung oft nicht mehr in der Lage ist, sein bisheriges Leben so

aufrechtzuerhalten, wie er es bisher gewohnt war. In dieser Phase nehmen Schmerzen häufig zu. Gründe hierfür sind „Tumorprogression, metabolische Veränderungen, Liegeschmerzen infolge zunehmender Schwäche, erschwerte Medikamenteneinnahme, aber auch die Angst vor dem Sterben und dem nahenden Tod sowie Verlust von körperlicher und geistiger Kontrolle“<sup>1f</sup>.

Ziel einer medikamentösen Schmerztherapie ist es, die Schmerzen bereits durch die Basismedikation so gut wie nur möglich einzustellen. Tumorschmerzen werden nahezu immer lediglich durch die dritte Stufe des WHO-Stufenschemas ausreichend behandelt. Man unterscheidet im Stufenschema die Basis- und die Bedarfsmedikation. Zur Basismedikation der Stufe 3 zählen als wichtigster Bestandteil die Kombination eines Nichtopioidanalgetikums mit einem Opioid. Die Opioide sind, vor allem bei immer höheren Dosen, mit erheblichen Nebenwirkungen versehen und können so, aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils, nur bis zu einer bestimmten Dosis erhöht werden. Es bleiben somit trotz noch so guter Basismedikation häufig Schmerzspitzen zurück, unter denen die Patienten leiden. Diese werden mit einer zusätzlichen Bedarfsmedikation behandelt. Zu den wichtigsten und gefährlichsten Opioidnebenwirkungen zählen Obstipation, Atemdepression, das Abhängigkeitspotenzial, Organtoxizität und auch eine Vigilanzänderung, die nur bis zu einem bestimmten Grad vom Patienten und seinen Angehörigen toleriert werden kann. Es ist nie sinnvoll verschiedene Opioide zu kombinieren, es sollte stets nur ein Opioid verwendet werden. Die Kombination von Begleitmedikamenten sind bei einer Opioidtherapie häufig erforderlich, zumindest die zusätzliche Gabe eines Laxans um der Entwicklung eines Ileus vorzubeugen. Nach der Erfahrung von Prof. Dr. Stefan Lorenzl sind insbesondere viszerale Schmerzen in der Palliativmedizin oft nur unzureichend mit Medikamenten zu behandeln, da es sich um sehr ausgeprägte und therapieresistente Schmerzen handelt.

Im Folgenden wird auf die Medikation aller vier Studienteilnehmer im Einzelnen eingegangen.

Patientin 1 (Verumgruppe, 8 Tage Stimulation) wurde mit dem Nichtopioidanalgetikum Paracetamol, dem hochpotenten Opioid Oxycodon und dem Koanalgetikum Pregabalin behandelt (siehe Abbildung 8). Das entspricht den Empfehlungen der dritten Stufe des WHO-Stufenschemas. Paracetamol ist bei Knochen- und Weichteilschmerzen nicht gut geeignet und auch bei Tumorschmerzen weniger empfohlen wie Metamizol<sup>4</sup>. Da die



Patientin Wirbelkörpermetastasen hatte, wäre Metamizol als Alternative zu Paracetamol denkbar gewesen. Sie litt jedoch vielmehr an ihren Dauerkopfschmerzen mit einer Stärke von 3-7 auf der VAS, als an den Knochenschmerzen und so fiel die Wahl der Ärzte auf Paracetamol. Die Anfangsdosis von 1000 mg Paracetamol liegt deutlich unter der Tagesmaximaldosis von 4000 mg, ab der auch die Gefahr einer Lebertoxizität steigt. Dass am Tag 2 der Stimulation die Basismedikation der Patientin auf 1500 mg Paracetamol erhöht wurde, lag an ihren starken Kopfschmerzen. Oxycodon ist ein retardierter hochpotenter Opioid-Agonist. Die Anfangsdosis von 15 mg wurde über die Stimulationsbehandlungsphase nicht geändert und lag deutlich unter der bei Tumorschmerz empfohlenen Dosis von 80-120 mg/d und noch deutlicher unter der maximalen Tagesdosis von 400 mg<sup>4,39</sup>. Jedoch schienen bereits 15 mg Oxycodon für ihre Schmerzeinstellung ausreichend. Sie wurde also der Empfehlung nach nur mit der minimal wirksamen Dosis therapiert. Außerdem erhielt die Patientin als Koanalgetikum das Antikonvulsivum Pregabalin. Pregabalin hat sich bei neuropathischen Schmerzen als wirksam erwiesen und liegt mit 150 mg ebenfalls unter der maximalen Tagesdosis von 600 mg. Neben den viszerale Tumorschmerzen litt die Patientin unter einer Postzosterneuralgie. Pregabalin stellte das Mittel der Wahl dar. Die Basismedikation der Patientin änderte sich während der Stimulationsbehandlung, bis auf die Paracetamolerhöhung aufgrund ihrer Kopfschmerzen, nicht. Ein Hinweis darauf, dass sie gut auf ihre Schmerzen eingestellt war. Die Bedarfsschmerzmedikamente, die die Patientin erhielt, waren Paracetamol und Opiumtinktur (siehe Tabelle 9). Paracetamol benötigte sie ab der Erhöhung um 500 mg in ihrer Basismedikation am Tag 3 der Stimulation nicht mehr. Am Bedarf der Opiumtinktur der Patientin zeigt sich eine Tendenz, dass sie besonders an den stimulationsfreien Tagen am Wochenende und nach Abschluss der Stimulationsbehandlung einen höheren Bedarf an Opiumtinktur hatte. Auch gilt es zu erwähnen, dass die Patientin ein Drittel ihrer Tagesdosis an Oxycodon und 3,75 mg des hochpotenten Opioids Piritramid als zusätzliche Bedarfsmedikamente potentiell verschrieben hatte, diese aber nie benötigte. Die Patientin schien auf ihre Schmerzen gut eingestellt zu sein, da sie nicht das gesamte Repertoire ihrer Bedarfsmedikamente ausschöpfte. Das könnte einerseits auf eine gute medikamentöse Behandlung zurückzuführen sein. Andererseits könnte der geringe Medikamentenverbrauch auch einen Hinweis auf einen positiven Effekt der Verumstimulation auf das Schmerzerleben der

Patientin geben. Zudem hatte die Patientin 500 mg Tramadol zur Nacht verschrieben. Dieses brauchte sie jedoch erst nach Abschluss der achttägigen Stimulationsbehandlung. Das könnte darauf hindeuten, dass sich die Stimulation, gegensätzlich zu ihrer eigenen Schlafbewertung in unseren Fragebögen (siehe Unterpunkte 3.4.3.2. und 3.4.3.3.), doch günstig auf ihr Schlafverhalten auswirkte.

Um den Medikamentenverbrauch von Patient 2 (Placebogruppe, 5 Tage Stimulation) zu werten, muss man berücksichtigen, dass der Patient ab Tag 6 nicht mehr kontaktfähig war und sich bei ihm die Sterbephase einleitete. Zu Beginn der Stimulation erhielt der Patient das Nichtopioidanalgetikum Metamizol in einer Dosis von 5 g/Tag, was bereits der empfohlenen Tagesmaximaldosis entspricht, und 6 mg Levomethadon als hochpotentes Opioid (siehe Abbildung 9). Diese Medikation entspricht ebenfalls der dritten Stufe des WHO-Stufenschemas. Die Dosis von 6 mg Levomethadon musste ab Tag 5 um bis zuletzt 60 % erhöht werden. Als Koanalgetika erhielt der Patient von Beginn der Stimulation an Pregabalin und das atypische Antidepressivum Mirtazapin. Nach Abschluss der fünftägigen Placebostimulation erhielt er ab Tag 6 zusätzlich das klassische Neuroleptikum Levomepromazin, ab Tag 7 das Corticosteroid Dexamethason und ab Tag 8 wurde er mit dem Benzodiazepin Midazolam sediert. Als Opioid-Bedarfsmedikament hatte der Patient Levomethadon verschrieben und darüber hinaus die Medikamente Dexamethason, Lorazepam und Midazolam (siehe Tabelle 10). Unter der Placebostimulation benötigte der Patient Levomethadon als Bedarfsmedikament von Tag zu Tag weniger. So brauchte er am Tag 1 noch 3 mg, am Tag 4 nur noch 0,25 mg. Lorazepam und Midazolam benötigte er erst nach Abschluss der Stimulation. Da er erst am Tag 4 eine erhöhte Basisdosis an Levomethadon erhielt, könnte sein zurückgehender Opioidbedarf während der Placebostimulation und auch die anderen Änderungen in der Medikation, die sich erst ab Tag 6 deutlich erhöhten, einen Hinweis auf einen positiven Placeboeffekt der Stimulation geben. Andererseits könnte man vermuten, dass sich bei dem Patienten, wie bereits erwähnt, die finale Phase seiner Erkrankung abzeichnete, er deswegen keine Schmerzen hatte und so auch sein Medikamentenverbrauch zurückging. Dabei ist es erwähnenswert, dass der Patient in den fünf Tagen der Stimulationsbehandlung voll bei Bewusstsein war und sich sein Krankheitszustand erst am Tag 6 fulminant verschlechterte.

Patient 3 (Verumgruppe, 6 Tage Stimulation) erhielt kein Nichtopioidanalgetikum. Das hochpotente Opioid Fentanyl wurde transdermal appliziert (siehe Abbildung 10). Fentanyl ist durch seine hohe Lipidlöslichkeit sehr gut geeignet für eine transdermale Anwendung. Bei dieser baut sich ein Hautdepot auf, über das kontinuierlich für 72 Stunden eine gleiche Menge an Fentanyl abgegeben wird. So minimiert sich die Gefahr einer Atemdepression, die bei Fentanylgabe besonders gefürchtet ist<sup>4</sup>. Ein Nachteil der transdermalen Applikationsform ist die langsame Kinetik. Auf Änderungen der Schmerzintensität kann auch nur langsam reagiert werden, denn das Wirkmaximum tritt erst mit einer Latenz von 12-24 Stunden ein. So muss bei transdermaler Opioid-Applikation auf eine zusätzlich verfügbare orale Bedarfsmedikation geachtet werden, um Schmerzpitzen schnell zu therapieren<sup>1,4</sup>. Patient 3 benötigte wegen unzureichender Schmerzeinstellung bereits am Tag 2 eine erhöhte Fentanyldosis. Das Pflaster wurde von 25 µg/h auf 37,5 µg/h erhöht. Da das Pflaster mit einer langen Latenzzeit versehen ist, forderte der Patient am Tag 2 wegen einer Schmerzpitze einmal 100 µg Fentanyl als Bedarf an (siehe Tabelle 11), dann erst wieder am Wochenende unter Stimulationspause. Der Patient war also nahezu schmerzfrei eingestellt. Bei dem Patienten scheint die Verumstimulation, beachtet man die seltene Bedarfsanforderung an Fentanyl, einen positiven Effekt auf die Schmerzen gehabt zu haben. Es wäre jedoch auch denkbar, dass die geringen Schmerzen auf die Erhöhung der Opioiddosis am Tag 2 zurückzuführen waren.

Patient 4 (Placebogruppe, 5 Tage Placebo- und 2 Tage Verumstimulation) entsprach in der Medikamentenverordnung wieder den Empfehlungen der Stufe 3 des WHO-Stufenschemas. Er bekam 4 g des Nichtopioidanalgetikums Metamizol. Die Dosis lag damit nur 1 g unter der Tagesmaximaldosis von 5 g. Dies entsprach einer sehr hohen Basisdosierung, zumal auch die Bedarfsdosis an Metamizol bereits 1 g betrug. Daneben erhielt der Patient das Opioid Fentanyl, ebenfalls in transdermaler Applikationsform, Prothipendyl und Lorazepam (siehe Abbildung 11). Die Anfangsdosis von 75 µg/h Fentanyl transdermal wurde aufgrund unzureichender Wirkung ab dem 3.Tag auf 87 µg/h erhöht. Da er diese höhere Dosis am Wochenende, während der Stimulationspause benötigte, könnte man der Stimulation in den ersten beiden Tagen einen positiven Placeboeffekt zusprechen. Am Tag 7 der Stimulation, entsprechend dem letzten Tag der fünftägigen Placebostimulation, wurde bei dem Patienten sowohl Fentanyl als

auch Metamizol komplett abgesetzt. Einerseits könnte dies ein weiterer Hinweis auf einen Placeboeffekt auf sein Schmerzerleben sein. Andererseits ein Hinweis auf einen positiven Effekt der Verumstimulation an den Tagen 8 und 9, denn an diesen Tagen benötigte er weder eine Basis- noch eine Bedarfsmedikation an Schmerzmitteln. Man kann das Absetzen der Medikamente allerdings auch als Motivationshaltung des Patienten deuten, die Ärzte davon überzeugen zu wollen, stabil genug und damit fähig für einen Flug nach Portugal zu sein. Auch die Bedarfsmedikamentenanforderungen sprechen sowohl für einen Placeboeffekt in den ersten beiden Tagen als auch für eine günstige Auswirkung der Verumstimulation auf sein Schmerzerleben (siehe Tabelle 12). Er benötigte am Tag 1 der Stimulation keine Schmerzmittel als Bedarf, am Tag 2 nur zweimal 200 µg Fentanyl, was im Vergleich zu dem hohen Bedarf an Fentanyl und Metamizol an den nun folgenden Wochenendtagen 3 und 4 ein viel geringerer Bedarf war. Ein weiterer Hinweis für einen Placeboeffekt in den ersten beiden Tagen der Stimulation. An den Placebostimulationstagen 5-7 brauchte er hingegen relativ viel zusätzlichen Bedarf an Fentanyl und Butylscopolamin, was an diesen Tagen nicht für einen Placeboeffekt spricht. An den Tagen der Verumstimulation jedoch benötigte er, wie bereits erwähnt, auch keine Schmerzmittel als Bedarf mehr. Außerdem sprechen sein Bedarf an den Koanalgetika Lorazepam, Midazolam und Prothipendyl, die bis auf eine Ausnahme am Tag 6, nur am Wochenende benötigt wurden, sowohl für einen Placeboeffekt als auch einen positiven Verumeffekt der Stimulation auf seine Schlafstörungen und Ängste.

Zusammenfassend hat sich die Beobachtung der Medikamente, insbesondere der Schmerzmittel, als möglicher Parameter für die Bewertung der tDCS herausgestellt. Bei allen Patienten kann man die Tendenz eines höheren Schmerzmittelbedarfs an den stimulationsfreien Tagen beobachten. Man konnte die Schmerzangaben der Patienten so in den direkten Zusammenhang mit dem Schmerzmittelverbrauch setzen. Beide Verumpatienten brauchten an den Stimulationstagen so gut wie keine Bedarfschmerzmittel. Während der Stimulationsbehandlung wurde auch die Basismedikation nicht stark verändert. Placebopatient 4 brauchte in den Verumstimulationstagen gar keine Schmerzmittel mehr, im Gegensatz zu einem hohen Bedarf während der Placebostimulation. Die Verumstimulation könnte also tatsächlich einen Schmerzmittelmedikament-einsparenden Effekt gehabt haben. Auch bei der Betrachtung des

Schmerzmittelverbrauchs der Placebopatienten fällt die Tendenz auf, dass an den stimulationsfreien Tagen ein höherer Bedarf an Medikamenten bestand.

Erwähnenswert ist auch der Schlafmittelverbrauch aller Patienten. Dieser zeigte nahezu immer am Wochenende oder nach Abschluss der Stimulationsbehandlung eine Dosiszunahme. Somit könnte man folgern, dass sowohl die Placebo- als auch die Verumstimulation einen günstigen Effekt auf den Schlaf zu haben könnten.

#### **4.2.3 Nebenwirkungen**

Wir verwendeten in unserer Studie eine für uns modifizierte Fragebogenform des Comfort Rating Questionnaire (CRQ). Der CRQ wurde von Dr. med. Ulrich Palm und seiner Arbeitsgruppe im Jahr 2009 entwickelt und fand bereits in mehreren ihrer Studien, begleitend zu einer tDCS-Stimulationsbehandlung Verwendung. Bisher gibt es jedoch keine Veröffentlichung des CRQ. Nach Rücksprache mit Dr. Ulrich Palm veränderten wir den CRQ so, dass er zu unserer palliativmedizinischen Studie passte. Es war uns in der Studie nicht möglich, unseren modifizierten Fragebogen zu validieren, da die Studienteilnehmerzahl zu gering war. Dennoch hat er sich, unserer Meinung nach, durch Abfrage von Schmerzen und Nebenwirkungen bewährt und eine Dokumentation der Studienergebnisse ermöglicht.

Im Folgenden werden auf die Nebenwirkungen der tDCS-Stimulation eingegangen, die wir in unserem Fragebogen erfassten und diese im Vergleich zu den Ergebnissen einer anderen Studie dargestellt. Bereits andere Studien bestätigen, dass die tDCS als Behandlungsmethode sehr wenige Nebenwirkungen hat<sup>40,41</sup>. Poreisz und Kollegen veröffentlichten 2007 eine Studie mit 567 Probanden, um die Nebenwirkungen der tDCS zu untersuchen<sup>41</sup>. Sie berichteten, dass die mit 70,6 % am häufigsten auftretende Nebenwirkung der tDCS ein Kribbeln unter den Elektroden war. Auch in unserer Studie (bereits im Unterpunkt 4.1.2. erwähnt) spürten 3 von 4 Patienten ein Kribbeln mit Intensitäten zwischen 2 bis 4 von maximal 10 (siehe Abbildung 17). Interessanterweise wurde in unserer Studie das Kribbeln immer nur unter der Anode beschrieben, wohingegen unter der Kathode nie eine Irritation beschrieben wurde. Insgesamt führten wir in unserer Studie bei den vier Patienten 26 tDCS-Sitzungen durch. Davon wurde das Kribbeln in sieben Sitzungen beschrieben und zwar erst ab dem vierten Tag der Stimulation. Man kann also annehmen, dass das Kribbeln von Tag zu Tag zunahm, denn es

wurde an den ersten drei Tagen der Stimulation von keinem der Patienten angegeben. Eine weitere ähnliche Nebenwirkung ist ein Brennen unter den Elektroden. In der Studie von Poreisz und Kollegen kam das Brennen unter den Elektroden mit 22,7 % seltener vor, als das Kribbeln unter den Elektroden. In unserer Studie gaben nur zwei von vier Patienten ein leichtes Brennen mit der Stärke 2 bis 4 an (siehe Abbildung 18). Auch das Brennen wurde nur unter der Anode angegeben. Bei 26 Sitzungen wurde Brennen als Nebenwirkung der tDCS-Behandlung achtmal vernommen, davon siebenmal von Patientin 1. Diese Patientin gab das Brennen auch bereits am ersten Tag der Stimulation an, wonach das Brennen in unserer Studie also keinen zunehmenden Charakter hatte. Da das Brennen, bis auf eine Ausnahme, nur von Patientin 1 angegeben wurde, ist es vielleicht nicht als so typische Nebenwirkung wie das Kribbeln zu verstehen. Die Nebenwirkungen Kribbeln und Brennen, sowie deren Zunahme, wurden sowohl unter Verum- als auch unter Placebostimulation angegeben (siehe Abbildung 19). So ist, wie bereits im Unterpunkt 4.1.2. erwähnt, die tDCS-Methode gut geeignet um placebokontrollierte Studien durchzuführen.

7,7 % der Probanden in der Studie von Poreisz und Kollegen gaben an, die Stimulation als unangenehm empfunden zu haben<sup>41</sup>. Auch in unserer Studie gaben drei von vier Patienten mindestens in zwei ihrer Sitzungen an, die Stimulation mit einer Stärke von 2 bis 4 als leicht unangenehm empfunden zu haben (siehe Abbildung 16). Insgesamt betrachtet wurde die tDCS-Behandlung in sieben von 26 Sitzungen als unangenehm beschrieben. Nur einer von den drei Patienten konnte das Gefühl zweimal näher beschreiben und gab an, unter lagerungsbedingten Schmerzen in einer unbequemen Position gelitten zu haben. Auch bei dieser Nebenwirkung scheint kein Unterschied zwischen Verum- und Placebostimulation zu bestehen, denn Patienten beider Gruppen gaben sie an.

Eine weitere Nebenwirkung, die in unserer Studie beschrieben wurde, ist Müdigkeit, sowohl während als auch nach der Stimulation. In der Studie von Poreisz und Kollegen wurde Müdigkeit, mit der Häufigkeit von 35,5 % während und 22,6 % nach der Stimulation angegeben<sup>41</sup>. Müdigkeit während der Stimulation wurde in unserer Studie durch alle vier Patienten mit Intensitäten zwischen 2 und 9 beschrieben. Die Häufigkeit lag bei 20 mal in 26 Sitzungen (siehe Abbildung 20). Auch nach der Stimulation litten alle vier Patienten mindestens einmal unter Müdigkeit. Dabei wurde die Müdigkeit nach

der Stimulation nur noch 13 mal, mit Stärken zwischen 3 und 9, angegeben. Bei der Deutung dieser Ergebnisse beachte man jedoch zuerst die Schwere der Krankheit bei allen vier Patienten. Radbruch und Kollegen belegen, dass 76,5 % der Tumorpatienten, die auf die Palliativstation aufgenommen werden, an Müdigkeit und Erschöpfung als Teil allgemeiner Schwäche leiden<sup>42</sup>. So könnte man das Ergebnis der Müdigkeitsangaben während der Stimulation als Abbild der Müdigkeit der Patienten aufgrund ihrer Grunderkrankung verstehen. Ein Hinweis darauf ist, dass die Müdigkeit elfmal von allen Patienten als unverändert während und nach der Stimulation angegeben wurde, wonach die Stimulation also weder einen lindernden, noch einen verstärkenden Effekt auf die vorherrschende Müdigkeit hatte. Weitere acht Male wurde die Müdigkeit während der Stimulation stärker als nach der Stimulation angegeben, was vermuten lässt, dass das Ausfüllen der Fragebögen nach der Stimulation dem Patienten Konzentration abverlangte und diese der Müdigkeit gegenüber überwiegt. Außerdem scheint die Stimulation in der entspannten Rückenlage mit geschlossenen Augen einen geradezu beruhigenden, einschläfernden Effekt auf die Patienten zu haben, denn wir trafen die Patienten mehrere Male schlafend an, als wir nach zwanzig Minuten zum Beenden der Stimulation das Krankenzimmer betraten. Vielleicht kann man das sogar als weiteren Vorteil der Stimulationsbehandlung deuten, wenn sie dem Patienten wenigstens für die Dauer von zwanzig Minuten ermöglicht zu entspannen und sich nicht auf seine Schmerzen und seine Krankheit zu konzentrieren. Diese Beobachtung unterstützt auch die bereits erwähnte geringe Anzahl der Male, in denen die Stimulation vom Patienten als unangenehm empfunden wurde (siehe Abbildung 16). Nur einmal beschrieb Patientin 1, dass sich die Müdigkeit während der Stimulation um zwei Skaleneinheiten von 4 auf 6 verstärkt hatte. Allerdings gab sie an diesem Tag nicht an, die Stimulation als unangenehm empfunden zu haben.

Als weitere Nebenwirkung untersuchten wir Nervosität und Unruhe während und nach der Stimulation (siehe Abbildung 21). Viermal wurde Nervosität mit der Stärke 2-3 während und einmal mit der Stärke 2 nach der Stimulation angegeben. Dreimal von diesen fünf Malen allerdings durch Patient 3. Er gab die Nervosität an den Tagen 1, 2 und 6 an. An den ersten beiden Tagen berichtete er nach der Stimulation, wie bereits erwähnt, unter lagerungsbedingten Bauch- und Schulterschmerzen gelitten zu haben und eine Unruhe gehabt zu haben, die Lage wegen der laufenden Stimulation nicht

verändern zu können. Am Tag 6 war der Patient durch persönliche Probleme stark belastet und schien auch unter der Stimulation diese nicht ausblenden zu können. So liegt die Vermutung nahe, dass es sich bei Patient 3 um einen grundsätzlich nervösen Charakter handelte und seine Nervosität außer an den ersten beiden Tagen nicht auf die Stimulation zurückzuführen war. Da außer durch Patient 3 nur zwei weitere Male Nervosität und Unruhe angegeben wurde, scheinen diese Gefühle nicht zu den typischen Nebenwirkungen der Stimulation zu gehören. Des Weiteren gibt es keinen Unterschied zwischen Placebo- und Verumstimulation. Auch Poreisz und Kollegen berichten, dass nur 4,9 % der Patienten unter Nervosität und Unruhe während der Stimulation litten. Nach der Stimulation keiner mehr<sup>41</sup>.

Wir fragten zudem nach Kopfschmerzen vor und nach der Stimulation (siehe Abbildung 22). Hier berichtete in unserer Studie nur Patientin 1 von Kopfschmerzen, variierend mit Stärken zwischen 3 und 7, und zwar an allen Stimulationstagen. Zweimal gab die Patientin sogar an, unter der Stimulation niedrigere Kopfschmerzen als nach der Stimulation gehabt zu haben. Am ersten Tag hatte sie unter Stimulation gar keine Kopfschmerzen. Sie äußerte an diesen Tagen auch explizit, dass die Stimulation ihre Kopfschmerzen lindere. An den restlichen Tagen gab sie ihre Kopfschmerzen nach der Stimulation mit einer unveränderten Stärke, wie unter der Stimulation an. Da die Patientin bereits bei Aufnahme unter starken Kopfschmerzen litt, sind auch Kopfschmerzen in unserer Studie nicht als Nebenwirkung der tDCS-Stimulation zu werten. Im Vergleich dazu traten bei Poreisz und Kollegen Kopfschmerzen bei 4,9 % der Patienten während und bei 11,8 % nach der Stimulation auf<sup>41</sup>. Auch in ihrer Studie schien die tDCS-Behandlung während der Behandlung also einen begünstigenden Soforteffekt auf die Kopfschmerzen der Patienten gehabt zu haben.

Des Weiteren fragten wir die Patienten jeden Tag nach dem Gefühl von Angst vor der Stimulation (siehe Abbildung 23). Diese wurde, bis auf eine Ausnahme am ersten Tag, immer verneint. Die Stimulation scheint also für die Patienten keinesfalls eine unangenehme Behandlung oder eine Belastung darzustellen und wird von ihnen als Therapiemaßnahme gut angenommen.

Die Wahrnehmung eines Lichtblitzes trat in unserer Studie dreimal bei Patientin 1 auf und zwar jeweils zu Beginn der Stimulation. Auch bei Poreisz und Kollegen traten Lichtblitze bei 10,8 % der Patienten auf<sup>41</sup>. Diese werden aber nicht als unangenehm



beschrieben und scheinen durch eine lange fade in/fade out Zeit verhindert werden zu können. Konzentrations- oder Sehstörungen traten in unserer Studie nicht auf. Wohingegen bei Poreisz und Kollegen leichte Konzentrationsstörungen unter der Stimulation bei 10,8 % der Patienten beobachtet wurden<sup>41</sup>.

Unsere Studie gibt also, wie bereits zahlreiche andere Studien, Hinweise darauf, dass sich die tDCS als Behandlungsoption bei Schmerzen als geeignet erweist und mit geringen Nebenwirkungen verbunden ist<sup>25,29,30,40,41</sup>.

#### **4.2.4 Inhalte der Spezialfragebögen**

Wir verwendeten in unserer Studie an den Tagen 1, 5 und 10 einen jeweils leicht veränderten Fragebogen im Gegensatz zu dem Fragebogen, der an den restlichen Tagen Verwendung fand (siehe Anhang 8.4.-8.7.). Diese Fragebögen unterschieden sich untereinander ab der 24. Frage. Durch diese verschiedenen Versionen sollten die Studienphasen miteinander verglichen werden können und die Placeboeignung der tDCS überprüft werden. Im Folgenden wird nacheinander auf die Inhalte der drei Spezialfragebögen eingegangen.

Am ersten Tag der Stimulation fragten wir die Patienten, ob sie unter Schlafstörungen litten. Nach der Einschätzung von Prof. Dr. Stefan Lorenzl war die Frage nach dem Schlaf wichtig, um die Entwicklung der viszeralen Schmerzen auch aus der Sicht des Schlafverhaltens zu untersuchen. Denn seiner Meinung nach hindern viszerale Schmerzen den Patienten besonders am Schlafen. Eine Verbesserung des Schlafens unter der Stimulation wäre also möglicherweise ein indirekter Hinweis auf eine Verbesserung der Schmerzen gewesen. Drei der vier Patienten gaben am ersten Tag der Stimulation an, unter Schlafstörungen zu leiden. Zudem wollten wir am Tag 1 der Stimulation von den Patienten wissen, ob sie Vertrauen in die tDCS-Behandlung hatten, ihre Schmerzen verbessern zu können. Da alle vier Patienten der Stimulation dieses Vertrauen aussprachen, erhofften wir uns, dass die Patientencompliance hoch sein würde und die Patienten von nun an genauer auf die Entwicklung ihrer Schmerzen unter der Stimulation achten würden, wodurch das Ergebnis aussagekräftiger sein würde.

Am Tag 5 der Stimulation, also nach Abschluss der ersten verblindeten Verum- oder Placebophase, gaben jeweils ein Verum- und ein Placebopatient an, der Schlaf sei in den vergangenen fünf Tagen besser geworden und die anderen beiden gaben keine

Verbesserung an. Dieses Ergebnis lässt keine Aussage zu, ob die Verumstimulation einen begünstigenden Effekt auf die Schlafstörungen der Patienten hat. Beachtet man jedoch den Schlafmittelbedarf der Patienten zeichnet sich dieser mit einer erhöhten Tendenz zu den stimulationsfreien Tagen ab (siehe Unterpunkt 4.2.2.). Alle vier Patienten gingen davon aus, in den vergangenen ersten fünf Tagen eine Verumstimulation erhalten zu haben, was wiederum Hinweis darauf gibt, dass sich die tDCS sehr gut für verblindete Studien eignet und die Patienten unter Placebostimulation von einer Verumbehandlung ausgehen<sup>7</sup>.

Am Tag 10 der Stimulation, nach Abschluss der zweiten Studienphase, wollten wir die Patienten erneut fragen, ob sie nach der nun zurückliegenden fünftägigen Verumstimulation noch daran glaubten, auch in der ersten Phase eine Verumstimulation erhalten zu haben. Damit hätten wir möglicherweise ein aussagekräftigeres Ergebnis erhalten, ob die zwei Arten von Stimulationen von den Placebopatienten hätte unterschieden werden können. Leider konnten wir nur gemeinsam mit einer Patientin den Fragebogen des letzten Tages ausfüllen. Sie war Patientin der Verumgruppe. Sie gab an, noch immer daran zu glauben, in der ersten Woche eine Verumstimulation erhalten zu haben. Auch in der zweiten Woche hatten sich ihre Schlafstörungen leider nicht verbessert. Allerdings hatte die tDCS ihrer Meinung nach einen deutlich positiven Effekt auf ihre Schmerzen und sie würde jederzeit wieder einer tDCS-Stimulation für die Behandlung ihrer Schmerzen zustimmen.

## 5 Zusammenfassung

Mit fortschreitendem Wachstum von Tumoren und Metastasen im Bauchraum nimmt auch die Häufigkeit und die Stärke viszeraler Schmerzen zu. Die nebenwirkungsreichen Medikamente der Wahl, die Opioide, sind in der Behandlung viszeraler Schmerzen oft unzureichend. Deshalb besteht ein Bedarf an komplementären Behandlungsmethoden, um Nebenwirkungen gering zu halten und um palliativen Patienten ihre letzten Lebenswochen bzw. -tage möglichst schmerzfrei zu gestalten. Daher erweckten Ergebnisse von Studien, die mit transkranieller Gleichstromstimulation (tDCS) verschiedene Arten von Schmerzen behandelten, unsere Aufmerksamkeit. Die tDCS hat sich in diesen Studien als sehr geeignet für ein placebokontrolliertes Studiendesign erwiesen. Somit entwarfen wir unsere Studie, um die Methode speziell bei viszeralen Schmerzen von palliativen Tumorkranken zu testen.

Durch das weit fortgeschrittene Krankheitsstadium palliativer Tumorkranken stellte es sich in der Rekrutierungsphase als schwierig heraus, Patienten für die Studienteilnahme zu gewinnen. Daher handelt es sich hierbei um eine rein deskriptive Studie, denn es war uns durch die geringe Anzahl von vier Patienten unmöglich, die Ergebnisse statistisch auszuwerten. Dennoch gibt diese Studie (wie schon ein Fallbericht mit tDCS-Behandlung einer Frau mit Pankreaskarzinom aus dem Jahre 2007<sup>25</sup>) mögliche Hinweise auf eine schmerzlindernde Wirkung der tDCS bei viszeralen Schmerzen.

So beobachteten wir bei den Patienten die eine Verumstimulation erhielten, zum einen eine abnehmende Schmerzbewertung von Tag zu Tag und zum anderen eine stets niedrigere Angabe der Schmerzen sowohl während der 20-minütigen Stimulation als auch unmittelbar danach, im Vergleich zu vor der Stimulation. Die Patienten der Placebogruppe berichteten interessanter Weise beide nur am ersten Tag der fünftägigen Placebostimulation von Schmerzen, die restlichen vier Tage gaben sie beide eine Schmerzfreiheit an. Nur ein Patient der Placebogruppe erhielt nach der Placebostimulation noch eine zweitägige Verumstimulation. In diesen beiden Tagen bewertete er seine Schmerzen sehr gering, obwohl er keinerlei Schmerzmittel mehr erhielt.

Der Medikamentenverbrauch der Patienten gibt Hinweise auf einen möglichen Placeboeffekt der tDCS. Bei allen Patienten kann man die Tendenz eines höheren Schmerzmittelverbrauchs an den stimulationsfreien Tagen beobachten.

Außerdem können auch wir mit den Ergebnissen unserer Studie denjenigen zustimmen, die der tDCS ein sehr geringes Nebenwirkungsprofil zukommen lassen. Denn auch wir konnten als einzige Nebenwirkungen ein leichtes Kribbeln oder Brennen unter den Elektroden und eine Müdigkeit während der tDCS beobachten. Diese ist jedoch in unserer Studie sehr wahrscheinlich auf die grundsätzlich vorherrschende allgemeine Erschöpfung der Tumorpatienten zurückzuführen. Kopfschmerzen, Konzentrations- und Sehstörungen, Angst, Nervosität und Unruhe, sowie andere den Patienten beeinträchtigende Nebenwirkungen traten in unserer Studie nicht als Nebenwirkungen der tDCS auf.

## 6 Ausblick

Unsere Studie zeigt, dass sich die tDCS als zusätzliche schmerzlindernde Behandlungsform auch bei viszerale Schmerzen zu eignen scheint. Wir konnten beobachten, dass die tDCS-Methode besonders nebenwirkungsarm, für den Patienten schmerzfrei und leicht in der Handhabung ist. Auch andere Studien belegen diese Beobachtungen. Daher sollten die hier vorliegenden Ergebnisse dazu ermutigen größere placebokontrollierte Studien anzulegen, um die Wirksamkeit der tDCS bei viszerale Schmerzen durch statistische und dadurch wesentlich aussagekräftigere Ergebnisse zu belegen. Eine schnelle Entwicklung der Forschung in dem Bereich viszerale Schmerzen wäre wünschenswert, nicht nur in der Palliativmedizin, sondern auch in anderen Fachrichtungen, in denen Patienten unter viszerale Schmerzen leiden. Das Ziel wäre es, Schmerzen zu lindern und Patienten in der finalen Lebensphase schmerzfreie letzte Tage und Wochen ihres Lebens zu ermöglichen.

## Literaturverzeichnis

1. Nauck F, Radbruch L. Systemische medikamentöse Schmerztherapie. In Aulbert E, Nauck F, Radbruch L. Lehrbuch der Palliativmedizin. 2. Auflage ed. Stuttgart: Schattauer; 2007. pp 177-204. a.) p 177, b.) p 178, c.) p 181, d.) p 183, e.) p 184, f.) p 204.
- 2.a. Meßlinger K. Somatoviszzerale Sensibilität. In Klinker R, Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S. Physiologie. 6 ed. Stuttgart: Thieme; 2010. pp 656-671. a.) p 656, b.) p 663, c.) p 665, d.) p 671, e.) p 671
- 2.b. Pape H-C. Integrative Funktionen des Gehirns. In Klinker R, Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S. Physiologie. 6 ed. Stuttgart: Thieme; 2010. pp 828-836. f.) p 828, g.) p 833, h.) p 833, i.) p 835, j.) p 836.
3. [www.posturologie-zentral.de/resources/Somatotop+Gehirn.jpg](http://www.posturologie-zentral.de/resources/Somatotop+Gehirn.jpg).
4. Karow T, Lang-Roth R. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden. 17 ed; 2009.
5. Brown JA. Motor cortex stimulation. Neurosurg Focus 2001;11:E5.
6. Lende RA, Kirsch WM, Druckman R. Relief of facial pain after combined removal of precentral and postcentral cortex. J Neurosurg 1971;34:537-43.
7. Antal A, Paulus W. [Transcranial magnetic and direct current stimulation in the therapy of pain]. Schmerz 2010;24:161-6.
8. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, et al. Treatment of thalamic pain by chronic motor cortex stimulation. Pacing Clin Electrophysiol 1991;14:131-4.
9. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, et al. Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. J Neurosurg 1993;78:393-401.
10. Nguyen JP, Keravel Y, Feve A, et al. Treatment of deafferentation pain by chronic stimulation of the motor cortex: report of a series of 20 cases. Acta Neurochir Suppl 1997;68:54-60.
11. Nguyen JP, Lefaucheur JP, Decq P, et al. Chronic motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. Correlations between clinical, electrophysiological and anatomical data. Pain 1999;82:245-51.
12. Meyerson BA, Lindblom U, Linderöth B, et al. Motor cortex stimulation as treatment of trigeminal neuropathic pain. Acta Neurochir Suppl (Wien) 1993;58:150-3.

13. Carroll D, Joint C, Maartens N, et al. Motor cortex stimulation for chronic neuropathic pain: a preliminary study of 10 cases. *Pain* 2000;84:431-7.
14. Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol* 2003;553:293-301.
15. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 2001;57:1899-901.
16. Nitsche MA, Lampe C, Antal A, et al. Dopaminergic modulation of long-lasting direct current-induced cortical excitability changes in the human motor cortex. *Eur J Neurosci* 2006;23:1651-7.
17. Lang N, Siebner HR, Ward NS, et al. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *Eur J Neurosci* 2005;22:495-504.
18. Nitsche MA, Schauenburg A, Lang N, et al. Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *J Cogn Neurosci* 2003;15:619-26.
19. Schutter DJ. Quantitative review of the efficacy of slow-frequency magnetic brain stimulation in major depressive disorder. *Psychol Med* 2010;40:1789-95.
20. Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Expert Rev Med Devices* 2011;8:85-95.
21. Fitzgerald PB, Hoy K, Gunewardene R, et al. A randomized trial of unilateral and bilateral prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant major depression. *Psychol Med* 2010:1-10.
22. Brunoni AR, Ferrucci R, Bortolomasi M, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in unipolar vs. bipolar depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010.
23. Dlabac-de Lange JJ, Knegtering R, Aleman A. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010;71:411-8.
24. Fregni F, Boggio PS, Nitsche M, et al. Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Exp Brain Res* 2005;166:23-30.
25. Silva G, Miksad R, Freedman SD, et al. Treatment of cancer pain with noninvasive brain stimulation. *J Pain Symptom Manage* 2007;34:342-5.

26. Heidemann E. [What do we know about the prevalence of pain caused by malignancy?]. *Schmerz* 1999;13:249-52.
27. Radbruch L, Ostgathe C, Elsner F, et al. [What is the profile of palliative care in Germany. Results of a representative survey]. *Schmerz* 2004;18:179-88.
28. McGuire DB. Occurrence of cancer pain. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004;51-6.
29. Fregni F, Boggio PS, Lima MC, et al. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain* 2006;122:197-209.
30. Fregni F, Gimenes R, Valle AC, et al. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2006;54:3988-98.
31. Antal A, Terney D, Kuhn S, Paulus W. Anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex ameliorates chronic pain and reduces short intracortical inhibition. *J Pain Symptom Manage* 2010;39:890-903.
32. Lefaucheur JP, Drouot X, Keravel Y, Nguyen JP. Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex. *Neuroreport* 2001;12:2963-5.
33. Rollnik JD, Wustefeld S, Dauper J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of chronic pain - a pilot study. *Eur Neurol* 2002;48:6-10.
34. Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, et al. Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:612-6.
35. Khedr EM, Kotb H, Kamel NF, et al. Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:833-8.
36. Pleger B, Janssen F, Schwenkreis P, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex attenuates pain perception in complex regional pain syndrome type I. *Neurosci Lett* 2004;356:87-90.
37. Hirayama A, Saitoh Y, Kishima H, et al. Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *Pain* 2006;122:22-7.
38. Fregni F, Freedman S, Pascual-Leone A. Recent advances in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation techniques. *Lancet Neurol* 2007;6:188-91.



39. Ruß A, Endres S. Arzneimittel pocket plus. 6 ed: Börm Bruckmeier Verlag; 2009.
40. Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG. Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. Clin Neurophysiol 2006;117:845-50.
41. Poreisz C, Boros K, Antal A, et al. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. Brain Res Bull 2007;72:208-14.
42. Radbruch L, Nauck F, Fuchs M, et al. What is palliative care in Germany? Results from a representative survey. J Pain Symptom Manage 2002;23:471-83.

## Anhang

### Aufklärungsbogen

#### Patienteninformation und Einwilligungserklärung

#### “Prospektive Studie zur Behandlung von Schmerzen bei Palliativpatienten mittels extrakranieller Hirnstimulation“

Ansprechpartner:

**Michaela Geiger**

Kontakt: 089 7095 4930, Michaela.Geiger@med.uni-muenchen.de

**Dr. Mira Hensler**

Kontakt: 089 7095 7948, Mira.Hensler@med.uni-muenchen.de

**PD Dr. Stefan Lorenzl**

Kontakt: 089 7095 4930, Stefan.Lorenzl@med.uni-muenchen.de

Sehr geehrte/r Patient/in,

Sie haben die Möglichkeit an der nachfolgend beschriebenen Studie zu Therapie von Schmerzen mittels der extrakraniellen Hirnstimulation teilzunehmen. Die nachfolgende Patienteninformation soll Sie über Ziele und Ablauf der Studie informieren. Sollten Sie nach dem Lesen der Patienteninformation Fragen haben oder irgendetwas nicht verstanden haben, wenden Sie sich bitte an Ihren betreuenden Ambulanzzarzt.

#### **Ziel der Studie:**

Bei Ihnen besteht eine Tumorerkrankung die mit Schmerzen im Bauchbereich verbunden ist. Zur Behandlung dieser Schmerzen erhalten Sie bereits eine Schmerztherapie mit Medikamenten. Zusätzlich zu dieser Therapie möchten wir untersuchen, ob eine elektrische Stimulation mit Elektroden, die außen auf den Kopf aufgelegt werden und mit einem Gleichstromgerät verbunden sind, einen Einfluss auf Ihre Schmerzen hat. Man weiß heute aus Studien, dass diese Stimulation mit Elektroden möglicherweise den Schmerz vermindert.

Durch diesen Heilversuch erhalten Sie die Möglichkeit, eine neuartige Behandlungsform zu erhalten, die möglicherweise zu einer schnelleren und ausgeprägteren Besserung der Schmerzsymptome führen könnte. Die Behandlung wird über zwei Wochen durchgeführt, was der Dauer eines üblichen medikamentösen Behandlungsversuchs entspricht. Im Laufe dieser zwei Wochen werden Sie über eine Woche mit einer echten oder einer Schein-Stimulation und in der zweiten Woche auf jeden Fall mit einer echten Stimulation behandelt, die Sie und Ihr behandelnder Arzt nicht voneinander unterscheiden können. Der Vergleich mit einer Scheinbehandlung ist dabei klinisch sinnvoll, um die spezifische Wirkung der tDCS bei Ihnen zu ermitteln. Sollten Sie von der Stimulation profitieren und der Vergleich zugunsten der tatsächlichen tDCS ausfallen, können wir Ihnen natürlich gerne auch eine längere Behandlung mit tDCS anbieten.

Im Rahmen der Behandlung mit tDCS stimulieren wir mittels eines konstanten Gleichstroms von 2 mA v.a. stirnnahe Hirnregionen, den sogenannten präfrontalen Kortex. Das dafür verwendete Gerät ist eine für medizinische Zwecke zugelassene batteriebetriebene Gleichstromquelle der Marke „Eldith“, bei der über verschiedene Programme Stimulationszeit und Stromstärke verändert werden können. Die Behandlung wird an fünf Tagen pro Woche durchgeführt und dauert jeweils ca. 20 Minuten. Zur Stimulation werden zwei Elektroden mit einem Band am Kopf befestigt. Von der eigentlichen Stimulation spüren Sie nur ein Kribbeln oder Brennen an der Kopfhaut zu Beginn und Ende der tDCS. Sollten Sie weitere unangenehme Empfindungen bemerken, teilen Sie uns dies bitte mit.

Insgesamt gilt die tDCS in der Form, wie sie im Rahmen des Heilversuches durchgeführt wird, als sicher und nebenwirkungsarm. Diese Einschätzung stützt sich auf tierexperimentelle Studien, Untersuchungen bei Gesunden und zwei Studien bei depressiven Patienten, in denen sogar Verbesserungen einzelner kognitiver Leistungen nach tDCS beobachtet werden konnten. Allerdings gibt es Ausschlusskriterien. Personen mit schweren körperlichen Erkrankungen, Zustand nach Schädel-Hirn-Trauma, chirurgischen Eingriffen am Gehirn oder anderen psychischen Erkrankung als einer Depression können nicht teilnehmen.

Eine mögliche Komplikation ist die Auslösung eines Krampfanfalles. Die hierfür erforderlichen Stromstärken liegen in der Regel deutlich über der hier verwendeten Strom-

stärken, dennoch können wir diese Komplikation natürlich nicht grundsätzlich ausschließen. Für diesen Fall haben wir alle Vorkehrungen getroffen. Unangenehm können für die Probanden elektrisch hervorgerufene Muskelzuckungen am Ort der Stimulation sein. Die elektrische Stimulation führt zu einer wenige Sekunden dauernden Reizung der Kopfhaut, was von den Probanden als mehr oder weniger schmerzhaftes Kribbeln und Ziehen beschrieben wurde. Selten können Kopfschmerzen auftreten, diese sprechen auf normale Kopfschmerzmittel an. Folgeschäden der Stimulation sind nicht beschrieben.

Ziel dieser Studie ist es daher den Effekt der Elektrostimulation an einer ausreichend großen Anzahl von Patienten anzuwenden, um Aussagen über die Wirksamkeit machen zu können. Es ist geplant die Methoden bei 50 Patienten anzuwenden.

Nach unseren Erfahrungen sind gerade die Schmerzen im Bauchbereich häufig allein durch Medikamente nicht ausreichend therapiert, so dass diese zusätzliche Behandlungsmöglichkeit den Schmerz insgesamt vermindert.

### **Was erwartet Sie, wenn sie an dieser Studie teilnehmen?**

Ihr behandelnder Arzt wird Sie fragen, ob Sie an dieser Studie teilnehmen möchten. Wenn Sie teilnehmen, wird er mit Ihnen zusammen zu Beginn eine Reihe von Fragebögen zur Lebensqualität und Ihren Schmerzen bearbeiten und einige klinische Daten zu Ihrer Erkrankung, Begleiterkrankungen und Medikation erheben. Darüber hinaus werden auch täglich Fragebögen zur Stimulation und begleitenden Symptomen vorlegt. Anschließend wird Ihr Arzt die Daten auswerten. Sollte bei Ihnen ein Schmerz im Bauchbereich vorliegen erhalten Sie die elektrische Stimulation. Dabei werden die Elektroden außen auf der Kopfhaut angelegt und mit einem Gummizug befestigt. Anschließend werden die Elektroden mit dem Stimulationsgerät verbunden und das Gerät angeschaltet. Dabei können Sie ein leichtes Kribbeln auf der Kopfhaut und einen kurzen Lichtblitz vor den Augen bemerken. Während der Stimulation bemerken Sie eventuell das Kribbeln weiterhin. Die Gesamtdauer der Stimulation beträgt 20 Minuten, danach wird der Strom ausgeschaltet. Auch dabei kann es zu einem Lichtblitz kommen.

Da es sich um eine Placebo-kontrollierte Untersuchung handelt kann es sein, dass Sie in der ersten Woche eine Stimulation erhalten ohne dass Gleichstrom fließt. In der

zweiten Woche erhält jeder Patient eine Verumstimulation, das bedeutet, dass zu diesem Zeitpunkt auf jedenfall Strom fließt. Während der Behandlung sind bisher bei keinem Patienten epileptische Anfälle ausgelöst worden. Einige Patienten hatten Verbrennungen der Haut an den Stimulationsstellen. Weitere Nebenwirkungen sind nicht bekannt.

#### **Erklärung zum Datenschutz:**

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten.

Es werden persönliche Daten und Befunde über Sie erhoben, gespeichert und verschlüsselt (pseudonymisiert), d.h. weder Ihr Name noch Ihre Initialen oder das exakte Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode, weitergegeben. Der Code besteht lediglich aus Zahlen. Die Fragebögen werden ebenfalls mit dem entsprechenden Code verschlüsselt.

Im Falle des Widerrufs Ihrer Einwilligung werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten in irreversibel anonymisierter Form weiter verwendet.

Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Personen beschränkt: Michaela Geiger, Dr. Mira Hensler, PD Dr. Stefan Lorenzl.

Die Unterlagen werden in einem verschließbaren Schrank im Zentrum für Palliativmedizin 10 Jahre lang aufbewahrt.

Eine Entschlüsselung erfolgt lediglich in Fällen, in denen es Ihre eigene Sicherheit erfordert („medizinische Gründe“) oder falls es zu Änderungen in der wissenschaftlichen Fragestellung kommt (wissenschaftliche Gründe“).

Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten gewährleistet.

#### **Kann ich meine Einwilligung zurückziehen?**

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Wenn Sie nicht teilnehmen, entstehen Ihnen keinerlei Nachteile für Ihre weitere medizinische Behandlung. Sie können Ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie jederzeit und ohne Angabe von Gründen zurückziehen (mündlich oder schriftlich), ohne dass Ihnen daraus Nachteile für Ihre medizinische Behandlung entstehen.

**Welchen persönlichen Nutzen habe ich durch die Teilnahme an der Studie?**

Die Ergebnisse der Untersuchungen werden Ihnen selbstverständlich mitgeteilt und eine mögliche Therapie wird in die Wege geleitet.

**Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?**

Bei den im Rahmen der Studie durchgeführten Untersuchungen handelt es sich um eine neuartige Behandlungsmethode, die bislang lediglich in wenigen Kliniken eingesetzt wird. Bislang wurden als Nebenwirkungen in anderen Studien lediglich Verbrennungen an den Stellen, an denen die Stimulationselektroden aufgesetzt waren berichtet. Ein weiteres studienspezifisches Risiko besteht nicht.

**Einverständniserklärung**

Teilnehmer \_\_\_\_\_ (Vorname, \_\_\_\_\_ Nachname)

Aufklärender Arzt \_\_\_\_\_ (Vorname, \_\_\_\_\_ Nachname)

Ich habe die Patienteninformation und die Erklärung zum Datenschutz durchgelesen und verstanden. Ein ausführliches Aufklärungsgespräch über Ziele, Ablauf und Risiken einer Teilnahme an der Studie hat stattgefunden und meine Fragen wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet. Nach ausreichender Bedenkzeit, stimme ich einer Teilnahme an der Studie „Prospektive Studie zur Behandlung von Schmerzen bei Palliativpatienten mittels extrakranieller Hirnstimulation“ zu.

**Ich bin mit der Erhebung und Verwendung persönlicher Daten und Befunddaten nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden.**

Unterschrift des Teilnehmers \_\_\_\_\_ Datum \_\_\_\_\_

Unterschrift des Arztes \_\_\_\_\_ Datum \_\_\_\_\_

## Aufnahmebogen



Pat.-ID

### Patientenidentifikation

(von Daten getrennt aufzubewahren!!!)

Name, Vorname

Geburtsdatum

Adresse

Telefon

Gruppe



## Allgemeine Daten

Pat.-ID

Geschlecht

☐

männlich

☐

weiblich

Alter \_\_\_\_\_

Größe \_\_\_\_\_

Gewicht \_\_\_\_\_

Diagnosen (mit ED):

---

---

---

---

Aufnahmegrund:

---

---

---

---

Hauptsymptom:

---

---

---

Besteht seit:

---





## Allgemeine Daten

Pat.-ID

Nebensymptom (falls ja, Beginn und momentane Intensität):

---

---

---

---

---

---

Medikation bei Studienbeginn (mit Indikation):

---

---

---

---

---

---

Bedarfsmedikation:

---

---

---

---

---

---



Pat.-ID

## Dokumentation Schmerz

### Aufnahme

Epileptischer Anfall

☐

ja

☐

nein

Schmerzen

☐

ja

☐

nein

Schmerzlokalisierung und –charakter:

---

---

---

---

---

---

Falls Sie unter Schmerzen leiden, wie stark sind diese heute?

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
keine								extrem	

## Comfort Rating Questionnaire

FORSCHUNGSGRUPPE TRANSKRANIELLE HIRNSTIMULATION UND NEUROPLASTIZITÄT

# CRQ – Comfort Rating Questionnaire für die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Modifiziert nach dem Göttinger „Fragebogen über die Gleichstromstimulation“

**Name:** \_\_\_\_\_ **Datum:** \_\_\_\_\_

### 1. Geschlecht:

<input type="checkbox"/> Männlich
<input type="checkbox"/> Weiblich

**2. Alter:** \_\_\_\_\_

### 3. An wie vielen Untersuchungen

haben Sie in direkter Abfolge teilgenommen? \_\_\_\_\_

### 4. Über welcher Region wurden Sie stimuliert?

☐ motorische Hirnrinde (eine Elektrode über dem linken Schädel und die andere über der rechten Augenbraue oder umgekehrt)

☐ Sehrinde (eine Elektrode am Hinterkopf und die andere über der Mitte des Schädels)

☐ parietale Hirnrinde (eine Elektrode hinter dem Ohr und die andere über der Mitte des Schädels)

☐ frontale Hirnrinde (eine Elektrode über dem linken vorderen Schädel und die andere über der re. Augenbraue oder umgekehrt)

**5. Haben Sie bei Beginn und/oder am Ende der Stimulation einen Lichtblitz wahrgenommen?**

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

**6. Haben Sie während der Stimulation Schmerz wahrgenommen? Bitte kreuzen Sie an:**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
kein					extrem				

**7. Haben Sie während der Stimulation Kribbeln wahrgenommen? Bitte kreuzen Sie an:**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
kein					extrem				

**8. Haben Sie während der Stimulation Brennen wahrgenommen? Bitte kreuzen Sie an:**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
kein					extrem				

**9. Haben Sie während der Stimulation Müdigkeit bemerkt? Bitte kreuzen Sie an:**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
keine					extrem				

**10. Haben Sie während der Stimulation Nervosität oder Unruhe bemerkt? Bitte kreuzen Sie an:**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
keine					extrem				

**11. Haben Sie während der Stimulation Konzentrationsstörungen bemerkt? Bitte kreuzen Sie an:**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
keine					extrem				

**12. Haben Sie während der Stimulation Sehstörungen bemerkt? Bitte kreuzen Sie an:**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
keine					extrem				

**13. Haben Sie während der Stimulation Kopfschmerzen bemerkt? Bitte kreuzen Sie an:**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
keine					extrem				

**14. Haben Sie während der Stimulation etwas Ungewöhnliches gefühlt?**

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, bitte beschreiben Sie:

**15. War die Stimulation für Sie unangenehm?**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
nicht					extrem				

**16. Haben Sie nach der Stimulation Schmerz wahrgenommen? Bitte kreuzen Sie an:**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
kein					extrem				

**17. Haben Sie nach der Stimulation Kribbeln wahrgenommen? Bitte kreuzen Sie an:**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
kein					extrem				

**18. Haben Sie nach der Stimulation Brennen wahrgenommen? Bitte kreuzen Sie an:**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
kein					extrem				

**19. Haben Sie nach der Stimulation Müdigkeit bemerkt? Bitte kreuzen Sie an:**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
keine					extrem				

**20. Haben Sie nach der Stimulation Nervosität oder Unruhe bemerkt? Bitte kreuzen Sie an:**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
keine					extrem				

**21. Haben Sie nach der Stimulation Konzentrationsstörungen bemerkt? Bitte kreuzen Sie an:**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
keine					extrem				

**22. Haben Sie nach der Stimulation Sehstörungen bemerkt? Bitte kreuzen Sie an:**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
keine					extrem				

**23. Haben Sie nach der Stimulation Kopfschmerzen bemerkt? Bitte kreuzen Sie an:**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
keine					extrem				

**24. Haben Sie nach der Stimulation Schlafstörungen gehabt?**

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie viele Nächte lang? \_\_\_\_\_

**25. Haben Sie nach der Stimulation etwas ungewöhnliches gefühlt?**

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, bitte beschreiben Sie:

**26. Haben Sie einen Unterschied zwischen den Stimulationssorten bemerkt?**

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, bitte beschreiben Sie warum:

**27. War das Kribbeln/Brennen links oder rechts stärker?**

<input type="checkbox"/> links	<input type="checkbox"/> rechts	<input type="checkbox"/> beidseits gleich
--------------------------------	---------------------------------	---



**28. Haben Sie Angst vor der Stimulation gehabt?**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
keine					extrem				

**29. Wurden das Kribbeln/Brennen mit jeder neuen Stimulation unangenehmer als bei der vorherigen Stimulation?**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
nicht					extrem				

**30. Würden Sie wieder an einer tDCS-Stimulation teilnehmen wollen?**

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Bitte erklären Sie kurz Ihre Entscheidung:

*Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!*

## Fragebogen „Soforteffekte“



# CRQ – Comfort Rating Questionnaire für die transkraniale Gleichstromstimulation (tDCS) „Soforteffekte“

Seite 1

**Datum:** \_\_\_\_\_

**PatientenID:**

**Stimulationsgerätnr:**

**Wievielte Stimulation:**

**1. Wie stark sind Ihre Schmerzen heute vor der Stimulation? Bitte kreuzen Sie an:**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
keine					extrem				

**2. Wie stark sind Ihre Schmerzen heute nach der Stimulation? Bitte kreuzen Sie an:**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
keine					extrem				

**3. War die Stimulation für Sie unangenehm? Bitte kreuzen Sie an:**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
nicht					extrem				

**4. Haben Sie bei Beginn und/oder am Ende der Stimulation einen Lichtblitz wahrgenommen? Bitte kreuzen Sie an:**

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

**5. Haben Sie während der Stimulation Schmerz wahrgenommen? Bitte kreuzen Sie an:**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
kein					extrem				

**6. Haben Sie während der Stimulation Kribbeln wahrgenommen? Bitte kreuzen Sie an:**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

kein

extrem

**7. Haben Sie während der Stimulation Brennen wahrgenommen? Bitte kreuzen Sie an:**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

kein

extrem

**8. Haben Sie während der Stimulation Müdigkeit bemerkt? Bitte kreuzen Sie an:**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

keine

extrem

**9. Haben Sie während der Stimulation Nervosität oder Unruhe bemerkt? Bitte kreuzen Sie an:**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

keine

extrem

**10. Haben Sie während der Stimulation Konzentrationsstörungen bemerkt? Bitte kreuzen Sie an:**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

keine

extrem

**11. Haben Sie während der Stimulation Sehstörungen bemerkt? Bitte kreuzen Sie an:**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

keine

extrem

**12. Haben Sie während der Stimulation Kopfschmerzen bemerkt? Bitte kreuzen Sie an:**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

keine

extrem

**13. Haben Sie während der Stimulation etwas ungewöhnliches gefühlt? Bitte kreuzen Sie an:**

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, bitte beschreiben Sie:

**14. Haben Sie nach der Stimulation Schmerz wahrgenommen? Bitte kreuzen Sie an:**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

kein extrem

**15. Haben Sie nach der Stimulation Kribbeln wahrgenommen? Bitte kreuzen Sie an:**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

kein extrem

**16. Haben Sie nach der Stimulation Brennen wahrgenommen? Bitte kreuzen Sie an:**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

kein extrem

**17. Haben Sie nach der Stimulation Müdigkeit bemerkt? Bitte kreuzen Sie an:**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

keine extrem

**18. Haben Sie nach der Stimulation Nervosität oder Unruhe bemerkt? Bitte kreuzen Sie an:**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

keine extrem

**19. Haben Sie nach der Stimulation Konzentrationsstörungen bemerkt? Bitte kreuzen Sie an:**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

keine extrem

**20. Haben Sie nach der Stimulation Sehstörungen bemerkt? Bitte kreuzen Sie an:**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

keine extrem

**21. Haben Sie nach der Stimulation Kopfschmerzen bemerkt? Bitte kreuzen Sie an:**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

keine extrem

**22. Haben Sie nach der Stimulation etwas Ungewöhnliches gefühlt?**

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, bitte beschreiben Sie:

**23. Haben Sie Angst vor der heutigen Stimulation gehabt?**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
keine					extrem				

**24. Wurden das Kribbeln/Brennen mit der heutigen Stimulation unangenehmer als bei der vorherigen Stimulation?**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
nicht					extrem				

*Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!*



## CRQ – Comfort Rating Questionnaire für die transkraniale Gleichstromstimulation (tDCS) „Soforteffekte nach erster Stimulation“

Seite 4

**22. Haben Sie nach der Stimulation etwas ungewöhnliches gefühlt?**

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, bitte beschreiben Sie:

**23. Haben Sie Angst vor der heutigen Stimulation gehabt?**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

keine

extrem

**24. Leiden Sie an Schlafstörungen?**

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

**25. Haben Sie Vertrauen, dass die Stimulation ihre Schmerzen verbessern kann?**

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

*Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!*



## CRQ – Comfort Rating Questionnaire für die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) „Soforteffekte nach ersten fünf Tagen Stimulation“

Seite 4

**22. Haben Sie nach der Stimulation etwas ungewöhnliches gefühlt?**

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, bitte beschreiben Sie:

**23. Haben Sie Angst vor der heutigen Stimulation gehabt?**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

keine

extrem

**24. Haben sich Ihre Schlafstörungen in der vergangenen Woche verbessert?**

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

**25. Denken Sie, dass Sie diese Woche eine echte Stimulation erhalten haben?**

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

*Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!*



Interdisziplinäres Zentrum für Palliativmedizin



## CRQ – Comfort Rating Questionnaire für die transkraniale Gleichstromstimulation (tDCS) „Soforteffekte nach letzter Stimulation“

Seite 4

**22. Haben Sie nach der Stimulation etwas ungewöhnliches gefühlt?**

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, bitte beschreiben Sie:

**23. Haben Sie Angst vor der heutigen Stimulation gehabt?**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
keine					extrem				

**24. Haben sich Ihre Schlafstörungen in der zweiten Woche der Stimulation verbessert?**

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

**25. Denken Sie (nach dieser Woche) in der ersten Woche eine echte Stimulation erhalten zu haben?**

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

**26. Hatte die Stimulation nach Ihrer Einschätzung einen positiven Effekt auf Ihre Schmerzen?**

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

**27. Würden Sie zur Schmerzlinderung wieder an einer tDCS-Stimulation teilnehmen?**

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Bitte erklären Sie kurz Ihre Entscheidung (Rückseite):

*Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!*

© Michaela

Geiger, 2010



## **Danksagung**

Die Fertigstellung dieser Dissertation wäre ohne die Hilfe von vielen Wegbegleitern nicht möglich gewesen.

An erster Stelle bedanke ich mich bei Prof. Dr. med. Stefan Lorenzl, der mir sowohl als Doktorvater als auch als Betreuer stets mit Rat und Tat zur Seite stand. Seiner geduldi- gen, lehrreichen und hilfsbereiten Art habe ich sehr viel zu verdanken. Unentwegt ha- be ich bei ihm ein offenes Ohr und ermutigende Worte gefunden.

Zudem danke ich dem Team der Palliativstation, München-Großhadern, für ihre stetige Hilfe und Unterstützung bei der Arbeit am Patienten.

An nächster Stelle danke ich Dr. med. Ulrich Palm, der mich in die tDCS-Methode ein- wies und mich in der Anfangszeit des klinischen Teils meiner Dissertation tatkräftig un- terstützte.

Desweiteren danke ich meinen Eltern, mir das Medizinstudium ermöglicht zu haben und für ihr grenzenloses Vertrauen in meine Fähigkeiten. Danke für eure Begleitung.

Ich danke Theresa und meiner Mutter für die vielen Ratschläge und das geduldige Kor- rekturlesen sowie Simon für die tatkräftige Unterstützung bei der Formatierung mei- ner Arbeit.

Zuletzt danke ich Daniel, meinen Geschwistern und meinen Freunden für ihre Unter- stützung.

## Eidesstattliche Versicherung

Michaela Geiger

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

### **Transkranielle Gleichstromstimulation viszeraler Schmerzen bei palliativen Patienten**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Doktorandin/Doktorand