

Aus dem
Department für Neurochirurgie und Neurotechnologie
Universitätsklinik für Neurochirurgie Tübingen

Inaugural-Dissertation

**Einfluss von Burst-DR und tonischer
Rückenmarksstimulation (SCS) bei chronischen
neuropathischen Schmerzen auf den
Blutglukosespiegel**

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Fritschle, Hannah Sandra

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Morgalla

2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Schweizer

Tag der Disputation: 09.01.2025

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1 Einleitung	5
1.1 Schmerz	5
1.1.1 Wahrnehmung und Verarbeitung von Schmerz	5
1.1.2 Chronischer Schmerz	6
1.1.3 Chronisch neuropathischer Schmerz	7
1.2 Spinal Cord Stimulation als Therapie	8
1.2.1 Implantation von SCS-Systemen	9
1.2.2 Stimulationseinstellungen	11
1.3 Glukosestoffwechsel	11
1.3.1 Regulation der Glukosehomöostase durch Insulin	12
1.3.2 Beeinflussung der Insulinsensitivität	14
1.3.3 Diabetes mellitus	15
1.4 Autonomes Nervensystem	18
1.4.1 Steuerung des Glukosestoffwechsels über das Nervensystem	19
1.4.2 Autonomes Nervensystem und Schmerz	19
1.5 Einfluss der Rückenmarksstimulation auf die Insulinsensitivität	20
1.6 Fragestellung	21
2 Material und Methoden	21
2.1 Studienaufbau	21
2.2 Probanden	22
2.2.1 Einschlusskriterien und Voraussetzungen	22
2.3 Versuchsprotokoll	22
2.3.1 Euglykämischer hyperinsulinämische Clamp (EHC)	23
2.3.2 SCS und Stimulationsablauf	25
2.3.3 Schmerzerfassung durch VAS	25
2.4 Materialien	26
2.5 Blutentnahmen	26
2.6 Messungen	26
2.6.1 Blutglucosespiegel	26

2.6.2	Laborparameter _____	27
2.7	Berechnungen _____	27
2.8	Statistische Auswertungen _____	27
3	Ergebnisse _____	27
3.1	Probandencharakteristika _____	27
3.2	Blutglucosewerte im hyperinsulinämischen euklykämischen Clamp	28
3.3	Insulinsensitivität im hyperinsulinämischen euklykämischen Clamp	31
3.3.1	Burst im Vergleich zu Sham _____	32
3.3.2	Tonic im Vergleich zu Sham _____	33
3.3.3	Burst im Vergleich zu Tonic _____	35
3.3.4	Sham im Vergleich zu Burst und Tonic _____	36
3.4	Schmerzempfindung und Insulinsensitivität _____	37
3.5	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse _____	39
4	Diskussion _____	39
4.1	Probandencharakteristika _____	40
4.1.1	Anzahl der Probanden _____	40
4.1.2	Einflussfaktor Alter _____	41
4.1.3	Einflussfaktor BMI _____	41
4.1.4	Einflussfaktor Geschlecht _____	41
4.2	Messmethoden und Versuchsaufbau _____	42
4.2.1	Messung der Insulinsensitivität _____	42
4.2.2	Messung der Schmerzintensität _____	44
4.2.3	Ablauf der Studie _____	45
4.3	Diskussion der Ergebnisse _____	47
4.3.1	Insulinsensitivität und Rückenmarksstimulation _____	47
4.3.2	Einordnung der Ergebnisse anhand der Stimulationsarten _____	49
4.3.3	Schmerzempfinden und Glucosestoffwechsel _____	51
4.4	Anwendung von SCS außerhalb von Schmerztherapie _____	51
4.5	Limitationen _____	52
4.6	Ausblick _____	53
5	Zusammenfassung _____	54

6	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis _____	56
7	Literaturverzeichnis: _____	58
8	Erklärung zum Eigenanteil _____	64
9	Veröffentlichungen _____	65
10	Danksagung _____	66

Abkürzungsverzeichnis

ATP/ADP	Adenosintriphosphat/Adenosindiphosphat
BMI	Body Mass Index
BZ	Blutzucker
cm	Zentimeter
CRPS	Komplexes regionales Schmerzsyndrom
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
EHC	Euglykämischer Hyperinsulämischer Clamp
FBSS	Failed Back Surgery Syndrom
GIR	Glucoseinfusionsrate
GLUT	Glucosetransporter
GTT	Glucosetoleranztest
h	Stunde
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
IASP	International Association for the Study of Pain
ITT	Insulintoleranztest
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
IL-6	Interleukin 6
IRS	Insulin-Rezeptor-Substrat
L	lumbal (Rückenmarkssegment)
m	männlich
ml	Milliliter
mU	Milliunit (Unit: dt. Einheit)
NaCl	Natrium-Chlorid
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
p	p-Wert
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
S	sakral (Rückenmarkssegment)
Sars-CoV2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus Type 2
SCS	Spinal Cord Stimulation
Th	thorakal (Rückenmarkssegment)
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
VAS	Visuelle Analogskala
w	weiblich
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Schmerz

Die Behandlung von Schmerzen und das Management von Patienten mit Schmerzen sind Aufgaben, mit denen Ärzte häufig im klinischen Alltag konfrontiert werden. Die Definition von Schmerz durch die International Association for the Study of Pain (IASP) aus dem Jahr 1979 lautet: „Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potenzieller Gewebsschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird.“ Im Jahr 2020 veröffentlichte die IASP eine erweiterte Definition, die persönliche Erfahrungen miteinschließt und den Unterschied zwischen Nozizeption und Schmerz unterstreicht [1]. Zur Wahrnehmung von Schmerz steht ein körpereigenes Sinnessystem, das nozizeptive System, zur Verfügung, welches ein Warnsystem für den Körper darstellt. So sind Schmerzen als Warnsignal bei gesunden sowie erkrankten Menschen, ein natürliches Phänomen. Als pathologisch gelten Schmerzen, die unabhängig von gefährlichen Situationen auftreten. Zum Beispiel können durch Verletzungen des nozizeptiven Systems pathologische Schmerzen entstehen. Diese werden als neuropathische Schmerzen bezeichnet. Wichtig ist die richtige Einordnung je nach Ursprung und Lokalisation des Schmerzes, um eine adäquate Therapie zu gewährleisten [2].

1.1.1 Wahrnehmung und Verarbeitung von Schmerz

Eine Vielzahl von Regionen des Nervensystems sind in der Entstehung und Weiterleitung des Schmerzerlebnisses beteiligt. Neurone, die Nozizeption und Schmerz wahrnehmen, enthalten Nozizeptoren. Diese liegen als freie Nervenendigungen im rezeptiven Feld vor. Diese wahrgenommenen Reize werden entweder über unmyelinisierte C-Fasern (<2,5 m/s) oder teilmyelinisierte A δ -Fasern (2,5-30 m/s) weitergeleitet. Durch Reizung des Nozizeptors werden Aktionspotentiale ausgelöst. Die meisten Nozizeptoren wirken polymodal und können somit mechanische, chemische und physikalische Reizung wahrnehmen. Diese Rezeptoren werden erst ab einem bestimmten Schwellenwert erregt (Schmerzschwelle). Die Nozizeptoren im

peripheren Nervensystem nehmen den überschwelligem Schmerzreiz wahr. Der Schmerzreiz wird über die oben genannten Nervenfasern entweder zu den nozizeptiven Neuronen des Rückenmarks oder dem Trigemuskern (Reize aus dem Kopfbereich) weitergeleitet. Die teilmyelinisierten A δ -Fasern projizieren in das oberflächliche Hinterhorn (Lamina I) oder das tiefe Hinterhorn (Lamina V). Unmyelinisierte C-Fasern aus der Haut projizieren vor allem in die Substantia gelatinosa (Lamina II). C-Fasern aus Muskeln und inneren Organen übertragen in Lamina II und tiefer. Weitere aufsteigende Bahnen aus der Vorderseitenstrangbahn und Hinterstrangbahnen (Signale aus dem viszeralem System) leiten Signale weiter an das nozizeptive thalamokortikale System. Durch die Projektion der Informationen auf das thalamokortikale System entsteht die bewusste Schmerzempfindung. Durch Interaktion mit Schaltkreisen zur emotionalen Verarbeitung des Schmerzes können auch Angst und Furcht als Reaktion auf Schmerz entstehen. Deszendierende Bahnen wirken als eine Art Schmerzkontrollsystem und lösen auf Rückenmarksebene eine Hemmung oder eine Verstärkung des Signals aus [2].

1.1.2 Chronischer Schmerz

Man unterscheidet zwischen akuten und chronischen Schmerzen. So sind akute Schmerzen mit einem akuten Schmerzereignis bzw. einer akuten Schädigung eines Körperteils assoziiert. Ein Übergang von akuten Schmerzen zu chronischen Schmerzen ist möglich. So wurde in Studien ein Übergang besonders im Rahmen von länger anhaltendem akutem Schmerz beobachtet, wobei auf histologischer und pathologischer Ebene Modulationen und Modifikationen stattfinden können [3]. Chronische Schmerzen treten in weiten Teilen der Bevölkerung auf und beeinträchtigen Patienten in vielen Aspekten ihres Alltags. Schmerzen beeinflussen die Patienten körperlich, emotional und psychosozial. Bei 20-25% der chronischen Schmerzpatienten treten diese als lokalisierte chronische Schmerzen auf und bei ca. 10% als multifokale oder generalisierte chronische Schmerzen [4]. Man definiert chronischen Schmerz als Schmerz, welcher länger als drei Monaten anhält. Dieser kann als Reaktion auf schädigende oder ungefährliche endogene Stimuli auftreten oder als spontaner Schmerz ohne erkennbaren Auslöser. Er entsteht aufgrund einer

Störung der endogenen Schmerzkontrolle durch körpereigene Opiode. Man klassifiziert primären und sekundären (durch eine Krankheit ausgelöst) chronischen Schmerz [5].

Chronischer Schmerz entsteht aus einem komplexen Zusammenspiel von sensomotorischen und emotionalen Eindrücken. Er wird in jedem Individuum, abhängig von seinem psychologischen und physiologischen Zustand sowie Kontext des Schmerzes unterschiedlich wahrgenommen. Häufig kann die ursprüngliche Ursache für den Schmerz nach einer gewissen Zeit nicht mehr nachgewiesen werden. Eine wichtige Rolle in der Chronifizierung von Schmerz spielt auch die zentrale Sensibilisierung, die bis heute noch nicht vollständig verstanden ist [6]. Die zentrale Sensibilisierung entsteht aus einem Zusammenspiel von synaptischer Plastizität und verstärkter neuronaler Aktivität nach einem schmerzhaften Ereignis. Eine zunehmende zentrale Sensibilisierung kann durch eine vermehrte Ausschüttung von Zytokinen und Chemokinen aufgrund von Inflammation (zentral oder peripher) hervorgerufen werden. Somit kann durch dauerhaft erhöhte Zytokine und Chemokine auch der chronische Schmerz verstärkt werden [6].

1.1.3 Chronisch neuropathischer Schmerz

Eine Untergruppe des sekundären chronischen Schmerzes ist der chronisch neuropathische Schmerz. Neuropathischer Schmerz wird durch eine Läsion oder Dysfunktion von Nervenfasern ausgelöst. Betroffen sind hier je nach Höhe der Läsion A δ - oder die C-Fasern [7]. Damit kann dieser Schmerz klar von der anderen Gruppe von Schmerzen, die nozizeptiven Schmerzen, abgegrenzt werden.

Beispiele für neuropathische Schmerzen sind Schmerzen nach Nervenläsionen (posttraumatisch), Neuropathien oder Schmerzen nach Amputationen. Ein Hauptbestandteil im Management von neuropathischen Schmerzen ist eine ausführliche und genaue Diagnostik bezüglich Ursprungs, Grund der Schmerzen und Ort der Läsion. Auf dieser Grundlage kann eine Behandlung passend für den jeweiligen Patienten und seine Beschwerden erstellt werden [8].

Die Behandlung von chronisch neuropathischen Schmerzen sollte, neben medikamentösen und invasiven Verfahren, durch psychotherapeutische und physiotherapeutische Ansätze unterstützt werden. Durch Erprobung kann eine wirksame Kombination und Dosierung von Medikamenten gefunden werden, die für den jeweiligen Patienten die Schmerzen lindert. Zur Anwendung kommen Opioide, Antidepressiva und Antikonvulsiva. NSARs sind bei neuropathischen Schmerzen meist nicht wirksam [9]. Invasive Verfahren können bei medikamentös therapierefraktären Schmerzen eingesetzt werden. Hierzu zählen lokale Infiltrationen oder Operationen, die Auslöser des Schmerzes beheben sollen. Ein etabliertes Verfahren, welches in unserem Kontext genauer betrachtet werden soll, ist die Spinal Cord Stimulation (SCS) [10].

1.2 Spinal Cord Stimulation als Therapie

Durch Spinal Cord Stimulation (SCS, dt.: Rückenmarksstimulation) können elektrische Impulse im rückenmarksnahen Raum zum Management von Schmerzen genutzt werden. 1967 wurde erstmals ein dorsaler Rückenmarksstimulator von Shealy getestet. Hier erfolgte die Implantation eines Stimulators über Laminektomie bei einem Patienten, der an terminalen Tumorschmerzen litt [11]. Dieser Therapieansatz basiert auf der Gate Control Theory von Melzack und Wall [12]. Die Gate Control Theorie besagt, dass über Stimulation myelinisierter A β -Fasern, welche Berührungen empfinden, auf Rückenmarksebene ein nozizeptives Signal, welches durch A δ - und C-Fasern weitergegeben wird, auf dem Weg zum Gehirn blockiert werden kann. Das „Tor“ in diesem Fall stellt die Substantia gelatinosa dar. Diese inhibiert die Weitergabe der Schmerzinformation. Die Stimulation der A β -Fasern und somit die Stimulation der Substantia gelatinosa "schließt" somit „das Tor“. Dieser Mechanismus kann anhand von SCS beobachtet werden. In Arealen, in denen Parästhesien stimuliert werden, soll der Schmerz überlagert werden (siehe Abbildung 1).

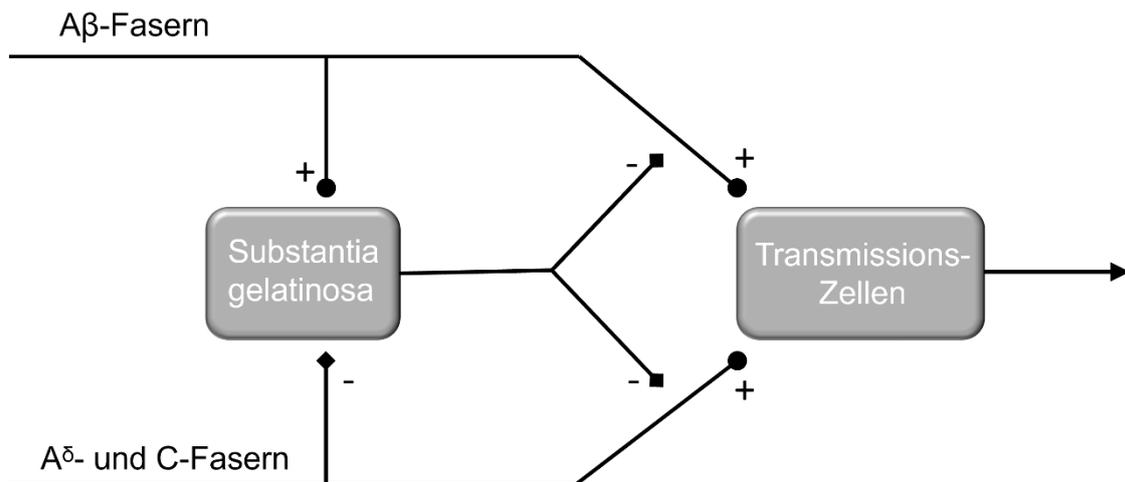


Abbildung 1: **Schematische Darstellung der Gate Control Theory.** Inhibition der Bahnen ist mittels (-) dargestellt, Stimulation mittels (+). (Eigene Darstellung)

Seit Etablierung durch Shealy ist die SCS ein häufig genutztes Verfahren in der Behandlung von chronisch neuropathischen Schmerzen. Heute werden Elektroden der SCS meist perkutan in den epiduralen Raum eingelegt. Der genaue Mechanismus von SCS ist bis heute nicht vollständig bekannt. Es wird vermutet, dass Hinterhorn-Inselzellen eine Schlüsselrolle im analgetischen Effekt der elektrischen Stimulation spielen, besonders anhand der Lokalisation, der neurochemischen und morphologischen Fähigkeiten [13]. In einer Studie von Kumar et al. berichten 42 von 52 Patienten eine eindeutige Besserung der Schmerzen, verbesserte Lebensqualität und bessere Funktionalität in der betroffenen Schmerzregion durch SCS [14]. Neben neuropathischen Schmerzen gibt es eine gute Evidenz für erfolgreiche Therapie durch SCS bei Failed Back Surgery Syndrome (FBSS), CRPS Typ I und II und pAVK [15].

1.2.1 Implantation von SCS-Systemen

Ein SCS-System besteht aus drei Komponenten: den Elektroden, die operativ in den epiduralen Raum eingelegt werden, dem implantierbaren Generator, der die Batterie des Systems darstellt, und einem externen Gerät für Ladung und Einstellungen des Systems (Abbildung 2). Die Implantation des SCS-Systems kann in zwei Phasen aufgeteilt werden. Die Trialphase und die Phase der permanenten Implantation. In der Trialphase kann der Patient die Wirksamkeit des noch nicht vollständig implantierten Systems über ca. 10 Tage austesten.

Ist nach diesem Zeitraum eine Schmerzreduktion von über 50% oder eine signifikante Reduktion der Schmerzmedikation erreicht, gilt die Trialphase als erfolgreich. Es kann eine permanente Implantation geplant werden. Beide Prozeduren, Trial und permanente Implantation, werden in steriler operativer Umgebung durchgeführt. Im Trialprozess können die Elektroden über zwei verschiedene Zugänge eingelegt werden. Möglich ist ein perkutaner Trial oder ein direkter operativer Trial. Die perkutane Variante wird meist bevorzugt



Abbildung 2: **Elektroden und Generator.** Beispiele für Elektroden (links) und Generatoren, die im Rahmen von SCS eingesetzt werden. Hier von Abbott, wie auch in der Studie verwendet.

aufgrund einer niedrigeren Komplikationsrate und einfacher Revidierbarkeit.

Bei der perkutanen Vorgehensweise werden über eine Epiduralnadel die Elektroden auf entsprechender Höhe des Rückenmarks in den epiduralen Raum eingeführt. Die Nadel wird entfernt und die Elektroden verbleiben. Mittels Hautkleber werden die Leitungen der Elektroden fixiert. Der außerhalb des Körpers verbleibende Teil der Leitungen wird mit einem externen Generator verbunden, der ebenfalls an der Haut fixiert wird. Perioperativ wird das System programmiert und nochmals im Aufwachraum final eingestellt, bevor der Patient nach Hause entlassen werden kann. Beim direkten operativen Trial werden die Elektroden direkt über eine Hemilaminektomie oder Flavektomie eingebracht.

Ist der Trial erfolgreich kann im zweiten Schritt der Generator nach ca. 10 Tagen permanent in eine subkutane Tasche implantiert werden [16].

1.2.2 Stimulationseinstellungen

Zur Stimulation stehen verschiedene Einstellungen zur Verfügung, die sich in Frequenz, Dauer und Amplitude unterscheiden. Alle Parameter beeinflussen die Interaktion des Systems mit dem Nervensystem des Patienten. Hier unterscheidet man die konventionelle, tonische Stimulationsform, die neuere Burst-Stimulation und die Hochfrequenzstimulation. Tonische Stimulationen spielen sich in einem Niedrigfrequenzbereich (40-60 Hz) mit langer Stimulation (300-600 μ s) und einer hohen Amplitude (4-9 mA) ab. Hochfrequenzstimulationen nutzen eine Frequenz von 10kHz, kürzere Dauer der Stimulation (30 μ s) und eine geringere Amplitude (1-5 mA). [17, 18] Eine Burst-Stimulation besteht aus Burst-Intervallen mit einer Intraburst-Frequenz von 500Hz und einer Amplitude von 0,1-6mA. Die Bursts treten in einer Frequenz von 40Hz auf. Diese neue Art der Stimulation wurde erstmals 2010 beschrieben. Die Burst-Stimulation ahmt in ihrem Stimulationsmuster das Burstmuster der Neuronen im Gehirn nach, um ein möglichst physiologisches Stimulationsmuster zu imitieren [19]. Viele Jahrzehnte wurde mit der konventionellen (tonischen) Stimulation durch Überlappung mittels Parästhesien im entsprechenden Schmerzgebiet eine Schmerzlinderung angestrebt. Durch jüngere Erkenntnisse kann mittels Hochfrequenzstimulation und Burststimulation eine Schmerzlinderung ohne Parästhesien erreicht werden. [20] Über den Einfluss von SCS auf andere Funktionen des Körpers existiert bisher noch nicht ausreichend wissenschaftliche Evidenz.

1.3 Glukosestoffwechsel

Die stabile Aufrechterhaltung des Blutglukosespiegels ist für den regelrechten Ablauf körperlicher Funktionen unentbehrlich. Beeinflusst wird der Blutglukosespiegel des Körpers über verschiedene Faktoren. Hier spielen die Aufnahme von Glukose und der Abbau durch Verstoffwechslung (beispielsweise durch körperliche Aktivität) eine Rolle. Zur Regulation werden

Glukagon zur Erhöhung und Insulin zur Senkung des Blutglukosespiegels ausgeschüttet.

1.3.1 Regulation der Glukosehomöostase durch Insulin

Insulin ist ein anaboles Peptidhormon, welches eine Vielzahl von Auswirkungen auf unterschiedliche Körperzellen ausübt. Die Hauptwirkung auf den Metabolismus besteht in der Steigerung der Aufnahme von Glucose in Skelettmuskel- und Fettzellen, Stimulation der Glykogenproduktion in den Skelettmuskelzellen und der Hemmung der Lipolyse in den Adipozyten [21].

Insulin ist das wichtigste anabole Hormon des Körpers. Es besteht aus einer A- und B-Kette, die über Disulfidbrücken miteinander verbunden sind. Eine weitere Disulfidbrücke stabilisiert das Molekül zusätzlich. Im Blut liegt das Insulinmolekül als Monomer vor. Gespeichert wird Insulin in den β -Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas in Form von Zinkkomplexen. Bei hohen Konzentrationen liegt es in Form von Hexameren vor.

Die Langerhans-Inseln des Pankreas sind Zellinseln, welche im exokrinen Gewebe verteilt sind. Sie bestehen zu 20% aus α -Zellen (Produktion von Glukagon), zu 80% aus β -Zellen (Produktion von Insulin), zu 5% aus γ -Zellen (Produktion von Somatostatin) und zu 2% aus PP-Zellen (Produktion von pankreatischem Polypeptid). Im Zentrum dieser Zellinseln liegen die β -Zellen. Die arterielle Versorgung erreicht zuerst das Zentrum der Inseln. So kann eine Änderung in der Blutglucosekonzentration rasch registriert und die Insulinkonzentration im Blut zeitnah angepasst werden.

Vor der Aktivierung liegt das Insulinmolekül in zwei Vorstufen vor. Das Prä-Proinsulin hat zusätzlich zur A- und B- Kette ein C-Peptid sowie eine Signalsequenz, die durch Disulfidbrücken gebunden sind. Durch Abspaltung des Signalpeptids entsteht das Proinsulin. In einem nächsten Schritt wird das C-Peptid abgespalten, und das aktive anabole Hormon Insulin entsteht. Durch diesen Aktivierungsschritt ist bei stoffwechselgesunden Patienten die Konzentration an C-Peptid und Insulin im Blut immer gleich. Dies wird in der Diagnostik bei Diabetes Mellitus Typ I genutzt, um eine eventuelle Restsekretion des körpereigenen Insulins nachzuweisen [22].

Der wichtigste Auslöser der Insulinsekretion ist der Anstieg der extrazellulären Glucosekonzentration. Andere Auslöser sind die Ausschüttung von intestinalen Hormonen durch enteroendokrine Zellen und die Aktivierung des Parasympathikus, der die Langerhanszellen innerviert [23]. Der GLUT1-Transporter gewährleistet eine konstante Glucoseaufnahme der Zellen proportional zur Blutglucosekonzentration. Die Insulinsekretion beginnt bei einem Blutglucosespiegel vom 2-3 mmol/l und steigt bis zu einem Wert von 15 mmol/l an. So regt jede Erhöhung eine dosisabhängige Insulinfreisetzung an. Beim Stoffwechselgesunden sollte die Blutglucosekonzentration nie unter 4 mmol/l fallen, sodass eine ständige basale Insulinsekretion besteht.

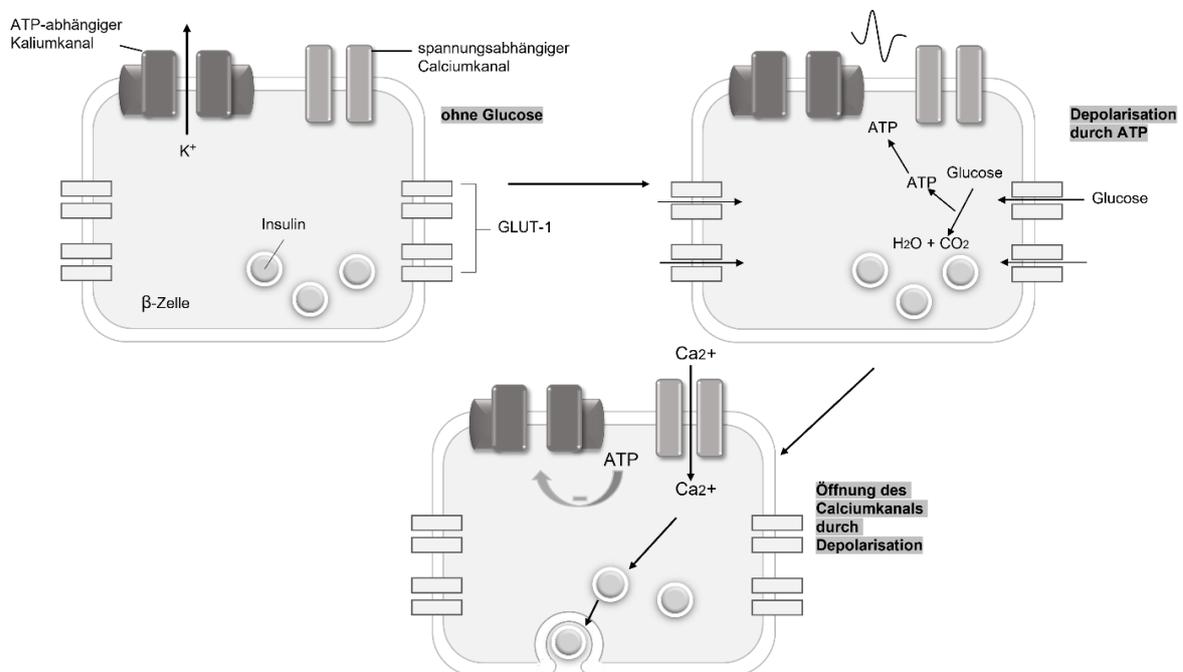


Abbildung 3: **Sekretion von Insulin.** Aufnahme von Glucose bei Anstieg des Blutglucosespiegels durch die GLUT-1-Kanäle. Produktion von Energie in Form von ATP durch Verstoffwechslung der Glucose. ATP löst eine Depolarisation der Zelle aus, wodurch der spannungsabhängige Calciumkanal geöffnet und der ATP-abhängige Kaliumkanal geschlossen wird. Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration löst Exozytose der in Vesikel gespeicherten Insulin aus. (Eigene Darstellung)

Insulin ist in den β -Zellen der Langerhansinseln in Vesikeln gespeichert. Erhöht sich die Blutglucosekonzentration, werden die Glucosemoleküle proportional zur Konzentration über den GLUT1-Transporter in die Zelle transportiert. Durch Aufnahme und Verstoffwechslung der Glucose steigt die ATP/ADP-Konzentration in der Zelle. ATP-sensitive Kaliumkanäle an der Zellmembran werden geschlossen und die Membran depolarisiert. Die Depolarisation aktiviert

spannungsabhängige Kalziumkanäle, woraufhin ein Kalziumstrom in die Zelle ausgelöst wird. Daraufhin verschmelzen die β -Granula mit der Zellmembran, und Insulin wird freigesetzt [22] (Abbildung 3).

Eine Hemmung der Insulinsekretion erfolgt durch Adrenalin, Noradrenalin und Somatostatin.

Insulin wirkt an insulinempfindlichem Gewebe. Besonders bedeutend sind hier die Muskulatur, das Fettgewebe und das Leberparenchym. Insulin stimuliert in Fettgewebe und Muskulatur die Glucoseaufnahme über den GLUT4-Transporter. Dieser Transporter ist zusätzlich in Vesikeln dieser Zellen gespeichert und kann durch den Reiz von Insulin, je nach Blutglucosekonzentration, mobilisiert werden [24]. Dieser Transporter ist nur im Fettgewebe und in der Muskulatur zu finden. In der Leber sind GLUT2-Transporter zur Aufnahme von Glucose vorhanden [25]. Des Weiteren stimuliert Insulin die Glycogensynthese und fördert die Lipogenese an der Leber. Im Fettgewebe wird die Lipolyse gehemmt. Auch wird durch Insulin die Aufnahme von Aminosäuren im Gewebe und die Proteinbiosynthese gesteigert. Über die genaue Wirkung von Insulin im Gehirn ist noch wenig bekannt. Man weiß bisher, dass Insulin das Appetitzentrum inhibiert und gleichzeitig beim Anstieg des Glucosespiegels ein Sättigungsgefühl auslöst [26, 27].

Alle diese Wirkungen werden durch die Bindung des Hormons an den Insulinrezeptor ausgelöst. Dieser ist ein Tyrosinkinaserzeptor, der als tetrameres integrales Membranprotein vorliegt. Durch diesen Rezeptor und die Phosphorylierung der Insulinrezeptorsubstrate wird hier ein Signal zur Weiterleitung erzeugt [28].

1.3.2 Beeinflussung der Insulinsensitivität

Das Maß des Ansprechens der Insulinrezeptoren auf endogen oder exogen zugeführtes Insulin bezeichnet man als Insulinsensitivität. Eine verminderte Insulinsensitivität wird als Insulinresistenz bezeichnet [29].

Die Anpassung der individuellen Insulinsensitivität beeinflusst auch die konstante Aufrechterhaltung des Glukosespiegels im Alltag. Durch eine

Veränderung des Lebensstils, wie regelmäßige körperliche Aktivität, kann die Insulinsensitivität dauerhaft erhöht werden [30]. Eine Aktivierung von braunem Fettgewebe beeinflusst den Glukose- und Gesamtenergiehaushalt und kann somit die Insulinsensitivität erhöhen [31]. Auf der anderen Seite ist eine verringerte Insulinsensitivität bei chronischen Erkrankungen wie dem metabolischen Syndrom und Diabetes mellitus Typ 2 vorhanden. Bei diesen Erkrankungen kann trotz ausreichender Insulinmenge keine Aufnahme der Glucose in die Zellen stattfinden. Die hepatische Gluconeogenese wird nicht supprimiert, woraus ein ständig erhöhter Blutzucker resultiert. Wenig Bewegung und schlechte Ernährung begünstigen diese Krankheiten und somit auch die Entwicklung einer Insulinresistenz [32]. Zur Messung der Insulinsensitivität stehen einige Verfahren zur Verfügung. Goldstandard ist der euglykämische-hyperinsulinämische Clamp (EHC).

1.3.3 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist eine Stoffwechselerkrankung, welche einen Insulinmangel verursacht. Je nach Typ der Erkrankung kann man einen absoluten (Typ 1) und einen relativen (Typ 2) Insulinmangel unterscheiden. Die Folgen einer Diabetes-mellitus-Erkrankung mit dauerhafter Hyperglykämie sind zahlreich. Durch Komplikationen dieser Erkrankung können bleibende Schäden an Niere, Augen, Nerven auftreten. Die zunehmende Inzidenz der Erkrankung in der westlichen Bevölkerung stellt eine ernstzunehmende gesundheitspolitische Herausforderung, auch in Deutschland, dar [33].

1.3.3.1 Diabetes mellitus Typ 1

Ein absoluter Insulinmangel liegt bei Diabetes mellitus Typ 1 vor. Diese Erkrankung tritt meist im juvenilen Alter auf und beruht auf einer autoimmunen Reaktion gegenüber den β -Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas. Durch eine zytotoxische T-Zell-Reaktion werden Antikörper gegen Insulin und Inselzellen gebildet. Bisher kann der komplette Mechanismus dieser Reaktion nicht vollständig verstanden werden.

Auswirkungen der Erkrankung treten in verschiedenen Geweben auf. So zeigt sich im Fettgewebe eine vermehrte Produktion von Ketonkörpern und in der

Skelettmuskulatur eine gesteigerte Proteinolyse. Bei einer Hyperglykämie oberhalb der Nierenschwelle für Glucose tritt eine Glucosurie auf. Gemeinsam mit Glucose wird auch vermehrt Wasser ausgeschieden. Durch diese osmotische Diurese zeigen Patienten eine Zwangspolyurie und resultierend eine Polydipsie. Eine schwerwiegende Komplikation des Diabetes mellitus Typ 1 ist das Coma diabeticum. Hier kommt es durch Verlust von Kalium und Wasser zu einem lebensbedrohlichen Zustand [28].

1.3.3.2 Diabetes mellitus Typ 2

Bei Diabetes mellitus Typ 2 liegt ein relativer Insulinmangel vor. Die Patienten zeigen eine verminderte Insulinsensitivität durch einen Insulinrezeptordefekt oder eine Störung auf Postrezeptorebene. Im Blut ist eine ausreichende bis erhöhte Menge von Insulin vorhanden, welche an Rezeptoren nicht ausreichend wirken kann. Lange erkrankten vorwiegend Patienten in höherem Alter. Heutzutage ist die Inzidenz des Typ 2 Diabetes vor allem bei jüngeren, meist übergewichtigen Patienten steigend.

Auslöser für Diabetes mellitus Typ 2 ist die Zunahme des viszeralen Fettdepots, welche eine Störung der Glucoseaufnahme im Skelettmuskel und eine Störung der Insulinsekretion bewirkt. Das Fettgewebe sollte in diesem Zusammenhang als endokrines Organ betrachtet werden, welches selbst Hormone, sogenannte Adipokine, produziert. Eines dieser Hormone ist das TNF- α , ein Entzündungsmediator, der eine verstärkte Übertragung des Insulinsignals auf IRS-Proteinebene bewirkt. Mit zunehmender Gewebsmasse wird TNF- α vermehrt im Fettgewebe freigesetzt. Bei Adipositas ist die Konzentration dieses Hormons im Blut nur leicht erhöht, im Fettgewebe zeigt sich eine starke Erhöhung. Adiponectin, ein TNF- α -Antagonist, wird ebenfalls im Fettgewebe gebildet. Adiponectin steigert die Insulinsensitivität im Muskel und in der Leber. Mit steigender Fettmasse fällt die Konzentration von Adiponectin [34].

Ein weiterer Mechanismus, der bei Adipositas zu Insulinresistenz führt, ist die ektopische Fettspeicherung außerhalb von Adipozyten. Die Speicherung von Fett, insbesondere in der Leber oder dem Skelettmuskel, induziert eine zunehmende Insulinresistenz. Eine bedeutende Hypothese zur Entwicklung des Diabetes

mellitus Typ 2 ist die der adipositasinduzierten Insulinresistenz und Insulinsekretionsstörung [35, 36]. Durch eine Erhöhung der Fettmasse steigt die Konzentration von Adipokinen wie TNF- α und IL-6, während die Adiponectin-Konzentration abnimmt. Dies führt zu einer Verminderung der Glucoseverwertung im Muskel und einer Hemmung der hepatischen Glucoseneubildung. Dadurch steigt der Blutglucosespiegel, was die Ausschüttung von Insulin bewirkt. Im Frühstadium der Erkrankung zeigt sich eine Hyperinsulinämie. Die anabole Wirkung des Insulins führt zu einer Erhöhung der Fettmasse. Die dauerhafte Erhöhung von Glucose- und Insulinspiegel verstärkt den metabolischen Stress des Körpers. Eine ausreichende Insulinsekretion kann nicht aufrechterhalten werden. Es entsteht dauerhaft ein relativer Insulinmangel und ein Ungleichgewicht zwischen Insulin und Glukagon. Die Patienten zeigen über lange Zeit schleichende Insulinresistenz [37, 38].

Zur Einteilung und Diagnostik von Diabetes mellitus Typ 2 kann der HbA1c-Wert genutzt werden. Dieser Wert repräsentiert eine physiologisch im Blut vorhandene Hämoglobinvariante mit glykiertem Hämoglobinmolekül. Diese Glykierung erfolgt kontinuierlich während des 120-tägigen Lebenszyklus des Hämoglobins. Der HbA1c-Wert (in Prozent) gibt den durchschnittlichen Blutzuckerwert der letzten 8-10 Wochen an. Bei einem Wert von $<5,7\%$ kann eine Diabeteserkrankung ausgeschlossen werden, während ab $6,5\%$ ist die Diagnose als sicher gilt [39]. Falsch niedrige Werte können bei verkürzter Lebensdauer der Erythrozyten, nach Transfusionen oder in der ersten Hälfte der Schwangerschaft auftreten. Falsch hohe Werte können bei Niereninsuffizienz, Hyperlipoproteinämie, Alkoholabusus oder in der zweiten Schwangerschaftshälfte vorliegen. Eine Erhöhung des HbA1c-Wertes über 7% erhöht das Infarktrisiko der Patienten um 40% , bei über 8% um 80% . Mit jeder Senkung pro 1% des HbA1c-Wertes kann einer Verringerung des Komplikationsrisiko von 20% erwartet werden [40].

Anhand von Zwillingsstudien konnten 40 polymorphe Genvarianten bestimmt werden, die das Risiko für die Erkrankung erhöhen. Somit ist zum Entstehen des Diabetes mellitus eine Gen-Umwelt-Interaktion zu vermuten [28].

Gesundheitspolitisch ist die Erkrankung besonders aufgrund der steigenden Inzidenz in den letzten Jahrzehnten in den westlichen Ländern relevant. Die medizinischen Kosten von Typ-2-Diabetikern sind im Vergleich mit denen von gesunden Patienten in Deutschland deutlich erhöht. Diese erhöhten medizinischen Kosten werden hauptsächlich durch Folgeerkrankungen oder Komplikationen verursacht [33].

1.4 Autonomes Nervensystem

Ständig reagiert der menschliche Körper auf Veränderungen in der Umwelt und muss sich an neue Anforderungen anpassen. Dies geschieht durch die unwillkürliche Regulation des Gasaustausches, der Körpertemperatur, des Elektrolyt- und Wasserhaushalts, der Reproduktion und der Abwehr. Diese Regulation und Aufrechterhaltung aller körperlichen Funktionen in definierten Bereichen nennt man Homöostase. Die Homöostase wird über das autonome Nervensystem reguliert. Afferenzen leiten Informationen von mechanischen, thermischen oder auch metabolischen Reizen zur Koordination in die sensomotorischen Zentren des Gehirns weiter. Dabei wird eine koordinierte Aktivierung von Somatomotorik, vegetativer Motorik und dem neuroendokrinen System sichergestellt [41].

Das autonome Nervensystem wird in Parasympathikus und Sympathikus eingeteilt. Das Grundelement des vegetativen Nervensystems zur Aufnahme und Weiterleitung von Informationen besteht aus zwei hintereinandergeschalteten Neuronen. Das erste, präganglionäre Neuron ist beim Parasympathikus kraniosakralen (Kerngebiete des Hirnstamms und S1-3) Ursprungs. Beim Sympathikus ist das erste Neuron thorakolumbalen (Th1-L3) Ursprungs. Der Zellkörper des zweiten Neurons liegt in den vegetativen Ganglien, postganglionär ziehen die Neurone zu den Erfolgsorganen. Die Ganglien des Sympathikus sind als paravertebraler Grenzstrang beidseits des Rückenmarks angeordnet [42].

Der Parasympathikus dient dem Körper zur Regeneration, während der Sympathikus den Flucht- und Stressmodus des Körpers aktiviert. Er soll schnellstmöglich Energie zur Verfügung stellen. Als Neurotransmitter wird in

den parasympathischen Neuronen Acetylcholin genutzt, die sympathischen Neurone nutzen hauptsächlich Noradrenalin [43].

1.4.1 Steuerung des Glucosestoffwechsels über das Nervensystem

Zahlreiche physiologische Mechanismen interagieren, um die metabolische Homöostase sicherzustellen. Neben peripheren Organen und dem zentralen Nervensystem (insbesondere dem Hypothalamus und dem Hirnstamm) ist das autonome Nervensystem einer der Hauptregulationsmechanismen. Das autonome Nervensystem reguliert metabolisch relevante Organe wie Leber, Pankreas, Muskel- und Fettgewebe über autonome Mediatoren. Es integriert neuroendokrine Signale durch Hormone, um eine Balance zwischen Nahrungsaufnahme, Metabolismus und Energieverbrauch zu gewährleisten [43]. Der Sympathikus als System zur Energiebereitstellung aktiviert die Gluconeogenese in der Leber und die Lipolyse im Fett [44]. Fasern des Sympathikus ziehen über das Ganglion coeliacum und innervieren hier das Pankreas. Über Noradrenalin wird hier an den endokrinen Zellen eine Hemmung der Insulinsekretion ausgelöst. Die parasympathische Innervation des Pankreas erfolgt über Rami coeliaci des Truncus vagalis posterior und erzeugt über Acetylcholin an den endokrinen Zellen eine Aktivierung der Insulinsekretion [45].

1.4.2 Autonomes Nervensystem und Schmerz

Auch Schmerz hat Einfluss auf das autonome Nervensystem. Auf zahlreichen neuronalen Ebenen interagieren das nozizeptive System und das autonome Nervensystem. Diese Interaktion zeigt sich in der Peripherie, im Rückenmark, im Hirnstamm und auch im Großhirn. Beide Systeme reagieren auf ähnliche Reize. Das spinothalamische System übermittelt konvergierende nozizeptive und viszerosensorische Informationen zum Cortex. Während autonome Reize über den Nucleus tractus solitarii und parabrachiale Nuclei übertragen werden, projizieren auch Schmerzreize aus der Lamina I (siehe oben) in den Nucleus tractus solitarii und die parabrachialen Nuclei [46].

Bei Patienten mit komplexem regionalem Schmerzsyndrom (CRPS) konnte eine direkte Verbindung zwischen Schmerz und generalisierten autonomen

Symptomen festgestellt werden. So können über mehrere Wege autonome Symptome ausgelöst werden. Durch die Verletzung eines Körperteils und die lokale Entzündung werden die Nozizeptoren im entsprechenden Bereich verstärkt stimuliert. Es kommt zu einer systemischen vermehrten Ausschüttung von Noradrenalin und Antikörper gegen Adrenorezeptoren. Dies führt zu einer Dysfunktion des ZNS (Modulation von sensorischen, autonomen, motorischen und nozizeptiven Informationen), was generalisierte autonome Symptome hervorruft. Zusätzlich werden durch die Verletzung eines Körperteils vermehrt Autoantikörper gegen adrenerge und cholinerge Rezeptoren ausgeschüttet, was wiederum die autonomen Symptome verstärkt. Zu diesen generalisierten autonomen Symptomen gehören eine erhöhte Herzfrequenz, eine Verminderung der Herzfrequenzvariabilität und auch viszerale Beschwerden. Diese Pathophysiologie zeigt eine enge Abhängigkeit von Nervensystem und Schmerz [47].

1.5 Einfluss der Rückenmarksstimulation auf die Insulinsensitivität

Über mögliche Einflüsse der SCS auf andere Organsysteme, wie zum Beispiel das endokrine System, ist bisher wenig bekannt. Zu den Auswirkungen von SCS auf den Blutglucosestoffwechsel gibt es bisher nur wenige Erkenntnisse. Eine Fallstudie von Kapural et al. zeigt einen verringerten Insulinbedarf bei einer erkrankten Patientin mit Diabetes mellitus Typ 2 nach Beginn einer Therapie durch Spinal Cord Stimulation bei CPRS Typ 1 [48]. Aufgrund der steigenden Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes mellitus und metabolischem Syndrom ist es relevant Wechselwirkungen zwischen SCS und dem Glucosestoffwechsel und deren Auswirkungen zu untersuchen [33, 49, 50].

Unsere Pilotstudie untersucht den möglichen Effekt der Stimulation durch das SCS-System auf die Glucosestoffwechselregulation des menschlichen Körpers. Die Haupthypothese der Studie lautet, dass tonische Stimulation im Vergleich zur Sham-Stimulation die Insulinsensitivität verbessert. Wir untersuchen auch den Einfluss von Burst-Stimulation auf die Insulinsensitivität im Gegensatz zu Sham-Stimulation. Wir vermuteten hier ebenfalls eine Verbesserung der Insulinsensitivität bei Burst-Stimulation im Gegensatz zu Sham-Stimulation.

Eine Nebenhypothese bezieht sich auf eine potenzielle Verbindung zwischen der Insulinsensitivität und dem subjektiven Schmerzempfinden der Probanden.

1.6 Fragestellung

Anhand der vorliegenden Arbeit sollten verschiedene Fragestellungen untersucht werden. Zunächst stellt sich die Frage, ob die Stimulation mittels SCS-Systems einen Einfluss auf den Glucosestoffwechsel und spezifisch auf die Insulinsensitivität hat.

Zeigt sich ein Unterschied bezüglich der Änderung der Insulinsensitivität zwischen der tonischen Stimulation und der Burststimulation? Auch sollte beantwortet werden, ob im Rahmen unseres Studiensettings das akute Schmerzempfinden der Patienten eine Änderung der Insulinsensitivität auslöst.

All diese Fragestellung sollten beantwortet werden, um unsere Hypothese zu testen. Wie oben schon genannt, vermuten wir eine Verbesserung der Insulinsensitivität durch tonischer und Burst-Stimulation gegenüber Sham-Stimulation. Außerdem vermuten wir als eine Nebenhypothese eine mögliche Verbindung zwischen dem subjektiven Schmerzempfinden der Probanden und der Insulinsensitivität.

2 Material und Methoden

2.1 Studienaufbau

Die Studie wurde nach Begutachtung der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen zugelassen. Die Probanden wurden vor Versuchsdurchführung schriftlich und mündlich über den Ablauf, sowie über mögliche Komplikationen und Risiken aufgeklärt. Die Probanden haben schriftlich der Teilnahme zugestimmt, diese Zustimmung konnte jederzeit zurückgezogen werden.

2.2 Probanden

2.2.1 Einschlusskriterien und Voraussetzungen

Zur Studiendurchführung wurden stoffwechselgesunde Probanden rekrutiert, deren Diagnose „Chronisch, neuropathische Schmerzen“ durch ein SCS-System behandelt wurde. Die Teilnehmer waren mindestens 18 Jahre alt und es war kein Diabetes Mellitus als Vorerkrankung bekannt. Bei den Probanden sollten chronisch, neuropathische Schmerzen diagnostiziert und therapierefraktär vorhanden sein. Das SCS-System sollte mindestens einen Monat implantiert sein, wobei eine Rod-Elektrode (Octrode) verwendet wurde. Tonische und Burst-Stimulation sollten bereits im Therapieschema der Probanden Anwendung gefunden haben.

Vor Beginn der Studie wurde eine Routinelaboruntersuchung durchgeführt. Hier sollte der HbA1c-Wert unter 6,0% liegen.

2.3 Versuchsprotokoll

Alle Probanden wurden zu einem Versuchstag in die Klinik einbestellt. In dieser randomisierten, prospektiven Untersuchung testeten wir die Glucose- und Insulinsensitivität der Patienten unter verschiedenen Stimulationsarten der SCS mithilfe eines euglykämischen hyperinsulinämischen Clamps (EHC). Alle Patienten durchliefen während der Untersuchung die Einstellungen Burst (B), Tonic (T) und Sham (S) in randomisierter und verblindeter Reihenfolge. Probanden 1-4 wurden jeweils 30 Minuten stimuliert, während Probanden 5-10 jeweils 45 Minuten stimuliert wurden (siehe Abbildung 4). Zusätzlich wurde mit Beginn der Stimulation der akute subjektive Schmerz der Patienten durch eine VAS (Visuelle Analogskala) alle 5 Minuten erfragt.

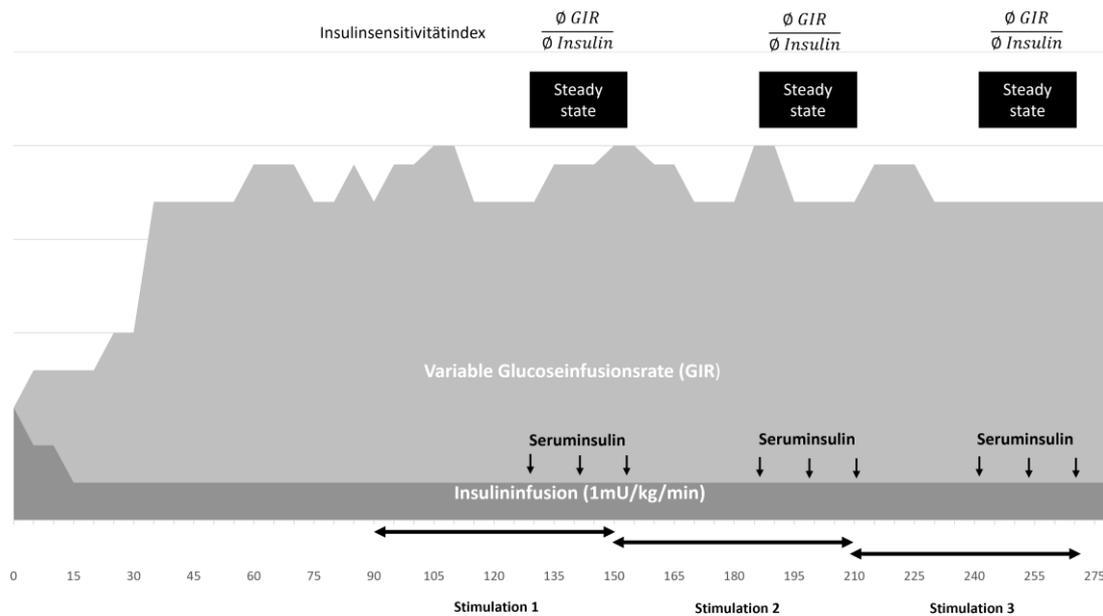


Abbildung 4: Schematische Darstellung des zeitlichen Ablaufs der Messungen. Schematische Darstellung der Glucose- und Insulininfusionsrate. (Eigene Darstellung)

2.3.1 Euglykämischer hyperinsulinämische Clamp (EHC)

Der euglykämische hyperinsulinämische Clamp (EHC) gilt als Goldstandarduntersuchung zur Bestimmung der Insulinsensitivität und des Insulinsensitivitätsindex (Glucoseinfusionsrate geteilt durch Plasmainsulinspiegel). Während der euglykämischen Clamp (eu= gr. gut) soll der Blutglukosewert des Probanden durch eine kontinuierliche und in der Laufrate veränderbare Glucoseinfusion im Mittel bei 90 mg/dl gehalten werden. Die hyperinsulinämische Stoffwechsellage des Probanden wird durch eine kontinuierliche Insulininfusion mit einer Rate von 1 mU/kg/min erreicht. Durch zusätzliche Blutabnahme zur Bestimmung des Insulinspiegels im Blut kann mittels der Glucoseinfusionsrate der Insulinsensitivitätsindex ermittelt werden.

Die Patienten wurden am Versuchstag nüchtern nach einer nächtlichen Fastenperiode um 7:45 in die Klinik einbestellt. Das SCS-System wurde bereits um 6 Uhr am Morgen abgeschaltet. Im Versuchszimmer wurden die Probanden zunächst gemessen und gewogen sowie gebeten eine Urinprobe abzugeben. Die Clampuntersuchung wurde im Liegen durchgeführt. Die Patienten durften während des Versuchs nicht schlafen und blieben nüchtern.

Zunächst erhielten die Probanden zwei periphere Zugänge, jeweils in der rechten und linken Ellbogenbeuge. Über den linken Zugang liefen eine Glucoseinfusion mit variabler Laufrate und eine Insulininfusion mit zuvor festgelegter berechneter Rate. Über den rechten Zugang wurde gemäß Protokoll Blut zur Bestimmung der Blutglucosewerte, des Insulinwertes, des C-Peptids und zu Beginn noch weitere Parameter abgenommen (siehe unten: Blutentnahmen). Der rechte Arm wurde auf ein Heizkissen gelegt, um die konstante Offenheit des Zugangs bei den regelmäßigen Blutabnahmen zu gewährleisten.

Zu Beginn des EHC wurden zwei Basalblutabnahmen (Minute -15 und 0) entnommen. Anschließend wurde die Insulininfusion gestartet. In den ersten Minuten lief die Infusion zunächst erhöht, um einen konstanten Insulinplasmaspiegel sicherzustellen, beginnend mit einer Laufrate von 6,25 mU/kg. Danach lief die Insulininfusion konstant auf 1 mU/kg/min. Während der Untersuchung wurde alle 5 Minuten der Blutglucosewert gemessen, um je nach Änderung des Wertes die Laufrate der Glucoseinfusion manuell anzupassen. Der Mittelwert des Blutglucosewertes sollte bei 90 mg/dl (+/- 10 mg/dl) gehalten werden. Eine Nachjustierung nach Erreichen des Steady States war möglich.

In der ersten Phase blieb das System bei allen Probanden ausgeschaltet, um einen Steady State und einen stabilen Blutglucosewert um 90 mg/dl (+/- 10 mg/dl) zu erreichen. Anschließend folgten drei Phasen, jeweils 30 (Proband 1-4) bzw. 45 Minuten (Proband 5-10), in denen das System gemäß Protokoll die Einstellungen Burst, Tonic und Sham durchlief.

Mit Beginn der Stimulation wurde der akute Schmerz der Patienten durch eine VAS alle 5 Minuten parallel zu den Blutabnahmen erfragt.

Nach Abschluss der letzten Stimulationseinstellung konnte der EHC beendet werden. Die Probanden erhielten ein Frühstück und ein Mittagessen und wurden weitere 30 Minuten überwacht, um eine Hypoglykämie zu vermeiden.

2.3.2 SCS und Stimulationsablauf

Die chronischen neuropathischen Schmerzen der Probanden in unserer Studie werden mit einem Spinal Cord Stimulation System behandelt. Zur Anlage eines solchen Systems werden die Elektroden minimalinvasiv dorsal epidural in den Spinalkanal gelegt, auf Höhe der Nerven, die das schmerzende Hautareal versorgen. (siehe oben)

Während unseres Versuchs wurde der Generator morgens um 6 Uhr ausgeschaltet und blieb auch während der Einstellung des Steady State (30 Min, 45 Min, 90 Min) ausgeschaltet. Eine Technikerin war während unserer Versuche anwesend, um eine sichere Einstellung und Ablauf der Stimulation zu gewährleisten. Nun durchlief jeder Proband nach Einstellung des Steady States randomisiert und einseitig verblindet die drei verschiedenen Einstellungen des Stimulators. Die Stimulation dauerte 30 Minuten (Proband 1-4) bzw. 45 Minuten (Proband 5-10). Die drei Phasen, die die Probanden durchliefen, waren Burst (B), Tonic (T) und Sham (S) (keine Stimulation). Nach dem Ende der letzten Phase konnte das Gerät wieder auf die alltägliche Einstellung des Probanden zurückgesetzt werden.

2.3.3 Schmerzerfassung durch VAS

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Schmerzempfinden und der Glucoseregulation festzustellen, wurden während den Stimulationen alle 5 Minuten der akute Schmerz der Patienten abgefragt. Der Schmerz wurde über die VAS (Visuelle Analogskala) erfasst, ein unidimensionales Messwerkzeug zur Ermittlung der akuten Schmerzintensität. Dieses Messwerkzeug erfasst auf einer 10 Zentimeter-Skala das Empfinden der Probanden. Der Proband trägt auf dieser Skala ein, wo er seine akute Schmerzstärke einordnet. Es können Intensitäten von 0 cm (kein Schmerz) bis 10 cm (schlimmster vorstellbarer Schmerz) eingetragen werden. Hierdurch sollten die Probanden ihre aktuelle Schmerzsituation bei jeder Abfrage neu einordnen.

2.4 Materialien

Insulin

Name: Insuman Rapid

Hersteller: Sanofi Pharma Deutschland GmbH, Frankfurt am Main, Deutschland

Glukoselösung

Name: Glucosteril 20%

Hersteller: Fresenius Kabi GmbH, Bad Homburg, Deutschland

NaCl-Lösung (zum Spülen)

Name: NaCl-Lösung 0,9%

Hersteller: Fresenius Kabi GmbH, Bad Homburg, Deutschland

Spinal Cord Stimulation System, verschiedene Modelle

Hersteller: Abbott GmbH, Wiesbaden, Deutschland

2.5 Blutentnahmen

Die Blutproben für die Bestimmung der Laborparameter und des Blutglucosewertes wurden aus dem rechten Arm entnommen. Während des gesamten Versuchs lag der rechte Arm auf einem Heizkissen, und der rechte Zugang wurde mit einer 0,9% NaCl-Lösung gespült, um den Zugang offen zu halten. Vor der Blutentnahme wurde der NaCl-Lösungszufluss kurz gestoppt, und es wurden 2ml Blut rechts abgenommen und verworfen, um verdünnte Proben zu vermeiden. Die Blutproben für die Laborparameter wurden sofort auf Eis gelegt und zum Labor gebracht.

2.6 Messungen

2.6.1 Blutglucosespiegel

Alle fünf Minuten wurden Proben zur Bestimmung des Blutglucosespiegel aus dem rechten Zugang der Probanden abgenommen. Wie oben beschrieben, wurden immer zunächst 2ml verworfen, um verfälschte Ergebnisse zu vermeiden. Das Blut wurde mittels einer Kapillare aufgezogen und zeitnah analysiert.

2.6.2 Laborparameter

Vor Beginn der Messungen wurde zusätzlich Blut abgenommen und ein Urinstatus aus Spontanurin bestimmt. Wir untersuchten im Blut einmalig vor Beginn des EHC Blutbild, Elektrolyte, Nieren- und Leberwerte, den HbA1c-Wert, sowie die Schilddrüsenfunktion. Zusätzlich wurden zu den Blutzuckermessungen Laborproben aus dem Blut zur Bestimmung des Insulins und des C-Peptids entnommen. Dies geschah bei Proband 1-4 zu den Zeitpunkten -15, 0, 70, 80, 90, 115, 125, 135, 160, 170, 180, 205, 215 und 225 Minuten. Bei den Probanden 5-10 mit angepasstem Protokoll wurde das Blut zu den Zeitpunkten -15, 0, 70, 80, 90, 130, 140, 150, 190, 200, 210, 250, 260 und 270 Minuten abgenommen.

2.7 Berechnungen

$$\text{Body Mass Index (BMI)} = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (m)}^2}$$

$$\text{Insulinsensitivitätsindex} = \frac{\text{GIR } \left(\frac{\text{mg}}{\text{min}}\right) : \text{KG (kg)}}{\text{Plasmainsulinkonzentration } \left(\frac{\text{pmol}}{\text{l}}\right)}$$

2.8 Statistische Auswertungen

Zur Testung unserer Hypothese wurde ein paarweiser, einseitiger Wilcoxon-Test angewendet. P-Werte $\leq 0,125$ werden als Trend angesehen, Werte $< 0,05$ werden als signifikant angesehen.

3 Ergebnisse

3.1 Probandencharakteristika

Zu Beginn der Studie wurden bei allen Probanden verschiedene Charakteristika erhoben. Diese sind in untenstehender Tabelle zusammengefasst (Tabelle 1).

Die Kohorte bestand aus 10 Probanden (Durchschnittsalter 48,8 Jahre, Alter zwischen 33-60 Jahren). Die Untersuchungen wurden in der Zeit von Juli 2019 bis November 2019 durchgeführt. Vier Probanden waren weiblich, sechs männlich.

Bei allen Probanden wurde vor Studienbeginn ein Rückenmarksstimulator zur Therapie unterschiedlicher Schmerzsyndrome (FBSS mit Schmerzen in Rücken und Beinen (n=6), Schmerzen in Schultern und Armen (n=2), CRPS mit Schmerzen in den Beinen (n=2)) implantiert. Die Elektroden der Probanden lagen auf unterschiedlichen Segmenthöhen im Rückenmark (siehe Tabelle 1). Die bisherige Therapiedauer der Patienten mittels SCS lag zwischen 16 und 34 Monaten (Durchschnitt: 24,3 Monate). Die restlichen Probandencharakteristika sind ebenfalls in unterstehender Tabelle dargestellt.

Pat. Nr.	Geschlecht	Alter [Jahre]	BMI [kg/m ²]	Dauer des SCS [Monate]	Indikation für SCS	Baseline Glucose [mg/dl]	Baseline Insulin [pmol/l]	Lage der Elektroden	Anzahl der Elektroden (n=11)
1	m	32,5	23,5	22	Armschmerzen rechts	93	25	C7- Th1 rechts	1
2	w	55,0	32,6	21	Beinschmerzen links	93	92	Th10-11 links	1
3	m	52,3	26,7	26	Schulterschmerzen rechts	96	17	C7- Th1 rechts Th1-3 rechts	2
4	w	35,1	43,1	24	Rückenschmerzen	91	93	Th8-9 Mittellinie	1
5	m	58,3	23,9	18	Fußschmerzen rechts	94	63	Th12-L1 rechts	1
6	w	47,6	21,6	36	Rückenschmerzen	79	24	Th9-10 Mittellinie	1
7	m	46,9	28,6	16	Fußschmerzen links	85	50	Th12-L1 links	1
8	w	60,1	26,8	22	Rückenschmerzen	96	87	Th8-9 Mittellinie	1
9	m	58,2	42,5	24	Beinschmerzen rechts	84	113	Th10-11 rechts	1
10	m	48,2	24,5	34	Rückenschmerzen	87	30	Th8-9 Mittellinie	1

Tabelle 1: Zusammenfassung der Patientencharakteristika. Darstellung der demographischen Daten, Lokalisation und Anzahl der Elektroden

3.2 Blutglucosewerte im hyperinsulinämischen euklykämischen Clamp

Alle Patienten wurden während des hyperinsulinämischen euklykämischen Clamp den drei verschiedenen Einstellungen (Sham, Tonic, Burst) des SCS-Systems unterzogen. Während der Clampuntersuchung wurde versucht, den

Blutglucosewert durch Anpassung der Glucoselauftrate nahe 90 mg/dl (± 10 mg/dl) zu halten, um eine Vergleichbarkeit zu ermöglichen. Dadurch stellt die Laufrate den Glucosebedarf dar, den der Organismus während der Stimulation benötigt, um diesen Blutglucosewert konstant zu halten. Aus diesem Wert und dem Seruminsulin können wir auf die Insulinsensitivität schließen.

Innerhalb der ersten 30 bis 45 Minuten der jeweiligen Stimulation (je nach Clampdesign) wurde nach Änderung des Stimulationsmodus versucht, eine konstante Glucoseinfusionsrate (GIR) bezogen auf das Körpergewicht zu erreichen. Auf dem aufgeführten Diagramm (Abbildung 5) sind die Mittelwerte der Blutglucosewerte aller Patienten im Verlauf des Clamps dargestellt. Der angestrebte Wert von 90 mg/dl ist durch die gepunktete Linie markiert. Ein Ausreißer des Mittelwerts außerhalb der gewünschten ± 10 mg/dl wurde bei Minute 40 gemessen (78,6 mg/dl). Alle danach gemessenen Werte lagen im gewünschten Bereich. Das Diagramm zeigt zudem einen Trend Richtung des gewünschten Wertes von 90 mg/dl, je länger die Messung andauerte.

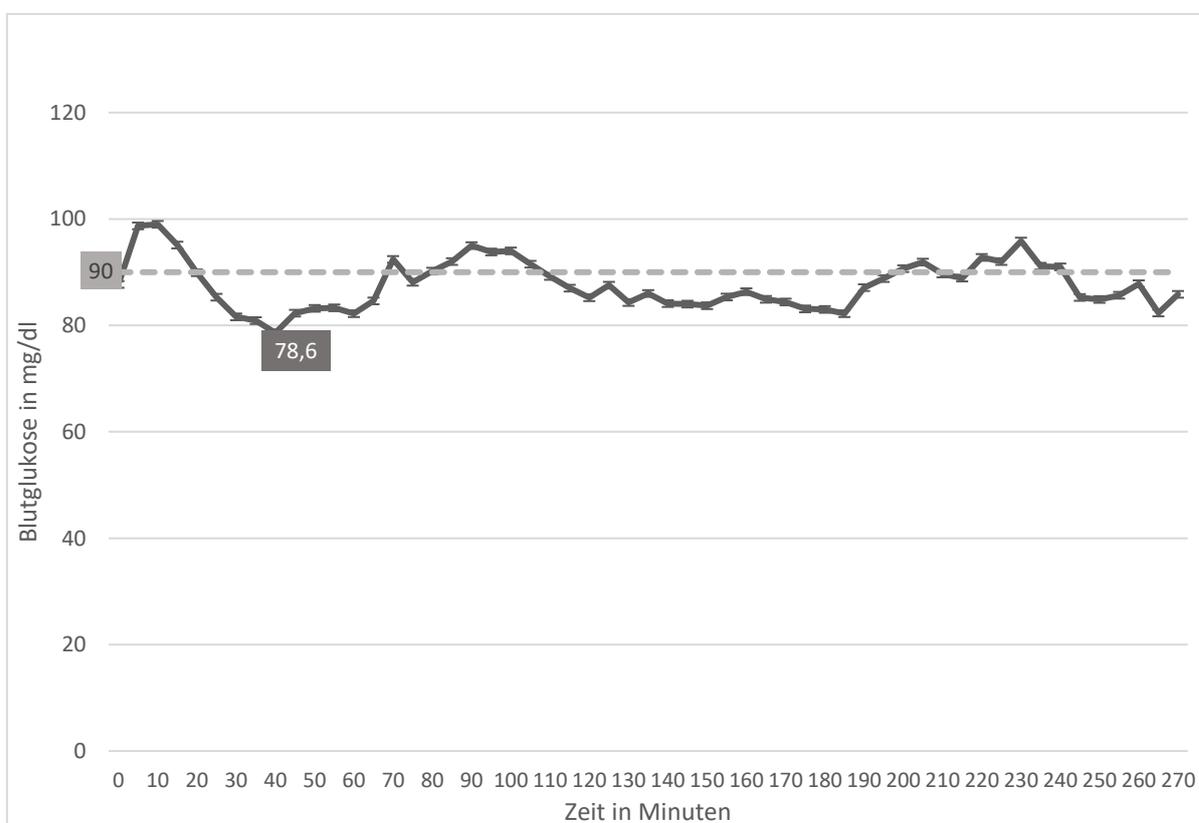


Abbildung 5: **Mittelwerte der Blutglucosewerte (mg/dl) aller Probanden über Zeit.** Gewünschter Mittelwert 90 mg/dl. Niedrigster Wert 78,6 mg/dl. (Eigene Darstellung)

Die erste Phase jeder Stimulation wurde, wie oben erwähnt, zum Erreichen eines Steady States genutzt. Dabei wurden die Probanden in zwei Gruppen unterteilt und auch hier die mittleren Blutglucosewerte über Zeit betrachtet werden (Abbildung 6). Bei Proband 1 - 4 lag die Zeit dieser ersten Phase bei 30 Minuten. Bei den Probanden 5 – 10 betrug die Zeit 45 Minuten bevor die erste Stimulationseinstellung begonnen wurde.

Die ersten 70 bzw. 90 Minuten sollten Ausschläge außerhalb des gewünschten Bereichs von +/- 10 mg/dl von 90 mg/dl nicht beachtet werden, da in diesem Zeitraum noch die Einstellung für vergleichbare Werte stattfand und keine Stimulationseinstellungen durchlaufen wurden. In der Datenreihe der Probanden zeigen sich zwei Ausschläge außerhalb des gewünschten Bereichs (230, 240 Min). In der zweiten Probandengruppe (45 Minuten Steady State) haben wir Ausschläge außerhalb von +/- 10 mg/dl von 90 mg/dl bei 130 Min, 140 Min, 180 Min und 185 Min.

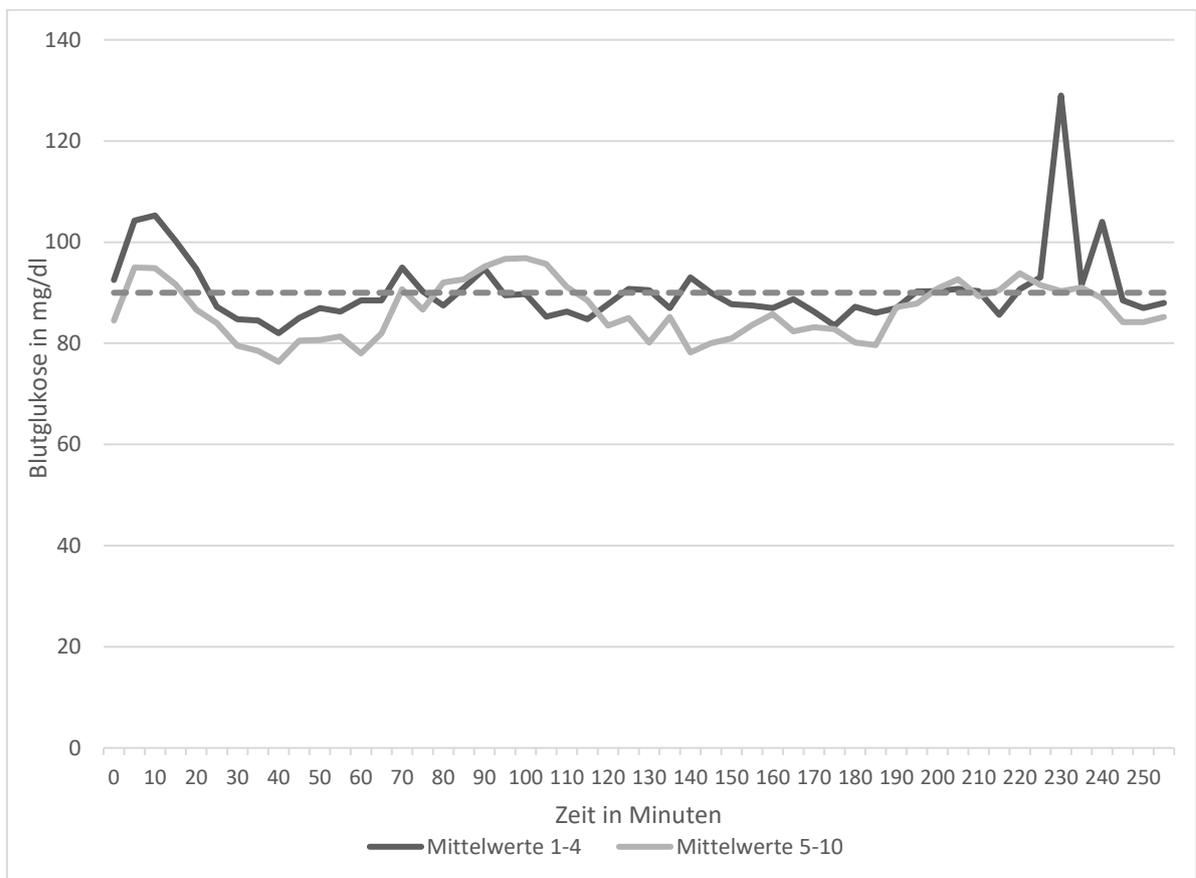


Abbildung 6: **Mittelwerte der Blutglucosewerte der Probanden in Gruppen über Zeit.** Vergleich Probandengruppen mit 30 Minuten Steady State vs. 45 Minuten Steady State (Eigene Darstellung)

3.3 Insulinsensitivität im hyperinsulinämischen euklykämischen Clamp

Alle Probanden wurden einem hyperinsulinämischen euklykämischen Clamp unterzogen. Dabei durchliefen sie drei verschiedene Einstellung des Rückenmarksstimulators in randomisierter Reihenfolge. Der Insulinsensitivitätsindex wurde zwischen den Einstellungen Burst, Tonic und Sham verglichen (Abbildung 7). Anhand der Glucoseinfusionsrate in den letzten 30 Minuten der jeweiligen Stimulation, die zur Aufrechterhaltung des gewünschten Blutzuckerspiegels benötigt wurde, wurde die Glucoseinfusionsrate (GIR) in Bezug auf das Körpergewicht (KG) der Probanden berechnet. Mithilfe dieser Werte konnte der Insulinsensitivitätsindex berechnet werden. Ein höherer GIR-Wert und gleichzeitig ein signifikanter Unterschied in den Insulinsensitivitätsindizes weisen hier eine Verbesserung der Insulinsensitivität hin.

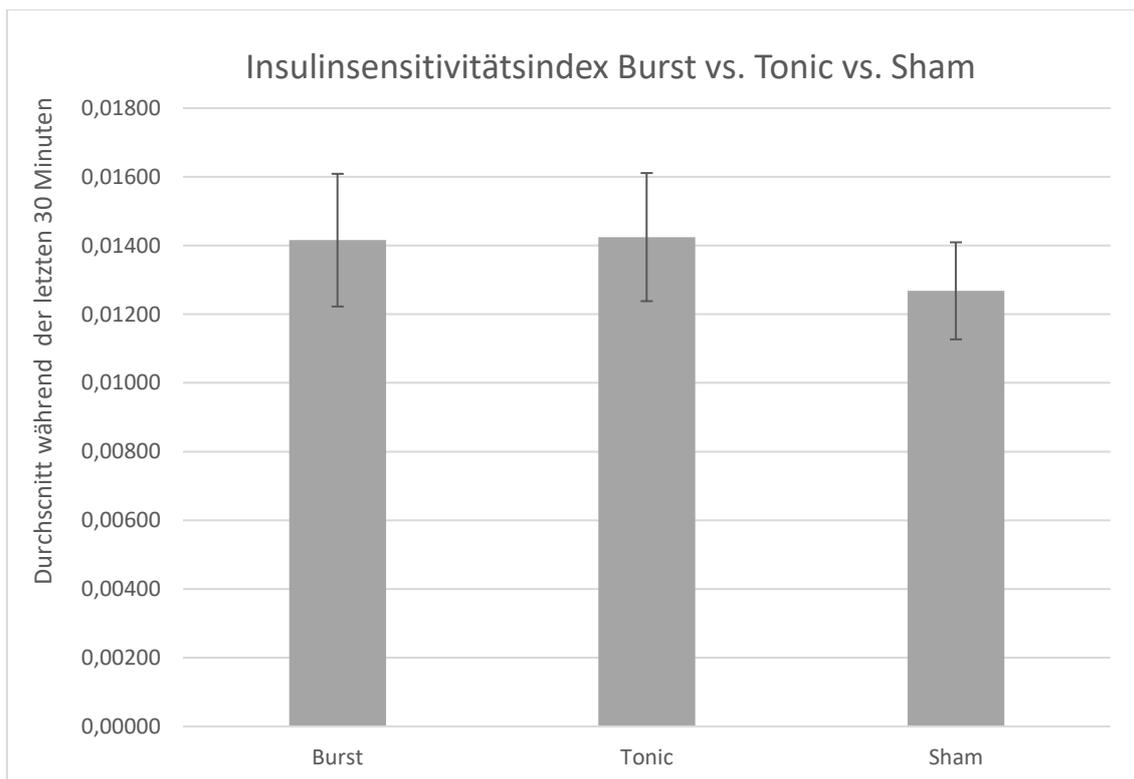


Abbildung 7: **Insulinsensitivitätsindex Burst vs. Tonic vs. Sham.** Insulinsensitivitätsindex in $(\text{mg} \times \text{kg} \times \text{min}) / \text{pmol} / \text{l}$ während den letzten 30 Minuten der jeweiligen Stimulation. Burst-, Tonic-, Sham-Stimulation im Vergleich (Eigene Darstellung)

3.3.1 *Burst im Vergleich zu Sham*

Berechnet man die mittlere GIR bezogen auf das KG für die letzten 30 Minuten während den Burst-Stimulationen, kommen wir auf einen Wert von 8,24 mg/kg/min. Während Sham betrug dieser Wert 7,37 mg/kg/min. Somit war die mittlere GIR bezogen auf das KG während der Stimulation durch Burst höher. Der Unterschied zwischen diesen Werten ist nicht signifikant ($p=0,105$) (Abbildung 8).



Abbildung 8: *GIR in den letzten 30 Minuten der Stimulation Burst vs. Sham. Mittlere Glucoseinfusionsrate bezogen auf das KG aller Probanden in den letzten 30 Minuten der jeweiligen Messungen Burst vs. Sham in mg/kg/min (Eigene Darstellung)*

Der Insulinsensitivitätsindex in den letzten 30 Minuten der Burststimulation lag bei $(0,01416 \text{ mg} \times \text{kg} \times \text{min}) / \text{pmol} / \text{l}$. Wie in Abbildung 9 sichtbar ist, lag der Index im Durchschnitt während Burststimulation höher als während der Sham-Phase $((0,01268 \text{ mg} \times \text{kg} \times \text{min}) / \text{pmol} / \text{l})$. Mit einem p-Wert von 0,163 ist der Unterschied zwischen den beiden Werten nicht signifikant.

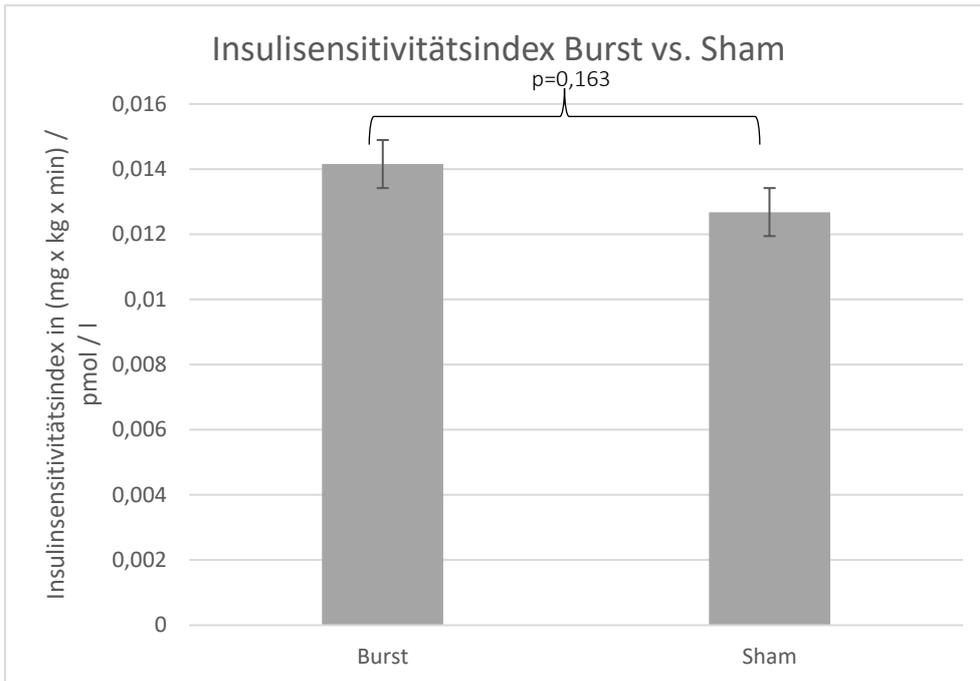


Abbildung 9: **Insulinsensitivitätsindex in den letzten 30 Minuten der Stimulation Burst vs. Sham.** Mittlerer Insulinsensitivitätsindex in (mg x kg x min) / pmol / l aller Probanden während Burststimulation vs. Shamstimulation (Eigene Darstellung)

3.3.2 Tonic im Vergleich zu Sham

Während den letzten 30 Minuten der tonischen Stimulation betrug die GIR bezogen auf das KG 8,04 mg/kg/min. Während der Sham-Stimulation war dieser Wert 7,37 mg/kg/min. In Vergleich zu Sham zeigte sich hier (siehe Abbildung 10) eine signifikant höhere GIR bezogen auf das KG ($p=0,047$).

Der Insulinsensitivitätsindex der tonischen Stimulation ergab (0,01425 mg x kg x min) / pmol / l. Wie in Abbildung 11 zu sehen, zeigte sich hier ein signifikanter Unterschied zwischen Sham- und tonischer Stimulation ($p=0,037$).

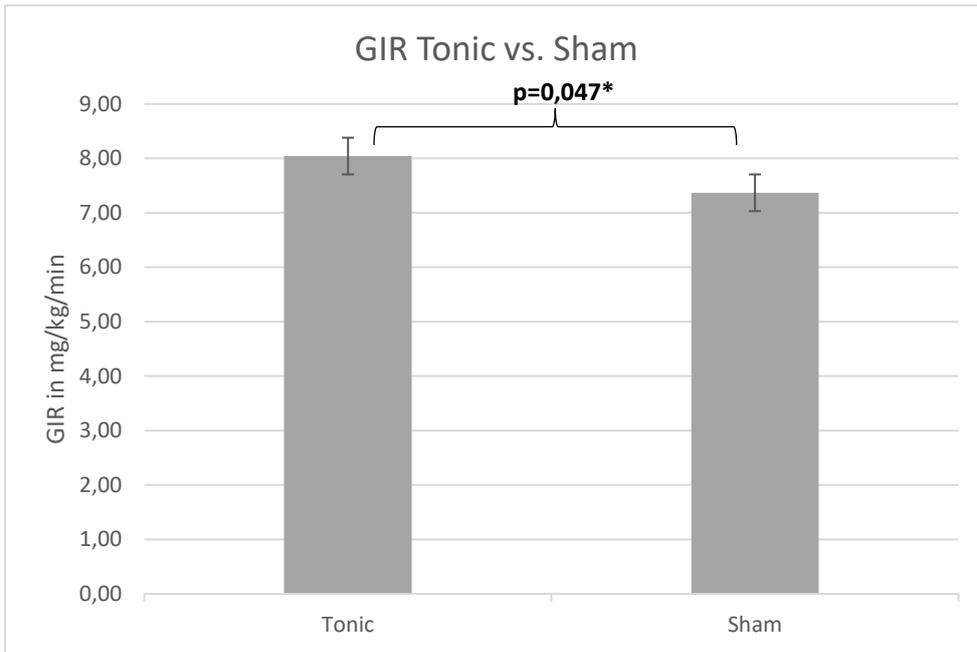


Abbildung 10: **GIR in den letzten 30 Minuten der Stimulation Tonic vs. Sham.** Mittlere Glucoseinfusionsrate bezogen auf das KG aller Probanden in den letzten 30 Minuten der jeweiligen Messungen Tonic vs. Sham in mg/kg/min (Eigene Darstellung)

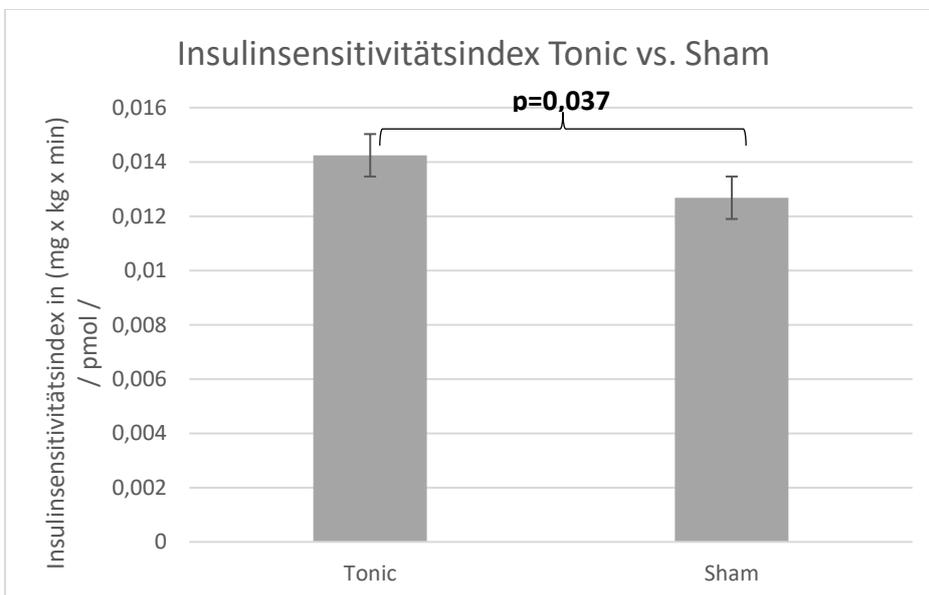


Abbildung 11: **Insulinsensitivitätsindex in den letzten 30 Minuten der Stimulation Tonic vs. Sham.** Mittlerer Insulinsensitivitätsindex in (mg x kg x min) / pmol / l aller Probanden während tonischer Stimulation vs. Shamstimulation (Eigene Darstellung)

3.3.3 *Burst im Vergleich zu Tonic*

Wir verglichen die GIR ($p= 0,349$) und den Insulinsensitivitätsindex ($p= 0,280$) von Burst- und tonischer Stimulation miteinander (siehe Abbildung 12 und 13) und fanden hier keinen signifikanten Unterschied.

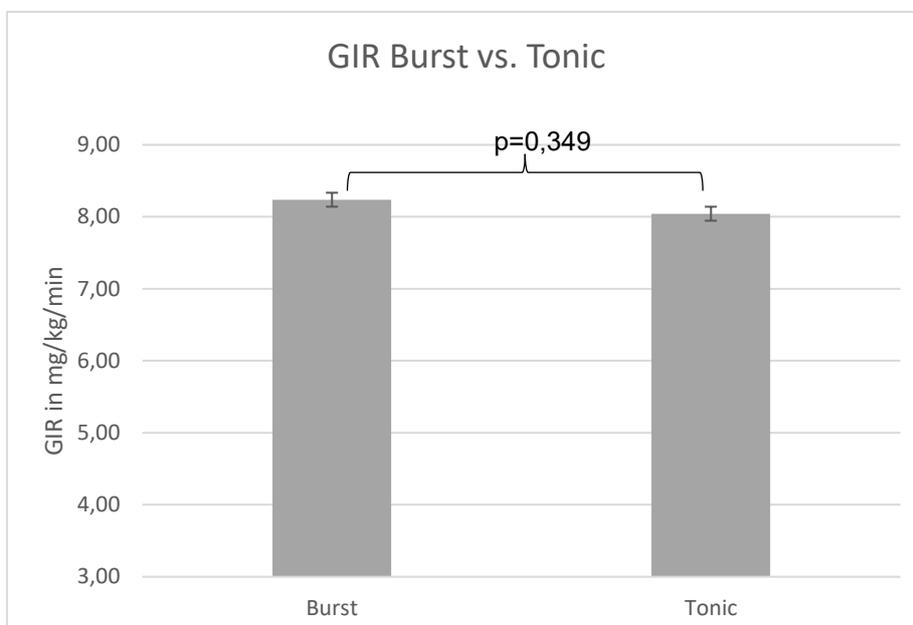


Abbildung 12: *GIR in den letzten 30 Minuten der Stimulation Burst vs Tonic. Mittlere Glucoseinfusionsrate bezogen auf das KG aller Probanden in den letzten 30 Minuten der jeweiligen Messungen Burst vs. Tonic in mg/kg/min (Eigene Darstellung)*

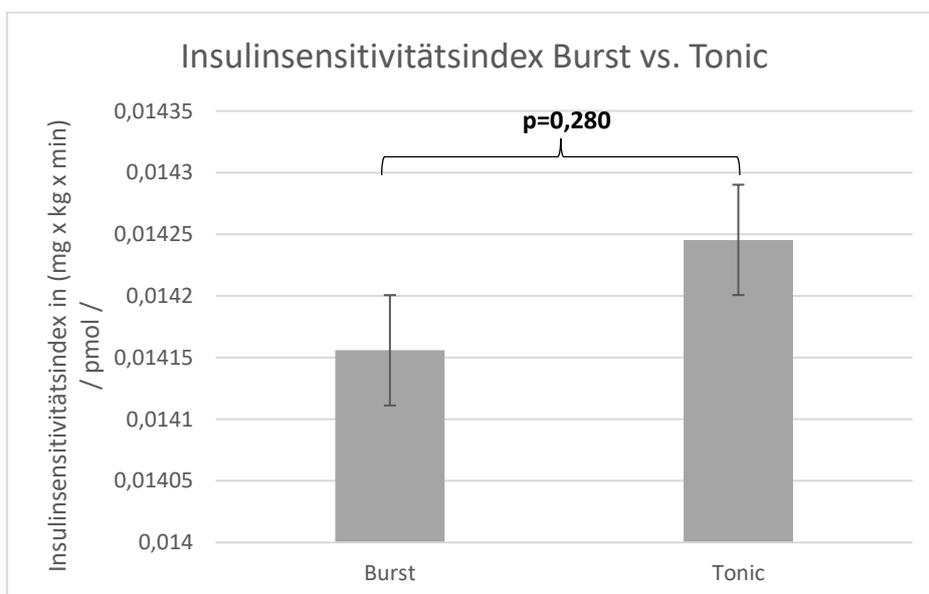


Abbildung 13: *Insulinsensitivitätsindex in den letzten 30 Minuten der Stimulation Burst vs. Tonic. Mittlerer Insulinsensitivitätsindex in (mg x kg x min) / pmol / l aller Probanden während Burststimulation vs. Tonischer Stimulation (Eigene Darstellung)*

3.3.4 Sham im Vergleich zu Burst und Tonic

Zusätzlich verglichen wir auch die Mittelwerte von Burst- und tonischer Stimulation gegenüber Sham. Hier zeigte sich ein GIR von 8,14 mg/kg/min und ein Insulinsensitivitätsindex von $(0,01420 \text{ mg} \times \text{kg} \times \text{min}) / \text{pmol} / \text{l}$. Die Unterschiede der GIR (siehe Abbildung 14) waren im Vergleich zu Sham nicht signifikant ($p=0,054$). Es zeigt sich ein Trend.

Der Insulinsensitivitätsindex (siehe Abbildung 15) zeigt eine signifikante Verbesserung bei Burst- und tonischer Stimulation ($p=0,049$) im Vergleich zu Sham.

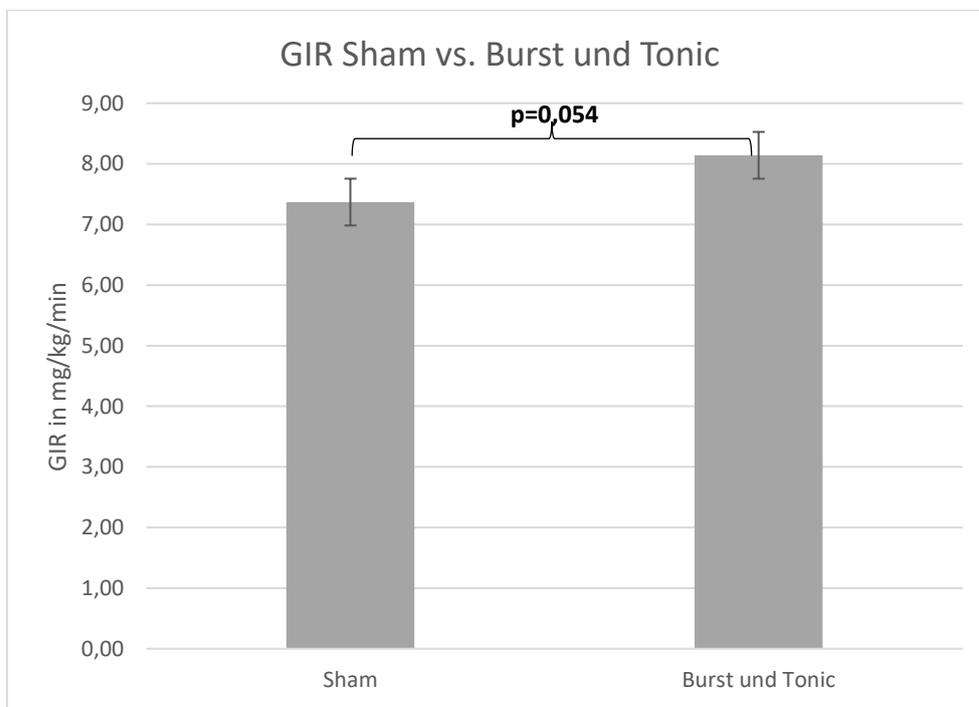


Abbildung 14: **GIR in den letzten 30 Minuten der Stimulation Sham vs. Burst und Tonic.** Mittlere Glucoseinfusionsrate bezogen auf das KG aller Probanden in den letzten 30 Minuten der jeweiligen Messungen Sham vs. Burst und Tonic in mg/kg/min (Eigene Darstellung)

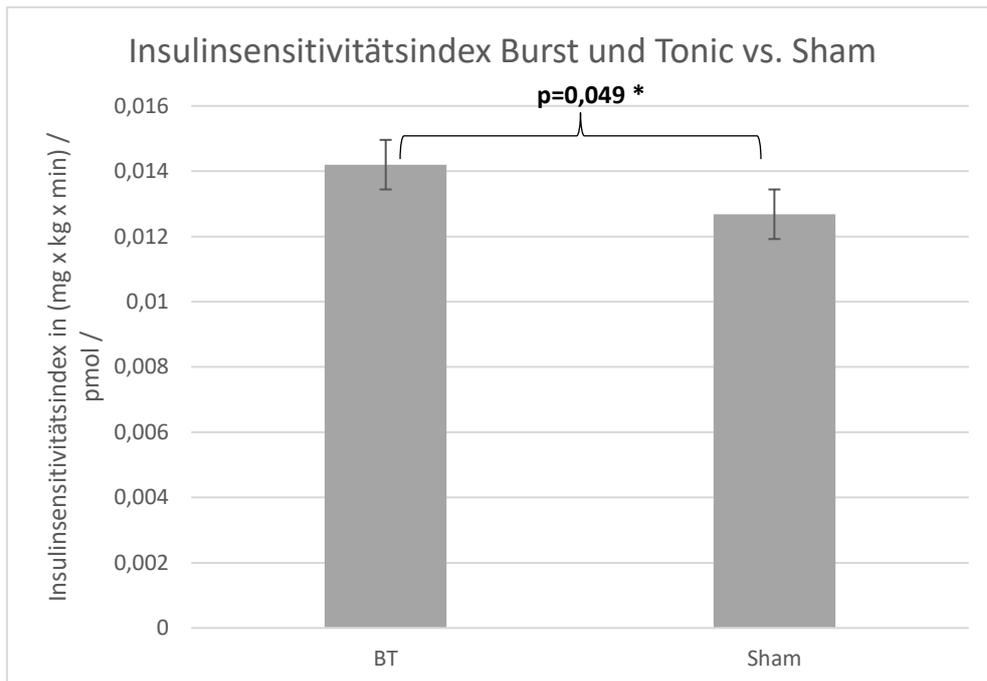


Abbildung 15: *Insulinsensitivitätsindex in den letzten 30 Minuten der Stimulation Burst und Tonic vs. Sham.* Mittlerer Insulinsensitivitätsindex in (mg x kg x min) / pmol / l aller Probanden während Burststimulation und Tonischer Stimulation vs. Shamstimulation (Eigene Darstellung)

3.4 Schmerzempfindung und Insulinsensitivität

In Abbildung 16 sind die Mittelwerte der Schmerzempfindung der Probanden über die Zeit dargestellt. Die gepunktete Linie stellt hier die Mittelwerte aller Probanden dar. In Schwarz sind die Mittelwerte der Probanden 1-4 dargestellt. Bei dieser Patientengruppe begann die Stimulation jeweils nach 70 Minuten. Die Stimulationen dauerten hier jeweils 30 Minuten. In Grau dargestellt sind die Mittelwerte der Probanden 5-10. Hier begann die Stimulation bei 90 Minuten, die Stimulationen liefen jeweils für 45 Minuten. Die Pfeile markieren hier die entsprechenden Startzeitpunkte der Stimulationen. Betrachtet man die Mittelwerte aller Probanden, erkennt man eine Tendenz zu Schwankungen um einen Mittelwert von 5,5 mit zunehmender Annäherung im Verlauf des Versuches. Den höchsten Ausschlag messen wir nach Beginn der Stimulationen bei Minute 75 mit 6,66 (VAS). Der niedrigste Wert während der Stimulation liegt bei 5,25 (VAS) bei Minute 210. Betrachtet man die Mittelwerte bei den Probanden 1-4, hat man den höchsten Ausschlag mit 6,25 (Minute 90) und den niedrigsten Wert bei 4,625 (Minute 160). In der Gruppe der Probanden

5-10 hat man die höchsten Werte nach Beginn der Stimulationen bei 130 und 155 Minuten mit Werten von 6,5. Die niedrigsten Werte sind mit 5,33 bei den 205, 210, 220, 230, 245, 255 und 260 zu verzeichnen.

Des Weiteren verglichen wir die Schmerzintensität der Patienten (gemessen mittels VAS) während den jeweiligen Stimulationen. Die mittlere Schmerzintensität während tonischer Stimulation lag bei 5,48, während Sham-Stimulation bei 5,91 lag. Dies ergab keinen signifikanten Unterschied in der Schmerzintensität zwischen tonischer Stimulation und keiner Stimulation ($p=0,687$). Zwischen Sham und Burst-Stimulation (5,44) konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied der Schmerzintensität nachgewiesen werden ($p=0,454$) (Abbildung 17).

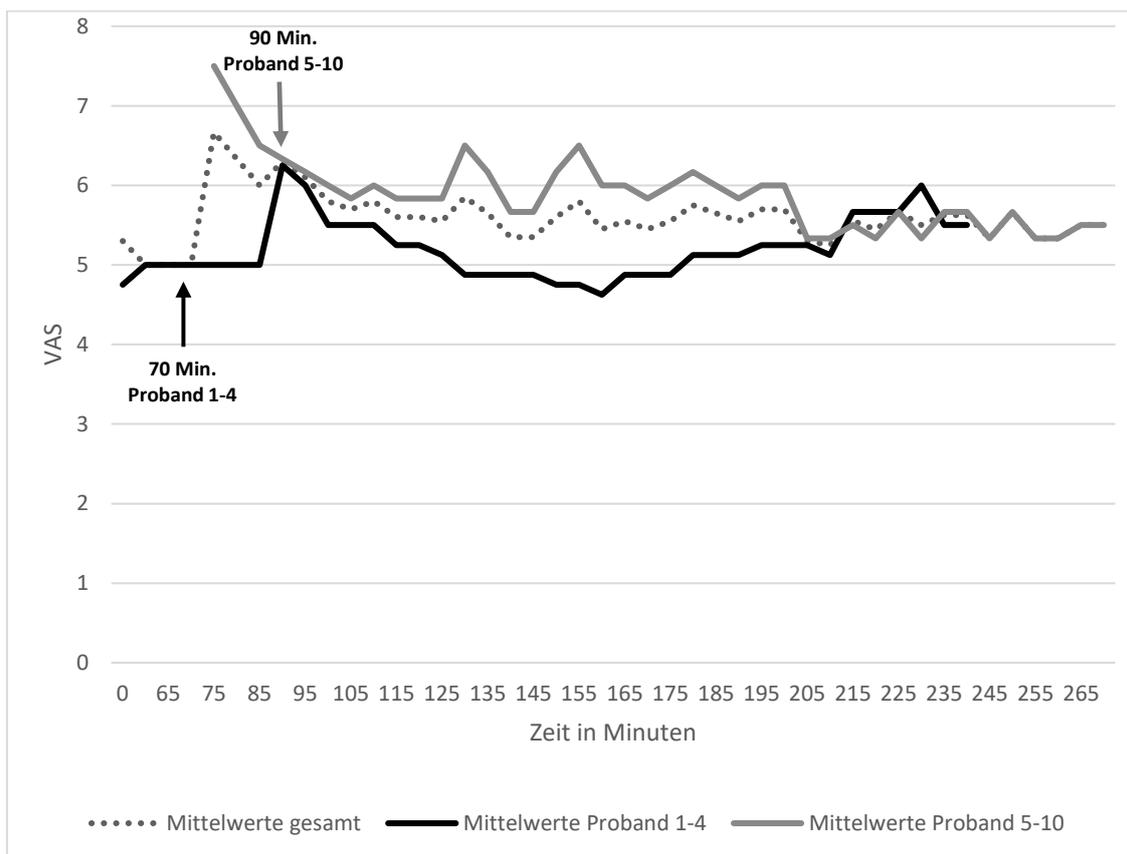


Abbildung 16: **Mittelwerte des Schmerzempfinden gemessen durch VAS über die Zeit in Minuten.** Mittelwerte aller Probanden (gepunktet), Probanden 1-4 (schwarz), Probanden 5-10 (grau). Mit Pfeilen markiert: Start der Stimulationen bei Proband 1-4 (70 Min.), bei Proband 5-10 (90 Min.) (Eigene Darstellung)

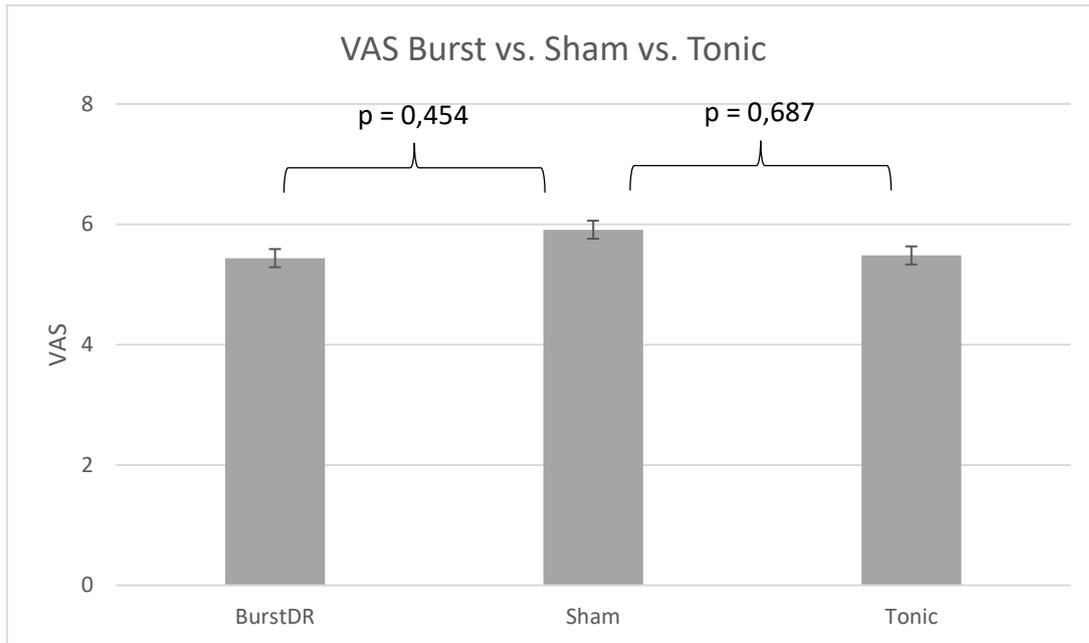


Abbildung 17: **VAS Burst vs. Sham vs. Tonic.** Vergleich Mittelwerte aller Probanden der VAS über die gesamte Zeit der jeweiligen Stimulationen Burst vs. Sham vs. Tonic (Eigene Darstellung)

3.5 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Im Rahmen unserer Studie zeigte sich eine signifikante Veränderung der Insulinsensitivität bei tonischer Stimulation gegenüber keiner Stimulation (Sham). Auch konnte zwischen dem Mittelwert von Burst- und tonischer Stimulation im Gegensatz zu keiner Stimulation eine signifikante Veränderung der Insulinsensitivität festgestellt werden.

Es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen im Schmerzempfinden der Patienten bei unterschiedlicher Stimulation während des Versuchs.

4 Diskussion

Wir konnten in dieser Sham-kontrollierten, randomisierten Studie zeigen, dass SCS einen signifikanten Effekt auf die Insulinsensitivität bei metabolisch gesunden Probanden hat.

Diese Pilotstudie legt nahe, dass die tonische Stimulation eine Verbesserung der Insulinsensitivität bewirkt, wie durch die Goldstandardmethode zur Messung der Insulinsensitivität, dem euglykämischen hyperinsulinämischen Clamp (EHC), nachgewiesen. Daher lässt sich schließen, dass die Stimulation durch

SCS direkte Auswirkungen auf die Insulinregulation hat. SCS könnte somit den Glucosestoffwechsel des menschlichen Körpers beeinflussen.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem akuten Schmerzempfinden der Probanden und der Änderung der Stimulationseinstellung festgestellt werden.

Vor dem Hintergrund der vorhandenen Literatur werden im Nachfolgenden die Ergebnisse und Methoden unserer Pilotstudie diskutiert.

4.1 Probandencharakteristika

In dieser Studie wurde die Auswirkung der Rückenmarksstimulation auf den Glucosestoffwechsel untersucht. Um diese möglichst isoliert zu betrachten wurde versucht andere probandeneigene Einflussfaktoren möglichst gering zu halten. So durften die Probanden keinen Diabetes mellitus als Vorerkrankung aufweisen, um den Einfluss eines langbestehenden Diabetes mit seinen möglicherweise schon bestehenden Folgeerkrankungen auf den Glucosestoffwechsel zu vermeiden. Außerdem kann eine vorbestehende Hyperglykämie, die Insulinsensitivität stark beeinflussen, dies ist ausgeschlossen, wenn man Nicht-Diabetespatienten untersucht.

Das Vorhandensein eines Diabetes, wurde durch Bestimmung des HbA1c-Wertes im Vorhinein geprüft. Im Folgenden werden die verschiedenen Einflussfaktoren diskutiert, ob eine Vergleichbarkeit der Probanden innerhalb der Studie gegeben ist.

4.1.1 Anzahl der Probanden

Wir betrachteten eine Kohorte von 10 Probanden. Diese geringe Probandenzahl kann erklärt werden durch das geringe Klientel, welches durch die Einschlusskriterien vorhanden ist. Die Patienten mussten eine Behandlung mit SCS bei chronisch neuropathischen Schmerzen, keine kardiovaskulären Vorerkrankungen und einen gesunden HbA1c-Wert aufweisen. Eine mögliche Indikation für SCS sind Schmerzen aufgrund einer pAVK, eine Gefäßerkrankung, was das Probandenklientel wiederum verkleinert.

4.1.2 Einflussfaktor Alter

Ein Einflussfaktor innerhalb der Kohorte ist das Alter. Die Altersspanne liegt hier bei 33 bis 60 Jahren. Dies ist zu beachten, da mit zunehmendem Alter eine Abnahme der Insulinsensitivität im Gehirn bei gesunden Probanden begünstigt wird [51]. Auch in peripheren Geweben konnte in zahlreichen Studien mit zunehmendem Alter eine schleichende Abnahme der Insulinsensitivität nachgewiesen werden. Nach Anpassung dieser Ergebnisse anhand des BMIs sind diese Ergebnisse in einigen Studien nicht mehr signifikant. Die Abnahme der Insulinsensitivität im Alter scheint mit der Veränderung der Körperzusammensetzung zu tun zu haben, und nicht mit dem Alter [52]. Statt des Alters sollte somit das Gewicht oder der BMI als Einflussfaktor betrachtet werden.

4.1.3 Einflussfaktor BMI

Ein weiterer Einflussfaktor unter den Probanden ist der BMI. Mit einer Spanne von 21,6 bis 42,1 kg/m² kann man hier eine deutliche Spannweite erkennen. Ab einem BMI von 30 kg/m² spricht man von Adipositas. Somit sind drei unserer Probanden als adipös einzuordnen [53]. Dies ist zu berücksichtigen, da ein hoher BMI und eine hoher Körperfettanteil das Entstehen einer Insulinresistenz, somit eine verringerte Insulinsensitivität, begünstigt [54]. Bei allen Patienten wurde im Vorhinein der HbA1c-Wert geprüft. Zum Einschluss sollte dieser Wert unter 6,0% liegen, womit eine Diabeteserkrankung ausgeschlossen werden konnte. Die Insulinsensitivität sollte somit weitestgehend unbeeinflusst sein und als vergleichbar angesehen werden [39].

4.1.4 Einflussfaktor Geschlecht

Auch das Geschlecht muss als Einflussfaktor in unserer Kohorte betrachtet werden. Sexualhormone beeinflussen die Insulinsensitivität. Es besteht eine positive Assoziation bei Östradiol und eine negative Assoziation bei Progesteron zur Insulinsensitivität [55]. Somit ist eine Veränderung der Insulinsensitivität innerhalb eines Menstruationszyklus durch die Fluktuation der Hormone nachweisbar [56]. Der Menstruationszyklus oder die Menopause wurde bei unseren Patientinnen nicht abgefragt.

4.2 Messmethoden und Versuchsaufbau

Der Versuch wurde, um eine hohe Vergleichbarkeit zu erreichen, als einseitig verblindete, randomisierte, Sham-kontrollierte Studie aufgebaut. Alle Probanden wurden durch die Sham-Einstellung mit dem eigenen Placebowert verglichen.

4.2.1 Messung der Insulinsensitivität

Zur Messung des Blutglucosestoffwechsels stehen unterschiedliche Methoden zur Verfügung. Der Goldstandard ist hier, wie in unserer Studie verwendet, der euglykämische hyperinsulämische Clamp (EHC). Die Änderung der Insulinsensitivität haben wir Sham-kontrolliert untersucht, was bedeutet, dass die Probanden während den Stimulationen mit ihrem eigenen Placebowert verglichen wurden.

Ein Einfluss auf die Messung durch Nahrungsaufnahme oder körperliche Aktivität wurde in diesem Setting ausgeschlossen. Die Probanden sollten eine Mindestnüchternzeit von acht Stunden einhalten. Während der Messung durften die Patienten weder essen noch trinken, sich nicht körperlich betätigen und nicht schlafen, da dies die Insulinsensitivität beeinflussen könnte [30, 57]. Außerdem wurde im Vorhinein besprochen, dass die Patienten möglichst ohne körperliche Anstrengung anreisen sollten. So wurde gewünscht, dass die Anreise möglichst mit dem Auto und nicht mit dem Fahrrad erfolgen sollte.

Im menschlichen Körper variiert die Glucosetoleranz über den Tag und unterliegt einer zirkadianen Rhythmik [57]. So ist die Insulinsensitivität besonders niedrig am Abend und in der Nacht. Das Maximum erreicht sie gegen Mittag mit einer 54%-ig höheren Insulinsensitivität als nachts [58]. In unserem Studiensetting haben alle Teilnehmer zur gleichen Uhrzeit mit den Messungen begonnen und auch zu einer vergleichbaren Uhrzeit die Messung beendet. Damit blieb die zirkadiane Rhythmik, die die Insulinsensitivität im Tagesverlauf beeinflusst, bei jedem Probanden ein annähernd vergleichbarer Faktor. Trotzdem ist die zirkadiane Rhythmik, inklusive der Schlafrhythmen, in jedem Körper individuell und kann so nie vollkommen synchronisiert werden.

4.2.1.1 Messmethoden der Insulinsensitivität

Der euglykämische hyperinsulämische Clamp (EHC), wie in unserer Studie genutzt, ist der Goldstandard zu Messung der Insulinsensitivität. Diese Art der Messung ist, wie oben beschrieben, ein aufwendiges Verfahren und nur im Setting von klinischen Studien möglich. Betrachtet man einfachere und kürzere Methoden zur Messung, zeigen sich bei diesen Methoden andere Fehlerquellen, die zu suboptimalen Ergebnissen führen können. Zwei gern genutzte Verfahren sind der Glucosetoleranztest (GTT) und der Insulintoleranztest (ITT). Beide Werte, Glucosetoleranz und Insulintoleranz, korrelieren mit der Insulinsensitivität. Schwierigkeiten zeigen sich beim GTT dadurch, dass keine isolierte Feststellung der endogenen Insulinsekretion möglich ist. Somit ist dieser besonders bei Probanden mit gestörter Pankreasfunktion nur limitiert interpretierbar. Im Rahmen eines ITT können häufig schwere Hypoglykämien auftreten. Durch die systemischen Regulationsmechanismen zum Ausgleich dieser Hypoglykämien sind hier die Ergebnisse nur bedingt auswertbar. Außerdem ist die Messung durch den EHC sensitiver; es können schon geringere Änderungen in der Insulinsensitivität nachgewiesen werden [59, 60]. Durch das kontinuierliche Zuführen von Insulin („hyperinsulämisch“) und die variable Zufuhr von Glucose, um einen euglykämischen Zustand zu erreichen, kann die Stoffwechselreaktion des Körpers isoliert beobachtet werden. Betrachtet man, wie oben beschrieben, die GIR in der letzten 30 Minuten der jeweiligen Stimulation („Steady State“), kann man Schlüsse auf die Insulinsensitivität ziehen. Hat man eine hohe GIR, so bedeutet es, dass der Organismus eher insulin sensitiv ist; Glucose wird schnell in den entsprechenden Geweben verwendet und muss nachgeliefert werden, um den euglykämischen Zustand beizubehalten. Bei geringer GIR ist dies ein Zeichen für eine Insulinresistenz. Glucose wird wenig verstoffwechselt und wenig muss nachgeführt werden. Dadurch, dass zusätzlich in diesen Phasen noch die basalen Insulinwerte über Blutabnahmen gemessen werden können, kann der Insulinsensitivitätsindex errechnet werden. Dieser Index ist ein gutes Maß zur Beschreibung von Änderungen im Glucosestoffwechsel [59].

Ein weiterer Vorteil des EHC ist eine geringere Verfälschung der Blutglucoseergebnisse, da nicht wie bei der Selbstmessung an der Fingerbeere abgenommen wird [61], sondern durch sterile Abnahme in der Ellbogenbeuge über einen peripheren Zugang. Um möglichst geringe Verfälschungen der Werte zu haben, werden vor jeder Blutabnahme zur Messung des Blutzuckerwertes zunächst 5 ml Blut verworfen.

Ein Nachteil ergibt sich durch die variable Glucoseinfusionsrate. Wie oben beschrieben, wird alle 5 Minuten die Glucoseinfusionsrate nachjustiert. Diese Anpassung zur Konstanthaltung des Blutglucosespiegels unterliegt Regeln, hängt aber auch stark von der Erfahrung der Studienärzte ab. Die Raten können je nach Untersucher variieren. Deshalb wurde hier immer der Clamp unter Aufsicht eines erfahrenen Untersuchers durchgeführt. Der Einsatz erfahrener Studienärzten kann das Fehlerpotential hier reduzieren. Der EHC weist eine hohe Reproduzierbarkeit von Ergebnissen auf [62] und ist in unserem Studiensetting die geeignetste Methode zur Messung.

4.2.2 Messung der Schmerzintensität

Zur Messung des Schmerzes als Einflussfaktor der Insulinsensitivität über die Zeit der Messung wurde die Visuelle Analogskala (VAS) genutzt. Schmerz kann verschiedene Dimensionen haben [63], wobei die wichtigste Dimension zur Messung die Schmerzintensität ist. Die VAS ist eine unidimensionale Messmethode, die die Schmerzintensität über eine 10 cm-Skala abfragt. Die VAS ist die wahrscheinlich am häufigsten genutzte Methode [64], was ihre Zuverlässigkeit unterstreicht. Ein großer Vorteil besteht in der Einfachheit der Methode, besonders im Studiensetting. Sie ist leicht verständlich, einfach durch den Patienten selbst auszuführen und kann in weniger als einer Minute abgeschlossen werden [65]. Schwierigkeiten mit der VAS treten nur bei Probanden mit kognitiven oder motorischen Defiziten [66], welche in unserem Probandenkollektiv nicht der Fall war.

Schmerz ist eine subjektive Empfindung, die bei jedem Probanden unterschiedlich wahrgenommen wird. Die Wahrnehmung wird zusätzlich von Emotionen, dem Alter, der Kultur und dem Kontext beeinflusst [67]. Da die VAS

lediglich diese subjektive Wahrnehmung wiedergibt, gestaltet sich ein Vergleich der Probanden untereinander schwierig. Um dennoch eine Vergleichbarkeit zu erreichen, haben wir die Mittelwerte aller Probanden im Verlauf der Stimulation betrachtet. Zusätzlich betrachteten wir den Schmerzverlauf innerhalb einzelner Probandenmessungen.

Objektive Messungen zur Schmerzmessung waren in unserem Studiensetting nicht sinnvoll. Es sollten während des EHCs darauf geachtet werden, die Einflussfaktoren durch weitere Messgeräte möglichst gering zu halten. Mögliche objektive Messgrößen wären beispielsweise die Herzfrequenz [68]. Jedoch korrelieren diese nicht ausreichend mit der Schmerzstärke, um darüber eine valide Aussage machen zu können und geben nur die generelle autonome Aktivität wieder [69]. Auch der chronische Schmerz, der bei den Probanden vorlag, kann nur schlecht über objektive Marker abgebildet werden. Funktionstests zur Beurteilung von chronischem Schmerz waren in unserem Studiensetting nicht angebracht, da diese körperliche Aktivität, wie Gehen und Treppensteigen, beinhalten und damit andere Messwerte hätten verfälschen können [70].

4.2.3 Ablauf der Studie

Unsere Studie begann für jeden Patienten um 7:45 Uhr. Bei den ersten vier Patienten führten wir jeweils drei Stimulationen über 30 Minuten durch, bei den letzten sechs Patienten jeweils drei Stimulationen über 45 Minuten.

Das Versuchsprotokoll wurde nach Messung von vier Probanden entsprechend umgestellt, um möglichst eindeutige Werte zu erhalten.

In Abbildung 5 sind die mittleren Blutglucosespiegel aller Probanden über Zeit aufgeführt. In Abbildung 6 sind die Blutglucosespiegel in den jeweiligen Gruppen über die Zeit aufgetragen. Der angestrebte Blutglucosespiegel, für den die entsprechende GIR zur Aufrechterhaltung eingestellt wurde, betrug 90 mg/dl. Ziel war es, den Wert über die Zeit auf +/- 10 mg/dl, um den Zielwert zu halten, um genaue Werte zu gewährleisten. Hier wurden die ersten 70 bzw. 90 Minuten genutzt, um einen stabilen Glucosewert zu erreichen, bevor mit der ersten Stimulation begonnen wurde. Somit können die ersten 70 bzw. 90

Minuten vernachlässigt werden. Anhand von Abbildung 6 zeigt sich, dass sich die Blutglucosespiegel nach der Stabilisationsphase über die gesamte Messzeit im gewünschten Bereich (90 +/- 10 mg/dl) gehalten haben. Es zeigt, dass die GIR während unseren Messungen vergleichbar eingestellt wurde, um den euglykämischen Zustand zu erhalten und unsere GIR-Daten verwertbar sind. Betrachtet man Abbildung 6 zeigt sich, dass es bei Probanden 5 - 10 mehr Schwankungen außerhalb des gewünschten Bereiches gab als bei Probanden 1 - 4. Die Schwankungen gegen Ende der Messzeit bei Probanden 1-4 traten auf, da zu dem Zeitpunkt der eigentliche EHC beendet war und die Patienten eine Mahlzeit bekamen, der Blutglucosespiegel aber weiter überwacht wurde. Fraglich ist nun, warum bei der zweiten Gruppe (Probanden 5-10) die Blutzuckerwerte häufiger außerhalb des gewünschten Bereichs lagen.

Eine mögliche Erklärung könnte der psychische Stress sein, der mit einem längeren Studienablauf verbunden ist. Die Probanden wurden im Vorhinein darüber aufgeklärt, wie lange die Versuchszeit angesetzt ist. Nun ist ein Studienaufbau, während dem der Proband weder essen, trinken noch aufstehen darf, mit erheblichem psychischem Stress verbunden. Besonders Probanden mit regelmäßigem Nikotinabusus waren während der gesamten Messung unruhig.

Unser Patientenkollektiv leidet an chronisch neuropathischen Schmerzen, wobei vier von zehn Probanden unter Rückenschmerzen leiden. Einige Probanden äußerten aufgrund des langen Liegens Unwohlsein oder eine Verschlimmerung ihrer akuten Schmerzen.

Anhand von Abbildung 16, in der das Schmerzempfinden über die Zeit aufgetragen ist, sind die Schmerzintensitäten aller Probanden, von Probanden 1-4 und 5-10, im Vergleich dargestellt. Auch hier ist zu erkennen, dass in der Gruppe der Probanden mit einem längeren Stimulations- und Versuchsaufbau die Werte tendenziell höher sind, was darauf hinweist, dass diese Probanden ihren Schmerz als stärker empfunden haben. Da Schmerz subjektiv ist, sind diese Vergleiche eingeschränkt auswertbar, aber zeigen eine Tendenz. Stress und Schmerz beeinflussen sich gegenseitig. So kann auch die aktuelle

Stresssituation der Probanden den zusätzlichen Schmerz ausgelöst haben [71, 72].

Stress hat Auswirkungen auf das autonome Nervensystem und somit, wie oben beschrieben, auch auf den Blutglucosestoffwechsel [44, 45]. Psychischer Stress aktiviert den Sympathikus und blockiert den Parasympathikus. Der Blutdruck und die Herzfrequenz steigen. Durch die Aktivierung des Sympathikus wird vermehrt Glucose als Energie für den Körper bereitgestellt [73]. Daher ist auch die Dauer der Messung und der psychische Stress ein wichtiger Faktor, der die Insulinsensitivität der Patienten beeinflussen kann.

Stress ließe sich möglicherweise durch kürzere Versuche minimieren. Allerdings wäre auch ein längeres Stimulationsintervall wünschenswert, um einen stabilen GIR und eindeutige Werte zu erzielen. Bei zukünftigen Studien könnte der Aufbau und Ablauf optimiert werden, indem man nur eine Art der Stimulation (Tonic, Burst oder Sham) pro Tag pro Probanden testet. Auf diese Weise könnte die Stimulationsart über einen längeren Zeitraum getestet werden. Dies würde zu eindeutigeren Ergebnissen führen und die Stresssituation der Probanden bestmöglich reduzieren.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

Unser Hauptergebnis ist die signifikante Verbesserung der Insulinsensitivität nach tonischer Stimulation gegenüber der Kontrollsituation (sham-Stimulation). Im Rahmen der Burststimulation konnte kein signifikanter Unterschied zur Kontrolle gemessen werden. Es zeigt sich lediglich eine Tendenz zu einer verbesserten Insulinsensitivität. Betrachten wir die gemeinsamen Mittelwerte von Burst- und tonischer Stimulation im Vergleich zur Placebo-Stimulation an, wird auch hier ein signifikanter Unterschied in der Insulinsensitivität deutlich. Hinsichtlich der Schmerzintensitäten über die Dauer der Messung konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

4.3.1 Insulinsensitivität und Rückenmarksstimulation

Bisher gibt es kaum Studien, die eine mögliche Beziehung zwischen Insulinsensitivität und Rückenmarksstimulation untersuchen. In einer Fallstudie von Kapural et al. wird ein Zusammenhang zwischen Insulinsensitivität und

SCS vermutet. Dabei wurde ein SCS-System bei einer Patientin mit chronisch neuropathischen Schmerzen implantiert. Gleichzeitig fiel im klinischen Verlauf auf, dass diese an Diabetes erkrankte Patientin weniger Insulin benötigte [48]. Es wurden keine weiteren Nachforschungen angestellt.

Anhand bisheriger Forschungen ergibt sich die Vermutung, dass das autonome Nervensystem eine Rolle in der Beeinflussung durch die Rückenmarksstimulation spielen kann. In einer Studie mit übergewichtigen und adipösen Frauen wurde eine erhöhte Glucoseaufnahme in peripherem Gewebe nach Elektroakupunktur festgestellt. Diese Ergebnisse wurden auf eine Aktivierung des autonomen Nervensystems mit Aktivierung des Sympathikus und Teilaktivierung des Parasympathikus zurückgeführt [74]. In einer weiteren Studie konnte eine Modulation des autonomen Nervensystems durch SCS nachgewiesen werden. Dabei zeigte sich eine Verminderung des sympathischen Outflows bei Stimulation thorakaler Rückenmarkssegmente [75]. Zudem führt SCS auf den entsprechenden Segmenten in der Haut zu Vasodilatation. Diese wird zunächst durch die antidrome Aktivierung von sensorischen Fasern ausgelöst, welche wiederum eine Ausschüttung von CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide) bewirkt [76]. Eine denkbare Wirkweise wäre die Unterbrechung des sympathischen Einflusses des autonomen Nervensystems und eine Hochregulation des Parasympathikus.

Betrachtet man die Anatomie des autonomen Nervensystems, stellt man eine örtliche Nähe zwischen den implantierten Elektroden des SCS und Teilen des autonomen Nervensystems fest. Kerngebiete des Sympathikus befinden sich in thorakolumbalen (Th1-L3) Anteilen des Rückenmarks. Kerngebiete des Parasympathikus sind in cerebrosakralen Anteilen lokalisiert. Die erste Verschaltung des Sympathikus findet in Ganglien statt, die in einem paravertebralen Grenzstrang angeordnet sind [42]. Über das Ganglion coeliacum innervieren Fasern des Sympathikus auch direkt das Pankreas [45]. Die Elektroden für die Stimulation werden durch einen operativen Eingriff in den epiduralen Raum eingebracht [16]. Jeder unserer Probanden hat Elektroden in der Nähe von thorakalen Segmenten. (siehe Tabelle 1) Die Elektroden befinden sich somit in direkter Nähe zum sympathischen Teil des autonomen

Nervensystems. So kann vermutet werden, dass die Änderung der Insulinsensitivität in unserer Studie durch eine direkte Stimulation von Teilen des autonomen Nervensystems begünstigt wird.

Unsere Studie legt nahe, dass, passend zu unserem aktuellen Kenntnisstand, das autonome Nervensystem die Insulinsensitivität beeinflusst. Unsere Studie liefert Hinweise, dass neben dem Nervus vagus auch das Rückenmark in der Regulation des Glucosestoffwechsels eine Rolle spielt. Es deutet darauf hin, dass dieser Einfluss auf eine komplexere Verschaltung und Regulation auf mehreren neuronalen Ebenen zurückzuführen ist.

Neben der Beeinflussung der Insulinsensitivität wirkt das autonome Nervensystem auch direkt auf die Hormonfreisetzung an den Langerhansinseln des Pankreas ein. Über autonome Fasern, die bis in die Inselzellen reichen, wird eine vermehrte Insulinsekretion (durch den Parasympathikus) oder eine verminderte Insulinsekretion (durch den Sympathikus) ausgelöst [77]. In unserem Studienprotokoll war eine genaue Betrachtung der Insulinsekretion nicht möglich. Für genaueres Verständnis der Verknüpfung mit dem autonomen Nervensystem sollten zukünftige SCS-Studien die exakte Hormonausschüttung in Betracht ziehen.

4.3.2 Einordnung der Ergebnisse anhand der Stimulationsarten

In unserer Studie konnte nur die tonische Stimulation eine signifikante Änderung in der Insulinsensitivität bewirken. Um dies besser zu verstehen, ist eine nähere Betrachtung der genutzten Stimulationsarten nötig. Jeder der eingeschlossenen Probanden ist in der Therapie durch das SCS-System auf spezielle Stimulationsarten eingestellt. Wie oben beschrieben, unterscheiden sich die Stimulationsarten vor allem durch die Frequenz, Dauer und Amplitude der Stimulation. Dadurch variiert auch die Wirkung auf das Rückenmark. Konventionelle tonische Stimulation erfolgt in einer Frequenz von 40-60 Hz, jeweils für 300-600 μ s, mit 4-9 mA [18]. Burst-Stimulation ist durch einzelne Burstintervalle charakterisiert. Die Intraburstintervalle haben eine Frequenz von 500 Hz, während die Bursts selbst haben eine Frequenz von 40 Hz aufweisen. Dies geschieht mit einer Stromstärke 0,1-6 mA [20].

Stellt man die Burst-Stimulation der tonischen gegenüber fällt in klinischen Studien auf, dass Burst-Stimulation eine höhere Ansprechrate bei Schmerzpatienten hat. So konnten mit Burst-Einstellungen auch Patienten therapiert werden, die zuvor nicht auf tonische Stimulation angesprochen haben [78]. Um eine optimale Schmerzeinstellung für jeden Patienten zu erreichen, ist eine individuelle Anpassung erforderlich. So sprechen unterschiedliche Patienten auf unterschiedliche Stimulationsarten und Frequenzen an [79]. Die Burst-Stimulation kann Schmerz lindern, auch ohne gleichzeitig eine Parästhesie zu erzeugen. Hier wird vermutet, dass die geringere Stromstärke, die im Gegensatz zur tonischen Stimulation genutzt wird, eine Rolle spielt [20].

Burst- und tonische Stimulation modulieren beide oberflächlich aufsteigende laterale Bahnen und absteigende schmerzhemmende Bahnen. Die Burst-Stimulation moduliert zusätzlich tieferliegende spinothalamische Bahnen. Auf diese Weise kann diese Stimulation auch das Ungleichgewicht, das durch aufsteigende Schmerzsignale und absteigende schmerzhemmende Bahnen entsteht, normalisieren. Diese Mechanismen könnten die Überlegenheit von Burst in den meisten klinischen Studien erklären [80].

Nun stellt sich die Frage, warum tonische Stimulation, welche hauptsächlich oberflächlich stimuliert, eine stärkere Änderung der Insulinsensitivität auslöst. Da auch das autonome Nervensystem über das spinothalamische System projiziert, könnte man zunächst vermuten, dass die Burst-Stimulation eine deutliche Veränderung auslöst.

Hier ist ein möglicher Ansatz die Sensibilität der autonomen Neuronen gegenüber der tonischen Stimulation. Die tonische Stimulation wirkt mit einer niedrigen Frequenz, wodurch im nozizeptiven System nur bestimmte Neuronen angesprochen werden. Es werden wenige A δ -Fasern und mehr C-Fasern aktiviert. C-Fasern sprechen bei höheren Frequenzen, wie bei Burst-Stimulation, nicht an [81]. Tonische Stimulation wirkt mit einer höheren Stromstärke im Vergleich zu Burst-Stimulation. Bei sympathischen autonomen Neuronen wurde beobachtet, dass eine stärkere Entladung der Aktionspotentiale mit einer kürzeren Latenz und einer längeren Dauer der

Aktionspotentiale einhergeht [82]. Somit lässt sich vermuten, dass die höhere Stromstärke, die durch die tonische Stimulation am Rückenmark wirkt, eine ähnliche Wirkung auf die sympathischen Neurone hat. Die tonische Stimulation könnte hier eine kürzere Latenz und längere Dauer der Potentiale bewirken, was die sympathische Signalübertragung begünstigt.

4.3.3 Schmerzempfinden und Glucosestoffwechsel

Nebenhypothese war ein Zusammenhang zwischen Schmerz und Glucosestoffwechsel. Das akute Schmerzempfinden kann eine Reaktion durch psychologischen Stress auslösen [71, 72]. Akuter Stress wiederum führt zu autonomen Reaktionen [73], welche über das autonome Nervensystem Auswirkungen auf die Glucosehomöostase haben können. Aufgrund dieses Mechanismus haben wir über den Sympathikus einen erhöhten Glucosebedarf bei Erhöhung des Schmerzlevels erwartet.

In unserer Studie zeigten sich über die Dauer der Messung keine signifikanten Unterschiede in der Schmerzempfindung. So können wir eine Beeinflussung des Schmerzes auf die Insulinsensitivität in unserem Studiensetting ausschließen und die Ergebnisse isoliert betrachtet werden. Durch das SCS-System zeigt sich meist eine Verbesserung des Schmerzes erst nach einer Mindeststimulationsdauer von einer Stunde. In unserem Studiensetting, mit Stimulationsintervallen von 30-45 Minuten, war keine signifikante Änderung des Schmerzes zu erwarten. Bei längeren Stimulationsintervallen von beispielsweise ein bis zwei Stunden hätte sich zusätzlich durch die Änderung der Schmerzintensität eine Beeinflussung zeigen können.

4.4 Anwendung von SCS außerhalb von Schmerztherapie

Anhand unserer Ergebnisse vermuten wir, dass SCS, besonders tonische Stimulation, nicht nur isoliert Auswirkungen auf die Insulinsensitivität des Körpers hat. Viel mehr nehmen wir an, dass sie über das autonome Nervensystem eine Auswirkung auf den gesamten Glucosestoffwechsel des Körpers haben könnte. Bei einer dauerhaften Anwendung eines SCS-Systems könnte dies auch die Insulinsensitivität positiv beeinflussen. Ein besonderer Hinweis darauf zeigt sich in der Fallstudie, in der eine Patientin mit Diabetes

mellitus Typ 2 nach Beginn einer SCS-Therapie signifikant weniger Insulin benötigte [48].

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sollte schon in frühen Stadien mit einer Therapie begonnen werden. Wichtig ist hier das Fortschreiten der Erkrankung und mögliche Gefäßkomplikationen zu verhindern. Bisher wird bei der Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2 zunächst eine Lebensstiländerung empfohlen, darunter Gewichtsreduktion und körperlicher Aktivität. In fortgeschrittenen Stadien wird zusätzlich mit oralen Antidiabetika gearbeitet. Bei manifester Insulinresistenz wird subkutan Insulin zugeführt. Alle diese Medikamente haben gewisse Nebenwirkungen. Beispielsweise können verschiedene orale Antidiabetika Leberwerterhöhungen, Hypoglykämien oder Gewichtszunahme begünstigen [40].

Ein möglicher Ansatzpunkt für die SCS-Therapie wären hier das Frühstadium einer Diabetes mellitus Typ 2-Erkrankung oder auch therapierefraktäre Verläufe. Durch gezielte Stimulation könnte eine Verbesserung der Insulinsensitivität begünstigt und somit ein Fortschreiten der Erkrankung verhindert werden. Wie in der Fallstudie beobachtet könnte so bei Patienten eine geringe Dosis der Medikamente verabreicht werden [48], was auch das Auftreten von Nebenwirkungen minimieren könnte.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 kann durch eine dauerhafte Senkung des Blutzuckers eine Verringerung des Infarkttrisikos und von Komplikationen erreicht werden. So ist bei einer Senkung des HbA1c-Wertes, um jeweils 1% eine Erniedrigung des Komplikationsrisikos von je 20 % zu erwarten [40]. Durch gezielte Rückenmarksstimulation mit dauerhafter Senkung des Blutzuckerspiegels bei Diabetes mellitus Typ 2-Patienten könnte das Risiko für Gefäßkomplikationen vermindert werden.

4.5 Limitationen

Die Aussagekraft der Studie wird durch die geringe Anzahl der Probanden limitiert. Wie oben beschrieben, war aufgrund der Einschlusskriterien und des sehr kleinen möglichen Klientels keine größere Teilnehmerzahl möglich. In folgenden Studien sollte versucht werden, eine höhere Teilnehmerzahl zu

erreichen, um deutlichere Ergebnisse zu erhalten. Bei größeren Teilnehmerzahlen können auch größere Unterschiede zwischen den Ergebnissen eine klinische Relevanz aufweisen. Ein Problem bei kleinen Teilnehmerzahlen ist die fehlende Übertragbarkeit. Sollten einige Teilnehmer untypisch für die Gesamtheit der SCS-Patienten sein, entstehen Ergebnisse, die nicht auf die Gesamtheit übertragen werden können [83].

Außerdem haben wir während dieses Versuchs keine Marker für autonome Aktivität, wie Herzfrequenz oder Blutdruck, erhoben. So kann keine eindeutige Aussage zur Stimulation und autonomen Aktivität getroffen werden.

Psychischer Stress der Probanden ist ein weiterer limitierender Faktor für die Aussagekraft der Ergebnisse. Psychischer Stress kann bei den Probanden bei lang andauernden Versuchen aufkommen. Während einer Messung erhielt eine Probandin einen Anruf, der zusätzlichen Stress auslöste. Diese Reaktion konnte bei dieser Patientin auch anhand der steigenden GIR abgelesen werden. Ein kürzeres Studiendesign wäre sinnvoll, um den Stress zu minimieren, gleichzeitig könnten längere Stimulationszeiten zu eindeutigeren Ergebnissen führen. Dies wäre beispielsweise möglich mit einer Stimulation pro Tag pro Proband.

In dieser Studie waren nur stoffwechselgesunde Patienten eingeschlossen, was unsere Betrachtungen limitierte. So konnten wir keine Ergebnisse erheben, wie SCS auf bereits erkrankte Diabetespatienten wirken könnte.

Außerdem gab es kein Einschlusskriterium bezüglich des BMI. Dadurch, dass die Spanne der BMI-Werte weit war, kann angenommen werden, dass auch bei einigen, besonders den adipösen Probanden, die Insulinsensitivität schon im Vorfeld beeinflusst war [54].

4.6 Ausblick

Die genaue Wirkungsweise von SCS und Insulinsensitivität ist nicht bekannt. Weitergehende Studien der Interaktion könnten helfen, um die Zusammenhänge zu verstehen. Hier sind weitere Untersuchungen mit anderen Patientengruppen sinnvoll. So wäre eine Studie mit erkrankten Patienten

möglich, um weitere Erkenntnisse von SCS in einem stoffwechselerkrankten Organismus zu erlangen.

Sinnvoll wäre auch eine weitere Betrachtung von Interaktion zwischen SCS und dem autonomen Nervensystem. Um klare Aussagen über die Verbindung zwischen SCS und dem autonomen System zu treffen, könnten in weiteren Studien Marker für autonome Aktivität zusätzlich erhoben werden. Wenn eine Einstellung gefunden wird, die das autonome Nervensystem intensiver stimuliert, könnte eine deutlichere Beeinflussung möglich sein.

Um SCS in der Zukunft als Therapie oder Prävention bei Diabetes mellitus-Patienten nutzen zu können, sollten in weiterführenden Studien diese Ergebnisse bestätigt werden.

5 Zusammenfassung

In dieser Pilotstudie testeten wir Sham-kontrolliert und randomisiert die Auswirkung der Spinal Cord Stimulation (SCS) als Schmerztherapie auf den Glucosestoffwechsel und die Insulinsensitivität.

Wir betrachteten zehn stoffwechselgesunde Patienten mit chronisch neuropathischen Schmerzen (4 weiblich, 48,8 Jahre Altersdurchschnitt), welchen Rückenmarksstimulatoren zur Behandlung implantiert worden waren. Burst-, tonische oder Sham-Stimulation wurden nacheinander randomisiert für 30 Minuten (n=4) oder 45 Min (n=6) durchgeführt und die Insulinsensitivität mittels euglykämischen hyperinsulinämischen Clamp (EHC) gemessen. Außerdem wurde während der gesamten Messung mittels VAS das subjektive Schmerzempfinden zum jeweiligen Zeitpunkt abgefragt.

Eine signifikante Verbesserung der Insulinsensitivität konnte bei tonischer Stimulation im Vergleich zur Sham-Einstellung nachgewiesen werden ($p=0,037$). Vergleich man Burst-Stimulation mit Sham-Stimulation zeigte sich keine signifikante Veränderung ($p=0,16$). Betrachtet man die Schmerzintensität während der Studie und den jeweiligen Stimulationen zeigt sich keine signifikante Veränderung.

In unserer Pilotstudie konnten wir nachweisen, dass tonische Stimulation mittels SCS eine Verbesserung der Insulinsensitivität bewirkt. Somit kann damit auch eine Verbesserung des Glucosestoffwechsels erreicht werden kann. Mittels weiterer Studien könnte die klinische Relevanz dieser Verbesserung bei Stoffwechsel erkrankten Patienten und die zugrundeliegenden Mechanismen untersucht werden.

6 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen:

- I. Abbildung 1 (Seite 9): Schematische Darstellung der Gate Control Theory. (Eigene Darstellung), in Anlehnung an Moayedi et al. [84]
- II. Abbildung 2 (Seite 10) Elektroden und Generator. Quelle: Abbott Archivfotos, zur Verfügung gestellt durch Abbott GmbH, Wiesbaden, Deutschland
- III. Abbildung 3 (Seite 13): Sekretion von Insulin. (Eigene Darstellung), in Anlehnung an Staiger et al. [22]
- IV. Abbildung 4 (Seite 23): Schematische Darstellung des zeitlichen Ablaufs der Messungen. (Eigene Darstellung), in Anlehnung an Morgalla et al. [85]
- V. Abbildung 5 (Seite 29): Mittelwerte der Blutglukosewerte (mg/dl) aller Probanden über Zeit. (Eigene Darstellung)
- VI. Abbildung 6 (Seite 30): Mittelwerte der Blutglukosewerte der Probanden in Gruppen über Zeit. (Eigene Darstellung)
- VII. Abbildung 7 (Seite 31): Insulinsensitivitätsindex Burst vs. Tonic vs. Sham. (Eigene Darstellung)
- VIII. Abbildung 8 (Seite 32): GIR in den letzten 30 Minuten der Stimulation Burst vs. Sham. (Eigene Darstellung)
- IX. Abbildung 9 (Seite 33): Insulinsensitivitätsindex in den letzten 30 Minuten der Stimulation Burst vs. Sham. (Eigene Darstellung)
- X. Abbildung 10 (Seite 34): GIR in den letzten 30 Minuten der Stimulation Tonic vs. Sham. (Eigene Darstellung)
- XI. Abbildung 11 (Seite 34): Insulinsensitivitätsindex in den letzten 30 Minuten der Stimulation Tonic vs. Sham. (Eigene Darstellung)
- XII. Abbildung 12 (Seite 35): GIR in den letzten 30 Minuten der Stimulation Burst vs. Tonic. (Eigene Darstellung)
- XIII. Abbildung 13 (Seite 35): Insulinsensitivitätsindex in den letzten 30 Minuten der Stimulation Burst vs. Tonic. (Eigene Darstellung)
- XIV. Abbildung 14 (Seite 36): GIR in den letzten 30 Minuten der Stimulation Sham vs. Burst und Tonic. (Eigene Darstellung)

- XV. Abbildung 15 (Seite 37): Insulinsensitivitätsindex in den letzten 30 Minuten der Stimulation Burst und Tonic vs. Sham. (Eigene Darstellung)
- XVI. Abbildung 16 (Seite 38): Mittelwerte des Schmerzempfinden gemessen durch VAS über die Zeit in Minuten. (Eigene Darstellung)
- XVII. Abbildung 17 (Seite 39): VAS Burst vs. Sham vs. Tonic. (Eigene Darstellung)

Tabellen:

- I. Tabelle 1 (Seite 28): Zusammenfassung der Patientencharakteristika.

7 Literaturverzeichnis:

1. Raja, S.N., et al., *The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises*. PAIN, 2020. **161**(9): p. 1976-1982.
2. Schaible, H.G., *Nozizeption und Schmerz*, in *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*, R. Brandes, F. Lang, and R.F. Schmidt, Editors. 2019, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 666-682.
3. Voscopoulos, C. and M. Lema, *When does acute pain become chronic?* British Journal of Anaesthesia, 2010. **105**: p. i69-i85.
4. McBeth, J. and K. Jones, *Epidemiology of chronic musculoskeletal pain*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2007. **21**(3): p. 403-25.
5. Treede, R.D., et al., *Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11)*. Pain, 2019. **160**(1): p. 19-27.
6. Ji, R.R., et al., *Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain*. Anesthesiology, 2018. **129**(2): p. 343-366.
7. Treede, R.D., et al., *Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes*. Neurology, 2008. **70**(18): p. 1630-5.
8. Baron, R., A. Binder, and G. Wasner, *Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment*. Lancet Neurol, 2010. **9**(8): p. 807-19.
9. Baron, R. and R.D. Treede, *[Diagnosis of neuropathic pain]*. Dtsch Med Wochenschr, 2007. **132**(41): p. 2139-44.
10. Dworkin, R.H., et al., *Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations*. Pain, 2013. **154**(11): p. 2249-2261.
11. Shealy, C.N., J.T. Mortimer, and J.B. Reswick, *Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report*. Anesth Analg, 1967. **46**(4): p. 489-91.
12. Melzack, R. and P.D. Wall, *Pain mechanisms: a new theory*. Science, 1965. **150**(3699): p. 971-9.
13. Jensen, M.P. and R.M. Brownstone, *Mechanisms of spinal cord stimulation for the treatment of pain: Still in the dark after 50 years*. Eur J Pain, 2019. **23**(4): p. 652-659.
14. Kumar, K., et al., *The effects of spinal cord stimulation in neuropathic pain are sustained: a 24-month follow-up of the prospective randomized controlled multicenter trial of the effectiveness of spinal cord stimulation*. Neurosurgery, 2008. **63**(4): p. 762-70; discussion 770.
15. Sitzman, B.T. and D.A. Provenzano, *Best Practices in Spinal Cord Stimulation*. Spine (Phila Pa 1976), 2017. **42 Suppl 14**: p. S67-s71.
16. Garcia, K., J.K. Wray, and S. Kumar, *Spinal Cord Stimulation*, in *StatPearls*. 2021, StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
17. Kapural, L., et al., *Novel 10-kHz High-frequency Therapy (HF10 Therapy) Is Superior to Traditional Low-frequency Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Chronic Back and Leg Pain: The*

- SENZA-RCT Randomized Controlled Trial*. *Anesthesiology*, 2015. **123**(4): p. 851-60.
18. Kumar, K., R. Nath, and G.M. Wyant, *Treatment of chronic pain by epidural spinal cord stimulation: a 10-year experience*. *J Neurosurg*, 1991. **75**(3): p. 402-7.
 19. De Ridder, D., et al., *Mimicking the brain: evaluation of St Jude Medical's Prodigy Chronic Pain System with Burst Technology*. *Expert Review of Medical Devices*, 2015. **12**(2): p. 143-150.
 20. De Ridder, D., et al., *Burst spinal cord stimulation: toward paresthesia-free pain suppression*. *Neurosurgery*, 2010. **66**(5): p. 986-90.
 21. Lang, F., Föllner, M., *Pankreashormone*, in *Physiologie des Menschen*, F.L. Ralf Brandes, Robert F. Schmidt, Editor. 2019, Springer: Heidelberg. p. 937-942.
 22. Staiger, H., et al., *Insulin – das wichtigste anabole Hormon*, in *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*, P.C. Heinrich, M. Müller, and L. Graeve, Editors. 2014, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 442-457.
 23. Jänig, W., *Regulation von Metabolismus und Nahrungsaufnahme*, in *Physiologie des Menschen*, F.L. Ralf Brandes, Robert F. Schmidt, Editor. 2019, Springer: Heidelberg. p. 551-560.
 24. Rassow, J., *Transport der Glucose in die Zellen extrahepatischer Gewebe*, in *Duale Reihe Biochemie*, R. Deutzmann, et al., Editors. 2012, Georg Thieme Verlag.
 25. Rassow, J., *Transport in Hepatozyten*, in *Duale Reihe Biochemie*, R. Deutzmann, et al., Editors. 2012, Georg Thieme Verlag.
 26. Porte, D., Jr., D.G. Baskin, and M.W. Schwartz, *Insulin signaling in the central nervous system: a critical role in metabolic homeostasis and disease from C. elegans to humans*. *Diabetes*, 2005. **54**(5): p. 1264-76.
 27. Schneider, E., et al., *The effect of intranasal insulin on appetite and mood in women with and without obesity: an experimental medicine study*. *Int J Obes (Lond)*, 2022. **46**(7): p. 1319-1327.
 28. Staiger H., S.N., Kellerer M, Häring, H.-U., *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*. 9 ed. Springer-Lehrbuch, ed. M.M. Heinrich P. C., Graeve L. 2014, Berlin, Heidelberg: Springer. 1073.
 29. Tokarz, V.L., P.E. MacDonald, and A. Klip, *The cell biology of systemic insulin function*. *J Cell Biol*, 2018. **217**(7): p. 2273-2289.
 30. Hawley, J.A. and S.J. Lessard, *Exercise training-induced improvements in insulin action*. *Acta Physiol (Oxf)*, 2008. **192**(1): p. 127-35.
 31. Chondronikola, M., et al., *Brown adipose tissue improves whole-body glucose homeostasis and insulin sensitivity in humans*. *Diabetes*, 2014. **63**(12): p. 4089-99.
 32. Lebovitz, H.E., *Insulin resistance: definition and consequences*. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2001. **109 Suppl 2**: p. S135-48.
 33. König, H., et al., *Excess costs of type 2 diabetes and their sociodemographic and clinical determinants: a cross-sectional study using data from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)*. *BMJ Open*, 2021. **11**(4): p. e043944.

34. Rassow, J., *Hydrolyse von Triacylglycerinen durch Lipasen*, in *Duale Reihe Biochemie*, R. Deutzmann, et al., Editors. 2012, Georg Thieme Verlag.
35. Colditz, G.A., et al., *Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women*. *Ann Intern Med*, 1995. **122**(7): p. 481-6.
36. Bogardus, C. and P.A. Tataranni, *Reduced early insulin secretion in the etiology of type 2 diabetes mellitus in Pima Indians*. *Diabetes*, 2002. **51 Suppl 1**: p. S262-4.
37. Weyer, C., et al., *The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus*. *J Clin Invest*, 1999. **104**(6): p. 787-94.
38. Gastaldelli, A., et al., *Beta-cell dysfunction and glucose intolerance: results from the San Antonio metabolism (SAM) study*. *Diabetologia*, 2004. **47**(1): p. 31-9.
39. Mann, W.A., K.-H. Usadel, and P. Wahl, *Diabetes mellitus*, in *Duale Reihe Innere Medizin*, K. Arastéh, et al., Editors. 2018, Georg Thieme Verlag KG.
40. Herold, G., *Innere Medizin 2019*. 2019: De Gruyter.
41. Jänig, W. and R. Baron, *Peripheres vegetatives Nervensystem*, in *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*, R. Brandes, F. Lang, and R.F. Schmidt, Editors. 2019, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 879-891.
42. Behrends, J., *Organisation des vegetativen Nervensystems*, in *Duale Reihe Physiologie*, J. Behrends, et al., Editors. 2021, Georg Thieme Verlag KG.
43. Buijs, R.M., *The autonomic nervous system: a balancing act*. *Handb Clin Neurol*, 2013. **117**: p. 1-11.
44. Wagner, C., *Neurovegetative Regulation*, in *Physiologie*, H.-C. Pape, A. Kurtz, and S. Silbernagl, Editors. 2019, Georg Thieme Verlag KG.
45. Kirsch, J., *Innervation des Pankreas*, in *Duale Reihe Anatomie*, G. Aumüller, et al., Editors. 2017, Georg Thieme Verlag KG.
46. Benarroch, E.E., *Pain-autonomic interactions: A selective review*. *Clinical Autonomic Research*, 2001. **11**(6): p. 343-349.
47. Knudsen, L.F., et al., *Complex regional pain syndrome: a focus on the autonomic nervous system*. *Clinical Autonomic Research*, 2019. **29**(4): p. 457-467.
48. Kapural, L., et al., *Decreased insulin requirements with spinal cord stimulation in a patient with diabetes*. *Anesth Analg*, 2004. **98**(3): p. 745-6, table of contents.
49. Gößwald, A., et al., *Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland*. 2013, Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung.
50. Heidemann, C., et al., *Gesundheitliche Lage von Erwachsenen in Deutschland – Ergebnisse zu ausgewählten Indikatoren der Studie GEDA 2019/2020-EHIS*. 2021, Robert Koch-Institut. p. 3--27.

51. Tschritter, O., et al., *Insulin effects on beta and theta activity in the human brain are differentially affected by ageing*. Diabetologia, 2009. **52**(1): p. 169-71.
52. Ferrannini, E., et al., *Insulin action and age*. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Diabetes, 1996. **45**(7): p. 947-53.
53. Sellen, D., *Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series No. 854. Pp. 452. (WHO, Geneva, 1995.) Swiss Fr 71.00*. Journal of Biosocial Science, 1998. **30**(1): p. 135-144.
54. Gobato, A.O., et al., *Metabolic syndrome and insulin resistance in obese adolescents*. Rev Paul Pediatr, 2014. **32**(1): p. 55-62.
55. Kumagai, S., A. Holmång, and P. Björntorp, *The effects of oestrogen and progesterone on insulin sensitivity in female rats*. Acta Physiol Scand, 1993. **149**(1): p. 91-7.
56. Yeung, E.H., et al., *Longitudinal study of insulin resistance and sex hormones over the menstrual cycle: the BioCycle Study*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(12): p. 5435-42.
57. Van Cauter, E., et al., *Modulation of glucose regulation and insulin secretion by circadian rhythmicity and sleep*. J Clin Invest, 1991. **88**(3): p. 934-42.
58. Carrasco-Benso, M.P., et al., *Human adipose tissue expresses intrinsic circadian rhythm in insulin sensitivity*. Faseb j, 2016. **30**(9): p. 3117-23.
59. Kim, J.K., *Hyperinsulinemic-euglycemic clamp to assess insulin sensitivity in vivo*. Methods Mol Biol, 2009. **560**: p. 221-38.
60. Kim, J.K., et al., *Redistribution of substrates to adipose tissue promotes obesity in mice with selective insulin resistance in muscle*. J Clin Invest, 2000. **105**(12): p. 1791-7.
61. Nichols, J.H., *Blood glucose testing in the hospital: error sources and risk management*. J Diabetes Sci Technol, 2011. **5**(1): p. 173-7.
62. James, D., et al., *Multi-year reproducibility of hyperinsulinemic euglycemic clamp-derived insulin sensitivity in free-living adults: Association with incident prediabetes in the POP-ABC study*. Metabolism, 2020. **109**: p. 154263.
63. Melzack, R., *The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods*. Pain, 1975. **1**(3): p. 277-299.
64. Hjerstad, M.J., et al., *Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review*. J Pain Symptom Manage, 2011. **41**(6): p. 1073-93.
65. Younger, J., R. McCue, and S. Mackey, *Pain outcomes: a brief review of instruments and techniques*. Curr Pain Headache Rep, 2009. **13**(1): p. 39-43.
66. Hawker, G.A., et al., *Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP)*. Arthritis Care & Research, 2011. **63**(S11): p. S240-S252.

67. Langley, G.B. and H. Sheppeard, *Pain-mood relationships in patients with rheumatoid arthritis*. N Z Med J, 1985. **98**(774): p. 138-41.
68. Tousignant-Laflamme, Y., P. Rainville, and S. Marchand, *Establishing a link between heart rate and pain in healthy subjects: a gender effect*. J Pain, 2005. **6**(6): p. 341-7.
69. Bossart, P., D. Fosnocht, and E. Swanson, *Changes in heart rate do not correlate with changes in pain intensity in emergency department patients*. J Emerg Med, 2007. **32**(1): p. 19-22.
70. Smeets, R.J., et al., *The usability of six physical performance tasks in a rehabilitation population with chronic low back pain*. Clin Rehabil, 2006. **20**(11): p. 989-97.
71. Caceres, C. and J.W. Burns, *Cardiovascular reactivity to psychological stress may enhance subsequent pain sensitivity*. Pain, 1997. **69**(3): p. 237-244.
72. Fischer, S., et al., *Stress exacerbates pain in the everyday lives of women with fibromyalgia syndrome--The role of cortisol and alpha-amylase*. Psychoneuroendocrinology, 2016. **63**: p. 68-77.
73. Charvat, J., P. Dell, and B. Folkow, *MENTAL FACTORS AND CARDIOVASCULAR DISEASES*. Cardiologia, 1964. **44**: p. 124-41.
74. Benrick, A., et al., *Autonomic nervous system activation mediates the increase in whole-body glucose uptake in response to electroacupuncture*. Faseb j, 2017. **31**(8): p. 3288-3297.
75. Linderoth, B., L. Gunasekera, and B.A. Meyerson, *Effects of sympathectomy on skin and muscle microcirculation during dorsal column stimulation: animal studies*. Neurosurgery, 1991. **29**(6): p. 874-9.
76. Tanaka, S., et al., *Low intensity spinal cord stimulation may induce cutaneous vasodilation via CGRP release*. Brain Res, 2001. **896**(1-2): p. 183-7.
77. Ahrén, B., *Autonomic regulation of islet hormone secretion--implications for health and disease*. Diabetologia, 2000. **43**(4): p. 393-410.
78. De Ridder, D., et al., *A 2-center comparative study on tonic versus burst spinal cord stimulation: amount of responders and amount of pain suppression*. Clin J Pain, 2015. **31**(5): p. 433-7.
79. Crosby, N.D., et al., *Stimulation Parameters Define the Effectiveness of Burst Spinal Cord Stimulation in a Rat Model of Neuropathic Pain*. Neuromodulation: Technology at the Neural Interface, 2015. **18**(1): p. 1-8.
80. De Ridder, D. and S. Vanneste, *Burst and Tonic Spinal Cord Stimulation: Different and Common Brain Mechanisms*. Neuromodulation, 2016. **19**(1): p. 47-59.
81. Langille, M., J.A. Gonzalez-Cueto, and S. Sundar, *Analysis of the selective nature of sensory nerve stimulation using different sinusoidal frequencies*. Int J Neurosci, 2008. **118**(8): p. 1131-44.
82. Wallin, B.G., D. Burke, and S. Gandevia, *Coupling between variations in strength and baroreflex latency of sympathetic discharges in human muscle nerves*. J Physiol, 1994. **474**(2): p. 331-8.
83. Berger, U., *Die Stichprobe: Kommt es auf die Größe an?* Psychother Psychosom Med Psychol, 2012. **62**(08): p. 319-319.

84. Moayedi, M. and K.D. Davis, *Theories of pain: from specificity to gate control*. J Neurophysiol, 2013. **109**(1): p. 5-12.
85. Morgalla, M.H., et al., *Influence of Spinal Cord Stimulation on Insulin Sensitivity in Chronic Pain Patients*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2022. **130**(1): p. 17-21.

8 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Neurochirurgie, Abteilung Neurochirurgische Schmerztherapie unter Betreuung von Prof. Matthias Morgalla durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Matthias Morgalla und Prof. Andreas Fritsche.

Sämtliche Versuche wurden nach Einarbeitung von mir in Zusammenarbeit mit Andreas Vosseler, Charlotte Benkendorff und Apostolia Lamprinou durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch Prof. Andreas Fritsche durch mich.

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

Tübingen, den 08.07.2024

9 Veröffentlichungen

Publizierte Artikel:

Morgalla MH, Fritschle H, Vosseler A, Benkendorff C, Lamprinou A, Heni M, Fritsche A. **Influence of Spinal Cord Stimulation on Insulin Sensitivity in Chronic Pain Patients**. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2022 Jan ;130(1) :17-21. Doi : 10.1055/a-1525-3339. Epub 2021 Jul 12. PMID : 34255321.

10 Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei allen bedanken, die mich während der Erstellung meiner medizinischen Doktorarbeit unterstützt haben.

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Morgalla für seine Unterstützung, Geduld und Anleitung. Seine Expertise und seine Empfehlungen haben mir enorm geholfen. Durch seine Anleitung konnte ich nicht nur meine wissenschaftlichen Fähigkeiten erweitern, sondern auch als Medizinerin wachsen. Seine wertvollen Einsichten und seine Ratschläge werden mich auf meinem Weg begleiten. Ich möchte auch meinem Prof. Fritsche herzlich danken, der mich unterstützt hat. Seine Geduld, sowie die Fähigkeit komplexe Sachverhalte zu erklären haben mich deutlich weitergebracht.

Ein herzlicher Dank gilt auch dem medizinischen Team in der Studienzentrale Diabetologie des Universitätsklinikums Tübingen, hier besonders Dr. med. Charlotte Benkendorff und Andreas Vosseler. Ihre Unterstützung, Zusammenarbeit und Bereitschaft, mit Zugang zu notwendigen Ressourcen zu gewähren, haben den reibungslosen Ablauf meiner Studie ermöglicht. Ich bin zutiefst dankbar für die wertvolle Zusammenarbeit und die hilfreichen Beiträge. Ein aufrichtiger Dank gebührt auch meiner Familie und meinem Partner Florian, die mich bedingungslos unterstützt haben. Eure Liebe, Ermutigung und euer Verständnis haben mir sehr geholfen. Ich bin unendlich dankbar, dass ich euch an meiner Seite habe. Ein besonderer Dank geht hier an meinen Bruder Moritz, der mit seinem großen Wissen mir jederzeit unterstützend zur Seite stand und besonders in meine Unwissenheit bezüglich Statistik ein bisschen Klarheit gebracht hat.

Abschließend möchte ich allen anderen Personen, die in irgendeiner Weise zu dieser Arbeit beigetragen haben, meinen aufrichtigen Dank aussprechen. Eure Unterstützung, sei es in Form von Diskussionen, wissenschaftlichen Austausch oder praktischer Hilfe, hat mir geholfen, mein Bestes zu geben und neue Erkenntnisse zu gewinnen. Ohne das Engagement und die Ermutigung aller genannten Personen wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Ich bin zutiefst dankbar für all eure Beiträge.