

| | |
|--------------------|---|
| publiziert bei: |  AWMF online Das Portal der wissenschaftlichen Medizin |
|--------------------|---|

| | | | |
|--------------------------|----------------|----------------|-----------|
| AWMF-Register Nr. | 008-023 | Klasse: | S3 |
|--------------------------|----------------|----------------|-----------|

Epidurale Rückenmarkstimulation zur Therapie chronischer Schmerzen

S3-Leitlinie

der

Deutschen Gesellschaft für Neuromodulation

und

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie

Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Interdisziplinäre Gesellschaft für orthopädische / unfallchirurgische und allgemeine Schmerztherapie

Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie

Berufsverband der Ärzte und Psychologischen Psychotherapeuten in der Schmerz- und
Palliativmedizin in Deutschland

Deutsche Wirbelsäulengesellschaft

UVSD SchmerzLOS e.V.



Versionsnummer 4.0

Herausgebende

Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Neuromodulation (DGNM)

Sophie-Charlotten-Str. 9-10

14059 Berlin

info@dgnm-online.de

www.dgnm-online.de

Kontakt:

Vizepräsident, Leitlinienbeauftragter der DGNM

Univ.-Prof. Dr. med. Jan Vesper

Funktionelle Neurochirurgie und Stereotaxie

Heinrich-Heine-Universität

Moorenstr. 5 | D-40225 Düsseldorf

Tel. +49 211 81 16058 | Fax +49 211 81 015 18408

Email: jan.vesper@dgnm-online.de

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Herausgebende | 2 |
| Was gibt es Neues? | 5 |
| Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick | 5 |
| Geltungsbereich und Zweck | 7 |
| 1.1 Zielsetzung und Fragestellung | 7 |
| 1.2 Versorgungsbereich..... | 8 |
| 1.3 Patient*innenzielgruppe | 8 |
| 1.4 Adressaten..... | 8 |
| 1.5 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie..... | 9 |
| 2. Präambel | 10 |
| 3. PICO Fragen | 15 |
| 3.1 Pathophysiologie | 20 |
| 3.2 Indikationen..... | 23 |
| 3.3 Methoden..... | 38 |
| 3.4 Komplikationen | 50 |
| 3.5 Psychologischer Verlauf | 58 |
| 3.6 Wichtige Forschungsfragen..... | 64 |
| 3.7 Kosteneffizienz..... | 67 |
| 4. Zusammensetzung der Leitliniengruppe | 69 |
| 4.1 Leitlinienkoordinator*in/Ansprechpartner*in..... | 69 |
| 4.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen | 700 |
| 4.3 Patient*innen/Bürger*innenbeteiligung..... | 71 |
| 4.4 Methodische Begleitung..... | 71 |

| | |
|--|-----------|
| 5. Informationen zu dieser Leitlinie | 72 |
| 5.1 Methodische Grundlagen..... | 72 |
| 5.2 Systematische Recherche und Auswahl der Evidenz | 73 |
| 5.3 Strukturierte Konsensfindung, Kritische Bewertung der Evidenz..... | 77 |
| 5.4 Empfehlungsgraduierung und Feststellung der Konsensstärke | 78 |
| 6. Redaktionelle Unabhängigkeit | 82 |
| 6.1 Finanzierung der Leitlinie | 82 |
| 6.2 Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten | 82 |
| 7. Externe Begutachtung und Verabschiedung | 82 |
| 8. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren | 83 |
| 9. Verwendete Abkürzungen | 83 |
| 10. Literaturverzeichnis | 84 |



Was gibt es Neues?

- Indikationen (Neue und neu bewertete): Complex regional pain syndrome (CRPS), Persistent spinal pain syndrome (PSPS I und II, vormals FBSS - failed back surgery syndrome), Angina pectoris (AP), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK, PVD).
- Methoden: Spinalganglienstimulation (DRG, dorsal root ganglion stimulation), neue Wellenformen.
- Psychologische Verlaufsbeurteilung: Prädiktoren für den Behandlungserfolg wurden definiert.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- 1. Gibt es eine Evidenz für SCS/DRG bei polyneuropathischen Schmerzen? Diabetische Neuropathie: SCS versus DRG?** Für andere neuropathische Schmerzen liegen nur kleine Fallstudien mit positiven Ergebnissen vor. Hierzu zählen die Postzosterneuralgie [1], die diabetische Neuropathie [2-4], der Phantom- oder Stumpfschmerz [5], der Schmerz bei inkomplettem Querschnitt [6] und bei Plexusläsionen [7].
- 2.**
 - a) Anwendung von SCS bei FBSS im Rahmen von Rückenschmerz? SCS ist best medical treatment beim postoperativen Rücken-Bein-Schmerz (FBSS). Welches sind die Voraussetzungen für den Erfolg der SCS bei chronischem Rückenschmerz?** SCS hat eine Level 1 Empfehlung für lumbalen Rückenschmerz und/oder bei postoperativen Rücken-Bein-Schmerz im Rahmen von FBSS, neue Nomenklatur: persistierende spinale Schmerzen Typ I und II (PSPS I und II).
 - b) Anwendung von DRG von außen und von innen für lokalen Rückenschmerz?** Level 4 Empfehlung für DRG bei Rückenschmerz im Rahmen von FBSS.
- 3. Ist SCS bei therapie-refraktärer Angina pectoris zu empfehlen?** Level 1 Empfehlung.
- 4. Bis zu welchem Grad der pAVK ist SCS wirksam?** Level 1 Empfehlung für Grad 2b und 3 nach Fontaine.
- 5. CRPS: SCS ist hilfreich bei selektierten Patienten. Ist die DRG der SCS beim CRPS überlegen?** SCS hat Level 4 Empfehlung, DRG hat Level 2 Empfehlung.

a) CRPS: Gibt es eine Evidenz für die Wirksamkeit der DRG-S (Spinalganglienstimulation, dorsal root ganglion Stimulation) bei der Behandlung von radikulärer Symptomatik bei CRPS?

b) Sollten Patienten mit chronischen fokalen neuropathischen Schmerzen bevorzugt mit DRG Stimulation im Rahmen der spinalen Neuromodulation behandelt werden?

Level 2 Empfehlung für DRG-S bei CRPS I und II.

Die DRG-S ist der niederfrequent tonischen SCS überlegen. Die DRG-Stimulation sollte als eine wirksame Therapie zur Behandlung von CRPS Typ I und II der unteren Extremitäten empfohlen werden.

6. Führen Verfahren der spinalen Neuromodulation bei Patienten mit diabetischer Polyneuropathie zu einer effektiven Schmerzlinderung?

Level 2 Empfehlung bei dPNP, niedrige Evidenz bei anderen PNP.

DRG-Stimulation kann bei diabetischer PNP wirksam sein, allerdings ist die Datenlage begrenzt. Es gibt Belege für die Effektivität der SCS bei dieser Indikation. Der Einsatz der DRG-Stimulation anstelle von SCS muss daher im Einzelfall sorgfältig begründet werden.

Auftreten von Komplikationen

| | SCS | DRG |
|--|--|--|
| Perioperativ (innerhalb 24h postop) | Schwere neurologische Komplikationen 0,1- 0,25% | Schwere neurologische Komplikationen, häufiger bei cervical und hochthorakal, Evidenz gering, nur Einzelfallberichte |
| Bis 4 Wochen | Infektionen selten Nachblutungen Mechanische Komplikationen Geringe neurolog Defizite 2,35% | Infektionen selten Nachblutungen, keine Daten Mechanische Komplikationen |
| Bis 6 Monate | Infektionen (bis 14%) Mechanische Komplikationen | Infektionen (3-6%) Mechanische Komplikationen |
| Long-term (im Verlauf) | Infektionen selten, kaum Daten | Infektionen, keine Daten Mechanische Komplikationen, keine Daten |

Geltungsbereich und Zweck

1.1 Zielsetzung und Fragestellung

Die Epidurale Rückenmarkstimulation ist ein neuromodulatorisches, reversibles interventionelles Verfahren für Patienten mit chronischen, mit konservativen und weniger invasiven Mitteln nicht ausreichend therapierbaren, Schmerzen. Diese Schmerzen können neuropathischer Natur (d.h. dauerhafte Schmerzen nach Nervenverletzungen, Nervenkompressionen oder metabolischen Erkrankungen) oder nicht-neuropathischer Natur (Schmerzen bei Angina pectoris, Schmerzen bei arterieller Verschlusskrankheit, M. Raynaud u.a.) sein. Neuropathischer Schmerz ist nach der International Association for the Study of Pain (IASP) definiert als chronischer Schmerz als Folge einer Läsion oder Erkrankung im somatosensorischen System. Liegt die Läsion oder Erkrankung primär im zentralen Nervensystem spricht man auch von „zentralem Schmerz“. Eine Differenzierung zwischen nozizeptiven und neuropathischen Schmerzen ist für die epidurale Rückenmarkstimulation sinnvoll, kann aber z.B. dem Persistent Spinal Pain Syndrome (PSPS Typ 2), vormals Failed-Back-Surgery Syndrome (FBSS), neue Nomenklatur: persistierende spinale Schmerzen Typ I und II (PSPS I und II), nicht gerecht werden, da dort bereits in der Frühphase gemischte nozizeptive und neuropathische Schmerzphänomene (mixed pain) auftreten [8].

Circa 20 Prozent aller Patienten, die wegen Schmerzen eine schmerztherapeutische Spezialeinrichtung aufsuchen, leiden unter ungenügend therapierten neuropathischen Schmerzen (zitiert nach: Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz). Die Prävalenz chronischer Schmerzen beträgt ca. 48%, die überwiegend neuropathischer Schmerzen 6-8% [9], d.h. dass in Deutschland ca. 3.5 Millionen Menschen betroffen sind. Für einzelne Schmerzsyndrome werden in der Literatur folgende Häufigkeiten angegeben:

- Neuropathische Schmerzen nach Thorakotomien 22% nach 2 Monaten und 14% nach 12 Monaten [10]
- Schmerzen nach Mastektomien 29% [11]
- Schmerzen nach Leistenoperationen: 11% nach 2 Jahren [12]
- Phantomschmerzen nach Amputationen (Kriegsverletzungen) 78% [13]
- Komplexe Regionale Schmerzsyndrome (CRPS), z.B. nach Radiusfrakturen 28% [14]
- Schmerzen nach Bandscheiben/Rückenoperationen 10 - 40% [15]
- Zentrale Schmerzen nach Schlaganfall 8% nach 1 Jahr [16]
- Zentrale Schmerzen bei Multiple Sklerose 28% [17]

Lediglich 30-40% der Patienten mit neuropathischen Schmerzen können medikamentös befriedigend eingestellt werden [18, 19]. Nach Ausschöpfung konservativer einzelner und kombinierter Therapieverfahren (medikamentös, physikalisch, psychologisch / psychotherapeutisch) und Ausschluss psychologisch/psychiatrischer Kontraindikationen (z.B. nicht ausreichend behandelte aktuelle seelische Störung, Substanzabhängigkeit, nicht auflösbare Zielkonflikte oder sogenannter sekundärer Krankheitsgewinn), können invasive Techniken berücksichtigt werden [20]. Läsionelle chirurgische Verfahren bei neuropathischen Schmerzen sind heute in den Hintergrund getreten, sodass neuromodulative Verfahren verstärkt zur Anwendung kommen. Obwohl das Verfahren der epiduralen Rückenmarkstimulation bereits 40 Jahre zur Anwendung kommt, sind erst in den letzten Jahren aussagekräftige Studien publiziert worden, die zu bestimmten Indikationen evidenz-basierte Daten liefern und damit Empfehlungsgrade ermöglichen. Bereits 2003 wurde eine Expertenempfehlung zur Neuromodulation publiziert, die aufgrund der damals schlechten Studienlage nur das Niveau einer S1-Leitlinie erreicht hat.

Im Folgenden sollen Empfehlungen der epiduralen Rückenmarkstimulation zu bestimmten Indikationen oder Krankheitsbildern gegeben werden und im Anschluss ein standardisiertes diagnostisches und therapeutisches Vorgehen dargestellt werden.

1.2 Versorgungsbereich

Schmerztherapie

1.3 Patientenzielgruppe

Patienten mit persistierenden spinalen Schmerzen Typ I und II, CRPS I und II, pAVK, Angina pectoris, Chronischen Neuropathischen Schmerzen anderer Genese.

1.4 Adressaten

Die Leitlinie richtet sich an ambulant und stationär tätige Schmerztherapeuten, Anästhesisten, Intensivmediziner, Wirbelsäulenchirurgen, Neurochirurgen, Neurologen, Psychosomatiker, Psychotherapeuten und Ärzte aus dem Gebiet der Neuromodulation. Sie ist auch geeignet für Patienten mit Failed back surgery syndrome (FBSS), neue Nomenklatur: persistierende spinale Schmerzen Typ I und II, (PSPS I und II), CRPS I und II, pAVK, Angina pectoris, Chronischen Neuropathischen Schmerzen anderer Genese. Sie dient zur Information für Ärzte, Pflegende und weiterer Personengruppen, die an der Behandlung und/oder Versorgung der betroffenen Patienten beteiligt sind und für Kostenträger und politische Entscheidungsgremien im Gesundheitswesen.

1.5 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

- Leitlinienreport mit Evidenztabellen (Evidenztabellen geg. als extra Dokument)
- Kurzversion
- Patientenversion
- Foliensatz

2. Präambel

Klinischer Algorithmus der epiduralen Rückenmarkstimulation bei FBSS

Vorbemerkung:

Es besteht in der Vorversion dieser LL ein entsprechender Empfehlungsgrad (A) dafür, dass der Einsatz der epiduralen Stimulation bei FBSS nur dann erfolgversprechend ist, wenn die in die Extremitäten ausstrahlenden radikulären Schmerzen den Rückenschmerzanteil signifikant überwiegen, weil neuropathische Schmerzen besonders wirksam durch SCS zu unterdrücken sind. Beim axialen Rückenschmerz hingegen ist der Einsatz der SCS noch nicht abschließend untersucht, obwohl auch hier durchaus neuropathische Schmerzanteile vorhanden sein können. Für die verschiedenen Formen des FBSS wurden zwischenzeitlich Algorithmen veröffentlicht [8], wobei nach Meinung der Leitlinienkommission die Evidenz mittlerweile ausreichend ist, um auch einen Algorithmus für den überwiegend vorherrschenden Rückenschmerz zu erstellen. Es fehlen nach wie vor Therapiealgorithmen für neuropathische Schmerzen und die Einordnung der epiduralen Rückenmarkstimulation in einen multimodalen Therapieansatz. Die epidurale Rückenmarkstimulation stellt besonders in neuropathischen Schmerzsituationen eine wirksame Schmerztherapie dar und ist bei vorliegender Indikation frühzeitig und vorrangig zur Langzeitschmerztherapie, zumindest als SCS-Testung, vor einer Langzeit-Opioidtherapie, einzusetzen [21].

Schritt 1:

Überprüfung der bisherigen konservativen, medikamentösen und physiotherapeutischen sowie psychotherapeutischen Therapie

In dieser Phase werden die entsprechenden nationalen und internationalen Richtlinien der Fachgesellschaften bezüglich einer konservativen Behandlung neuropathischer chronischer Rücken und Beinschmerzen im Sinne einer multimodalen Behandlung mit den beim Patienten durchgeführten Maßnahmen abgeglichen. Dieses schließt die standardisierte Schmerzanamnese - sowie Dokumentation ebenso ein wie die psychologische oder psychiatrische oder psychosomatische Evaluation des Patienten. Zur Behandlung rückenmarksnaher Schmerzsyndrome (FBSS, neue Nomenklatur: persistierende spinale Schmerzen Typ I und II (PSPS I und II)) sollten sich ärztliche Maßnahmen zunächst ausschließlich und intensiv auf eine exakte Analyse möglicher Schmerzursachen konzentrieren, bevor sehr kritisch und verantwortungsvoll z.B. eine opioid-analgetische Therapie der WHO-Stufe III in Erwägung gezogen bzw. eine konsequente qualifizierte Opioidtherapie eingeleitet wird.

Schritt 2: Differenzialdiagnostik der nozizeptiven und neuropathischen Schmerzanteile beim FBSS

Es wird angenommen, dass sich Schmerzen bei FBSS aus folgenden Faktoren zusammensetzen:

1. Nozizeptive Schmerzen, z. B. durch diskoligamentäre Instabilität mit diskogenen und facettbedingten Schmerzen
2. Neuropathische Schmerzen, z. B. infolge epiduraler Vernarbung, endoneuraler Fibrose, mechanischer Wurzelalteration etc.

Die Differenzierung zwischen radikulären neuropathischen und pseudoradikulären Schmerzen gestaltet sich bisweilen schwierig, wenn keine eindeutigen neurologischen und elektrophysiologischen Befunde vorliegen und die Bildgebung (MRT) hierfür ebenso kein morphologisches Korrelat bietet.

Bekanntlich zeigt die große Gruppe der nichtradikulären Schmerzen der LWS (diskogene-, facettbedingte- und ISG – Schmerzen) ebenfalls Schmerzbilder, die in die Extremitäten, bis zum Fuß, ausstrahlen können. Sie sind durch klinische und elektrophysiologische Untersuchungen nicht immer zu verifizieren. In diesen Fällen können diagnostische Blockaden gemäß den ISIS-Kriterien (ISIS=International Spine Intervention Society) hilfreich sein, die Indikation zu einer SCS abzusichern.

Schritt 3: Schmerzbezogene Indikation / Kontraindikation

Aus dem oben Dargelegten folgt, dass die Indikation zur SCS beim FBSS (neue Nomenklatur: persistierende spinale Schmerzen Typ I und II (PSPS I und II)) dann gegeben ist, wenn

1. Die unter Schritt 1 aufgezeigten konservativen Behandlungen nicht erfolgreich waren
2. Der in die Extremitäten ausstrahlende Schmerz den axialen Rückenschmerz deutlich überwiegt.

Die schmerzbezogenen Kontraindikationen folgen dem Umkehrschluss.

Schritt 4: Phase 1 der Implantation: Elektrodenimplantation zum Zwecke des Testverfahrens

Um den Effekt der Rückenmarkstimulation im vorliegenden Fall zu überprüfen, erfolgt zunächst die (vorzugsweise perkutane) Implantation von ein oder zwei Testelektroden in den thorakolumbalen Epiduralraum. Durch elektrische Stimulation der Hinterstränge des Rückenmarks verspürt der Patient eine angenehme Parästhesie in den abhängigen Körperregionen, wobei die schmerzhaften Areale möglichst vollständig erfasst sein sollten. Die Elektroden werden zunächst über ein Verlängerungskabel an einen externen Stimulator angeschlossen. Es folgt eine Testphase, deren Dauer in der Literatur zwischen 3 Tagen und 3 Wochen angegeben wird. Eine Zeit von 6 – 12 Tagen scheint angebracht.

Wichtig ist die Dokumentation des Verlaufes mit Hilfe standardisierter Dokumentationsinstrumente.

Die Kriterien für den Erfolg der Teststimulation sind:

1. Mindestens 50 % Schmerzreduktion (conditio sine qua non)
2. Schilderungen des Patienten hinsichtlich Verbesserung seiner Stimmungslage bzw. Lebensqualität
3. Das vom Patienten selbst geäußerte Bedürfnis der Medikamentenreduktion
4. Der Wunsch des Patienten, den Impulsgeber implantiert zu bekommen

Schritt 5: Phase 2 der Implantation: Impulsgeber- (Generator) Vollimplantation

Diese erfolgt nach dem positiven Ergebnis aus Schritt 4.

Schritt 6: Postimplantationsphase:

Nach Abschluss des Heilverlaufs beginnt die Nachbehandlung, in der ggf. die Stimulationsparameter den Bedürfnissen des Patienten angepasst werden. Jetzt beginnt auch (wenn dieses noch nicht in der Phase 2 der Implantation geschehen ist), die kritische Reflexion der bisherigen Medikamenteneinstellung bzw. deren Reduktion oder des kompletten Absetzens. Dieser Schritt kann sowohl vom Operateur als auch vom zuweisenden Arzt begleitet werden. Hier werden auch die zukünftigen Wiedervorstellungsintervalle festgelegt.

Schritt 7: Qualitätssicherungsphase:

Kontinuierliche Adjustierung der Stimulationsparameter an die Bedürfnisse des Patienten. Kontrolle der Elektrodenlage bei akuten Parästhesieveränderungen und ggfs. operative zeitnahe Revision.

Kontinuierliche Dokumentation des Verlaufs. Empfohlen wird hier die zentrale Dokumentation wie z.B. die des DGSS- Arbeitskreises Neuromodulation (NeMoQM). In dieser Phase ist es unter anderem wichtig, ein bestimmtes Kontrollintervall mit dem Patienten zu vereinbaren, da im Gespräch mit dem Patienten immer wieder auf die erfolgserhaltenden sowie begleitenden Maßnahmen aus der konservativen Behandlungsphase (Eigen - Krankengymnastik oder Entspannungsübungen) hingewiesen werden kann.

Qualitätssicherung

1. Persönliche, personelle, bauliche und administrative Voraussetzungen

1.1 Persönliche Voraussetzungen

Facharztstandard, Subspezialisierung spezielle Schmerztherapie, Ausbildung in neuromodulativen Techniken (siehe Curriculum)

1.2 Personelle Voraussetzungen

Pflegepersonal mit spezieller Ausbildung (z.B. OP-Pflege, Anästhesiepflege, Technik), Personal mit Qualifizierung und Kenntnissen im Umgang mit Rückenmarkstimulatoren und deren Programmierung.

1.3 Bauliche Voraussetzungen

Mindestens Eingriffsräume der Hygienegruppe A (Operationsräume)

1.4 Technische Voraussetzungen

Das Zentrum muß über technische Voraussetzungen für Diagnostik und Therapie verfügen. Es muß eine Röntgendurchleuchtung und Überwachungsgeräte für das postoperative Monitoring vorhalten (Span. Leitlinien, Harke et al. 2003).

1.5 Administrative Voraussetzungen

Die Neurostimulation soll nur in Zentren, die einen multidisziplinären Ansatz zur Behandlung chronischer Schmerzen sowie eine standardisierte Schmerzanamnese und –dokumentation ausführen, durchgeführt werden. Das schließt eine psychologische oder psychiatrische oder psychosomatische Evaluation des Patienten ein. Die Indikationsstellung soll interdisziplinär (Neurochirurg, Schmerztherapeut, Psychiater/klinischer Psychologe/Psychosomatiker, sowie je nach Schmerzsyndrom Neurologe bzw. Kardiologe und Herzchirurg bzw. Angiologe/interventioneller Radiologe/Gefäßchirurg) erfolgen. Das Zentrum sollte in der Lage sein, Komplikationen der SCS-Therapie zu behandeln und in diesen Fällen eine rasche Zugriffsmöglichkeit auf Krankenhausbetten, OP-Kapazität und fachärztliche Kompetenz haben (Empfehlung: B). Eine Zertifizierung als Schmerzzentrum ist erstrebenswert und in Zukunft wahrscheinlich verpflichtend.

2. Dokumentation

- Dokumentation der Indikation (Schmerzanamnese, -analyse, -diagnose), Vorbehandlung
- Psychologische, psychiatrische oder psychosomatische Evaluation
- Neurologische Untersuchung mit Erfassung von „Plus- (Allodynie und Hyperpathie) und „Minus-“ (Thermhypalgesie, Hypästhesie) Symptomen u.a. durch technische Untersuchungen wie eine Quantitativ sensorische Testung (QST), evozierte Potentiale oder EMG
- Bildmorphologische Befunde, Aufklärung, OP-Berichte, Röntgendokumentation der Elektrodenlage
- Programmierdaten, Verlauf der Testphase
- Regelmäßige Nachsorge.

3. Aufklärung

Der Patient muss ausreichend über die Methode, ihre Wirkung und mögliche Komplikationen aufgeklärt sein (EFIC 1998). Über folgende Risiken und deren Häufigkeit sollte aufgeklärt werden [22]:

- Infektion: 3.7-11%
- Elektrodenmigration: 11-34%
- Elektrodenbruch: 0.8-13.4%
- Schmerzen im Bereich des Impulsgebers: 3%
- Neurologische Defizite: 0.9%
- Ineffektivität trotz erfolgreicher Teststimulation: 5-13%
- Nachlassender Effekt über mehrere Jahre

4. Qualitätssicherung

Eine internetbasierte QM Software steht kostenfrei zur Verfügung (www.Nemoqm.org). Diese sollte genutzt werden. Die Auswertung erfolgt über das neutrale TRUST-Zentrum (DGSS) und steht den Zentren zur Verfügung.

PICO FRAGEN

PICO 1: Grundlagen/Pathophysiologie/Physiologie

Einführung

Pathophysiologische Grundlagen der Neuromodulation: Der Strom fließt von Anode zur Kathode, depolarisiert neuronale Strukturen in der Nähe der Kathode und hyperpolarisiert im Bereich der Anode. Bei kathodischer Stimulation bewirkt die negative Ladung außerhalb der Zellmembran eine Auswärtsströmung und Depolarisierung der Zelle. Nervengewebe in der Nähe der Elektrode wird hyperpolarisiert und weiter entfernt depolarisiert.

Die tonische Rückenmarkstimulation (SCS) wird seit ihrer Entdeckung in den späten 1960er Jahren zur Behandlung von chronischen neuropathischen Schmerzen eingesetzt. Trotz ihrer klinischen Erfolge bei einer Untergruppe von chronischen neuropathischen Schmerzsyndromen haben mehrere Einschränkungen wie unzureichende Schmerzlinderung und unangenehme Parästhesien zur Entwicklung neuer Targets (Spinalganglion als „Dorsal root ganglion stimulation“) und neuer Stimulationswellenformen (Burst, Hochfrequenz) geführt.

Tonische SCS wirkt hauptsächlich über einen segmentalen spinalen Mechanismus, bei dem sie die GABA-Freisetzung aus inhibitorischen Interneuronen im Hinterhorn induzieren. Tonische SCS löst gleichzeitig eine neuropathische Schmerzmodulation durch eine supraspinale-spinale Rückkopplungsschleife und serotonerge absteigende Fasern aus.

Die Mechanismen der Stimulation des DRG sowie die Mechanismen im Zusammenhang mit neuen SCS-Paradigmen werden derzeit untersucht, wobei es den Anschein hat, dass Burst SCS nicht nur sensorische, diskriminative Aspekte des Schmerzes (wie tonic SCS) stimuliert, sondern auch emotionale, affektive und motivationale Aspekte des Schmerzes.

Erste langfristige Studienergebnisse zu „closed loop“ SCS-Systemen sind vielversprechend für die Verbesserung der künftigen SCS-Behandlung.

SCS ist als Therapieoption für verschiedene chronische neuropathische Schmerzsyndrome indiziert, darunter das „persistent spinal pain syndrome“ Typ II (früher: FBSS), das komplexe regionale Schmerzsyndrom (CRPS) und die diabetische Polyneuropathie (dPNP) [23]. Die konventionelle oder tonische SCS-Behandlung erfordert die Implantation von Stimulationselektroden in den Epiduralraum, die über die Hinterstränge in der Ebene platziert werden, auf der die mit den schmerzhaften Dermatomen verbundenen Nervenwurzeln in das Rückenmark eintreten.

SCS wurde erstmals 1967 von Shealy et al. durchgeführt und hat sich seither zu einer Behandlungsoption für chronische neuropathische Schmerzen entwickelt [24].

Tonische SCS

Das von Shealy et al. eingeführte Stimulationsparadigma wird als konventionelle oder tonische Stimulation bezeichnet. Die tonische Stimulation wird mit einer Frequenz zwischen 40 und 80 Hz und einer Impulsbreite zwischen 200 und 500 μ s und mit Intensitäten durchgeführt, die Kribbeln oder Parästhesien hervorrufen. Das Konzept der tonischen SCS basiert auf der „gate control theory“ von Melzack und Wall [25]. Die abgegebenen elektrischen Impulse aktivieren A β -Fasern im Hinterstrang, die über eine antidromische Übertragung hemmende Interneuronen im dorsalen Horn der eingehenden nozizeptiven Input von A δ - und C-Fasern und setzen den hemmenden Neurotransmitter γ -Aminobuttersäure (GABA) frei, wodurch das „Tor geschlossen“ wird. Das „geschlossene Tor“ verhindert die Weiterleitung von nozizeptiven Signalen an das Gehirn und hemmt so die Schmerzempfindung.

Spinale Mechanismen der tonischen SCS: Rolle von GABA

Präklinische Studien haben die Beteiligung des Neurotransmitters GABA und von hemmenden GABAergen Interneuronen am Mechanismus der tonischen SCS-vermittelten Analgesie nachgewiesen. Es wurde u.a. im Neuropathie-Tiermodell gezeigt, dass die extrazellulären GABA-Konzentrationen im Hinterhorn während der SCS erhöht sind [26]. Darüber hinaus zeigten Janssen et al. eine reduzierte intrazelluläre GABA-Immunreaktivität im Hinterhorn von Ratten mit Ligatur des N. ischiadicus (PSNL) nach 30 Minuten tonischer SCS [27]. Daraus wurde gefolgert, dass tonische SCS die Freisetzung von GABA in den extrazellulären Raum im Hinterhorn induziert und dass dies ein zentraler Wirkmechanismus der tonischen SCS ist. Pharmakologische Studien im Intrathekal-Raum haben die Beteiligung dieses GABAergen Mechanismus am Effekt der tonischen SCS weiter aufgeklärt, wobei sich insbesondere der GABA_B-Rezeptor als sehr wichtig erwiesen hat [28, 29]. Die intrathekale Applikation subklinisch wirksamer Dosen des GABA_B Rezeptor-Agonisten Baclofen führte dazu, dass tonische SCS bei SCS-Nonrespondern wirksam wurde [30].

Supraspinale Mechanismen der tonischen SCS: Rolle von Serotonin (5-HT)

Zusätzlich zu den spinalen oder segmentalen Wirkungen der tonischen SCS haben mehrere Studien gezeigt, dass die SCS den Schmerz auch durch eine supraspinale-spinale Rückkopplungsschleife moduliert. Frühe Belege für die Rolle der absteigenden Projektionen im Mechanismus, der der tonischen SCS zugrunde liegt, basierten auf einer Studie von Saadé et al., in der die tonische SCS rostral

zu einer Läsion im Hinterstrang Neuronen im Hinterhorn in den Segmenten unterhalb dieser Läsion hemmte [31]. Darüber hinaus zeigten fMRI-Studien, dass tonische SCS zu Aktivität in supraspinalen Bereichen des lateralen Tractus spinothalamicus führt [32]. Somit führt die tonische SCS zur Aktivierung supraspinaler Areale und moduliert die eingehende nozizeptive Signalgebung auf den spinalen Ebenen durch ihre absteigenden Projektionen. Die rostrale ventromediale Medulla (RVM) im Hirnstamm ist an der absteigenden Modulation des Schmerzes über serotonerge Impulse zum Hinterhorn beteiligt [33]. Verschiedene Studien (z.B. Song et al.) zeigten, dass tonische SCS die RVM-Aktivität moduliert [34], dass sie den Serotoningehalt im Hinterhorn von SCS-responsiven Ratten erhöhte und dass die intrathekale Verabreichung von Serotonin die Wirkung von tonischer SCS bei nicht-responsiven Ratten deutlich verbesserte [35]. Wie Serotonin ist auch Noradrenalin an der Vermittlung der durch tonische SCS induzierten Antinozizeption beteiligt. Es wurde gezeigt, dass SCS die Synthese von Noradrenalin im Locus coeruleus erhöht [36]. Die gleichzeitige Applikation von SCS und dem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Duloxetine verbesserte die Ergebnisse des McGill-Schmerzfragebogens und die Zufriedenheit mit der SCS-Therapie, obwohl die Schmerzintensität nicht signifikant beeinflusst wurde [37]. Zusätzlich zur Aktivierung der absteigenden Bahnen werden durch die orthodromische Aktivierung der A β -Fasern Parästhesien in dem Bereich wahrgenommen, der von den aktivierten A β -Fasern innerviert wird. Dies kann klinisch genutzt werden, um die Stimulation auf die schmerzhaften Bereiche abzustimmen.

Grenzen der Therapie mit tonischer SCS

Die genannten Parästhesien werden von den Patienten manchmal als unangenehm empfunden, was sie zu einem Nachteil der tonischen SCS macht. Abgesehen von den günstigen klinischen Effekten bei der Behandlung ausgewählter neuropathischer Schmerzsyndrome wie PSPS Typ II (früher FBSS), CRPS und dPNP erfahren auch nicht alle mit tonischer SCS behandelten Patienten eine ausreichende Schmerzlinderung. Im Allgemeinen liegt die berichtete Erfolgsrate für tonische SCS bei etwa 50 % Schmerzlinderung auf der VAS/NRS-Skala bei etwa 50-70 % der Patienten [38]. Darüber hinaus scheint die Wirkung der tonischen SCS im Laufe der Jahre abzunehmen, wie in verschiedenen Langzeit-Studien gezeigt wurde [39].

Neues Target: Hinterwurzelganglion (dorsal root ganglion – DRG)

Technologische Fortschritte der letzten 15 Jahre haben die Anwendung von Stimulationsverfahren auf neue Targets, wie das Hinterwurzelganglion (DRG), ermöglicht. DRG-Neuronen leiten sensorische Informationen aus der Peripherie zum zentralen Nervensystem weiter. Nach Nervenverletzungen werden an dieser Stelle pathologische Veränderungen beobachtet, die zu chronischen

neuropathischen Schmerzen beitragen [40]. DRG-Somas sind in der Lage, die Schmerzweiterleitung an ihrer Verbindung zum Axon, der T-Verzweigung, zu modulieren. Diese T-Verzweigung kann die Übertragung von Aktionspotenzialen blockieren, sie kann aktiv an der Ausbreitung von APs teilnehmen, und sie kann als Tiefpassfilter fungieren, der selektiv die Ausbreitung von APs zum Hinterhorn ermöglicht [41]. Klinische Studien haben gezeigt, dass die DRG-Stimulation bei der Schmerzlinderung ebenso effektiv ist wie SCS [42, 43]. Präklinische Studien haben gezeigt, dass die GABA-Freisetzung am Hinterhorn nicht am Effekt beteiligt ist (im Unterschied zur tonischen SCS der Hinterstränge) [44]. Die DRG-Stimulation kann Aß-Fasern aktivieren, aber keine schmalen C-Fasern. Weiterhin beeinflusst sie auch entsprechend ihrer Polarität die neurale Aktivierung. Darüber hinaus wurden Veränderungen der BOLD-Reaktion in Hirnarealen, die mit Schmerzen assoziiert sind [45, 46], und eine verringerte neuronale Erregbarkeit im DRG als Reaktion auf die DRG-Stimulation beobachtet [47].

Neuartige SCS-Paradigmen und ihre Mechanismen

Neben der Definition neuer Targets für eine effektive SCS-Therapie wurden auch neue SCS-Wellenformen wie BURST und Hochfrequenz (HF) entwickelt und in die SCS-Behandlung implementiert. Sowohl HF als auch BURST SCS sind Parästhesie-freie Paradigmen. Die Stimulation liegt normalerweise unterhalb der sensorischen Schwelle. Das Fehlen der Parästhesie ermöglicht doppelblinde, plazebokontrollierte klinische Studien, ein Studienformat, das mit tonischer SCS nicht möglich war. Klinische Studien mit Burst- oder HF-SCS haben eine ähnliche analgetische Effektivität wie die tonische SCS gezeigt. Dennoch sind noch weitere randomisierte klinische Studien erforderlich, um eine mögliche Überlegenheit dieser neuen Paradigmen weiter zu untersuchen. Mit der Entwicklung neuer Wellenformen hat das Konzept der Ladungsabgabe und deren Auswirkungen auf das Nervensystem an Interesse gewonnen. Anstatt sich auf die einzelnen Parameter wie Amplitude und Pulsbreite zu konzentrieren, die die Menge der Ladung bestimmen, könnte die Menge der Ladungsabgabe oder „Dosierung“ für die Schmerzbeeinflussung von Bedeutung sein [48]. Darüber hinaus kann die Verhinderung des Ladungsaufbaus durch aktives oder passives Aufladen auch einen unterschiedlichen Einfluss auf die Neuronen der Schmerzübertragung im Hinterhorn haben [49, 50].

HF-SCS

Bei der Hochfrequenzstimulation werden tonische Impulse mit Frequenzen von 1 bis 10 kHz auf den Hinterstrang abgegeben, wodurch im Vergleich zur tonischen SCS mehr Ladung pro Sekunde geliefert wird. Sowohl die tonische als auch die HF-SCS applizieren Impulse in einer tonischen Wellenform. Der große Unterschied in der Frequenz und Energieabgabe zwischen diesen beiden Paradigmen führt zur

Aktivierung unterschiedlicher neuronaler Mechanismen. Es wird vermutet, dass HF-SCS keine A β -Axone im Hinterstrang aktiviert, was das Fehlen von Parästhesien erklären könnte. Trotz mehrerer Studien zu den Mechanismen, die der HF-SCS zugrunde liegen, ist dieser nach wie vor unklar und die Wirkmechanismen müssen noch aufgeklärt werden. Derzeit gibt es drei Haupthypothesen [48, 51]:

1. HF-SCS induziert einen Depolarisationsblock, der die Ausbreitung von Aktionspotenzialen verhindert;
2. HF-SCS induziert eine Desynchronisation, die zu pseudospontaner oder stochastischer neuronaler Aktivität im spinalen „Tor“ führen kann;
3. HF-SCS kann eine zeitliche Summation induzieren, bei der mehrere (für sich genommen unzureichende) Impulse innerhalb eines bestimmten Zeitrahmens eine neuronale Aktivierung hervorrufen.

BURST-SCS

Die Burst-SCS unterscheidet sich von der tonischen und der HF-SCS dadurch, dass die Impulse am Hinterstrang in einem Bündel von Impulsen mit hoher Frequenz abgegeben werden, die durch eine längere Zeitspanne (das Interpulsintervall) getrennt sind. Im Vergleich zur tonischen SCS ist die Ladung pro Impuls bei BURST geringer, während die Ladung pro Sekunde deutlich höher ist [52]. Die Ladung pro Burst hat sich als wichtig für die Hemmung der Aktivität von Neuronen, die an der Übertragung der Schmerzinformation beteiligt sind, im Hinterhorn bei Ratten erwiesen [53]. Es hat sich gezeigt, dass der Mechanismus, der der BURST-SCS zugrunde liegt, die Aktivierung von GABAergen Interneuronen im Hinterhorn umfasst [54]. Pharmakologische Interventionen und die intrathekale Verabreichung von GABA- und GABA_B- Antagonisten haben gezeigt, dass sie die schmerzlindernde Wirkung sowohl der tonischen als auch der BURST-SCS aufheben, was darauf hindeutet, dass die GABAerge Signaltransduktion an dem Mechanismus beteiligt ist, der der BURST-SCS zugrunde liegt. Außerdem wurde tierexperimentell ein verzögerter „Wash-in“-Effekt von BURST-SCS im Vergleich zu tonischer SCS beobachtet [55]. Aus diesem Unterschied wurde u.a. geschlossen, dass der „wash-in“ Effekt bei BURST-SCS auf die Aktivierung und Beteiligung supraspinaler Bereiche zurückzuführen ist. In der Tat haben sowohl EEG- als auch Bildgebungsstudien gezeigt, dass BURST-SCS supraspinale Areale, die an Motivation und Emotionen beteiligt sind, in größerem Maße aktiviert als tonische SCS [56, 57]. Es wird vermutet, dass BURST-SCS sowohl den medialen als auch den lateralen Tractus spinothalamicus aktiviert, während tonische SCS nur den lateralen aktiviert [58]. Ersterer ist mehr an den emotionalen, affektiven Komponenten, letzterer mehr an den sensorischen, diskriminierenden Aspekten des Schmerzes beteiligt.

Zusammenfassung

Die tonische SCS stellt eine wertvolle Behandlungsoption für neuropathische Schmerzen dar und entfaltet ihren therapeutischen Effekt hauptsächlich über einen segmentalen spinalen Mechanismus, indem sie die Freisetzung von GABA aus inhibitorischen Interneuronen im Hinterhorn induziert. Gleichzeitig moduliert die tonische SCS auch neuropathische Schmerzen über eine supraspinale Rückkopplungsschleife und serotonerge absteigende Fasern. Um die Nachteile der tonischen SCS zu überwinden, wie z. B. die Tatsache, dass nicht alle Patienten, die mit tonischer SCS behandelt werden, eine ausreichende Schmerzlinderung erfahren und auch unangenehme Parästhesien auftreten, wurden neue Verfahren entwickelt, so dass nun auch zusätzliche Targets (DRG), mehrere neuartige Stimulationsparadigmen wie HF und Burst SCS (und ein ECAP-gesteuertes Closed-Loop-System [59]) zur Verfügung stehen. Die Mechanismen der Stimulation am DRG sowie im Zusammenhang mit neuen SCS-Paradigmen werden derzeit untersucht, wobei es scheint, dass Burst SCS nicht nur sensorische, diskriminierende Aspekte des Schmerzes (wie tonische SCS), sondern auch emotionale, affektive und motivationale Aspekte des Schmerzes beeinflusst.

PICO 1 Grundlagen Pathophysiologie

1. Moduliert SCS die Schmerzwahrnehmung (induzierter Schmerz, mittels „nociceptive withdrawl reflexes“)? Welche Rolle spielt die nozizeptive Inhibition?

| 1.1 | Statement | Neu Stand 2023 |
|-----|--|----------------|
| | Die neurophysiologische Beeinflussung zentraler neuronaler Strukturen durch SCS (bilaterale Wirkung) wird bestätigt. Die Grundaussage bleibt gleich. | |
| | Konsensstärke: 100% | |

Kommentar: Prospektive Kohortenstudie, aber kleine Patientenzahl. Theorie aus Tierversuchen, dass SCS bilateral wirkt, konnte nun auch am Menschen nachgewiesen werden, ebenso wie die Beteiligung höherer Hirnzentren.

15 Abstimmungsberechtigte Personen, davon 15 Zustimmungen, 5 Zustimmungen mit COI, 0 Ablehnungen, 0 Ablehnungen mit COI, 0 Enthaltungen.

2. Worauf beruht der Effekt der DRG physiologisch und anatomisch?

| 1.2 | Statement | Neu Stand 2023 |
|-----|---|----------------|
| | Es konnte der Nachweis der Wirksamkeit der DRG Stimulation auf Aβ-Fasern erbracht werden. | |
| | Konsensstärke: 100% | |

Kommentar: DRG-S aktiviert große Aβ-Fasern aber keine schmalen C-Fasern. Weiterhin beeinflusst DRG-S auch durch die jeweilige Polarität die neurale Aktivierung (an den T-Verzweigungen der Axone). DRG ist durch wiederholte Stimulation von großen, myelinisierten Nervenfasern in der Lage, die Schmerzweiterleitung zu unterdrücken.

Der Nachweis der Wirksamkeit ist erfolgt; Die weiteren modulatorischen Effekte inkl. die auf Nozizeptoren werden aktuell noch untersucht.

13 Abstimmungsberechtigte Personen, davon 13 Zustimmungen, 5 Zustimmungen mit COI, 0 Ablehnungen, 0 Ablehnungen mit COI, 0 Enthaltungen.

3. Gibt es unmittelbare elektrische Effekte der SCS

a) auf das zentrale Nervensystem

b) auf das sympathische Nervensystem?

| 1.3 | Statement | Neu Stand 2023 |
|-----|--|----------------|
| | Es liegt eine positive Beeinflussung der peripheren Durchblutung durch SCS (s. auch PVD oder pAVK) vor. Sowohl das periphere als auch das zentrale Nervensystem können durch SCS beeinflusst werden. | |
| | Konsensstärke: 100% | |

Kommentar: Akute SCS für 60 Minuten erhöht die Durchblutung der unteren Körperhälfte und verringert die MSNA („muscle sympathetic nerve activity“). Zusätzlich müssen aber auch neurogene Mechanismen bei der Verbesserung der Durchblutung eine Rolle spielen.

12 Abstimmungsberechtigte Personen, davon 12 Zustimmungen, 5 Zustimmungen mit COI, 0 Ablehnungen, 0 Ablehnungen mit COI, 0 Enthaltungen.

4. Hat BurstDR-Stimulation immun-modulatorische Effekte?

| 1.4 | Statement | Neu Stand 2023 |
|-----|---|----------------|
| | Es liegen Hinweise für immunmodulatorische Effekte der SCS vor. | |
| | Konsensstärke: 100% | |

Kommentar : 14 Patienten mit chronischen neuropathischen Schmerzen wurden tonisch mit 50Hz stimuliert. Die Patienten dienten als eigene Kontrollgruppen und 48h nach Stimulationsstopp wurden die Kontrollproben entnommen. 86 Proteine waren statistisch signifikant verändert. Die Top 12 Proteine sind aus den Bereichen Neuroprotektion, Synaptische Plastizität/Immunmodulation und Schmerzweiterleitung.

10 Abstimmungsberechtigte Personen, davon 10 Zustimmungen, 5 Zustimmungen mit COI, 0 Ablehnungen, 0 Ablehnungen mit COI, 0 Enthaltungen.

5. Was sind die zentralen Effekte der DRG Stimulation (Zentrale schmerzverarbeitende Systeme)?

| 1.5 | Statement | Neu Stand 2023 |
|-----|---|----------------|
| | Die DRG Stimulation wirkt auf die C-Fasern, die Schmerzverarbeitung, erfolgt im Kortex. | |
| | Konsensstärke: 100% | |

Kommentar: DRG Stimulation scheint die N2-P2 Amplitude bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen wiederherzustellen. Somit wird der Signaltransfer aus der Peripherie zu supraspinalen Bereichen über den thermo-algesischen Weg vermittelt. Das passiert unmittelbar über eine Wiederherstellung der Filterkapazität der hochfrequenten AP Filterung am DRG und mittelbar über die Schmerzverarbeitung auf kortikaler Ebene. Damit ist ein Wirkmechanismus auf die C-Fasern wahrscheinlich.

12 Abstimmungsberechtigte Personen, davon 12 Zustimmungen, 5 Zustimmungen mit COI, 0 Ablehnungen, 0 Ablehnungen mit COI, 0 Enthaltungen.

PICO 2 Indikationen

Hintergrundtext

Die Selektion eines Patienten für eine SCS Therapie ist hauptsächlich durch die entsprechende Diagnose begründet. Die SCS kann bei verschiedenen Formen neuropathischer, sympathisch vermittelter oder ischämischer Schmerzen hilfreich sein [19]. Der so genannte „mixed pain“ (gemischt nozizeptiv-neuropathisch) ist besonders bei rückenmarksnahen Schmerzsyndromen z.B. dem Failed-Back Surgery Syndrome (FBSS, neue Nomenklatur: persistierende spinale Schmerzen Typ I und II (PSPS I und II)) relevant und stellt eine Indikation für die epidurale Rückenmarkstimulation dar. Nozizeptive Schmerzen sind im Allgemeinen keine Indikation für eine SCS (Empfehlung 0). Für die Diagnosen periphere arterielle Verschlusskrankheit und therapierefraktäre Angina pectoris liegen entsprechende Empfehlungen nicht vor.

CRPS I

Das komplexe regionale Schmerzsyndrom (früher: sympathische Reflexdystrophie, M. Sudeck, Algodystrophie) ist ein regionales Schmerzsyndrom mit bislang ungeklärter Pathophysiologie. Es kann sich z.B. nach Traumata oder Operationen, auch leichterer Art, entwickeln. Beim CRPS I, das an der oberen oder unteren Extremität vorkommen kann, lässt sich das Schmerzmuster nicht auf einen bestimmten Nerv beziehen. Es sind häufig junge Patienten (mittleres Alter 36-42 Jahre) [60] betroffen. Hauptsymptome sind heftige Schmerzen, eine Schwellung der Extremität in der Frühphase und autonome Störungen, die auf eine Sympathicusblockade ansprechen können (SMP= sympathically maintained pain) oder auch nicht (SIP=“sympathetically independent pain“) und eine Einschränkung sensibler und motorischer Funktion. 1998 und 2002 hat eine Expertengruppe einen Therapiealgorithmus empfohlen, in dem nach konservativen Maßnahmen auch die epidurale Rückenmarkstimulation empfohlen wurde [61]. Die primäre Therapie des CRPS basiert auf den drei Säulen der medikamentösen suffizienten Schmerztherapie, der Physiotherapie unterhalb der Schmerzschwelle und psychologischen Therapieverfahren [60]. Sollten diese Maßnahmen nicht zum Erfolg führen sind anästhesiologische Methoden (z.B. Sympathicusblockaden) und, bei Beschwerdepersistenz, die epidurale Rückenmarkstimulation indiziert. Insgesamt existieren 25 Fall-Kontrollstudien, eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) und eine ökonomische Evaluation zum CRPS I. In historischen Fall-Kontrollstudien wurde bereits gezeigt, dass mehr als 73% der Patienten erfolgreich mit SCS behandelt werden konnten (d.h. mehr als 50% Schmerzreduktion erzielt wurden) [62-64].

Im Jahre 2000 wurde eine randomisierte Studie durchgeführt, um zu untersuchen, ob SCS mit einem 6 monatigen standardisierten physiotherapeutischen Behandlungskonzept einem reinen 6 monatigen physiotherapeutischen Behandlungskonzept ohne SCS überlegen ist [65]. Vorausgegangen war bei allen Patienten eine medikamentöse Therapie, Sympathicusblockaden, transkutane Nervenstimulation und eine nicht standardisierte 6- monatige Physiotherapie. Die untersuchten Parameter waren Schmerzintensität (gemessen anhand der VAS), der globale klinische Effekt, der funktionelle Status, die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQL) und Komplikationen bei der SCS Therapie.

Dieser RCT erzielte einen Jadad-Score von 4 von 5 Punkten [66]. Ein Punkt muss für die fehlende Verblindung der Ärzte und Patienten abgezogen werden. Ein Teil der Patienten war sympathektomiert oder hatte von sympathischen Blockaden nicht profitiert.

Gegenüber der Gruppe mit alleiniger physikalischer Therapie war SCS mit physikalischer Therapie bei 24 von 36 Patienten erfolgreich mit einer signifikant besseren Schmerzreduktion ($p < 0.001$), einem besseren globalen Effekt („much improved“) ($p = 0.01$) und einer höheren Lebensqualität (für die obere Extremität $p = 0.02$, für die untere Extremität $p = 0.008$). Kein Unterschied wurde im funktionellen Status gefunden. (4 Patienten mit SCS erlitten eine Komplikation: 1 Infektion, 2 Impulsgeneratortaschenprobleme, 1 Elektrodenlokalisation). In einer Nachfolgeuntersuchung zeigten die Autoren einen stabilen schmerzlindernden Effekt nach 24 Monaten [67]. Nach 3 und 5 Jahren zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mehr [39]. Dies lag im Studiendesign begründet, da in die Gruppe der stimulierten Patienten auch diejenigen mit erfolgloser Teststimulation mit eingeschlossen wurden (9/31) und in der Kontrollgruppe zwischenzeitlich 4 Patienten eine SCS erhalten hatten (4/13). Nach 3 Jahren betrug der mittlere VAS in der SCS Gruppe 5.2 (Kontrollgruppe = physikalische Therapie alleine: 6.2); nach 4 und 5 Jahren jeweils 5.0 zu 5.9.

In einer prospektiven Studie konnte unter „on“ und „off“ Bedingungen der Stimulation eine signifikante Reduktion der Schmerzintensität von 9 auf 1 der 10-teiligen Visuellen Analogscala erzielt werden [68]. 25 Fall-Kontrollstudien existieren in der englischsprachigen Literatur mit unterschiedlichen Qualitätsmängeln (Loss of follow-up, drop-out, fehlende Verblindung etc.) Der durchschnittliche Effekt der Schmerzreduktion über alle Studien lag bei 4.7 auf der 10-teiligen VAS. 67% der Patienten zeigten eine mehr als 50% ige Schmerzreduktion. Nicht immer wurde in den Studien zwischen einem CRPS I und II unterschieden.

2002 wurde eine Studie zur Kosteneffektivität basierend auf dem RCT aus dem Jahre 2000 ausgeführt [69] und zeigte im ersten Jahr nach der Implantation praktisch doppelt so hohe Kosten, hauptsächlich verursacht durch das implantierte Stimulationsgerät.

Danach nahmen die Kosten in der Implantationsgruppe durch die verminderte Medikamenteneinnahme und Arztbesuche deutlich ab, sodass nach 3 Jahren die SCS Gruppe 58.471€ weniger Gesundheitskosten verursachte als die nur mit physikalischer Therapie behandelte Gruppe. Es gibt Hinweise dafür, dass bei einigen Patienten die SCS Therapie nach einigen Monaten oder Jahren reduziert oder gar beendet werden kann [70].

Die S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie gibt für die epidurale Rückenmarkstimulation bei therapierefraktären Schmerzen eine B-Empfehlung ab (<http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/030-116.htm>).

Insgesamt muss nach Überzeugung der Leitlinienautoren festgehalten werden, dass die Kombination einer z.B. Spinalganglienstimulation (DRG) mit physikalischer Medizin (Physiotherapie, Ergotherapie) der alleinigen Behandlung mit physikalischen Methoden beim CRPS I und II vorzuziehen ist. Bereits in der vormaligen S3 Leitlinie wurde die epidurale Rückenmarkstimulation (SCS) der alleinigen konservativen Therapie gegenüber favorisiert. Sie zeigte in den ersten 2 Jahren eine signifikante Verbesserung hinsichtlich der Schmerzreduktion und des globalen klinischen Effekts. Einschränkend ist jedoch anzumerken, dass die vorliegende randomisierte Studie in der Kontrollgruppe keine optimierte konservative Therapie angeboten hat und es in der Literatur keine Vergleichsdaten zwischen epiduraler Stimulation und einer optimierten multimodalen Therapie gibt.

CRPS II.

Als CRPS II wird das komplexe regionale Schmerzsyndrom verstanden, dem eine Nervenschädigung vorausgegangen ist (synonym: früher: Kausalgie). Hier liegen nur sehr wenige „Vorher-Nachher“ Beschreibungen vor, die sich zudem meist in größeren Sammelstudien wieder finden. In einer Studie wird der Erfolg durch unbeteiligte Dritte beurteilt und beschreibt bei 14 von 19 Patienten eine gute bis exzellente Schmerzreduktion bei einem mittleren Follow-up von 15 Jahren [71]. In einer weiteren Studie zeigten 7 Patienten mit einem CRPS II eine Schmerzreduktion von 8.9 auf 2.1 auf der VAS [68]. Aufgrund der derzeitigen Studienlage kann eine eindeutige Empfehlung für die Neuromodulation (SCS und DRG) abgegeben werden.

Failed Back Surgery Syndrome FBSS (akutelle Nomenklatur: Persistent Spinal Pain Syndrome, PSPS II)

Der angelsächsische Begriff „Failed Back Surgery Syndrome“ (FBSS) entspricht den deutschen Begriffen Postdiskektomie oder Postnucleotomie Syndrom und beinhaltet, dass nach einer Operation am Rücken, typischerweise einer Bandscheibenoperation, aber auch Operationen bei Spinalkanalstenosen oder Tumoren, anhaltende Schmerzen im Rücken und Beinbereich auftreten können. Der ältere Begriff „Postlaminektomieschmerz“ sollte nicht mehr gewählt werden, da die Laminektomie nur ein Verfahren

darstellt, nach welchem Schmerzen auftreten können. Der englische Begriff „Failed Back Syndrome“ wird im Deutschen am besten unspezifisch mit „chronischem Rücken-Beinschmerz“ bezeichnet. Hier hat in der Regel keine Operation stattgefunden. Ursache von neuropathischen Beinschmerzen beim FBSS ist entweder eine direkte mechanische, chemische oder physikalische Alteration von Nervenwurzeln oder eine die Nervenwurzel komprimierende Narbe, eine so genannte epidurale Fibrose. Eine Arachnitis oder Arachnopathie kann heute nur noch durch Dura- und Arachnoideaverletzung entstehen. Die früher gefürchtete postmyelographische Arachnitis gibt es heute bei den wasserlöslichen Kontrastmitteln nicht mehr. Die klinischen Beschwerden korrelieren nicht mit dem Ausmaß der Narbenbildung [72, 73]. Ca. 30% der Patienten nach Bandscheibenoperationen erleiden ein FBSS [74]. Neben den radikulären Beinschmerzen und Kreuzschmerzen leiden die Patienten häufig an begleitenden Problemen wie Schlafstörungen, Depression, sozialen und ökonomischen Problemen, Alkoholismus und Medikamentenabusus [75]. Nach erfolglosen Operationen an der Halswirbelsäule kann man auch vom Failed-Neck Surgery Syndrome sprechen. Hierzu liegen jedoch keine klinischen Studien vor, sodass im Folgenden nur Ergebnisse zur SCS bei Schmerzen der unteren Extremität mit überwiegenden radikulären neuropathischen Schmerzen angegeben werden.

Es existieren 2 randomisierte Studien zu SCS und FBSS [15, 76], daneben 1 Kohortenstudie [77] und eine Meta-Analyse [78], die 37 Fallkontrollstudien analysierte, zum damaligen Zeitpunkt allerdings keine randomisierte Studie aufweisen konnte. Eine zweite Meta-Analyse mit 74 Studien, davon 72 Fall-Kontrollstudien wurde 2005 publiziert [79].

In der RCT von North wird die SCS mit einer Reoperation bei persistierenden Schmerzen nach Bandscheibenoperationen verglichen [76]. 50 Patienten mit radikulären Schmerzen (mit oder ohne Kreuzschmerzen) wurden in einen der beiden Therapiearme randomisiert. Die Patienten hatten nach 6 Monaten die Möglichkeit, in den anderen Therapiearm zu wechseln. 54% der Reoperierten wechselten in den SCS Arm, aber nur 18% der mit SCS behandelten Patienten wollten nochmals reoperiert werden ($p=0.02$). Die Schmerzreduktion war in der SCS Gruppe signifikant besser ($p=0.0149$) bei gleichzeitig verringertem Opiatverbrauch ($p=0.0005$). Diese Studie erzielt einen Jadad Score von 4 aus 5 wegen der fehlenden Patienten und Therapeutenverblindung. Dafür wurden die Daten von einem unbeteiligten Dritten erhoben.

Der zweite RCT von Kumar verglich in einer Multizenterstudie die SCS mit einem medikamentösen Behandlungsarm [15]. Im medikamentöse Arm wurden die Patienten weiterhin mit der laufenden

medikamentösen Therapie (CMM = „conventional medical medication“) behandelt. Ausgeschlossen wurden Patienten, die beispielsweise mit intrathekalen Analgetika behandelt wurden oder wegen der Schmerzen eine Zweitoperation erhielten. 100 Patienten mit überwiegend neuropathischem Beinschmerz wurden in einen der beiden Therapiearme randomisiert und mindestens 6 Monate belassen. Danach hatten sie die Möglichkeit in den anderen Therapiearm zu wechseln. 10% der primär mit SCS therapierten Patienten wechselten in die medikamentöse Gruppe, während 73% der primär medikamentös behandelten Patienten in die SCS - Gruppe wechselte. Primäres Endziel war eine mehr als 50% ige Schmerzreduktion im betroffenen Bein. Diese erreichten 48% der mit SCS behandelten Gruppe und 9% der medikamentösen Gruppe nach einem Jahr und einer „intention to treat“ Analyse, 34% in der SCS Gruppe und 7% in der medikamentösen Gruppe ($p = 0.005$). 32% der Patienten erlitten Hardware bezogene Komplikationen, 24% mussten reoperiert werden. Hauptkomplikationen waren Elektrodendislokation (10%) und Infektionen (8%). Der schmerzlindernde Effekt im Bein und die Funktionalität waren nach 24 Monaten unter SCS signifikant gebessert, wenngleich sich von den 6 Monatsdaten zu den 12 Monaten eine diskrete Verschlechterung zeigte, ohne weitere Verschlechterung nach 24 Monaten (VAS präop Mittelwert: 77; nach 6 Monaten 40, nach 12 Monaten 43, nach 24 Monaten 43; Oswestry Disability Score präop. Mittelwert 58; nach 6 Monaten 45, nach 12 Monaten 48, nach 24 Monaten 45) [80]. Bezüglich des Kreuzschmerzes zeigte sich nach 24 Monaten kein Unterschied in den behandelten Gruppen ($p=0.21$).

Kritisch ist zu dieser Studie anzumerken, dass in der Kontrollgruppe „lediglich“ „conventional medical management“ und nicht „best medical treatment“ oder „best conventional treatment“ angeboten wurde. Eine Verblindung der Patienten ist bei einer chirurgischen Methode zwar nur unter gewissen Umständen möglich. Die Tatsache, dass eine wirksame SCS durch Kribbelparästhesien gekennzeichnet ist, macht eine Verblindung der Patienten unmöglich.

In der italienischen Kohortenstudie von Dario wurde die nicht randomisierte Zuteilung in die Studienarme erst nach einer 6 - monatigen medikamentösen Therapie vorgenommen [77]. 24 Patienten, die sich unter medikamentöser Therapie nicht besserten, erhielten ein SCS - System. Dadurch war ein erheblicher Bias gegeben. Im weiteren Verlauf zeigten die Gruppen keinen Unterschied im PDI oder den Oswestry Scores, allerdings benötigten nur noch 30% der Patienten mit SCS regelmäßig oder gelegentlich Analgetika. Aufgrund methodischer Mängel erzielt diese Studie lediglich einen Jadad - Score von 1 aus 5.

Die 72 Fall-Kontrollstudien mit einem medianen Follow-up von 26 Monaten zeigten, dass bei 62% der

Patienten eine mehr als 50% Schmerzreduktion erzielt werden konnte. 53% der Patienten benötigten keine Analgetika mehr, 40% kehrten an ihren Arbeitsplatz zurück. Die Komplikationsrate betrug 18%/Jahr [79].

Seit 2021 wird der Begriff FBSS durch PSPS Typ II ersetzt, wohingegen PSPS Typ I für chronische Rückenschmerzen ohne vorangegangene Operation steht [81].

Für die Behandlung von Kreuzschmerzen mit Rückenmarkstimulation liegen lediglich historische Fall-Kontrollstudien vor [82-84].

In der Studie von Ohnmeiss wurden 41 Patienten mit überwiegenden Rückenschmerzen infolge einer Operation mit SCS behandelt [83]. Hierbei wurden entweder eine oder zwei mehrpolige Elektroden implantiert. Nach 5.5 - 19 Monaten wurden die Patienten mit Fragebögen analysiert. 60% der Patienten gaben eine klinische Besserung an, 78% würden die Methode weiter empfehlen und 75% sich dem Eingriff nochmals unterziehen. Bei 4 von 36 Patienten wurde die Elektrode wegen Ineffektivität wieder entfernt. In einer weiteren Studie von Raphael wurde bei 12 Patienten die SCS mit intrathekaler Opiatgabe verglichen und eine nicht signifikant verbesserte Schmerzreduktion bei intrathekaler Opiattherapie, jedoch eine signifikant verbesserte Lebensqualität (QoI) angegeben [84]. Aktuelle Studien legen die Wirksamkeit der SCS bei vorwiegenden Rückenschmerzen nahe ([85] und siehe Neue Literatur 1).

PICO 2

1. Gibt es eine Evidenz für SCS/DRG bei polyneuropathische Schmerzen? Diabetische Neuropathie: SCS versus DRG?

| 2.1 | Empfehlung | Neu Stand 2023 |
|----------------------|---|----------------|
| Empfehlungsgrad A | Bei Patienten mit diabetischer Neuropathien sollen die epidurale Rückenmarksstimulation (SCS) und die dorsale Spinalganglienstimulation (DRG) gleichermaßen angeboten werden. | |
| Evidenz | Level 2 de Vos, C. 2014 10.1111/ner.12116 de Vos, C. 2014 10.1016/j.pain.2014.08.031 van Beek, M. 2015 10.2337/dc15-0740 | |
| | Konsensstärke: <u>100%</u> | |

Kommentar

Für andere neuropathische Schmerzen liegen nur kleine Fallstudien mit positiven Ergebnissen vor. Hierzu zählen die Postzosterneuralgie [1], die diabetische Neuropathie [2-4], der Phantom- oder Stumpfschmerz [5], der Schmerz bei inkomplettem Querschnitt [6] und bei Plexusläsionen [7].

12 Abstimmungsberechtigte Personen, davon 12 Zustimmungen, 5 Zustimmungen mit COI, 0 Ablehnungen, 0 Ablehnungen mit COI, 0 Enthaltungen.

2. Ist eine Risikoabschätzung bei cervicaler SCS und DRG hilfreich bei Cervicobrachialgien?

| 2.2 | Empfehlung | Neu Stand 2023 |
|--------------------------|---|----------------|
| Empfehlungsgrad 0 | Die cervicale SCS kann eine Behandlungsoption sein für chronische Migräne (ggf. Off-Label Use ausweisen). Cervicale SCS/DRG kann bei Cervicobrachialgien in begründeten Fällen (Nutzen-/Schaden-Abwägung) eine Behandlungsoption sein. | |
| Evidenz | Level 4 De Agostino, R. 2015 10.1111/ner.12236 | |
| | Konsensstärke: >75% | |

Kommentar: kein FDA approval, nur CE. Elektrodendislokation evtl. häufiger.

14 Abstimmungsberechtigte Personen, davon 14 Zustimmungen, 5 Zustimmungen mit COI, 0 Ablehnungen, 0 Ablehnungen mit COI, 0 Enthaltungen.

3. a) SCS bei FBSS im Rahmen von Rückenschmerz? SCS ist best medical treatment beim postoperativen Rücken-Bein-Schmerz (FBSS). Welches sind die Voraussetzungen für den Erfolg der SCS bei chronischem Rückenschmerz?

b) DRG von außen und von innen für lokalen Rückenschmerz

| 2.3 | Empfehlung | Neu Stand 2023 |
|---------------------------------|--|----------------|
| Empfehlungsgrad a) A b) 0 | SCS soll bei postoperativem Rücken-/Beinschmerz im Rahmen von FBSS (neue Nomenklatur: persistierende spinale Schmerzen Typ I und II (PSPS I und II)) angewendet werden. DRG kann in Einzelfällen hilfreich sein. | |
| Evidenz | a) Level 1 für SCS bei lumbalen Rückenschmerzen und/oder bei postoperativem Rücken-Bein-Schmerz im Rahmen von FBSS. Colombo, E. 2015 10.1007/s00701-015-2352-5 Deckers, K. 2018 10.1111/ner.12741 Deer, T. 2014 10.1111/j.1525-1403.2012.00530.x b) Level 4 für DRG bei Rückenschmerz im Rahmen von FBSS Kallewaard, J. W. 2019 10.1111/ner.12937 | |
| | Konsensstärke: >75% | |

13 Abstimmungsberechtigte Personen, davon 13 Zustimmungen, 5 Zustimmungen mit COI, 0 Ablehnungen, 0 Ablehnungen mit COI, 0 Enthaltungen.

4. Soll SCS bei phantom limb eingesetzt werden?

| 2.4 | Empfehlung | Neu Stand 2023 |
|----------------------|---|----------------|
| Empfehlungsgrad 0 | SCS/DRG können bei phantom limb pain eingesetzt werden. | |
| Evidenz | Level 3 für SCS Aiyer, R. 2017 10.2217/pmt-2016-0041 Level 4 für DRG Deer, T. 2013 10.1111/ner.12013 | |
| | Konsensstärke: 100% | |

15 Abstimmungsberechtigte Personen, davon 15 Zustimmungen, 5 Zustimmungen mit COI, 0 Ablehnungen, 0 Ablehnungen mit COI, 0 Enthaltungen.

5. Ist Neuromodulation ist eine Indikation bei heart failure?

| 2.5 | Empfehlung | Neu Stand 2023 |
|----------------------|---|----------------|
| Empfehlungsgrad A | SCS soll bei heart failure nicht erfolgen. | |
| Evidenz | Level 1 Huynh, K. 2015 10.1038/nrcardio.2014.218 | |
| | Konsensstärke: 100% | |

Kommentar: Keine Indikation, keine Hinweise auf Besserung

15 Abstimmungsberechtigte Personen, davon 15 Zustimmungen, 5 Zustimmungen mit COI, 0 Ablehnungen, 0 Ablehnungen mit COI, 0 Enthaltungen.

6. Ist SCS bei therapie-refraktärer Angina pectoris zu empfehlen?

| 2.6 | Empfehlung | Neu Stand 2023 |
|----------------------|---|----------------|
| Empfehlungsgrad A | SCS soll bei therapierefraktärer Angina pectoris angeboten werden. | |
| Evidenz | Level 1 Imran, T. 2017 10.1016/j.ijcard.2016.10.105 Pan, X. 2017 10.1097/ajp.0000000000000435 | |
| | Konsensstärke: 100% | |

14 Abstimmungsberechtigte Personen, davon 14 Zustimmungen, 5 Zustimmungen mit COI, 0 Ablehnungen, 0 Ablehnungen mit COI, 0 Enthaltungen.

Darlegung der Evidenzgrundlage

Die koronare Herzerkrankung (KHK; CAD = Coronary artery disease) ist trotz verbesserter nicht-medikamentöser, medikamentöser und revaskularisierender chirurgischer oder interventiver Maßnahmen die Todesursache Nummer eins in den westlichen Industrienationen. Man geht davon aus, dass allein in den USA ca. 2.4 Millionen Menschen an chronisch refraktärer Angina pectoris leiden [86].

Refraktäre Angina in der Definition der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie bedeutet „heftige Brustschmerzen, die nicht durch medikamentöse oder chirurgische oder endovaskuläre Massnahmen gelindert werden können“ [87]. Eine refraktäre Angina pectoris wird als CCS Klasse III oder IV Angina definiert, welche normale körperliche Aktivität deutlich limitiert, mit Zeichen einer myokardialen Ischämie einhergeht und trotz optimaler konservativer Maßnahmen (Lebensstilmodifikation, medikamentöse Therapie, Revaskularisation) persistiert [88]. Die nationale britische Leitlinie zur KHK empfiehlt vor Durchführung invasiver Maßnahmen die Durchführung von kognitiv-behavioralen Schmerzbewältigungsprogrammen. Die Lebensqualität der Patienten kann durch die Teilnahme an einem solchen Programm verbessert werden [89].

Neben anderen interventionellen Verfahren ist die SCS eine aussichtsreiche kardioprotektive Methode zur Reduktion der therapierefraktären Angina pectoris. Die kardiovaskuläre Morbidität wird verbessert. Eine häufig vorgetragene Sorge, dass die SCS lediglich den Schmerz nähme und das Risiko für einen Myokardinfarkt maskiere, hat sich nicht bestätigt [90].

Die ersten Publikationen zur SCS bei Angina pectoris datieren aus dem Jahre 1987 [91]. Die Autoren beschrieben eine Abnahme der Häufigkeit der Anginaattacken und einen niedrigeren Nitratverbrauch nach SCS. Dies konnte nach anfänglicher Skepsis in einer Reihe prospektiver und randomisierter Studien bestätigt werden (siehe unten).

Die exakte Wirkungsweise der SCS bei der Angina ist noch nicht bekannt. Die Integrität des sympathischen System ist für die Wirkung essentiell [92], obwohl die Herzfrequenz und der Noradrenalinmetabolismus durch die Stimulation unbeeinflusst bleibt [93].

Wichtige Faktoren bei der Reduktion der Anginaattacken scheinen die Wegnahme des stressbedingten Schmerzes [94], eine Umverteilung des koronaren Blutflusses [95] und eine Stabilisierung des intrinsischen kardialen neuronalen Systems [96] zu sein.

Eine Reihe randomisierter Studien haben den positiven Effekt der SCS hinsichtlich der Häufigkeit und Schwere von Anginaattacken und Nitratverbrauch nachgewiesen [93, 97]. Plazebokontrollierte verblindete Studien existieren jedoch nicht [98, 99]. In einer Studie wird die SCS mit der Bypasschirurgie verglichen und zeigt einen vergleichbaren Benefit hinsichtlich der Schmerzkontrolle und der Lebensqualität bei geringerer Mortalität und zerebrovaskulärer Morbidität, allerdings nicht im Überleben der Patienten. In dieser Studie herrscht jedoch ein Bias, da in die SCS Gruppe Patienten mit höheren operativen Risiken aufgenommen wurden [87, 94].

Eddicks und Mitarbeiter konnten in einer randomisierten plazebokontrollierten Studie eine positive

Veränderung in den Variablen schmerzfreie Wegstrecke, CCS-Klassifikation, VAS und Häufigkeit der Anginaattacken feststellen, in dem sie bei SCS - Respondern eine Verumstimulation mit einer unterschwelligen und einer Plazebostimulation verglichen [100]. Eine italienische Multizenter – Studie zeigt keinen Effekt bei unterschwelliger Stimulation, sondern lediglich bei der Verumstimulation eine signifikante ($p=0.002$) Besserung der Angina pectoris 3 Monate nach der Implantation [101].

In einer Meta-Analyse [102] wurden 7 randomisierte kontrollierte Studien identifiziert, die einen Vergleich der epiduralen Stimulation mit chirurgischen oder interventionellen Maßnahmen zum Inhalt hatten, wobei die SCS-Gruppe im Vergleich zur unstimulierten Kontrollgruppe einen Vorteil hinsichtlich der Verbesserung der Lebensqualität hatte. Die britischen NICE Guidelines sprechen dagegen keine generelle Empfehlung für die SCS bei Angina pectoris aus, sondern empfehlen diese lediglich für den Einsatz innerhalb klinischer Studien. Dies widerspricht einer Untersuchung, die vom Schwedischen Council on Technology Assessment in Health Care in Auftrag gegeben wurde [103]. Hier zeigen die Autoren eine Überlegenheit der SCS gegenüber anderen Verfahren oder der konservativen Therapie [104].

Limitierend für den Effekt der epiduralen Rückenmarkstimulation für die QoL sind vor allem die bei den Patienten bestehenden Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, COPD oder einem erhöhten BMI [105]. SCS ist in einer prospektiven kontrollierten Studie effektiv in der Behandlung des Syndrom X [106]. Es liegen einige Studien zur Kosteneffizienz der SCS bei Angina pectoris vor. So konnte gezeigt werden, dass die kardialen Interventionen, sowie die Häufigkeit und Länge des Krankenhausaufenthalts durch die SCS signifikant gesenkt werden konnten [107-109].

Die Autoren sind der Ansicht, dass die SCS bei therapie-refraktärer Angina pectoris (neuropathisch, ohne KHK) oder interventioneller und kardio-chirurgisch austerapierteter KHK zu empfehlen ist.

7. Bis zu welchem Grad der pAVK ist SCS wirksam?

| 2.7 | Empfehlung | Neu Stand 2023 |
|----------------------|--|----------------|
| Empfehlungsgrad A | SCS soll bei pAVK eingesetzt werden. | |
| Evidenz | Level 1 für Grad 2b und 3 nach Fontaine ISRCTN65254102 2011 The RASCAL study (refractory angina spinal cord stimulation and usual care) De Caridi, G. 2016 10.1111/iwj.12272 | |
| | Konsensstärke: 100% | |

14 Abstimmungsberechtigte Personen, davon 14 Zustimmungen, 5 Zustimmungen mit COI, 0 Ablehnungen, 0 Ablehnungen mit COI, 0 Enthaltungen.

Darlegung der Evidenzgrundlage

Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit und Schmerzen in den unteren oder oberen Extremitäten werden primär medikamentös behandelt oder mit vaskulär rekonstruktiven Maßnahmen. Für Patienten mit interventionell nicht therapierbarer chronischer kritischer Extremitätenischämie ist die epidurale Rückenmarkstimulation eine mögliche Therapieoption zusätzlich zur konservativen Standardtherapie. In Fällen, wo eine angiologische Intervention aufgrund des Stadiums der Erkrankung oder aus anatomischen Gegebenheiten nicht möglich ist, bietet sich die SCS an, um eine drohende Amputation abzuwenden oder bereits aufgetretene Ulcera zur Abheilung zu bringen [110, 111].

Die Methode der SCS zur Behandlung von Schmerzen, bedingt durch periphere arterielle Verschlusskrankheit, wurde erstmals 1976 beschrieben [112]. Die Autoren beschrieben nicht nur einen schmerzlindernden Effekt, sondern auch das Abheilen von Ulzerationen durch eine SCS. Danach erschienen eine Serie von Fall-Kontrollstudien, die den Erfolg der SCS im Sinne der Verbesserung der Lebensqualität, Steigerung der Wegstrecke, Reduktion der VAS (Ruheschmerz) und der Analgetikaeinnahme beschrieben [113, 114].

Eine Reihe von randomisierten kontrollierten Studien beschrieb zwar einen positiven Effekt auf die Schmerzen durch die SCS, aber unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Erhaltung der Extremitäten [115-118]. Die SCS ist in Bezug auf den Extremitätenerhalt, die Schmerzreduktion, sowie zur

Verbesserung des klinischen Zustands des Patienten der konservativen Therapie überlegen, wie ein Cochrane Review [114] und eine Meta-Analyse [119] mit Pooling der Daten nachweisen. Diese positiven Studieneffekte beziehen sich auf Patienten im Stadium 3 bzw. im Stadium 4 nach Fontaine mit Minorgewebeläsionen (Ulcera <3cm). Die NNT betrug 9 (95% Konfidenzint. 5-50), um eine Extremität zu erhalten, das relative Risiko 0.74 (95% Konfidenzintervall 0.57-0.94) zugunsten der SCS [120]. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine Literaturübersicht aus Italien [121]. Hinsichtlich der Patientenselektion zeigten mehrere Studien, dass der transkutane Sauerstoffpartialdruck (T_{cp}O₂), der kostengünstig und nichtinvasiv bestimmt werden kann, ein prädiktiver Parameter für den Erfolg der SCS Therapie darstellt. So sollte der T_{cp}O₂ im Liegen in der betroffenen Extremität zwischen 10 und 30mmHg betragen und somit eine gewisse Reservekapazität vorliegen. Bei herabhängendem Bein sollte der T_{cp}O₂ mehr als 15mmHg betragen [122, 123]. Dies vorausgesetzt, kann die Rate des Extremitätenerhalts durch SCS bis auf 83% gesteigert werden [118]. Somit stellt die chronisch kritische Extremitätenischämie die Hauptindikation für die SCS dar.

Eine Analyse aller 2 Jahre anfallenden Gesundheitskosten außer einer möglichen Amputation ergab 36.500 € für die SCS - Gruppe im Vergleich zu 28.600 € der Gruppe mit konservativer medikamentöser Therapie [116].

Für andere Durchblutungsstörungen, z.B. Raynaud - Syndrom und die Thrombangiitis obliterans liegen positive Fallberichte vor, aber keine randomisierten Studien [124-126].

Die Leitlinienautoren sind der Ansicht, dass eine gute Evidenz für die SCS besteht bei Patienten mit chronischen (neuropathischen, sympathisch unterhaltenen, ischämischen) medikamentös oder psychotherapeutisch nicht ausreichend behandelbaren oder therapieresistenten Schmerzen im Stadium 2b und 3 nach Fontaine.

8. CRPS: SCS ist hilfreich bei selektierten Patienten. Ist die DRG der SCS beim CRPS überlegen?

| 2.8 | Empfehlung | Neu Stand 2023 |
|-----------------------------|--|----------------|
| Empfehlungsgrad A | Die DRG soll bei CRPS eingesetzt werden. Eine frühzeitige Behandlung ist wichtig (>6 Monate nach Diagnosestellung). | |
| Evidenz | Level 2 für DRG Level 4 für SCS Bruehl, S. 2015 10.1136/bmj.h2730 Deer, T. 2017 10.1097/j.pain.0000000000000814 | |
| | Konsensstärke: >75% | |

13 Abstimmungsberechtigte Personen, davon 13 Zustimmungen, 5 Zustimmungen mit COI, 0 Ablehnungen, 0 Ablehnungen mit COI, 0 Enthaltungen.

9. Hilft die SCS/DRG bei chronischem Leistenschmerz?

| 2.9 | Empfehlung | Neu Stand 2023 |
|-----------------------------|--|----------------|
| Empfehlungsgrad 0 | SCS/DRG können bei Leistenschmerz eingesetzt werden. | |
| Evidenz | Level 3 Elsamadicy, A. 2018 10.1111/ner.12871 Schu, S. 2015 10.1111/papr.12194 | |
| | Konsensstärke: 100% | |

15 Abstimmungsberechtigte Personen, davon 15 Zustimmungen, 5 Zustimmungen mit COI, 0 Ablehnungen, 0 Ablehnungen mit COI, 0 Enthaltungen.

10. Ist SCS bei Rückenmarks-Verletzungen (Spinal cord injury) hilfreich?

| 2.10 | Empfehlung | Neu Stand 2023 |
|----------------------|---|----------------|
| Empfehlungsgrad 0 | SCS kann für den Deafferenzierungsschmerz nach Rückenmarksverletzungen (spinal cord injury, SCI) eingesetzt werden. | |
| Evidenz | Level 4 Johnson, S. 2014 10.1227/01.neu.0000454764.67990.cb | |
| | Konsensstärke: 100% | |

Kommentar: Bei Patienten mit kompletten Querschnittsyndromen [127-129] ist die SCS nicht wirksam. Aufgrund der Studienlage muß die Empfehlung derzeit offen bleiben.

15 Abstimmungsberechtigte Personen, davon 15 Zustimmungen, 5 Zustimmungen mit COI, 0 Ablehnungen, 0 Ablehnungen mit COI, 0 Enthaltungen.

PICO 3 Methoden

1. Gibt es eine Frequenz-Abhängigkeit bei der RM-Stimulation bei der Behandlung von chron. Schmerzen?

| 3.1 | Empfehlung | Neu Stand 2023 |
|----------------------|---|----------------|
| Empfehlungsgrad A | In der Testphase der SCS/DRG sollten verschiedene Frequenzen getestet werden. Eine externe Testung des Therapieeffektes nach Elektrodenimplantation ist erforderlich. | |
| Evidenz | <ul style="list-style-type: none"> • Es gib eine Level 1 Evidenz dafür, dass unterschiedliche Frequenzen unterschiedliche Therapieeffekte haben. Kapural, L 2017 10.1097/brs.0000000000002213 Perruchoud, C. 2013 10.1111/ner.12027 Thomson S. 2018 Vesper, J. 2019 10.1111/ner.12883 • Level 4: Für den Vergleich der Therapien untereinander • Level 4: Für Prädiktoren. | |
| | Konsensstärke: >75% | |

13 Abstimmungsberechtigte Personen, davon 12 Zustimmungen, 5 Zustimmungen mit COI, 1 Ablehnungen, 0 Ablehnungen mit COI, 0 Enthaltungen.

Darlegung der Evidenzgrundlage

Unterschiedliche Frequenzen haben unterschiedliche Effekte auf die RM-Stimulation. Neuere Studien zeigen, dass sich höhere Frequenzen positiv auswirken. In ihrer herkömmlichen tonischen Stimulation wurde eine Pulsweite von 100 µs und eine Frequenz von 50 Hz verwendet. Die Auswertung der aktuellen Literatur zeigte eine höhere Effizienz für höhere Frequenzen gegenüber den klassischen niederfrequenten, tonischen Stimulationen.

Der Effekt der Frequenz auf die Nervenfaserveraktivierung und die stimulationsabhängige Parästhesiewahrnehmung ist allerdings nur schlecht untersucht. Allerdings konnten Kiernan et al. bei einer Stimulation von 10 Minuten bei 8, 20 und 30 Hz eine stärkere Unterdrückung der Erregbarkeit von Nervenfasern bei 20 und 30 Hz nachweisen, als bei der Stimulation mit 8 Hz [130].

In einer retrospektiven Fallserie konnte kein Vorteil einer Stimulation mit 1-1.2 KHz gegenüber einer niedrigfrequenten, traditionellen Stimulationsfrequenz nachgewiesen werden. [131, 132]

- Um die Effektivität einer neuen Therapie/Wellenform zu beweisen, erfolgt eine Gegenüberstellung der tonischen Stimulation vs. eine der neuen Waveforms. Die neuen Waveforms zeigen in den vorliegenden Arbeiten eine signifikant bessere Schmerzreduktion, verglichen mit der tonischen Stimulation. Es liegen mehrere RCTs und plazebokontrollierte Studien vor. Die Arbeit von Maheshwari et al. aus 2019 beschreibt die aktuellen Arbeiten der Jahre 2010 bis 2018 umfassend[133]. Die Arbeiten werden entsprechend der untersuchten Waveform (BurstD; HD; HF10) zusammengefasst und der tonischen Stimulation gegenübergestellt. Für die BurstDR Stimulation konnte anhand der BOSS und BOLD Studien gezeigt werden, dass eine weitere Reduktion der Stimulationsdauer (kontinuierliche Stimulation vs. Stimulation mit intermittierenden Pausen) einen weiteren Vorteil in der Therapieeffektivität erbrachte. Die ACCURATE Studie zeigt ebenfalls eine signifikant bessere Schmerzreduktion für die DRG Stimulation bei CRPS I, verglichen mit der klassischen SCS.
- *Burst Spinal Cord Stimulation for Limb and Back Pain; De Ridder et al. 2013 [134]*
 - Plazebokontrollierte Studie BurstDR vs. tonische Stimulation mit n=15 Patienten
 - Burst mit 73% Schmerzlinderung gegenüber 46% Schmerzlinderung bei tonischer Stimulation
- *Paresthesia-Free Dorsal Root Ganglion Stimulation: An ACCURATE Study Sub-Analysis; Mekhail et al. 2019 [135]*
 - Retrospektive Arbeit mit vielen Patienten (n=61) zur Wirksamkeit von Parästhesie-freier DRG Stimulation.
- *Analgesic Efficacy of High-Frequency Spinal Cord Stimulation: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study; Perruchoud et al. 2013 [136]*
 - Doppelt verblindete/randomisierte Studie mit n=33 Patienten. HF nicht hoch signifikant, besser (p=0.30) als Sham, verglichen mit konventioneller/tonischer SCS.
- *Burst SCS Microdosing Is as Efficacious as Standard Burst SCS in Treating Chronic Back and Leg Pain: Results From a Randomized Controlled Trial; Vesper et al. 2019 [137]*
 - Verblindete/randomisierte Studie mit n=25 Patienten. Microdosing zeigt sich der klassischen BurstDR Stimulation überlegen und wird von den Patienten präferiert. Wichtig für die Erstellung des BOLD Protokolles.

Weitere Literatur zu diesem Thema

- *Effects of rate on analgesia in kilohertz frequency spinal cord stimulation (SCS): A multicentre, double-blind, crossover study; Thomson et al. 2018 [138]*

- *Sustained pain relief and quality of life improvement in chronic back pain subjects treated with 10 kHz high frequency spinal cord stimulation (SCS): Results from a randomized controlled trial (SENZA-RCT); Kapural et al. 2016 [139]*
- *Advanced methods of spinal stimulation in the treatment of chronic pain: pulse trains, waveforms, frequencies, targets and feedback loops; Maheshwari et al. 2019 [133]*

Literatur Review Arbeit, die allgemein ein besserer Outcome für BurstDR; HD; HF10 zeigt, verglichen mit der tonischen Stimulation.

Die hochfrequente Stimulation mit 1500 Hz (PROCO Studie) und 10 khz (Senza Studie) ist signifikant besser als tonische Stimulation für Rücken- Beinschmerz.

2. Gibt es eine Abhängigkeit der Stimulationsparadigmen auf die Wirksamkeit?

| 3.2 | Empfehlung | Neu Stand 2023 |
|----------------------|---|----------------|
| Empfehlungsgrad B | Bei SCS sollen verschiedene Wellenformen (auch hochfrequente Paradigmen) ausgetestet werden. | |
| Evidenz | Level 2 Kapural, L 2017 10.1097/brs.0000000000002213 Perruchoud, C. 2013 10.1111/ner.12027 Thomson S. 2018 | |
| | Konsensstärke: 100% | |

Kommentar:

Es existieren mehrere RCTs, die belegen, dass unterschiedliche Stimulationsparadigmen verschiedene Effekte auf die Symptome haben. Wesentlich besser untersucht ist allerdings der Einfluss der anderen Stimulationsparadigmen auf den chronischen neuropathischen Schmerz. (Amplitude, Pulsbreite) (Neue Literatur 2, 3: Thomson et al. doi: 10.1111/ner.12746, Kapural et al. doi: 10.14309/ctg.000000000000133) .

15 Abstimmungsberechtigte Personen, davon 14 Zustimmungen, 5 Zustimmungen mit COI, 1 Ablehnung, 0 Ablehnung mit COI, 0 Enthaltungen.

Darlegung der Evidenzgrundlage

Es ist in verschiedenen Studien gut belegt, dass die neueren Stimulationsparadigmen häufig eine signifikant bessere Wirkung erzielen als die konventionelle tonische Stimulation. Unter anderem zeigte sich in einer plazebokontrollierten Studie eine Schmerzlinderung von 73% unter Burst im Vergleich zu 46% unter tonischer Stimulation. Auch zeigt sich Burst SCS Microdosing effektiver als BurstDR in einer verblindeten/randomisierten Studie. Weiter beeinflusst die Stimulationsdauer die Wirksamkeit.

Weitere Literatur zu diesem Thema

- *Paresthesia-Free Dorsal Root Ganglion Stimulation: An ACCURATE Study Sub-Analysis; Mekhail et al. 2019 Neuromodulation (Neue Literatur 7)*
- Retrospektive Arbeit mit vielen Patienten (n=61) zur Wirksamkeit von Parästhesie-freier DRG Stimulation. [135]
- *Analgesic Efficacy of High-Frequency Spinal Cord Stimulation: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study; Perruchoud et al. 2013*
 - Doppelt verblindete/randomisierte Studie mit n=33 Patienten. HF nicht hoch signifikant besser (p=0.30) als Sham, verglichen mit konventioneller/tonischer SCS. [136]
- *Burst SCS Microdosing Is as Efficacious as Standard Burst SCS in Treating Chronic Back and Leg Pain: Results From a Randomized Controlled Trial; Vesper et al. 2019 [140]*
 - Verblindete/randomisierte Studie mit n=25 Patienten. Microdosing zeigt sich der klassischen BurstDR Stimulation überlegen und wird von den Patienten präferiert. Wichtig für die Erstellung des BOLD Protokolles.
- *Effects of rate on analgesia in kilohertz frequency spinal cord stimulation (SCS): Final results from the proco randomised controlled trial: A multicentre, double-blind, crossover study; Thomson et al. 2018 [138]*
- *Sustained pain relief and quality of life improvement in chronic back pain subjects treated with 10 kHz high frequency spinal cord stimulation (SCS): Results from a randomized controlled trial (SENZA-RCT); Kapural et al. 2016 [139]*

3. Chronic regional pain syndrome (CRPS), Wirksamkeit von DRG und SCS:

- a) **CRPS: Gibt es Evidenz für die Wirksamkeit der DRG-S (Spinalganglienstimulation, dorsal root ganglion Stimulation) bei der Behandlung von radikulärer Symptomatik bei CRPS?**
- b) **Sollten Patienten mit chronischen fokalen neuropathischen Schmerzen bevorzugt mit DRG Stimulation im Rahmen der spinalen Neuromodulation behandelt werden?**

| 3.3 a und b | Empfehlung | Neu Stand 2023 |
|----------------------|---|----------------|
| Empfehlungsgrad A | Die DRG-Stimulation sollte als eine wirksame Therapie zur Behandlung von CRPS Typ I und II der unteren Extremitäten eingesetzt werden. | |
| Evidenz | <p>a. Level 1 für DRG-S bei CRPS I und II</p> <p>Bruehl, S. 2015 10.1136/bmj.h2730</p> <p>Deer, T. 2017 10.1097/j.pain.0000000000000814</p> <p>b. Level 2 für DRG-S, Level 4 für SCS bei fokalen neuropathischen Schmerzen</p> <p>van Beek, M. 2015 10.2337/dc15-0740</p> <p>Isrctn 2018 Diabetic peripheral neuropathy treatment with dorsal root ganglion stimulation - the PENTAGONS trial</p> | |
| | Konsensstärke: 100% | |

Kommentar: Die DRG-Stimulation der oberen Extremität zur Behandlung von CRPS erfordert weitere Studien, v.a. aus Sicherheitsaspekten.

Darlegung der Evidenzgrundlage

DRG Stimulation ist besonders bei Patienten mit CRPS TYP I und II und bei Patienten mit fokalen neuropathischen Schmerzen, die auf eine Verletzung oder Erkrankung der peripheren Nerven beruhen, eine wirksame Therapie. Für Patienten mit diabetischer Polyneuropathie, sowie Postzosterneuralgie bietet sie in individuellen Fällen ebenfalls eine wirksamere Alternative zur SCS. Der Einsatz der DRG-Stimulation bei Patienten mit fokalen neuropathischen Schmerzsyndromen wird in der Literatur seit der Zulassung der DRG-Therapie unterstützt. Bei bestimmten Untergruppen von Patienten kann dieser Auswahlprozess erweitert werden und kann durch neuere Literatur unterstützt werden. Die Gruppen, für die es die höchste Evidenz gibt, sind Patienten mit CRPS Typ 1 und Patienten mit fokalen neuropathischen Schmerzen, die auf eine Verletzung oder Erkrankung der peripheren Nerven zurückzuführen sind.

c) Führen Verfahren der spinalen Neuromodulation bei Patienten mit diabetischer Polyneuropathie zu einer effektiven Schmerzlinderung?

| 3.3 c | Empfehlung | Neu Stand 2023 |
|---|---|----------------|
| Empfehlungsgrad A: für DRG/SCS bei d-PNP B: für andere PNP | SCS/DRG sollte bei d-PNP und kann bei anderen peripheren Neuropathien (exkl. Postop Neuropathien) erwogen werden. | |
| Evidenz | Level 2 bei dPNP de Vos, C. 2014 10.1111/ner.12116 de Vos, C. 2014 10.1016/j.pain.2014.08.031 van Beek, M. 2015 10.2337/dc15-0740 Level 3 bei anderen PNP Neue Literatur 4 | |
| | Konsensstärke: 100% | |

Kommentar: Neue Daten belegen die Empfehlung, deshalb zusätzliche Erwähnung: Aktuelle Studie von 2021 (Neue Literatur 4).

DRG-Stimulation kann bei diabetischer PNP wirksam sein, allerdings ist die Datenlage begrenzt. Es gibt Belege für die Effektivität der SCS bei dieser Indikation. Der Einsatz der DRG-Stimulation anstelle von SCS muss daher im Einzelfall sorgfältig begründet werden. [141]

d) Führt die DRG-Stimulation als Verfahren der spinalen Neuromodulation bei Patienten mit postzosterneuralgie zu einer verbesserten Beeinflussbarkeit der Schmerzsituation im Vergleich zu SCS?

| 3.3 d | Empfehlung | Neu Stand 2023 |
|----------------------|--|----------------|
| Empfehlungsgrad 0 | Bei Postzosterneuralgie kann die DRG und SCS angeboten werden. | |
| Evidenz | Level 4 Chi, Ctr Ior 2016 | |
| | Konsensstärke: 100% | |

Kommentar: DRG-Stimulation kann bei Postzosterneuralgie wirksam sein, möglicherweise besser als SCS. Allerdings ist die Datenlage sehr begrenzt. Ein direkter Vergleich ist daher nicht möglich.

15 Abstimmungsberechtigte Personen, davon 11 Zustimmungen, 5 Zustimmungen mit COI, 4 Ablehnungen, 0 Ablehnungen mit COI, 0 Enthaltungen.

4. Ist DRG (Sakralnervenstimulation SNS) hilfreich bei sakralem Syndrom (Beckenschmerzen)? Welche Indikation bietet sich an? Führt bei Patienten mit chronischen Beckenschmerzen die DRG-Stimulation als Verfahren der spinalen Neuromodulation zu einer verbesserten Beeinflussbarkeit der Schmerzsituation im Vergleich zu SCS?

| 3.4 | Empfehlung | Neu Stand 2023 |
|----------------------|---|----------------|
| Empfehlungsgrad 0 | DRG kann im Einzelfall erwogen werden. | |
| Evidenz | Level 4 Mekhail, N. 2019 10.1111/ner.12942 | |
| | Konsensstärke: 100% | |

Kommentar:

Abhängig von dem Pathomechanismus und Komorbiditäten bei Patienten mit Beckenschmerzen können neuromodulative Verfahren erwogen werden. Ob eine DRG-Stimulation im Vergleich zu einer sakralen Stimulation bessere Ergebnisse ermöglicht, ist aktuell nicht geklärt. Gegenwärtig sollte die Behandlung von Beckenschmerzen mit neuromodulativen Verfahren nach strengen Selektionskriterien erfolgen, in Abhängigkeit von der Identifizierung des Pathomechanismus (chirurgisch oder traumatisch). Patienten mit signifikanten psychologischen Problemen sollten behandelt werden, bevor an eine neuromodulative Behandlung gedacht wird. Therapierefraktäre psychische Störungen müssen als Ausschlusskriterium angesehen werden. Ob eine DRG-Stimulation im Vergleich zu einer sakralen Stimulation bessere Ergebnisse ermöglicht, ist aktuell nicht geklärt.

15 Abstimmungsberechtigte Personen, davon 14 Zustimmungen, 5 Zustimmungen mit COI, 1 Ablehnung, 0 Ablehnungen mit COI, 0 Enthaltungen.

5. Ist die DRG-Stimulation als Verfahren der spinalen Neuromodulation bei Patienten mit chronischen fokalen postoperativen Schmerzen der SCS überlegen?

| 3.5 | Empfehlung | Neu Stand 2023 |
|----------------------|---|----------------|
| Empfehlungsgrad B | DRG-S sollte bei postoperativen Neuropathien eingesetzt werden. | |
| Evidenz | Level 3 Mekhail, N. 2019 10.1111/ner.12942 | |
| | Konsensstärke: >75% | |

Kommentar: Neues Verfahren (DRG), daher nur große Fallserien, noch keine RCTs. Sowohl DRG als auch SCS Stimulation kann bei Knie-Schmerzen helfen, jedoch zeigen Studien, dass die DRG-Stimulation im Vergleich zur SCS eine höhere Erfolgsquote bei geringerer postoperativer Variation der Parästhesieintensität aufweist. DRG kann bei Versagen anderer, weniger invasiver Therapieverfahren erwogen werden. Da es neue Daten gibt, müssen Entscheidungen von Fall zu Fall getroffen werden.

14 Abstimmungsberechtigte Personen, davon 13 Zustimmungen, 5 Zustimmungen mit COI, 1 Ablehnung, 0 Ablehnungen mit COI, 0 Enthaltungen.

Darlegung der Evidenzgrundlage

Die Autoren einer großen Fallserie zur DRG-S berichteten über 30 Patienten mit chronischen postoperativen neuropathischen Schmerzen (13 mit Schmerzen im Rumpf/Abdomen/Leiste, neun in den unteren Gliedmaßen, acht in den oberen Gliedmaßen), die sich einer Test-Stimulation unterzogen [142]. Bei 26 Probanden (87 %) wurde eine permanente Implantation eines DRG-Stimulationssystems durchgeführt. Bei Studienbeginn betrug die mittlere VAS an der primären Lokalisation des Schmerzes 78,8 mm (n = 23). Nach sechsmonatiger Behandlung sank die VAS auf 43,2 (p < 0,05), was einem Rückgang von 45 % entsprach, und 53 % der Probanden berichteten über eine Schmerzlinderung von mehr als 50 %. Ähnlich verringerten sich die mittleren Werte des „Brief Pain Inventory“ zur Bewertung des Schweregrads von 7,1 bei Studienbeginn auf 4,2 nach sechs Monaten (p < 0,05). Darüber hinaus gaben 83 % der Probanden an, dass sie eine Schmerzlinderung in den Bereichen ihrer normalen Schmerzen verspüren, obwohl nur 50 % der Probanden über Parästhesien in diesen Bereichen während der DRG-Stimulation berichteten. [42, 143].

Die Lebensqualität und der Schlaf der Probanden verbesserten sich (EQ-5D-Index-Scores stieg von 0,360 auf 0,612 [$p < 0,05$] und der Anteil der Probanden, die ihre Schlafqualität als ausgezeichnet oder gut bewerteten, stieg von 9 auf 27 %). Die mediane Zufriedenheit mit der Gesamttherapie lag bei 8,0 von 10,0 Punkten [42, 143].

12 Patienten mit erheblichen chronischen Rückenschmerzen aufgrund von FBSS wurden eingeschlossen. Allen wurde ein DRG-Stimulationssystem implantiert, bei dem mindestens eine Elektrode an L2 oder L3 platziert wurde. Die Schmerzwerte, die Stimmung und die Lebensqualität der Probanden wurden prospektiv bis zu 12 Monate lang verfolgt [143].

Mehr als die Hälfte der Probanden berichtete über eine Schmerzlinderung im unteren Rückenbereich von 50 % oder mehr, und die durchschnittliche Schmerzlinderung im unteren Rückenbereich betrug nach 12 Monaten 45,5 %. Gleichzeitig verringerten sich der Gesamtschmerz, die Beinschmerzen, die Schmerzstörung, die Stimmung und die Lebensqualität.

Bei der untersuchten Population führte die DRG-Stimulation auf den Ebenen L2-L3 zu einer wirksamen Linderung von Kreuzschmerzen. Diese Schmerzreduzierung war mit einer Verbesserung der Lebensqualität verbunden. Somit kann die DRG-Stimulation auf diesen Ebenen bei Kreuzschmerzen wirksam sein, indem sie sowohl segmentale als auch nicht-segmentale Nervenbahnen rekrutiert, die sonst über die traditionelle SCS nicht zugänglich sind.

In einer retrospektiven Längsschnittstudie wurde die Truven MarketScan®-Datenbank genutzt, um Patienten zu identifizieren, die zwischen 2001 und 2012 chronische neuropathische Schmerzen nach einer Operation entwickelten [144]. Die Patienten wurden in CP- und Nicht-CP-Kohorten eingeteilt. Die Patienten wurden in die CP-Kohorte aufgenommen, wenn ihre CP-Diagnose innerhalb von zwei Jahren nach der Hernien-OP gestellt wurde. Die Gesamtkosten, die ambulanten Kosten und die Kosten für Schmerzmittel wurden im Zeitraum von fünf Jahren vor der Hernie bis neun Jahre nach der Hernien-OP erhoben. Mit einer multivariaten Längsschnittanalyse wurden die Auswirkungen chronischer neuropathischer Schmerzen nach einer Hernien-OP auf die gesamten stationären/ambulanten und verschriebenen Schmerzkosten modelliert. In dieser Studie wurden Ergebnisse von 76.173 Patienten gesammelt, die sich einer Hernien-OP unterzogen, und die die Einschlusskriterien erfüllten (CP: $n = 14.919$, keine CP: $n = 61.254$). In beiden Kohorten zeigte sich ein Trend zu höheren Gesamtkosten für stationäre/ambulante Behandlung und Schmerzmittel ein Jahr nach der Hernien-OP im Vergleich zu den Ausgangskosten. In beiden Kohorten blieben die stationären/ambulanten Gesamtkosten von der Basislinie bis neun Jahre nach der Hernien-OP erhöht, wobei die CP-Kohorte signifikant höhere kumulative Mediankosten aufwies (CP: 51.334 \$,

keine CP: 37.388 \$). Das Jahr, in dem die CP-Diagnose gestellt wurde, war mit einem 1,75-fachen Anstieg ($p < 0,001$) der gesamten stationären/ambulanten Kosten und einem 2,26-fachen Anstieg ($p < 0,001$) der Kosten für die Verschreibung von Schmerzmitteln gegenüber allen anderen Jahren verbunden. In der Längsschnittanalyse wies die CP-Kohorte einen 1,14-fachen Anstieg ($p < 0,001$) der gesamten stationären/ambulanten Kosten und einen 2,00-fachen Anstieg ($p < 0,001$) der Kosten für Schmerzmittelverordnungen auf. Die Studie zeigt, dass die Prävalenz von CP nach Hernienoperationen bei fast 20 % liegt, was zu einem erheblichen Anstieg der Kosten und der Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen führt. Auch wenn die derzeitigen Behandlungsparadigmen für viele wirksam sind, gibt es immer noch eine große Zahl von Patienten, die von einem Gesamtkonzept profitieren könnten, das nicht-medikamentöse Behandlungen, wie z. B. die mögliche Einbeziehung von Neurostimulation, für CP nach einer Hernien-OP umfasst. [144]

Es wurden die Daten von 29 Patienten mit neuropathischem Leistenschmerz ausgewertet. Die Patienten unterzogen sich einer Testphase, bei der speziell entwickelte Elektroden an den Ziel-DRGs zwischen T12 und L4 implantiert wurden .

Die Patienten, bei denen die Studie erfolgreich verlief (>50 % Verbesserung), erhielten das vollständig implantierbare Neuromodulationssystem. Die Schmerzwerte wurden anhand einer visuellen Analogskala (VAS) zu Beginn der Studie und bei regelmäßigen Nachuntersuchungen erfasst. Insgesamt erhielten 25 Patienten (86,2 %) ein vollständig implantierbares Therapiesystem und die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug $27,8 \pm 4,3$ (SEM) Wochen. Die durchschnittliche Schmerzreduktion betrug $71,4 \pm 5,6$ %, und 82,6 % (19/23) der Patienten verzeichneten bei der letzten Nachuntersuchung eine Schmerzreduktion von mehr als 50 %. Zusammenfassend deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die Stimulation des DRG eine wirksame Behandlung für chronische neuropathische Schmerzzuständen in der Leistengegend sein kann. Diese Technik bietet eine nützliche Alternative für Schmerzzustände, die nicht immer optimal auf die herkömmliche SCS-Therapie ansprechen. Die Neuromodulation des DRG lieferte eine hervorragende dermatomübergreifende Parästhesie selbst bei Patienten mit diskreten Schmerzarealen.

Die Autoren einer Langzeitbeobachtungsstudie mit Patienten unter DRG-Stimulation bei der Behandlung von fokalen chronischen neuropathischen Schmerzen führten eine prospektive, longitudinale Untersuchung durch [145]. Patienten (Alter >18 Jahre) mit chronischen neuropathischen Schmerzen in Händen, Rücken, Beinen, Knien und Füßen wurden prospektiv untersucht. Nach einem erfolgreichen Effektivitätstest (Dauer von 3-14 Tagen, Schmerzreduktion $> 50\%$) wurde ein permanenter Generator implantiert. Die Patienten wurden nach 1 Jahr, 2 Jahren

und 3 Jahren erneut untersucht. Zur Beurteilung wurden die Visuelle Analogskala (VAS), der Pain Disability Index (PDI), die Pain Catastrophizing Scale (PCS), das Brief Pain Inventory (BPI) und das Beck Depression Inventory (BDI) verwendet. Es wurden 62 konsekutive Patienten eingeschlossen (27 Frauen, 35 Männer, Durchschnittsalter 56,8 Jahre, mit einer Altersspanne von 28 bis 82 Jahren, 62/51 mit permanenter Konversion) im Zeitraum von März 2012 bis März 2016 ein. Einundfünfzig Patienten hatten einen erfolgreichen Test und wurden anschließend implantiert. Ergebnisse nach 3 Jahren: Die VAS sank von 8 auf 4 (P = 0,0001). Der PDI ging von 45 auf 23 zurück (P = 0,003). Der PCS ging von 34 auf 21 zurück (P = 0,001). Der BPI sank von 73 auf 30 (P = 0,003). Der BDI ging von 36 auf 21 zurück (P = 0,010). Bei vierzehn Patienten traten Komplikationen auf (27,4 %). Es wurden sehr differente neuropathische Schmerzzustände einschließlich chronisch postoperativer Schmerzen untersucht.

6. Ist die DRG-Stimulation eine salvage Therapie für SCS?

| 3.6 | Empfehlung | Neu Stand 2023 |
|----------------------|--|----------------|
| Empfehlungsgrad 0 | DRG-S kann in Einzelfällen als salvage Therapie bei fokalen Schmerzsyndromen erwogen werden. | |
| Evidenz | Level 4 Mekhail, N. 2019 10.1111/ner.12942 | |
| | Konsensstärke: >75% | |

Kommentar: DRG Stimulation kann bei Patienten helfen, die nicht optimal auf die herkömmliche SCS Therapie ansprechen.

7. Führt bei Patienten mit chronischen Schmerzsyndromen die perkutane (Erst-) Anlage von epiduralen Elektroden zur SCS (oder DRG-Stimulation) in Vollnarkose zu gleich effektiven Ergebnissen wie bei Elektrodenanlage in Lokalanästhesie?

| 3.7 | Empfehlung | Neu Stand 2023 |
|----------------------|--|----------------|
| Empfehlungsgrad 0 | SCS kann in Allgemeinanästhesie erfolgen. | |
| Evidenz | Level 4 Falowski et al 2017 10.1111/ner.12639 | |
| | Konsensstärke: >75% | |

Kommentar: Es liegt kein zur Fragestellung vor. Außerdem lässt sich hier ein Studien-Bias feststellen. Neurophysiologisches Monitoring wird empfohlen. Insbesondere bei Revisions-Operationen erfolgt die Prozedur häufig in Vollnarkose. Die SCS/DRG Anlage kann sowohl in Vollnarkose als auch in Lokalanästhesie erfolgen. Das gewählte Verfahren ist u.a. abhängig von der Compliance, dem Alter, Komorbiditäten, Ort und Art der Stimulation.

14 Abstimmungsberechtigte Personen, davon 11 Zustimmungen, 5 Zustimmungen mit COI, 3 Ablehnungen, 0 Ablehnungen mit COI, 0 Enthaltungen.

8. Wie wichtig ist anatomisch-physiologisches Mapping für den Therapieerfolg bei SCS?

| 3.8 | Empfehlung | Neu Stand 2023 |
|----------------------|--|----------------|
| Empfehlungsgrad B | Eine intraoperative Teststimulation mit optimaler Parästhesie Abdeckung des Schmerzareals soll erfolgen. | |
| Evidenz | Level 3 North, R.B. 2020,[146] | |
| | Konsensstärke: 100% | |

Kommentar: Es besteht ein Studien-Bias.

15 Abstimmungsberechtigte Personen, davon 13 Zustimmungen, 5 Zustimmungen mit COI, 2 Ablehnungen, 0 Ablehnungen mit COI, 0 Enthaltungen.

Darlegung der Evidenzgrundlage

Es sind noch keine RCTs vorhanden. In den Studien zur Burst- oder Hochfrequenz-SCS werden die Elektrodenanlagen sowohl in Lokalanästhesie mit intraoperativer Testung und Parästhesie-Mapping, als auch die Implantation nach anatomisch radiologischen Kriterien in Vollnarkose, also ohne intraoperative Teststimulation und ohne Parästhesie-Mapping, angeführt.

Die vorhandenen Publikationen und Studien zur DRG-Stimulation beschreiben alle die perkutane Elektrodenanlage in Lokalanästhesie mit intraoperativer Testung und Parästhesie-Mapping.

Bei Revisions-Operationen erfolgt die Prozedur häufig in Vollnarkose. Bezüglich der Elektrodenlage Kontrolle lassen sich gute Literaturbeispiele finden, die dieses Thema abdecken:

- Traditionelle/klassische SCS: Publikationen zur Elektrodenanlage in LA [146, 147]
- SCS Burst/HF-Stimulation: Publikationen zur Elektrodenanlage in LA oder ITN [134, 148-150]
- DRG-Stimulation: Publikationen zur Elektrodenanlage in LA [43, 135]
- „Wireless-Implantate“ [146]

PICO 4 Komplikationen

1. Wie häufig sind intraspinale Hämatome bei SCS?

| 4.1 | Empfehlung | Neu Stand 2023 |
|----------------------|---|----------------|
| Empfehlungsgrad A | Vor der Durchführung einer Intervention sollte eine individuelle Nutzen- und Risikoabwägung in Bezug auf das Absetzen gerinnungswirksamer Medikamente erfolgen. | |
| Evidenz | Level 1 Deer, T. 2017 10.1111/ner.12542 | |
| | Konsensstärke: 100% | |

Kommentar: Empfehlungen der DGAI zur Rückenmarksnahen Anästhesie. Ggf. wird die Hinzuziehung mitbehandelnder Kollegen empfohlen. Siehe hierzu bitte:

<https://www.ak-regionalanaesthesie.dgai.de/empfehlungen-links/empfehlungen.html>

15 Abstimmungsberechtigte Personen, davon 15 Zustimmungen, 5 Zustimmungen mit COI, 0 Ablehnungen, 0 Ablehnungen mit COI, 0 Enthaltungen.

2. Wie häufig sind intraspinale Hämatomate bei DRG?

| 4.2 | Empfehlung | Neu Stand 2023 |
|----------------------|---|----------------|
| Empfehlungsgrad A | Präoperatives Absetzen von gerinnungswirksamer Medikation soll erfolgen. | |
| Evidenz | Level 2 Deer, T. 2017 10.1111/ner.12542 https://www.ak-regionalanaesthesie.dgai.de/empfehlungen-links/empfehlungen.html | |
| | Konsensstärke: 100% | |

Kommentar: Intraspinale Hämatomate sind bei DRG-S sehr selten.

15 Abstimmungsberechtigte Personen, davon 15 Zustimmungen, 5 Zustimmungen mit COI, 0 Ablehnungen, 0 Ablehnungen mit COI, 0 Enthaltungen.

3. Koagulationsmanagement: Ist das perioperative Blutungsrisiko bei Patienten mit Koagulopathien erhöht?

| 4.3 | Empfehlung | Neu Stand 2023 |
|----------------------|---|----------------|
| Empfehlungsgrad A | Antikoagulantien sollen präoperativ abgesetzt werden. | |
| Evidenz | Level 1 für Absetzen von Antikoagulantien. https://www.ak-regionalanaesthesie.dgai.de/empfehlungen-links/empfehlungen.html | |
| | Konsensstärke: >75% | |

Kommentar: Die Evidenz für NSAR ist niedrig (zwar liegen keine RCT zur Fragestellung vor, es existieren aber 3 Kohorten Studien und Empfehlungen anderer Gesellschaften). Antikoagulantia sollten grundsätzlich abgesetzt werden vor elektiven Eingriffen, unabhängig von ihrem gerinnungshemmenden Potential.

15 Abstimmungsberechtigte Personen, davon 14 Zustimmungen, 5 Zustimmungen mit COI, 1 Ablehnung, 0 Ablehnungen mit COI, 0 Enthaltungen.

Darlegung der Evidenzgrundlage

In den NACC guidelines wird die Häufigkeit der spinalen/epiduralen Hämatomen mit 0,75% für perc leads und 0,19-0,63% für paddle leads angegeben.

Die Bildung eines epiduralen Hämatoms nach der Platzierung von perkutanen oder chirurgischen SCS-Elektroden ist ein seltenes Ereignis, kann aber, wenn es auftritt, zu schweren neurologischen Folgen führen. Es wurden nur wenige Berichte identifiziert. In einer Fallserie von 700 platzierten Plattenelektroden [151] wurde nur über einen Fall berichtet bei dem ein epidurales Hämatom auftrat (Gesamtinzidenz von 0,14 %). Cameron gibt hingegen in einem 20-Jahres-Review zur SCS-Sicherheit das Risiko eines epiduralen Hämatoms an mit 0,3 % und das einer Lähmung mit 0,03 % [152].

Levy et al. berichteten 2011 in einer umfassenden Literaturanalyse über die Inzidenz von Komplikationen durch SCS Implantationen mit Plattenelektroden. Epidurale Hämatomen wurden in 83 von 44.587 Fällen gemeldet (0,19 %) und verursachten bei 52/83 ein schweres motorisches Defizit beim Patienten (63 %), ein begrenztes motorisches Defizit bei 16/83 (19 %) und kein Defizit in 15/83 Fällen (18%). Von diesen 83 Patienten erholten sich 41 vollständig (49 %), 12 erholten sich teilweise (14 %), 8 erholten sich nicht (10 %), und das Ergebnis wurde bei 22 (27 %) nicht berichtet. Die Gesamthäufigkeit der spinalen Hämatomen betrug 59 (0,71 %) (davon perkutan n=541 [0,75 %] vs. Paddle n=518 [0,63 %]). Kein signifikanter Unterschied wurde in der Rate von spinalen Hämatomen zwischen perkutanen Elektroden und der Paddelgruppe (s.o.) gefunden [153].

Es gibt wenige Fallberichte, die epidurale Hämatomen bei Paddle- oder perkutanen Elektrodenimplantation, -migration, -revision und/ oder Entfernung beschreiben. Mehrere Berichte stachen heraus, bei welchen Aspirin als Risikofaktor angegeben wurde. Nach den damaligen Richtlinien wurde das Absetzen von Aspirin vor solchen Eingriffen nicht empfohlen. Die aktuellen Fallberichte zum epiduralen Hämatom bei SCS-Patienten legen nahe, dass die Patienten, die Aspirin eingenommen haben, ein höheres Blutungsrisiko haben. Dieses ist während des Einsetzens und Entfernens am höchsten (ASRA). Es sollte überprüft werden, ob das Absetzen von Medikamenten und / oder eine Überbrückungstherapie vor der vorübergehenden oder dauerhaften Elektroden-Platzierung möglich ist.

Chan et al. fanden 0,5% Patienten (n=10) mit epiduralen Blutungen, davon 0,19%-0,22% bei Patienten mit cervicalen Elektroden [154]. Shanji et al. berichteten von 0,19% Blutungsrisiko. Daher sollte die Entscheidungen über Medikamente, welche die Gerinnung beeinflussen, sorgfältig abgewogen werden [155].

Häufig werden potenzielle SCS Patienten mit einem oder mehreren der folgenden Medikamenten behandelt: Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Acetylsalicylsäure (Aspirin), nicht-steroidale entzündungshemmende Medikamente und Antikoagulantien. Diese können alle das postoperative

Risiko eines epiduralen Hämatoms erhöhen. Die Anwendung der NACC Empfehlungen zur präoperativen Umsetzung kann zu einer Verringerung des Risikos eines spinalen epidural Hämatoms führen. Alkoholkonsum, mehrstufige Verfahren, und frühere Wirbelsäulenoperationen wurden ebenfalls als Risikofaktoren identifiziert [156].

Im Gegensatz dazu berichten Moeschler et al. n von 642 Patienten, unter Aspirin oder NSAR, mit percutanen Elektroden bei denen keine Blutung oder neurologischen Komplikationen aufgetreten sind. Zusätzlich sind einzelne Fallberichte über EDH mit oder ohne Aspirin vorhanden, es scheint aber eine Tendenz zu geben, dass sie häufiger unter ASS auftreten. Daher wenn möglich absetzen [157].

4. Ist eine Liquor Fistel eine häufige Komplikation bei SCS oder DRG?

| 4.4 | Empfehlung | Neu Stand 2023 |
|----------------------|---|----------------|
| Empfehlungsgrad A | Eine intraoperative Liquorpunktion soll vermieden werden. | |
| Evidenz | Level 2 Eldabe, S 2016 10.1093/pm/pnv025 Liem, L 2013 10.1111/ner.12072 Cruccu, G 2016 10.1111/ene.13103 | |
| | Konsensstärke: 100% | |

Kommentar: Das Auftreten einer anhaltenden Liquor Fistel wird in der Literatur mit bis zu 0,3% angegeben, das Auftreten einer intraoperativen Liquorpunktion wird mit bis zu 11% beschrieben. Punktionen des Liquorraumes sind häufiger bei DRG-S als bei SCS, bedingt durch unterschiedlichen Zugang zum Spinalkanal.

15 Abstimmungsberechtigte Personen, davon 15 Zustimmungen, 5 Zustimmungen mit COI, 0 Ablehnungen, 0 Ablehnungen mit COI, 0 Enthaltungen. [152].

5. Wie häufig sind mechanische Komplikationen und wie häufig sind relevante medizinische Konsequenzen (Elektrodenbrüchen und Dislokationen. Schmerzen am IPG, Fremdkörpergefühl)?

| 4.5 | Statement | Neu Stand 2023 |
|---------|---|----------------|
| A | Mechanische Komplikationen sind häufig (bis zu 40%). | |
| Evidenz | Level 1 Deer, T. R 2019 10.1111/ner.12845 2017 10.1097/aln.0000000000001521 | |
| | Konsensstärke: 100% | |

Kommentar: Die meisten der berichteten mechanischen Komplikationen sind Elektrodenbrüche und Dislokationen, Schmerzen am IPG, Fremdkörpergefühl. Verbesserungen, insbesondere der Verankerung der Elektroden sind wichtig. Hierzu liegen umfangreiche Ergebnisse vor aus Konsensus Konferenzen, systematischen Reviews und multizentrischen prospektiven Studien.

15 Abstimmungsberechtigte Personen, davon 15 Zustimmungen, 5 Zustimmungen mit COI, 0 Ablehnungen, 0 Ablehnungen mit COI, 0 Enthaltungen.

Darlegung der Evidenzgrundlage

Hardware-bezogene bzw. mechanische Komplikationen im Rahmen der Therapie von Patienten mit chronischen Schmerzen mittels SCS wie z. B. wie Elektrodenbrüche, -dislokationen, Schmerzen an der Stimulatortasche oder Fremdkörpergefühl werden bis zu 40% relativ häufig berichtet. Schwere und medizinisch relevante Komplikationen aus diesen Kategorien sind jedoch sehr selten. Die meisten der berichteten Komplikationen sind wenig belastend und leicht zu beheben, so dass die Therapie mit SCS als sicher bezeichnet werden kann.

Mit der Weiterentwicklung der Hardware inklusive der neuen Anker, kleinere IPGs, etc. können einige der mechanischen und hardwarebezogenen Komplikationen reduziert werden.

6.) Wie häufig sind Implantatbezogene Infektionen?

| 4.6 | Empfehlung | Neu Stand 2023 |
|----------------------|--|----------------|
| Empfehlungsgrad A | Implantatbezogene Infektionen treten mit einer Häufigkeit von 3–6% auf (, siehe hierzu auch „Neue Literatur 5“). | |
| Evidenz | Level 1 | |
| | Konsensstärke: 100% | |

Kommentar: Eine regelmäßige Nachsorge in einem qualifizierten, vorzugsweise dem operierenden Zentrum, nach SCS und DRG in Bezug auf Komplikationen wird empfohlen. Bei auftretenden infektiösen Komplikationen soll das implantierende Zentrum umgehend kontaktiert werden. Dies soll Patienten explizit mitgeteilt werden. Eine Implantatinfektion tritt in 3-6% der Fälle auf (Literatur SCS bis zu 14%, niedriger bei DRG). Die Patienten sollen über das mögliche Auftreten einer Infektion informiert werden (s. auch Präambel). Der perioperativer Einsatz von Antibiotika wird empfohlen.

15 Abstimmungsberechtigte Personen, davon 15 Zustimmungen, 5 Zustimmungen mit COI, 0 Ablehnungen, 0 Ablehnungen mit COI, 0 Enthaltungen.

7.) Gibt es weitere/seltene Komplikationen oder neurologische Defizite nach SCS?

| 4.7 | Statement/Empfehlung | Neu Stand 2023 |
|----------------------|--|----------------|
| Empfehlungsgrad A | <p>Statement: Es treten allgemein wenige Komplikationen nach SCS auf. Das Auftreten von schwerwiegenden Komplikationen nach SCS ist selten.</p> <p>Empfehlung: Es soll eine engmaschige neurologische Nachbeobachtung nach SCS/DRG erfolgen (24 Stundenüberwachung).</p> | |
| Evidenz | Level 3 | |
| | Konsensstärke: >75% | |

Kommentar: Es wird eine präoperative Bildgebung mittels CT oder MRT empfohlen. Die Nadelplatzierung soll (intraoperativ in Lokalanästhesie und Röntgen-Durchleuchtung mit intraoperativer Testung) nicht in voroperierten oder veränderten Regionen platziert werden. Es liegen nur Fallberichte und retrospektive Analysen sowie Expertenempfehlungen vor.

15 Abstimmungsberechtigte Personen, davon 12 Zustimmungen, 5 Zustimmungen mit COI, 1 Ablehnung, 0 Ablehnungen mit COI, 2 Enthaltungen.

Darlegung der Evidenzgrundlage

Die meisten in der Literatur erfassten Komplikationen sind meist Infektionen, Dislokationen oder Defekte der implantierten Komponenten. Neurologische Defizite werden meist nur in den großen Review Arbeiten erwähnt, etwa den NACC Guidelines von Deer et al. aus 2017. Verletzungen der Nerven oder des Rückenmarkes sind entweder mit der Punktionskanüle oder den Elektroden möglich. Die in den Arbeiten beschriebenen Defizite variieren zwischen unauffälligen Verläufen, sensorischen Defiziten mit oder ohne neuropathischen Schmerzen bis hin zur Paraplegie. Als Risikofaktoren wurden Voroperationen, Stenosen oder andere spinale Deformitäten und Eingriffe in ITN identifiziert. Die verwendete Punktionstechnik hat keinen Einfluss auf das Auftreten von Komplikationen. Sekundäre postoperative Defizite treten meist im Rahmen einer spinalen Nachblutung auf. In Einzelfällen wurden spinale Abszesse und Meningitiden berichtet, die zu schweren neurologischen Schäden und zum Tode geführt haben. Genaue Zahlen liegen für diese Komplikationsform nicht vor [158].

Eine Auswertung von Fallberichten der Hersteller bei Auftreten von adverse events ergibt Folgendes: Für SCS n>2000 und DRG n>500 Fälle. Neurologische Defizite traten nur vereinzelt auf. Passagere oder dauerhafte Paresen traten bei SCS Implantationen bei 0,09% der Fälle auf, neurologische Defizite allgemein bei 0,13%. Bei DRG Implantationen waren keine Fälle dokumentiert [159].

Entsprechend der Studien in den unter Referenz 158 erfassten NACC guidelines wurde eine Rate von 2,35% oder weniger für permanente neurologische Schäden angegeben bei perkutaner SCS Implantation.

Für Plattenelektroden wurden n= 44,587 Fälle ausgewertet. Schwere neurologische Defizite traten wie folgt auf: 0,25% für schwere motorische Schäden, 0,14% für leichte motorische Störungen, 0,1% für sensorische Schäden [154].

Statistische Analyse von kodierten Komplikationen in den USA von 2002 bis 2011 für die Implantation von zervikalen SCS Elektroden. Es wurden bei n=2053 Fällen 0,5% von Rückenmarksverletzungen dokumentiert. Dauerhafte Lähmungen werden nicht berichtet[159].

Auftreten von Komplikationen

| | SCS (% der Fälle) | DRG |
|--|---|---|
| Perioperativ (innerhalb 24h postoperativ) | Schwere neurologische Komplikationen (0,1- 0,25%). | Schwere neurologische Komplikationen; häufiger bei cervical und hochthorakal, Evidenz gering, da nur Einzelfallberichte |
| Bis 4 Wochen | Infektionen selten, Nachblutungen, Mechanische Komplikationen, Geringe neurologische Defizite (2,35%) | Infektionen selten, zu Nachblutungen keine Daten vorhanden, Mechanische Komplikationen |
| Bis 6 Monate | Infektionen (bis 14%), Mechanische Komplikationen | Infektionen (3-6%), Mechanische Komplikationen |
| Im Langzeitverlauf | Infektionen selten (kaum Daten) | Zu Infektionen keine Daten Zu Mechanischen Komplikationen keine Daten |

Kostenanalyse:

In einer Studie zur Kosteneffizienz konnten North et al. zeigen, dass die SCS billiger und effektiver ist als eine Reoperation, insbesondere, wenn dadurch die Reoperation vermieden werden kann. Sollte die SCS nicht zum Erfolg führen, ist die Reoperation deutlich teurer und ein Therapieerfolg sehr zweifelhaft [15]. Andere Studien zeigten ebenfalls einen kostensparenden Trend bei der SCS im Vergleich zur konventionellen Schmerztherapie. So sind die jährlichen Kosten (Arztbesuche, Medikation, Krankenhausaufenthalte) ca. 40% billiger bei Patienten mit einem SCS – System [15]. In einer Zusammenstellung zeigte sich, dass die Amortisation eines SCS - Systems teilweise bereits 15 Monate nach Implantation erreicht wird [160]. Diese Amortisationsphase hängt von verschiedenen Faktoren, wie Effektivität des Systems, Komplikationen, Benutzung des Geräts, Batterietyp und anderen Faktoren ab. Dagegen zeigt die Studie von Hollingworth et al (2011), dass bei Patienten mit Rentenansprüchen die Kosteneffektivität nicht gegeben ist, weshalb Patienten mit entsprechenden Ansprüchen nicht implantiert werden sollten (Siehe auch PICO 5) [161]. Patienten mit Rentenansprüchen bei Arbeitsunfähigkeit sollten nicht mit einem epiduralen Stimulationssystem versorgt werden.

PICO 5 Psychologischer Verlauf/Qualitätskriterien

1. Verbessert die spinale Neuromodulation bei Patienten die Lebensqualität gegenüber der alleinigen konservativen Therapie präoperativ?

| 5.1 | Statement | Neu Stand 2023 |
|----------------------|--|----------------|
| Empfehlungsgrad A | Die SCS verbessert nachhaltig die Lebensqualität und das psychologische Outcome der Patienten, auch im QOL und SF-36 Score (neue Literatur 8). Das betrifft auch die DRG-S (neue Literatur 9). Signifikante Besserungen ergeben sich auch im ODI, EQ-5D-5L und PGIC (neue Literatur 10). | |
| Evidenz | Level 2 Campos WK 2019 doi: 10.1111/ner.12891 Huygen FJPM 2019 doi: 10.1111/ner.12798 Rigoard P 2013 doi: 10.1186/1745-6215-14-376 | |
| | Konsensstärke: 100% | |

Kommentar: Die Lebensqualität ist allerdings nur in wenigen Studien primäres Outcomekriterium gewesen.

- 3 Abstimmungsberechtigte Personen, davon 3 Zustimmungen, 2 Zustimmungen mit COI, 0 Ablehnungen, 0 Ablehnungen mit COI, 0 Enthaltungen.

Darlegung der Evidenzgrundlage

In mehreren prospektiven Datenerhebungen, monozentrischen Studien und multizentrischen prospektiv randomisierten Studien zeigte die Anwendung verschiedener spinaler Neuromodulationsverfahren (SCS, DRG) mit unterschiedlichen Stimulationsparadigmen (tonisch, high-frequency, 10k, closed loop) einen signifikanten positiven Einfluss auf die Lebensqualität gemessen im EQ-5D und SF-36 in einem Follow-Up von 6-36 Monaten. Ferner zeigt sich, dass Patienten mit SCS gegenüber denen ohne SCS häufiger eine gute Lebensqualität angeben.

2. Führt bei Patienten die spinale Neuromodulation zu einer Verbesserung von präoperativ bestehenden psychische Belastungsfaktoren?

| 5.2 | Statement | Neu Stand 2023 |
|----------------------|---|----------------|
| Empfehlungsgrad A | Eine psychologische Evaluation soll vor SCS durchgeführt werden, es ergibt sich eine gute Korrelation mit NRS PCS und ODI (neue Literatur 11). Prächirurgische psychologische Untersuchungen korrelieren mit der Effektivität der SCS und sollen durchgeführt werden. (neue Literatur 12). | |
| Evidenz | Level 1 Russo, M. 2018 10.1111/ner.12684 Deer, T. 2014 10.1111/ner.12206 Deer, T. 2019 10.1111/ner.12845 Fama, C. 2016 10.1111/ner.12434 Blackburn, D. 2016 10.1111/ner.12431 | |
| | Konsensstärke: 100% | |

Kommentar: Für die Beurteilung wurden überwiegend Fragebögen verwendet, die für eine schlüssige Beurteilung zusätzlicher präoperativer psychischer Faktoren (Angst und Depression) unzureichend sind.

3 Abstimmungsberechtigte Personen, davon 3 Zustimmungen, 2 Zustimmungen mit COI, 0 Ablehnungen, 0 Ablehnungen mit COI, 0 Enthaltungen.

Darlegung der Evidenzgrundlage

Mehrere prospektive Datenerhebungen und Beobachtungsstudien, teils kontrolliert, zeigen einen positiven Effekt auf präoperativ bestehende psychologische Belastungsfaktoren. Dies ist mit verschiedenen Methoden der spinalen Neuromodulation (SCS, DRG) in einem Follow-Up von bis zu 12 Monaten gezeigt worden [162-165]. Insbesondere zeigt sich ein positiver Effekt auf das Katastrophisieren von Schmerzen (gemessen im PCI), die Ängstlichkeit (gemessen meist im HADS, STAI) und die Depression (gemessen meist im HADS).

3. Führt bei Patienten der Einsatz der spinalen Neuromodulation zu einer Besserung von Schlafverhalten und Schlafstörungen gegenüber dem präoperativen Zustand?

| 5.3 | Statement | Neu Stand 2023 |
|----------------------|--|----------------|
| Empfehlungsgrad A | SCS verbessert neben der Lebensqualität im Allgemeinen auch die Schlafqualität (PSQI) (neue Literatur 13 und 14). SCS kann auch Insomnie verbessern (neue Literatur 15). | |
| Evidenz | Level 2 Van Beek, M. 2015 http://dx.doi.org/10.2337/dc15-0740 Ramineni, T 2016 10.1111/ner.12382 Thomson, S. 2018 10.1111/ner.12746 | |
| | Konsensstärke: 100% | |

Kommentar: Die Erfassung wurde lediglich mit Fragebögen durchgeführt.

3 Abstimmungsberechtigte Personen, davon 3 Zustimmungen, 2 Zustimmungen mit COI, 0 Ablehnungen, 0 Ablehnungen mit COI, 0 Enthaltungen.

Darlegung der Evidenzgrundlage

In einem Follow-Up von 63 Patienten über 24 Monate zeigen sich durch die Anwendung der spinalen Neuromodulation (SCS, DRG) mit unterschiedlichen Stimulationsparadigmen (tonisch, closed-loop) positive Effekte in mehreren prospektiven Datenerhebungen und Studien, sowie Konsensus-

Klassifikationen bei verschiedenen Schmerzsyndromen. Dies betrifft insbesondere die Schlafqualität (gemessen im PSQI) und die nächtliche Insomnie (gemessen im ISI). Ein Einfluss auf die Tagesmüdigkeit oder die Länge des nächtlichen Schlafs konnte nicht nachgewiesen werden [166].

4. Führt eine vorbestehende signifikante psychische Belastung bei Patienten zu einem schlechteren Therapieerfolg der spinalen Neuromodulation gegenüber Patienten ohne psychische Belastungen (Angst und Depressionen) ?

| 5.4 | Statement | Neu Stand 2023 |
|-------------------|--|----------------|
| Empfehlungsgrad A | Vorbestehende psychische Belastungen führen zu einem schlechteren Therapieerfolg. | |
| Evidenz | Level 2 Deer, T. 2014 10.1111/ner.12206 Fama, C. 2016 10.1111/ner.12434 Rosenberg, J. 2016 10.1093/pm/pnw152 Blackburn, D. 2016 10.1111/ner.12431 Paroli, M. 2018 10.1093/pm/pnx106 Robb, L. P. 2017 10.1007/s11845-017-1565-4 Sparkes, E. 2015 | |
| | Konsensstärke: 100% | |

Kommentar: Es wurden lediglich Fragebögen verwendet. Falls in den Fragebögen präoperativ Auffälligkeiten bemerkt werden, sollte eine Re-evaluation erfolgen.

3 Abstimmungsberechtigte Personen, davon 3 Zustimmungen, 2 Zustimmungen mit COI, 0 Ablehnungen, 0 Ablehnungen mit COI, 0 Enthaltungen.

Darlegung der Evidenzgrundlage

In mehreren prospektiven Datenerhebungen und monozentrischen Studien, sowie in einer Konsensus-Konferenz zeigte sich in einem Follow-Up von 12-36 Monaten, dass signifikante

psychopathologische Belastungsfaktoren mit einem schlechteren Therapieergebnis mit spinaler Neuromodulation einhergehen [167-169].

Das Ausmaß der klinischen Schmerzreduktion und die Rate an guter Schmerzreduktion, sowie der funktionellen Verbesserung (im ODI) ist bei Patienten mit relevanter Depression, Angststörung oder Katastrophisieren (HADS, BAI, PCI) von Schmerzen deutlich schlechter. Das Vorliegen von Depression und/oder Angststörung korreliert mit negativen SCS Testphasen und SCS-Explantationen. Präoperativ bestehendes dysfunktionales Bewältigen und interpersonelle Anspannungen gehen mit einem schlechteren Therapieergebnis der SCS einher.

5. Sollte bei Patienten eine strukturierte psychologische Beurteilung im Rahmen der Überprüfung zur Eignung für die spinale Neuromodulation erfolgen?

| 5.5 | Empfehlung | Neu Stand 2023 |
|----------------------|---|----------------|
| Empfehlungsgrad B | Eine psychologische Beurteilung sollte präoperativ unbedingt erfolgen. | |
| Evidenz | Level 2 Paroli, M. 2018 10.1093/pm/pnx106 Prabhala, T. 2019 10.1111/ner.12884 Blackburn, D. 2016 10.1111/ner.12431 Fama, C. A. 2016 10.1111/ner.12434 | |
| | Konsensstärke: 100% | |

Kommentar: Die Beurteilung der Eignung eines Patienten für eine Neuromodulation sollte in einem multimodalen, interdisziplinären Assessment erfolgen.

3 Abstimmungsberechtigte Personen, davon 3 Zustimmungen, 2 Zustimmungen mit COI, 0 Ablehnungen, 0 Ablehnungen mit COI, 0 Enthaltungen.

Darlegung der Evidenzgrundlage

In mehreren prospektiven Datenerhebungen und Studien, sowie in Konsensus Klassifikationen werden präoperativ strukturierte psychologische Untersuchungen angewandt und empfohlen. Dies kann anhand von Evaluationen durch ausgebildete Psychologen/Psychotherapeuten oder standardisierten Fragebögen zu psychologischen und psychiatrischen Belastungsfaktoren geschehen. Zur Anwendung

kommen HADS (Depression, Ängstlichkeit), PCI (Katastrophisieren), PCSQ & MPI (Bewältigungsstrategien) [168, 169].

6. Beeinflusst die spinale Neuromodulation die berufliche Leistungsfähigkeit?

| 5.6 | Statement | Neu Stand 2023 |
|-------------------|---|----------------|
| Empfehlungsgrad B | SCS erhöht die Chancen an den Arbeitsplatz zurückzukehren | |
| Evidenz | Level 3 Moens, M. 2019 10.1111/ner.12797 | |
| | Konsensstärke: 100% | |

Kommentar: Es liegt lediglich ein Studie vor, die die Arbeitsfähigkeit als primäres Outcomekriterium hatte. Auch hier wurden überwiegend Selbstauskünfte/Fragebögen verwendet [170].

3 Abstimmungsberechtigte Personen, davon 3 Zustimmungen, 2 Zustimmungen mit COI, 0 Ablehnungen, 0 Ablehnungen mit COI, 0 Enthaltungen.

Darlegung der Evidenzgrundlage

Eine einzelne Meta-Analyse mit mehr als 700 Patienten zeigt, dass der Einsatz der SCS als spinale Neuromodulation bei Patienten mit chronischem Stamm- und Extremitäten Schmerz unterschiedlicher Genese mit einer höheren Wahrscheinlichkeit der Arbeitsfähigkeit, als auch mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit wieder in die Erwerbstätigkeit zurückzukehren, einhergeht [170].

3.6 Wichtige Forschungsfragen

PICO 1: Grundlagen Pathophysiologie

- 1.) Moduliert SCS die Schmerzwahrnehmung (induzierter Schmerz)? (mittels nociceptive withdrawal reflexes), Welche Rolle spielt die nozizeptive Inhibition?
- 2.) Worauf beruht der Effekt der DRG physiologisch und anatomisch?
- 3.) Gibt es unmittelbare elektrische Effekte der SCS
 - a) auf das zentrale Nervensystem
 - b) auf das sympathische Nervensystem?
- 4.) Hat BurstDR-Stimulation immun-modulatorische Effekte?
- 5.) Zentrale Effekte der DRG Stimulation?

PICO 2: Indikationen

- 1.) Gibt es eine Evidenz für SCS/DRG bei polyneuropathische Schmerzen? Diabetische Neuropathie: SCS versus DRG?
- 2.) Risikoabschätzung bei cervicaler SCS und DRG hilfreich bei Cervicobrachialgien
- 3.) a) SCS bei FBSS im Rahmen von Rückenschmerz? SCS ist „best medical treatment“ beim postoperativen Rücken-Bein-Schmerz (FBSS). Welches sind die Voraussetzungen für den Erfolg der SCS bei chronischem Rückenschmerz?
 - b) DRG von außen und von innen für lokalen Rückenschmerz
- 4.) SCS bei phantom limb?
- 5.) Neuromodulation ist keine Indikation bei heart failure.
- 6.) Ist SCS bei therapie-refraktärer Angina pectoris zu empfehlen?
- 7.) Ist SCS bei therapie-refraktärer pAVK zu empfehlen?
- 8.) CRPS: SCS ist hilfreich bei selektierten Patienten. Ist die DRG der SCS beim CRPS überlegen?
- 9.) SCS bei Leistenschmerz
- 10.) Ist SCS bei Rückenmarks-Verletzungen (Spinal cord injury) hilfreich?

PICO 3: Methoden

- 1.) Gibt es eine Frequenz-Abhängigkeit bei der RM-Stimulation bei der Behandlung von chron. Schmerzen?

- 2.) Gibt es eine Abhängigkeit der Stimulationsparadigmen auf die Wirksamkeit?
- 3.) a) CRPS: Gibt es Evidenz für die Wirksamkeit der DRG-S (Spinalganglienstimulation, dorsal root ganglion Stimulation) bei der Behandlung von radikulärer Symptomatik bei CRPS?
b) Sollten Patienten mit chronischen fokalen neuropathischen Schmerzen bevorzugt mit DRG-Stimulation im Rahmen der spinalen Neuromodulation behandelt werden?
c) Führen Verfahren der spinalen Neuromodulation bei Patienten mit diabetischer Polyneuropathie zu einer effektiven Schmerzlinderung?
d) Führt die DRG-Stimulation als Verfahren der spinalen Neuromodulation bei Patienten mit Postzosterneuralgie zu einer verbesserten Beeinflussbarkeit der Schmerzsituation im Vergleich zu SCS?
- 4.) Ist DRG hilfreich bei sakralem Syndrom (Beckenschmerzen) (Sakralnervenstimulation SNS)? Welche Indikation bietet sich? Führt bei Patienten mit chronischen Beckenschmerzen die DRG-Stimulation als Verfahren der spinalen Neuromodulation zu einer verbesserten Beeinflussbarkeit der Schmerzsituation im Vergleich zu SCS?
- 5.) DRG-Stimulation als Verfahren der spinalen Neuromodulation bei Patienten mit chronischen fokalen postoperativen Schmerzen im Vergleich zu SCS?
- 6.) DRG-Stimulation als salvage Therapie für SCS?
- 7.) Führt bei Patienten mit chronischen Schmerzsyndromen die perkutane (Erst-) Anlage von epiduralen Elektroden zur SCS (oder DRG-Stimulation) in Vollnarkose zu gleich effektiven Ergebnissen wie bei Elektrodenanlage in Lokalanästhesie?
- 8.) Wie wichtig ist anatomisch-physiologisches Mapping für den Therapieerfolg bei SCS?

PICO 4: Komplikationen

- 1.) Wie häufig sind intraspinale Hämatome bei SCS?
- 2.) Wie häufig sind intraspinale Hämatome bei DRG?
- 3.) Koagulationsmanagement: Ist das perioperative Blutungsrisiko bei Pat. mit Koagulopathien erhöht?
- 4.) Ist eine Liquor Fistel eine häufige Komplikation bei SCS oder DRG?
- 5.) Wie häufig sind mechanische Komplikationen und wie häufig sind relevante medizinische Konsequenzen? (Elektrodenbrüchen und Dislokationen. Schmerzen am IPG, Fremdkörpergefühl)
- 6.) Wie häufig sind Implantat bezogene Infektionen?
- 7.) Weitere/Seltene Komplikationen oder neurologische Defizite nach SCS?

PICO 5: Psychologischer Verlauf

- 1.) Verbessert die spinale Neuromodulation bei Patienten die Lebensqualität gegenüber der alleinigen
- 2.) Führt bei Patienten die spinale Neuromodulation zu einer Verbesserung von präoperativ bestehenden psychische Belastungsfaktoren?
- 3.) Führt bei Patienten der Einsatz der spinalen Neuromodulation zu einer Besserung von Schlafverhalten und Schlafstörungen gegenüber dem präoperativen Zustand?
- 4.) Führt eine vorbestehende signifikante psychische Belastung bei Patienten zu einem schlechteren Therapieerfolg der spinalen Neuromodulation gegenüber Patienten ohne psychische Belastungen? (Angst und Depressionen)
- 5.) Sollte bei Patienten eine strukturierte psychologische Beurteilung im Rahmen der Überprüfung zur Eignung für die spinale Neuromodulation erfolgen?
- 6.) Beeinflusst die spinale Neuromodulation die berufliche Leistungsfähigkeit?

3.7 Kosteneffizienz

| Autor | Analysentyp | Indikation | Anzahl Patienten | Intervention | Vergleich | Studientyp | Follow-up |
|-----------------|------------------------|------------|------------------|----------------------|--|-------------------|----------------------|
| Andrell 2003 | Kostenanalyse | Angina | 104 | SCS | Bypass | RCT | 2 Jahre |
| Bell 1997 | Kostenanalyse | FBSS | Nicht genannt | SCS | Medikamente, Operation, Rehabilitation | Modell berechnung | 5 Jahre |
| ECRI 1993 | Kostenanalyse | FBSS | 100 | SCS | Medikamente, Operation, Physiotherapie | Modell berechnung | 5 Jahre |
| Kemler 2004 | Kosten - Nutzenanalyse | CRPS I | 36 | SCS + Physiotherapie | SCS allein | RCT | 1Jahr und Lebenszeit |
| Klomp 1999 | Kosten beschreibung | pAVK | 120 | SCS + Medikation | SCS allein | RCT | 2 Jahre |
| Kumar 2002 | Kostenanalyse | FBSS | 104 | SCS | Konservative Therapie | Serienvergleich | 5 Jahre |
| Hornberger 2008 | Kostenanalyse | FBSS | Nicht genannt | SCS wieder aufladbar | SCS nicht wieder aufladbar | Modell berechnung | Lebenszeit |

Die einzige komplett ökonomische Studie, die sowohl die Kosten der SCS Therapie als auch das Outcome der Therapie unter Berücksichtigung einer Vergleichstherapie beurteilt, ist die Studie von Kemler und Furnee zum CRPS I [67]. Die anderen Studien sind reine Kostenbeschreibungen oder Kostenanalysen. Bis auf die Studie von Klomp [116] zeigen alle Studien eine Kosteneffektivität der SCS im Vergleich zu anderen Therapieformen (medikamentöse Therapie, (Re-)Operation, Physiotherapie) nach Ablauf von 2-3 Jahren trotz der höheren Initialkosten durch die Hardware. Eine aktuelle Studie, die wiederaufladbare Impulsgeneratoren mit nicht wiederaufladbaren vergleicht, kommt in einem Lebenszeitberechnungsmodell zu Kostenersparnissen zwischen 104.000 und 168.000 USD durch Einsparung von Hardware und Reduktion operationsbezogener Morbidität durch das Wegfallen des Impulsgeberaustauschs [171]. Die SCS Therapie kann bei gleich bleibendem Erfolg nach 15 Monaten bis 3 Jahren kostengünstiger sein als die konventionelle Schmerztherapie für die Indikationen CRPS I und FBSS, trotz der deutlich höheren Initialkosten durch die Kosten der Implantation und des Geräts

selbst. Für die Angina ist die SCS Therapie kostengünstiger als eine Bypassoperation bei vergleichbaren klinischen Ergebnissen. Bei Patienten mit Rentenansprüchen ist die SCS-Therapie nicht erfolversprechend [172] und entsprechend liegt auch keine Kosteneffektivität [161] vor.

4. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

4.1 Leitlinienkoordinator*in/Ansprechpartner*in

Leitlinienkoordinator:

Univ.-Prof. Dr. med. Jan Vesper
Universitätsklinikum Düsseldorf
Neurochirurgische Klinik

Leiter der Sektion Funktionelle Neurochirurgie und Stereotaxie
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
Tel. +49 211 81 18408
Email: jan.vesper@dgnm-online.de

Leitliniensekretariat:

Andrea Dreyer
Universitätsklinikum Düsseldorf
Neurochirurgische Klinik

Sektion Funktionelle Neurochirurgie und Stereotaxie
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
Tel. +49 211 81 7246
Email: andrea.dreyer@med.uni-duesseldorf.de

Dr. rer. nat. Juliane Weski
Universitätsklinikum Düsseldorf
Neurochirurgische Klinik
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
Tel. +49 211 81 05357
Email: juliane.weski@med.uni-duesseldorf.de

4.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Tabelle 1: Mitglieder der Leitliniengruppe

| Mandatstragende | Fachgesellschaft/ Organisation | Zeitraum |
|-------------------------|--|---------------|
| Bär | DGPM | 2021 bis 2023 |
| Baron | DGN | 2021 bis 2023 |
| Broscheidt | DGAI | 2021 bis 2023 |
| Thoma | BVSD | 2021 bis 2023 |
| Mende | DWG | 2021 bis 2023 |
| Gruner | DGPPM | 2021 bis 2023 |
| Koppert | DGAI | 2021 bis 2023 |
| Legat | IGOST | 2021 bis 2023 |
| Schultheis | IGOST | 2021 bis 2023 |
| Hajiabadi | DGNC | 2021 bis 2023 |
| Ahmadi | DGNC | 2021 bis 2023 |
| Maihöfner | Dt. Schmerzgesellschaft | 2021 bis 2023 |
| Vesper | DGNM | 2021 bis 2023 |
| Rasche | DGNM | 2021 bis 2023 |
| Norda | SchmerzLOS e.V. | 2021 bis 2023 |
| Weitere Teilnehmende | Funktion & Fachgesellschaft/ Organisation | Zeitraum |
| Slotty | Autor | 2021 bis 2023 |
| Gillner | Autor | 2021 bis 2023 |
| Schmelz | Autor | 2021 bis 2023 |
| Kretschmar | Autor | 2021 bis 2023 |

| Mandatstragende | Fachgesellschaft/ Organisation | Zeitraum |
|-----------------|-----------------------------------|---------------|
| Jakobs | Autor | 2021 bis 2023 |
| Maciaczyk | Autor | 2021 bis 2023 |

An der Leitlinienerstellung haben die DGCH (Deutsche Gesellschaft für Chirurgie) und die DGPSF (Deutsche Gesellschaft für Psychologische Schmerztherapie und –Forschung) nicht teilgenommen. Diese wurden zu Beginn der Leitlinienerstellung angefragt, haben aber unter Berücksichtigung der thematischen Ausrichtung keine Mandatsträger zur Leitlinienerstellung entsandt. Die DGAI und die Deutsche Schmerzgesellschaft haben während der Leitlinienentwicklung mit einem Mandatstragenden mitgearbeitet, tragen aber die finale Fassung der Leitlinie nicht mit.

4.3 Patient*innen/Bürger*innenbeteiligung

Schmerzlos e.V., Frau Norda

4.4 Methodische Begleitung

I. Metzendorf (Cochrane Institute Düsseldorf)

Dr. med. M. Nothacker (AWMF)

5. Informationen zu dieser Leitlinie

5.1 Methodische Grundlagen

Die Leitlinie richtet sich an die in der Versorgung von Patienten mit chronischen Schmerzen beteiligten Gesundheitsberufe. Zum Verständnis dieser Leitlinie sind medizinische Vorkenntnisse erforderlich. (Neben dieser Langversion sind eine **Kurzversion** und eine **Patientenversion** verfügbar. Die Entstehung der Leitlinie wird in einem gesonderten **Leitlinienreport** beschrieben.)

Die Leitlinie soll die derzeit aktuellen evidenzbasierten Ergebnisse der Epiduralen Rückenmarkstimulation bei verschiedenen neuropathischen und nicht neuropathischen Schmerzen darstellen. Wegen der fächerübergreifenden Therapie chronischer Schmerzen ergab sich die Notwendigkeit einer fachübergreifenden "Evidenz"-basierten S3-Leitlinie, die die bisherige S1-Leitlinie der DGSS ersetzt. Bei der Erstellung wurden die Empfehlungen des Nationalen Programms für Versorgungsleitlinien (NVL-Methodenreport Juli 2008) berücksichtigt. Die Erstellung dieser Leitlinie erfolgt in Abstimmung mit den EFNS Empfehlungen (EFNS Guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. Eur J. Neurol 14: 952-970,2007), den spanischen nationalen Leitlinien (Spanish group of Neurostimulation, ESRA 2006), den aktuellen Empfehlungen der American Academy of Pain Medicine gemeinsam mit der NTAC (Neuromodulation Therapy Access Coalition. Pain Medicine 8: S203-275,2007), den Guidelines des National Institute for Health and Clinical Excellence, Großbritannien (www.nice.org.uk) den Practice Guidelines der American Society of Anesthesiology Task force on chronic pain management and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Management (Benzon et al. 2010).

Die PICO Fragen wurden durch das Leitlinienkomitee erstellt und in die daraus resultierenden Gruppen eingeteilt. (Siehe auch 5.3)

Sofern die Daten in der wissenschaftlichen Literatur "**Evidenz**"-basierte Aussagen zur Indikation und Behandlung erlauben, wurde der daraus resultierende Empfehlungsgrad hervorgehoben. Bei konkurrierenden Diagnose- und Therapiemöglichkeiten bedeutet ein hoher Empfehlungsgrad für eine einzelne Maßnahme nicht zwangsläufig, dass sie allen anderen Methoden überlegen ist. Die "Evidenz"aussage bezieht sich auf die untersuchte Fragestellung. Oft fehlen aber entsprechende Studien für konkurrierende Methoden/Maßnahmen oder zum Vergleich der Methoden. Eine Unwirksamkeit oder Unterlegenheit kann nur bei explizitem Nachweis als gesichert angesehen werden.

Auf der Basis der Evidenzgrade (d.h. der Nachweisstärke der Effektivität) 1-5 für die einzelnen Aussagen der Literaturrecherche erfolgt im Leitlinienentwicklungsprozess die Festlegung der **Empfehlungsgrade**

A, B oder **O** gemäß den Empfehlungen des Nationalen Versorgungsprogramms für die Versorgungsleitlinien [NVL 2008].

5.2 Systematische Recherche und Auswahl der Evidenz

Cochrane Analyse I. Metzendorf:

Analyse der S3-Leitlinie 2013 mit sich daraus ergebenden folgenden Fragen:

1) Nach Eingabe und Analyse der damaligen Referenzen ergaben sich folgende zusätzliche Begriffe, Prüfung auf Relevanz:

- "dorsal column stimulation" (ergibt nur 28 Treffer, daher direkt eingebaut)
- "transcutaneous electric nerve stimulation" (ergibt 1252 Treffer)

2) Tierstudien wurden ausgeschlossen, da irrelevant für eine operative Leitlinie.

3) Ausschluss von: "peripheral nerve" AND "stimulation" AND "wireless".

Überblick über die entwickelte Medline-Strategie (time limit ab 2013ff.):

#1 "Spinal Cord Stimulation" [mh] = 752

#2 spinal cord stimulat*[tw] = 1330

#3 dorsal column stimulat*[tw] = 28

#4 dorsal root ganglion*[tw] AND stimulat*[tw] = 554

#5 (("Ganglia, Spinal"[mh] OR "Spinal Cord"[mh]) AND "Electric Stimulation Therapy"[mh]) = 578

#6 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5) = 2127

Hinzu kommen noch die Treffer aus weiteren Datenbanken wie Cochrane Library, ClinicalTrials.gov<<http://ClinicalTrials.gov>> und WHO ICTRP, Leitliniensuche NICE, sowie eine Suche nach internationalen Leitlinien bei GIN.

(Maria-Inti Metzendorf, Information Scientist Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group)

Medline (PubMed) Recherche:

Alle SCS

(spinal cord stimulation) AND ("2013/01/01"[Date - Publication] : "2018/12/31"[Date - Publication])

Alle DRG

(dorsal root ganglion) AND ("2013/01/01"[Date - Publication] : "2018/12/31"[Date - Publication])
AND (stimulation)

DRG Indikationen

(dorsal root ganglion) AND ("2013/01/01"[Date - Publication] : "2018/12/31"[Date - Publication])
AND (indication) AND (stimulation)

SCS Indikationen

(spinal cord stimulation) AND ("2013/01/01"[Date - Publication] : "2018/12/31"[Date - Publication])
AND (indication)

CRPS

(spinal cord stimulation) AND ("2013/01/01"[Date - Publication] : "2018/12/31"[Date - Publication])
AND (complex regional pain)

FBSS

(spinal cord stimulation) AND ("2013/01/01"[Date - Publication] : "2018/12/31"[Date - Publication])
AND (FBSS)

ANGINA

(spinal cord stimulation) AND ("2013/01/01"[Date - Publication] : "2018/12/31"[Date - Publication])
AND (ANGINA)

SCS Komplikationen

("spinal cord stimulation") AND ("2013/01/01"[Date - Publication] : "2018/12/31"[Date - Publication])
AND (complications)

SCS Kosten

("spinal cord stimulation") AND ("2013/01/01"[Date - Publication] : "2018/12/31"[Date - Publication])
AND (cost)

SCS Technik

("spinal cord stimulation") AND ("2013/01/01"[Date - Publication] : "2018/12/31"[Date - Publication])
AND (technique)

DRG Technik

("dorsal root ganglion") AND ("2013/01/01"[Date - Publication] : "2018/12/31"[Date - Publication])
AND (technique) AND (Stimulation)

SCS Physiologie

("spinal cord stimulation") AND ("2013/01/01"[Date - Publication] : "2018/12/31"[Date - Publication])
AND (physiology) AND (pathophysiology)

("spinal cord stimulation") AND ("2013/01/01"[Date - Publication] : "2018/12/31"[Date - Publication])
AND (*physiology)

DRG Physiologie

("dorsal root ganglion") AND ("2013/01/01"[Date - Publication] : "2018/12/31"[Date - Publication])
AND (*physiology) AND (stimulation)

Stimulationsparadigmen

Waveforms

((("2013/01/01"[Date - Publication] : "2018/12/31"[Date - Publication]) AND ("spinal cord
stimulation")) AND (waveform)

Burst

((("2013/01/01"[Date - Publication] : "2018/12/31"[Date - Publication]) AND ("spinal cord
stimulation")) AND (burst)

High frequency

((("2013/01/01"[Date - Publication] : "2018/12/31"[Date - Publication]) AND ("spinal cord
stimulation")) AND ("high frequency")

High density

((("2013/01/01"[Date - Publication] : "2018/12/31"[Date - Publication]) AND ("spinal cord
stimulation")) AND ("high density")

Tonisch

((("2013/01/01"[Date - Publication] : "2018/12/31"[Date - Publication]) AND ("spinal cord
stimulation")) AND ("tonic")

SCS Psychologie

((("2013/01/01"[Date - Publication] : "2018/12/31"[Date - Publication]) AND ("spinal cord
stimulation")) AND (psychology)

Wireless und teilimplantierte Systeme

("peripheral nerve") AND ("2013/01/01"[Date - Publication] : "2018/12/31"[Date - Publication]) AND (stimulation) AND (wireless)

("wireless") AND ("2013/01/01"[Date - Publication] : "2018/12/31"[Date - Publication]) AND ("spinal cord stimulation")

SCS Outcome

(outcome) AND ("2013/01/01"[Date - Publication] : "2018/12/31"[Date - Publication]) AND ("spinal cord stimulation")

DRG Outcome

(outcome) AND ("2013/01/01"[Date - Publication] : "2018/12/31"[Date - Publication]) AND ("dorsal root ganglion") AND (stimulation)

DRG Kosten

(cost) AND ("2013/01/01"[Date - Publication] : "2018/12/31"[Date - Publication]) AND ("dorsal root ganglion") AND (stimulation)

SCS und Opiate

(opioid) AND ("2013/01/01"[Date - Publication] : "2018/12/31"[Date - Publication]) AND ("spinal cord stimulation")

5.3 Strukturierte Konsensfindung, Kritische Bewertung der Evidenz

- 1) Einleitung/ Grundlagen/ Physiologie/ Pathophysiologie: (142 paper)
- 2) Indikationen: (465 paper) beendet 02.11.2021 ☒
- 3) Methoden/ Techniken/ Kriterien zur Bewertung der Qualität (GRADE) – DRG/SCS/
teilimplantierbare Systeme: (387 paper)
- 4) Komplikationen/ Qualitätssicherung/ Medikation/ Opiate/ Kosten-Nutzen/Effizienz: (290 paper)
- 5) Psychologischer Verlauf/ Erfolg/ nicht Erfolg/ Prädiktion: (265 paper)
- 6) Excluded

5.4 Empfehlungsgraduierung und Feststellung der Konsensstärke

Die Empfehlungsgrade A, B, O bedeuten:

| | |
|----------|-------------------|
| A | Starke Empfehlung |
| B | Empfehlung |
| O | Empfehlung offen |

Über die Einstufung wurde innerhalb der Expertengruppe ein Konsens hergestellt. Hierbei wurde die Stärke des Konsenses wie folgt erfasst:

- Starker Konsens: Zustimmung von > 95% der Teilnehmer
- Konsens: Zustimmung von 75-95% der Teilnehmer
- Mehrheitliche Zustimmung: Zustimmung 50-75% der Teilnehmer
- Kein Konsens: Zustimmung < 50% der Teilnehmer
- Ein Minderheitenvotum mit Begründung ist möglich

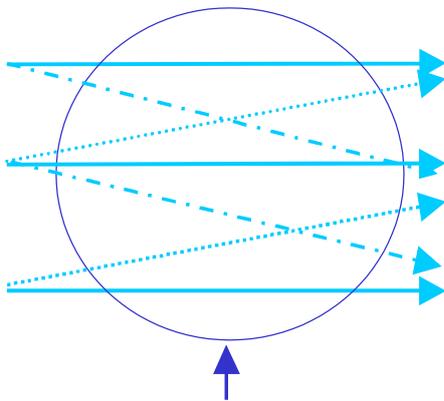
(Hoffmann J. (2004) Methodische Basis für die Entwicklung der Konsensempfehlungen) (2004) Z Gastroenterol 42:984-987

Es kann vorkommen, dass im Einzelfall bei der Festsetzung des Empfehlungsgrades von dem Evidenzgrad abgewichen wird. Dies gilt insbesondere für bestimmte prognostische Faktoren oder operative Techniken oder bei einstimmiger Expertenmeinung. Im Allgemeinen basieren jedoch die Empfehlungsgrade auf folgenden Evidenzgraden (Center of Evidence based Medicine, Oxford 2011):

| Empfehlungsgrad | "Evidenz"grade für Therapiestudien | Typen von Literaturstudien |
|-----------------|---------------------------------------|---|
| A | 1a | Systematisches Review randomisierter kontrollierter Studien |
| | 1b | Mindestens eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) |
| B | 2a-b | Systematischer Review von vergleichenden Kohortenstudien |
| | 3a-b | Systematischer Review von Fall-Kontrollstudien oder mindestens eine gut geplante kontrollierte Studie |
| O | 4 | Fallserien und mangelhafte Fall-Kontrollstudien, begründete Expertenmeinung |
| | 5 | Meinungen ohne explizite kritische Bewertung |
| Empfehlungsgrad | "Evidenz"grade für | Typen von Literaturstudien |

| | Diagnosestudien | |
|---|-----------------|--|
| A | 1a | Systematisches Review guter Diagnose-Studien vom Typ 1b |
| | 1b | Studie an einer Stichprobe der Zielpopulation, bei der bei allen Patienten der Referenztest unabhängig, blind und objektiv eingesetzt wurde |
| B | 2a-b | Systematisches Review von Diagnosestudien oder mindestens eine, bei der an einer selektierten Stichprobe der Zielpopulation der Referenztest blind und unabhängig eingesetzt wurde |

| | | |
|---|------|--|
| | 3a-b | Systematisches Review von Diagnosestudien oder mindestens eine, bei der der Referenztest nicht bei allen Personen eingesetzt wurde |
| 0 | 4 | Fall-Kontrollstudie oder Studien mit nicht objektiv, blind oder unabhängig eingesetztem Referenztest |
| | 5 | Meinungen ohne explizite kritische Bewertung |



Verhältnis Evidenz- und Empfehlungsgrad

Evidenzstärke
Bezeichnung *

Empfehlungsgrad
Symbole **

| |
|--------------------------|
| Hoch Klasse I |
| Mäßig |
| Klasse II |
| Schwach Klasse III, IV,V |

| |
|-------------------------|
| Starke Empfehlung A, ↑↑ |
| Empfehlung B, ↑ |
| Empfehlung off |

Kriterien für die Graduierung (Konsensusaspekte):

- Konsistenz der Studienergebnisse
- Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken
- Nutzen-Risiko-Verhältnis
- Ethische Verpflichtungen
- Patientenpräferenzen
- Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit

* Nach Oxford Centre of Evidence based Medicine

** Empfehlungsgraduierung im Programm für Nationale Versorgungsleitlinien Die Empfehlungen werden nach Möglichkeit analog formuliert:

Starke Empfehlung: „soll“; Empfehlung: „sollte“; Empfehlung offen: „kann“ (Handlungsoption).

Negativ-Empfehlungen werden sprachlich ausgedrückt („nicht“) bei gleichen Symbolen.

***Da es sich im vorliegenden Fall um die Leitlinie zu einem therapeutischen Verfahren bei unterschiedlichen chronischen Schmerzerkrankungen handelt und nicht um eine Leitlinie zur Diagnostik und Therapie einer Erkrankung, kommt in erster Linie die Evidenztabelle zu Therapiestudien zur Anwendung.

(Bundesärztekammer, AWMF, Kassenärztliche Bundesvereinigung (Hrsg). Programm für Nationale Versorgungsleitlinien – Methodenreport. Berlin, ÄZQ. www.versorgungsleitlinien.de/methodik).

In die überarbeitete Version dieser Leitlinie gehen neue Studien ein, die von der Leitlinienkommission gesichtet und bewertet wurden. In die Leitlinie eingearbeitet wurden lediglich Studien, die entweder prospektiv oder retrospektiv randomisiert waren, Metanaanalysen, neue Cochrane Reviews, oder Studien, die für den Nutzer praktische neue Aspekte aufzeigten, z.B. Schwangerschaft und epidurale Stimulation, MR-Tauglichkeit von SCS-Systemen o.ä.

Festzuhalten ist, dass die in den letzten 3 Jahren vor der neuen Fassung entstandenen Studien zu keiner Änderung der Empfehlungen geführt haben. Die Leitlinienkommission hat sich bemüht, in der überarbeiteten S3-Leitlinie besonders auf schmerzrelevante Fragen des klinischen Alltags zu antworten.

6. Redaktionelle Unabhängigkeit

6.1 Finanzierung der Leitlinie

Die Kosten für die Erstellung der Leitlinie wurden ausschließlich durch die Deutsche Gesellschaft für Neuromodulation und aus Haushaltsmitteln der Sektion funktionelle Neurochirurgie und Stereotaxie der Neurochirurgischen Klinik der Uniklinik Düsseldorf getragen.

6.2 Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Angaben zu den Interessen wurden mit dem AWMF-Formblatt von 2018 erhoben und vom Leitliniensekretariat auf einen thematischen Bezug zur Leitlinie bewertet. Als geringer Interessenkonflikt wurde [Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit, Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien], als moderater Interessenkonflikt Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in, Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)] kategorisiert. Ein moderater Interessenkonflikt hatte eine Stimmenthaltung zur Konsequenz. Ein hoher Interessenkonflikt lag bei keinem der Beteiligten vor. Als zusätzliche protektive Faktoren, die einer Verzerrung durch Interessenkonflikte entgegenwirken, kann die pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe und die strukturierte Konsensfindung unter neutraler Moderation, die unter Frau Dr. M. Nothacker stattgefunden hat, gewertet werden.

7. Externe Begutachtung und Verabschiedung

Nach Begutachtung und Verabschiedung der Leitlinie durch die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften, wird die Leitlinie auf der AWMF Homepage online gestellt. Desweiteren wird angestrebt, sie im Deutschen Ärzteblatt zu veröffentlichen.

8. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Gültigkeit wurde durch die Deutsche Gesellschaft für Neuromodulation bis Ende 2025 begrenzt.

9. Verwendete Abkürzungen

| | |
|----------|--|
| SCS | Spinal Cord Stimulation, Rückenmarksnahe Stimulation |
| DRG-S | Dorsal Root Ganglion, Spinalganglienstimulation |
| FBSS | Failed Back Surgery Syndrome |
| WHO | World Health Organisation |
| MRT | Magnet Resonanz Tomographie |
| VAS | Visuelle Analog Skala |
| CP | Chronic Pain, chronischer Schmerz |
| IASP | International Association for the Study of Pain |
| PSPS | Persistent Spinal Pain Syndrome |
| pAVK/PVD | Periphere Arterielle Verschlusskrankheit |
| dPNP/PNP | (diabetische) Polyneuropathie |
| ISG | Iliosakralgelenk |

10. Literaturverzeichnis

1. Harke, H., et al., *Spinal cord stimulation in postherpetic neuralgia and in acute herpes zoster pain*. *Anesth Analg*, 2002. **94**(3): p. 694-700; table of contents.
2. Tesfaye, S., et al., *Electrical spinal-cord stimulation for painful diabetic peripheral neuropathy*. *Lancet*, 1996. **348**(9043): p. 1698-701.
3. Petrakis, I.E. and V. Sciacca, *Does autonomic neuropathy influence spinal cord stimulation therapy success in diabetic patients with critical lower limb ischemia?* *Surg Neurol*, 2000. **53**(2): p. 182-8; discussion 188-9.
4. Cruccu, G., *Treatment of painful neuropathy*. *Curr Opin Neurol*, 2007. **20**(5): p. 531-5.
5. Sanchez-Ledesma, M.J., et al., *Spinal cord stimulation in deafferentation pain*. *Stereotact Funct Neurosurg*, 1989. **53**(1): p. 40-5.
6. Winkelmuller, W., [*Spinal neurostimulation for the treatment of chronic pain: changes in indications and patient selection after 19 years' experience.*]. *Schmerz*, 1991. **5**(4): p. 243-6.
7. Ilfeld, B.M., et al., *Percutaneous Neuromodulation of the Brachial Plexus and Sciatic Nerve for the Treatment of Acute Pain Following Surgery: Secondary Outcomes From a Multicenter, Randomized, Controlled Pilot Study*. *Neuromodulation*, 2021.
8. Linderoth, B. and B.A. Meyerson, *Spinal cord stimulation: exploration of the physiological basis of a widely used therapy*. *Anesthesiology*, 2010. **113**(6): p. 1265-7.
9. Torrance, N., et al., *The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey*. *J Pain*, 2006. **7**(4): p. 281-9.
10. Richardson, J., et al., *Efficacy of pre-emptive analgesia and continuous extrapleural intercostal nerve block on post-thoracotomy pain and pulmonary mechanics*. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 1994. **35**(3): p. 219-28.
11. Vilholm, O.J., et al., *The postmastectomy pain syndrome: an epidemiological study on the prevalence of chronic pain after surgery for breast cancer*. *Br J Cancer*, 2008. **99**(4): p. 604-10.
12. Cunningham, J., et al., *Cooperative hernia study. Pain in the postrepair patient*. *Ann Surg*, 1996. **224**(5): p. 598-602.
13. Sherman, R.A., C.J. Sherman, and L. Parker, *Chronic phantom and stump pain among American veterans: results of a survey*. *Pain*, 1984. **18**(1): p. 83-95.
14. Field, J. and R.M. Atkins, *Algodystrophy is an early complication of Colles' fracture. What are the implications?* *J Hand Surg Br*, 1997. **22**(2): p. 178-82.
15. Kumar, K., et al., *Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: a multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome*. *Pain*, 2007. **132**(1-2): p. 179-88.
16. Andersen, G., et al., *Incidence of central post-stroke pain*. *Pain*, 1995. **61**(2): p. 187-193.
17. Osterberg, A., J. Boivie, and K.A. Thuomas, *Central pain in multiple sclerosis--prevalence and clinical characteristics*. *Eur J Pain*, 2005. **9**(5): p. 531-42.
18. Finnerup, N.B., et al., *Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal*. *Pain*, 2005. **118**(3): p. 289-305.
19. Attal, N., et al., *EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain*. *Eur J Neurol*, 2006. **13**(11): p. 1153-69.
20. Dworkin, R.H., et al., *Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations*. *Pain*, 2007. **132**(3): p. 237-251.
21. Krames, E.S., et al., *Using the SAFE principles when evaluating electrical stimulation therapies for the pain of failed back surgery syndrome*. *Neuromodulation*, 2011. **14**(4): p. 299-311; discussion 311.
22. Rasche, D., et al., [*Spinal cord stimulation in Failed-Back-Surgery-Syndrome. Preliminary study for the evaluation of therapy by functional magnetic resonance imaging (fMRI)*]. *Schmerz*, 2005. **19**(6): p. 497-500, 502-5.

23. Huygen, F., et al., "*Evidence-Based Interventional Pain Medicine According to Clinical Diagnoses*": Update 2018. *Pain Pract*, 2019. **19**(6): p. 664-675.
24. 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.
25. Melzack, R. and P.D. Wall, *Pain mechanisms: a new theory*. *Science*, 1965. **150**(3699): p. 971-9.
26. Linderoth, B., et al., *Gamma-aminobutyric acid is released in the dorsal horn by electrical spinal cord stimulation: an in vivo microdialysis study in the rat*. *Neurosurgery*, 1994. **34**(3): p. 484-8; discussion 488-9.
27. Janssen, S.P., et al., *Decreased intracellular GABA levels contribute to spinal cord stimulation-induced analgesia in rats suffering from painful peripheral neuropathy: the role of KCC2 and GABA(A) receptor-mediated inhibition*. *Neurochem Int*, 2012. **60**(1): p. 21-30.
28. Cui, J.G., et al., *Spinal cord stimulation attenuates augmented dorsal horn release of excitatory amino acids in mononeuropathy via a GABAergic mechanism*. *Pain*, 1997. **73**(1): p. 87-95.
29. Saade, N.E., et al., *The role of the dorsolateral funiculi in the pain relieving effect of spinal cord stimulation: a study in a rat model of neuropathic pain*. *Exp Brain Res*, 2015. **233**(4): p. 1041-52.
30. Lind, G., et al., *Intrathecal baclofen as adjuvant therapy to enhance the effect of spinal cord stimulation in neuropathic pain: a pilot study*. *Eur J Pain*, 2004. **8**(4): p. 377-83.
31. Saade, N.E., et al., *Inhibition of nociceptive evoked activity in spinal neurons through a dorsal column-brainstem-spinal loop*. *Brain Res*, 1985. **339**(1): p. 115-8.
32. Stancak, A., et al., *Functional magnetic resonance imaging of cerebral activation during spinal cord stimulation in failed back surgery syndrome patients*. *Eur J Pain*, 2008. **12**(2): p. 137-48.
33. Ossipov, M.H., G.O. Dussor, and F. Porreca, *Central modulation of pain*. *J Clin Invest*, 2010. **120**(11): p. 3779-87.
34. Song, Z., et al., *The rostroventromedial medulla is engaged in the effects of spinal cord stimulation in a rodent model of neuropathic pain*. *Neuroscience*, 2013. **247**: p. 134-44.
35. Song, Z., et al., *Pain relief by spinal cord stimulation involves serotonergic mechanisms: an experimental study in a rat model of mononeuropathy*. *Pain*, 2009. **147**(1-3): p. 241-8.
36. Tazawa, T., et al., *Spinal cord stimulation modulates supraspinal centers of the descending antinociceptive system in rats with unilateral spinal nerve injury*. *Mol Pain*, 2015. **11**: p. 36.
37. Prabhala, T., et al., *Duloxetine Improves Spinal Cord Stimulation Outcomes for Chronic Pain*. *Neuromodulation*, 2019. **22**(2): p. 215-218.
38. Taylor, R.S., et al., *Predictors of pain relief following spinal cord stimulation in chronic back and leg pain and failed back surgery syndrome: a systematic review and meta-regression analysis*. *Pain Pract*, 2014. **14**(6): p. 489-505.
39. Kemler, M.A., et al., *Effect of spinal cord stimulation for chronic complex regional pain syndrome Type I: five-year final follow-up of patients in a randomized controlled trial*. *J Neurosurg*, 2008. **108**(2): p. 292-8.
40. Sapunar, D., et al., *Dorsal root ganglion - a potential new therapeutic target for neuropathic pain*. *J Pain Res*, 2012. **5**: p. 31-8.
41. Krames, E.S., *The dorsal root ganglion in chronic pain and as a target for neuromodulation: a review*. *Neuromodulation*, 2015. **18**(1): p. 24-32; discussion 32.
42. Deer, T.R., et al., *Dorsal root ganglion stimulation yielded higher treatment success rate for complex regional pain syndrome and causalgia at 3 and 12 months: a randomized comparative trial*. *Pain*, 2017. **158**(4): p. 669-681.
43. Liem, L., et al., *One-year outcomes of spinal cord stimulation of the dorsal root ganglion in the treatment of chronic neuropathic pain*. *Neuromodulation*, 2015. **18**(1): p. 41-8; discussion 48-9.

44. Koetsier, E., et al., *Effectiveness of dorsal root ganglion stimulation and dorsal column spinal cord stimulation in a model of experimental painful diabetic polyneuropathy*. CNS Neurosci Ther, 2019. **25**(3): p. 367-374.
45. Du, X., et al., *Local GABAergic signaling within sensory ganglia controls peripheral nociceptive transmission*. J Clin Invest, 2017. **127**(5): p. 1741-1756.
46. Pawela, C.P., J.M. Kramer, and Q.H. Hogan, *Dorsal root ganglion stimulation attenuates the BOLD signal response to noxious sensory input in specific brain regions: Insights into a possible mechanism for analgesia*. Neuroimage, 2017. **147**: p. 10-18.
47. Koopmeiners, A.S., et al., *Effect of electrical field stimulation on dorsal root ganglion neuronal function*. Neuromodulation, 2013. **16**(4): p. 304-11; discussion 310-1.
48. Miller, J.P., et al., *Parameters of Spinal Cord Stimulation and Their Role in Electrical Charge Delivery: A Review*. Neuromodulation, 2016. **19**(4): p. 373-84.
49. Kent, A.R., et al., *Burst & High-Frequency Spinal Cord Stimulation Differentially Effect Spinal Neuronal Activity After Radiculopathy*. Ann Biomed Eng, 2020. **48**(1): p. 112-120.
50. Gu, J.W. and E.A.J. Joosten, *Clarifying the Scientific Knowledge Pertaining to Burst Waveforms in Spinal Cord Stimulation*. Neuromodulation, 2019. **22**(6): p. 758-759.
51. Ahmed, S., et al., *Burst and high frequency stimulation: underlying mechanism of action*. Expert Rev Med Devices, 2018. **15**(1): p. 61-70.
52. De Ridder, D., et al., *Burst spinal cord stimulation: toward paresthesia-free pain suppression*. Neurosurgery, 2010. **66**(5): p. 986-90.
53. Crosby, N.D., et al., *Stimulation parameters define the effectiveness of burst spinal cord stimulation in a rat model of neuropathic pain*. Neuromodulation, 2015. **18**(1): p. 1-8; discussion 8.
54. Meuwissen, K.P.V., et al., *Burst and Tonic Spinal Cord Stimulation Both Activate Spinal GABAergic Mechanisms to Attenuate Pain in a Rat Model of Chronic Neuropathic Pain*. Pain Pract, 2020. **20**(1): p. 75-87.
55. Meuwissen, K.P.V., M. van Beek, and E.A.J. Joosten, *Burst and Tonic Spinal Cord Stimulation in the Mechanical Conflict-Avoidance System: Cognitive-Motivational Aspects*. Neuromodulation, 2019.
56. De Ridder, D. and S. Vanneste, *Burst and Tonic Spinal Cord Stimulation: Different and Common Brain Mechanisms*. Neuromodulation, 2016. **19**(1): p. 47-59.
57. Yearwood T, F.S.V.L.V.S., *Comparison of neural activity during tonic and burst spinal cord stimulation: A sunburst substudy*. Neuromodulation, 2017. **20**(2): p. e61-.
58. Meuwissen, K.P.V., et al., *Active Recharge Burst and Tonic Spinal Cord Stimulation Engage Different Supraspinal Mechanisms: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study in Peripherally Injured Chronic Neuropathic Rats*. Pain Pract, 2020. **20**(5): p. 510-521.
59. Russo, M., et al., *Effective Relief of Pain and Associated Symptoms With Closed-Loop Spinal Cord Stimulation System: Preliminary Results of the Avalon Study*. Neuromodulation, 2018. **21**(1): p. 38-47.
60. Stanton-Hicks, M., *Complex regional pain syndrome: manifestations and the role of neurostimulation in its management*. J Pain Symptom Manage, 2006. **31**(4 Suppl): p. S20-4.
61. Stanton-Hicks, M.D., et al., *An updated interdisciplinary clinical pathway for CRPS: report of an expert panel*. Pain Pract, 2002. **2**(1): p. 1-16.
62. Broseta, J., et al., *Chronic epidural dorsal column stimulation in the treatment of causalgia pain*. Appl Neurophysiol, 1982. **45**(1-2): p. 190-4.
63. Barolat, G., R. Schwartzman, and R. Woo, *Epidural spinal cord stimulation in the management of reflex sympathetic dystrophy*. Stereotact Funct Neurosurg, 1989. **53**(1): p. 29-39.
64. Robaina, F.J., et al., *Transcutaneous electrical nerve stimulation and spinal cord stimulation for pain relief in reflex sympathetic dystrophy*. Stereotact Funct Neurosurg, 1989. **52**(1): p. 53-62.

65. Kemler, M.A., et al., *Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy*. N Engl J Med, 2000. **343**(9): p. 618-24.
66. Jadad, A.R., D. Moher, and T.P. Klassen, *Guides for reading and interpreting systematic reviews: II. How did the authors find the studies and assess their quality?* Arch Pediatr Adolesc Med, 1998. **152**(8): p. 812-7.
67. Kemler, M.A., et al., *The effect of spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy: two years' follow-up of the randomized controlled trial*. Ann Neurol, 2004. **55**(1): p. 13-8.
68. Harke, H., et al., *The response of neuropathic pain and pain in complex regional pain syndrome I to carbamazepine and sustained-release morphine in patients pretreated with spinal cord stimulation: a double-blinded randomized study*. Anesth Analg, 2001. **92**(2): p. 488-95.
69. Kemler, M.A. and C.A. Furnee, *Economic evaluation of spinal cord stimulation for chronic reflex sympathetic dystrophy*. Neurology, 2002. **59**(8): p. 1203-9.
70. Olsson, G.L., B.A. Meyerson, and B. Linderoth, *Spinal cord stimulation in adolescents with complex regional pain syndrome type I (CRPS-I)*. Eur J Pain, 2008. **12**(1): p. 53-9.
71. Kumar, K., et al., *Epidural spinal cord stimulation for treatment of chronic pain--some predictors of success. A 15-year experience*. Surg Neurol, 1998. **50**(2): p. 110-20; discussion 120-1.
72. Ross, J.S., et al., *Association between peridural scar and recurrent radicular pain after lumbar discectomy: magnetic resonance evaluation. ACDON-L European Study Group*. Neurosurgery, 1996. **38**(4): p. 855-61; discussion 861-3.
73. Coskun, E., et al., *Relationships between epidural fibrosis, pain, disability, and psychological factors after lumbar disc surgery*. Eur Spine J, 2000. **9**(3): p. 218-23.
74. Javid, M.J. and E.J. Hadar, *Long-term follow-up review of patients who underwent laminectomy for lumbar stenosis: a prospective study*. J Neurosurg, 1998. **89**(1): p. 1-7.
75. Van Buyten, J.P., *Neurostimulation for chronic neuropathic back pain in failed back surgery syndrome*. J Pain Symptom Manage, 2006. **31**(4 Suppl): p. S25-9.
76. North, R.B., et al., *Spinal cord stimulation versus repeated lumbosacral spine surgery for chronic pain: a randomized, controlled trial*. Neurosurgery, 2005. **56**(1): p. 98-106; discussion 106-7.
77. Dario, A., et al., *Treatment of failed back surgery syndrome*. Neuromodulation, 2001. **4**(3): p. 105-10.
78. Turner, J.A., J.D. Loeser, and K.G. Bell, *Spinal cord stimulation for chronic low back pain: a systematic literature synthesis*. Neurosurgery, 1995. **37**(6): p. 1088-95; discussion 1095-6.
79. Taylor, R.S., J.P. Van Buyten, and E. Buchser, *Spinal cord stimulation for chronic back and leg pain and failed back surgery syndrome: a systematic review and analysis of prognostic factors*. Spine (Phila Pa 1976), 2005. **30**(1): p. 152-60.
80. 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.
81. Simpson, B., et al., *Persistent spinal pain syndrome: a proposed replacement for failed back surgery syndrome*. Br J Neurosurg, 2021: p. 1.
82. Barolat, G., et al., *Epidural spinal cord stimulation with a multiple electrode paddle lead is effective in treating intractable low back pain*. Neuromodulation, 2001. **4**(2): p. 59-66.
83. Ohnmeiss, D.D. and R.F. Rashbaum, *Patient satisfaction with spinal cord stimulation for predominant complaints of chronic, intractable low back pain*. Spine J, 2001. **1**(5): p. 358-63.
84. Raphael, J.H., et al., *Multiple lead spinal cord stimulation for chronic mechanical low back pain: a comparative study with intrathecal opioid drug delivery*. Neuromodulation, 2004. **7**(4): p. 260-6.

85. Geurts, J.W., et al., *The Impact of Chronic Discogenic Low Back Pain: Costs and Patients' Burden*. Pain Res Manag, 2018. **2018**: p. 4696180.
86. Holmes, D.R., Jr., *Treatment options for angina pectoris and the future role of enhanced external counterpulsation*. Clin Cardiol, 2002. **25**(12 Suppl 2): p. II22-5.
87. Mannheimer, C., et al., *The problem of chronic refractory angina; report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina*. Eur Heart J, 2002. **23**(5): p. 355-70.
88. Gowda, R.M., et al., *Treatment of refractory angina pectoris*. Int J Cardiol, 2005. **101**(1): p. 1-7.
89. Moore, R.K., et al., *Health related quality of life of patients with refractory angina before and one year after enrolment onto a refractory angina program*. Eur J Pain, 2005. **9**(3): p. 305-10.
90. Andersen, C., P. Hole, and H. Oxhøj, *Does pain relief with spinal cord stimulation for angina conceal myocardial infarction?* Br Heart J, 1994. **71**(5): p. 419-21.
91. Murphy, D.F. and K.E. Giles, *Intractable angina pectoris: management with dorsal column stimulation*. Med J Aust, 1987. **146**(5): p. 260.
92. Armour, J.A., et al., *Long-term modulation of the intrinsic cardiac nervous system by spinal cord neurons in normal and ischaemic hearts*. Auton Neurosci, 2002. **95**(1-2): p. 71-9.
93. de Jongste, M.J., et al., *Efficacy of spinal cord stimulation as adjuvant therapy for intractable angina pectoris: a prospective, randomized clinical study. Working Group on Neurocardiology*. J Am Coll Cardiol, 1994. **23**(7): p. 1592-7.
94. Ekre, O., et al., *Temporary cessation of spinal cord stimulation in angina pectoris-effects on symptoms and evaluation of long-term effect determinants*. Coron Artery Dis, 2003. **14**(4): p. 323-7.
95. Jessurun, G.A., et al., *Coronary blood flow dynamics during transcutaneous electrical nerve stimulation for stable angina pectoris associated with severe narrowing of one major coronary artery*. Am J Cardiol, 1998. **82**(8): p. 921-6.
96. Wu, M., B. Linderoth, and R.D. Foreman, *Putative mechanisms behind effects of spinal cord stimulation on vascular diseases: a review of experimental studies*. Auton Neurosci, 2008. **138**(1-2): p. 9-23.
97. Hautvast, R.W., et al., *Spinal cord stimulation in chronic intractable angina pectoris: a randomized, controlled efficacy study*. Am Heart J, 1998. **136**(6): p. 1114-20.
98. Buchser, E., A. Durrer, and E. Albrecht, *Spinal cord stimulation for the management of refractory angina pectoris*. J Pain Symptom Manage, 2006. **31**(4 Suppl): p. S36-42.
99. Tronnier, V., *[Feasible central and peripheral invasive methods of stimulation in the treatment of pain]*. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2005. **40**(2): p. 103-21; quiz 122-3.
100. Eddicks, S., et al., *Thoracic spinal cord stimulation improves functional status and relieves symptoms in patients with refractory angina pectoris: the first placebo-controlled randomised study*. Heart, 2007. **93**(5): p. 585-90.
101. Lanza, G.A., et al., *Spinal cord stimulation for the treatment of refractory angina pectoris: a multicenter randomized single-blind study (the SCS-ITA trial)*. Pain, 2011. **152**(1): p. 45-52.
102. Taylor, R.S., et al., *Spinal cord stimulation in the treatment of refractory angina: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials*. BMC Cardiovasc Disord, 2009. **9**: p. 13.
103. Borjesson, M., et al., *Spinal cord stimulation in severe angina pectoris--a systematic review based on the Swedish Council on Technology assessment in health care report on long-standing pain*. Pain, 2008. **140**(3): p. 501-508.
104. Andrell, P., et al., *Long-term effects of spinal cord stimulation on angina symptoms and quality of life in patients with refractory angina pectoris--results from the European Angina Registry Link Study (EARL)*. Heart, 2010. **96**(14): p. 1132-6.

105. Jitta, D.J., et al., *Multimorbidity, the predominant predictor of quality-of-life, following successful spinal cord stimulation for angina pectoris*. *Neuromodulation*, 2011. **14**(1): p. 13-8; discussion 18-9.
106. Sgueglia, G.A. and A. Sestito, *Spinal cord stimulation: a new form of pain modulatory treatment in cardiac syndrome X*. *Am J Med*, 2007. **120**(9): p. e17.
107. Merry, A.F., et al., *Cost-effectiveness of spinal cord stimulation in patients with intractable angina*. *N Z Med J*, 2001. **114**(1130): p. 179-81.
108. Murray, S., et al., *Spinal cord stimulation significantly decreases the need for acute hospital admission for chest pain in patients with refractory angina pectoris*. *Heart*, 1999. **82**(1): p. 89-92.
109. Rasmussen, M.B., P. Hole, and C. Andersen, *Electric Spinal Cord Stimulation (SCS) in the Treatment of Angina Pectoris: A Cost-Utility Analysis*. *Neuromodulation*, 2004. **7**(2): p. 89-96.
110. Jacobs, M.J., et al., *Foot salvage and improvement of microvascular blood flow as a result of epidural spinal cord electrical stimulation*. *J Vasc Surg*, 1990. **12**(3): p. 354-60.
111. Nachbur, B., P. Gersbach, and M. Hasdemir, *Spinal cord stimulation for unreconstructible chronic limb ischaemia*. *Eur J Vasc Surg*, 1994. **8**(4): p. 383-8.
112. Cook, A.W., et al., *Vascular disease of extremities. Electric stimulation of spinal cord and posterior roots*. *N Y State J Med*, 1976. **76**(3): p. 366-8.
113. Kumar, K., et al., *Improvement of limb circulation in peripheral vascular disease using epidural spinal cord stimulation: a prospective study*. *J Neurosurg*, 1997. **86**(4): p. 662-9.
114. Ubbink, D.T. and H. Vermeulen, *Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(3): p. CD004001.
115. Jivegard, L.E., et al., *Effects of spinal cord stimulation (SCS) in patients with inoperable severe lower limb ischaemia: a prospective randomised controlled study*. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 1995. **9**(4): p. 421-5.
116. Klomp, H.M., et al., *Spinal-cord stimulation in critical limb ischaemia: a randomised trial. ESES Study Group*. *Lancet*, 1999. **353**(9158): p. 1040-4.
117. Spincemaille, G.H., et al., *Pain and quality of life in patients with critical limb ischaemia: results of a randomized controlled multicentre study on the effect of spinal cord stimulation. ESES study group*. *Eur J Pain*, 2000. **4**(2): p. 173-84.
118. Amann, W., et al., *Spinal cord stimulation in the treatment of non-reconstructable stable critical leg ischaemia: results of the European Peripheral Vascular Disease Outcome Study (SCS-EPOS)*. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2003. **26**(3): p. 280-6.
119. Ubbink, D.T., et al., *Systematic review and meta-analysis of controlled trials assessing spinal cord stimulation for inoperable critical leg ischaemia*. *Br J Surg*, 2004. **91**(8): p. 948-55.
120. Ubbink, D.T. and H. Vermeulen, *Spinal cord stimulation for critical leg ischemia: a review of effectiveness and optimal patient selection*. *J Pain Symptom Manage*, 2006. **31**(4 Suppl): p. S30-5.
121. Pedrini, L. and F. Magnoni, *Spinal cord stimulation for lower limb ischemic pain treatment*. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2007. **6**(4): p. 495-500.
122. Gersbach, P., et al., *Discriminative microcirculatory screening of patients with refractory limb ischaemia for dorsal column stimulation*. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 1997. **13**(5): p. 464-71.
123. Ubbink, D.T., et al., *Microcirculatory investigations to determine the effect of spinal cord stimulation for critical leg ischemia: the Dutch multicenter randomized controlled trial*. *J Vasc Surg*, 1999. **30**(2): p. 236-44.
124. Donas, K.P., et al., *The role of epidural spinal cord stimulation in the treatment of Buerger's disease*. *J Vasc Surg*, 2005. **41**(5): p. 830-6.
125. Francaviglia, N., et al., *Spinal cord stimulation for the treatment of progressive systemic sclerosis and Raynaud's syndrome*. *Br J Neurosurg*, 1994. **8**(5): p. 567-71.
126. Pace, A.V., et al., *Spinal cord stimulation in Buerger's disease*. *Ann Rheum Dis*, 2002. **61**(12): p. 1114.

127. Cioni, B., et al., *Spinal cord stimulation (SCS) in spastic hemiparesis*. Pacing Clin Electrophysiol, 1989. **12**(4 Pt 2): p. 739-42.
128. Cioni, B., M. Meglio, and A. Zamponi, *Effect of spinal cord stimulation on motor performances in hemiplegics*. Stereotact Funct Neurosurg, 1989. **52**(1): p. 42-52.
129. Meglio, M., et al., *Spinal cord stimulation (SCS) in deafferentation pain*. Pacing Clin Electrophysiol, 1989. **12**(4 Pt 2): p. 709-12.
130. Kiernan, M.C., C.S. Lin, and D. Burke, *Differences in activity-dependent hyperpolarization in human sensory and motor axons*. J Physiol, 2004. **558**(Pt 1): p. 341-9.
131. Kapural, L., et al., *Comparison of 10-kHz High-Frequency and Traditional Low-Frequency Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Chronic Back and Leg Pain: 24-Month Results From a Multicenter, Randomized, Controlled Pivotal Trial*. Neurosurgery, 2016. **79**(5): p. 667-677.
132. Kapural, L. and S. Harandi, *Long-term efficacy of 1-1.2 kHz subthreshold spinal cord stimulation following failed traditional spinal cord stimulation: a retrospective case series*. Reg Anesth Pain Med, 2019. **44**(1): p. 107-110.
133. Maheshwari, A., et al., *Advanced methods of spinal stimulation in the treatment of chronic pain: pulse trains, waveforms, frequencies, targets, and feedback loops*. Expert Rev Med Devices, 2019. **16**(2): p. 95-106.
134. De Ridder, D., et al., *Burst spinal cord stimulation for limb and back pain*. World Neurosurg, 2013. **80**(5): p. 642-649.e1.
135. Mekhail, N., et al., *Paresthesia-Free Dorsal Root Ganglion Stimulation: An ACCURATE Study Sub-Analysis*. Neuromodulation, 2019.
136. Perruchoud, C., et al., *Analgesic efficacy of high-frequency spinal cord stimulation: a randomized double-blind placebo-controlled study*. Neuromodulation, 2013. **16**(4): p. 363-9; discussion 369.
137. Vesper J, S.S.S.P.J.P.-K.K.K.P.L.H.V.L.P.V.L.A.F.V.H.T., *BurstDR? microdosing is as efficacious as standard BurstDR? in treating chronic back and leg pain*. Neuromodulation, 2018. **21**(3): p. e83-e84.
138. Thomson Sj, T.M.L.-J.S.J.G.J.W.D.Q.M.M., *Effects of rate on analgesia in kilohertz SCS: Final results of the PROCO RCT*. Neuromodulation, 2018. **21**(3): p. e84-e85.
139. 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.
140. Vesper J, S.P.J.P.-K.K.K.P.L.H.A.F.V.L., *Therapeutic efficacy of burstdrTM microdosing in treatment of chronic pain*. Neuromodulation, 2017. **20**(7): p. e273-.
141. Petersen, E.A., et al., *Durability of High-Frequency 10-kHz Spinal Cord Stimulation for Patients With Painful Diabetic Neuropathy Refractory to Conventional Treatments: 12-Month Results From a Randomized Controlled Trial*. Diabetes Care, 2022. **45**(1): p. e3-e6.
142. Wensing, A., et al., *Prospective Observational Cohort Study on Dorsal Root Ganglion Stimulation in Chronic Postsurgical Pain: Results of Patient-Reported Outcomes at Two Years*. Neuromodulation, 2022. **25**(7): p. 998-1005.
143. Huygen, F., et al., *Stimulation of the L2-L3 Dorsal Root Ganglia Induces Effective Pain Relief in the Low Back*. Pain Pract, 2018. **18**(2): p. 205-213.
144. Elsamadicy, A.A., et al., *Prevalence and Cost Analysis of Chronic Pain After Hernia Repair: A Potential Alternative Approach With Neurostimulation*. Neuromodulation, 2018.
145. Morgalla, M.H., et al., *Dorsal Root Ganglion Stimulation (DRGS) for the Treatment of Chronic Neuropathic Pain: A Single-Center Study with Long-Term Prospective Results in 62 Cases*. Pain Physician, 2018. **21**(4): p. E377-e387.
146. North, R.B., et al., *Redefining Spinal Cord Stimulation "Trials": A Randomized Controlled Trial Using Single-Stage Wireless Permanent Implantable Devices*. Neuromodulation, 2020. **23**(1): p. 96-101.

147. Kiefe, T.M., et al., *Paddle versus cylindrical leads for percutaneous implantation in spinal cord stimulation for failed back surgery syndrome: a single-center trial*. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg, 2014. **75**(6): p. 467-73.
148. Al-Kaisy, A., et al., *Sustained effectiveness of 10 kHz high-frequency spinal cord stimulation for patients with chronic, low back pain: 24-month results of a prospective multicenter study*. Pain Med, 2014. **15**(3): p. 347-54.
149. Pope, J.E., et al., *Anatomic Lead Placement Without Paresthesia Mapping Provides Effective and Predictable Therapy During the Trial Evaluation Period: Results From the Prospective, Multicenter, Randomized, DELIVERY Study*. Neuromodulation, 2020. **23**(1): p. 109-117.
150. Deer, T., et al., *Success Using Neuromodulation With BURST (SUNBURST) Study: Results From a Prospective, Randomized Controlled Trial Using a Novel Burst Waveform*. Neuromodulation, 2018. **21**(1): p. 56-66.
151. Barolat, G., *Spinal cord stimulation for chronic pain management*. Arch Med Res, 2000. **31**(3): p. 258-62.
152. Cameron, T., *Safety and efficacy of spinal cord stimulation for the treatment of chronic pain: a 20-year literature review*. J Neurosurg, 2004. **100**(3 Suppl Spine): p. 254-67.
153. Levy, R., et al., *Incidence and avoidance of neurologic complications with paddle type spinal cord stimulation leads*. Neuromodulation, 2011. **14**(5): p. 412-22; discussion 422.
154. Chan, A.K., E.A. Winkler, and L. Jacques, *Rate of perioperative neurological complications after surgery for cervical spinal cord stimulation*. J Neurosurg Spine, 2016. **25**(1): p. 31-8.
155. Shamji, M.F., H.J. Westwick, and R.F. Heary, *Complications related to the use of spinal cord stimulation for managing persistent postoperative neuropathic pain after lumbar spinal surgery*. Neurosurg Focus, 2015. **39**(4): p. E15.
156. Eldabe, S., E. Buchser, and R.V. Duarte, *Complications of Spinal Cord Stimulation and Peripheral Nerve Stimulation Techniques: A Review of the Literature*. Pain Med, 2016. **17**(2): p. 325-36.
157. Moeschler, S.M., et al., *Bleeding Complications in Patients Undergoing Percutaneous Spinal Cord Stimulator Trials and Implantations*. Pain Med, 2016. **17**(11): p. 2076-2081.
158. Deer, T., et al., *Safety Analysis of Dorsal Root Ganglion Stimulation in the Treatment of Chronic Pain*. Neuromodulation, 2019.
159. Deer, T.R., et al., *The Neurostimulation Appropriateness Consensus Committee (NACC) Safety Guidelines for the Reduction of Severe Neurological Injury*. Neuromodulation, 2017. **20**(1): p. 15-30.
160. Taylor, R.J. and R.S. Taylor, *Spinal cord stimulation for failed back surgery syndrome: a decision-analytic model and cost-effectiveness analysis*. Int J Technol Assess Health Care, 2005. **21**(3): p. 351-8.
161. Hollingworth, W., et al., *Costs and cost-effectiveness of spinal cord stimulation (SCS) for failed back surgery syndrome: an observational study in a workers' compensation population*. Spine (Phila Pa 1976), 2011. **36**(24): p. 2076-83.
162. Rosenberg, J., et al., *Spinal Cord Stimulation Provides Pain Relief with Improved Psychosocial Function: Results from EMP3OWER*. Pain Med, 2016. **17**(12): p. 2311-2325.
163. Huygen, F., et al., *Evaluating Dorsal Root Ganglion Stimulation in a Prospective Dutch Cohort*. Neuromodulation, 2019. **22**(1): p. 80-86.
164. Robb, L.P., J.M. Cooney, and C.R. McCrory, *Evaluation of spinal cord stimulation on the symptoms of anxiety and depression and pain intensity in patients with failed back surgery syndrome*. Ir J Med Sci, 2017. **186**(3): p. 767-771.
165. Sparkes, E., et al., *A systematic literature review of psychological characteristics as determinants of outcome for spinal cord stimulation therapy*. Pain, 2010. **150**(2): p. 284-289.
166. Ramineni, T., et al., *The Impact of Spinal Cord Stimulation on Sleep Patterns*. Neuromodulation, 2016. **19**(5): p. 477-81.

167. Deer, T.R., et al., *The appropriate use of neurostimulation: avoidance and treatment of complications of neurostimulation therapies for the treatment of chronic pain.* *Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee.* *Neuromodulation*, 2014. **17**(6): p. 571-97; discussion 597-8.
168. Fama, C.A., et al., *The Use of Preoperative Psychological Evaluations to Predict Spinal Cord Stimulation Success: Our Experience and a Review of the Literature.* *Neuromodulation*, 2016. **19**(4): p. 429-36.
169. Blackburn, D.R., et al., *Presurgical Psychological Assessments as Correlates of Effectiveness of Spinal Cord Stimulation for Chronic Pain Reduction.* *Neuromodulation*, 2016. **19**(4): p. 422-8.
170. Moens, M., et al., *Return to Work of Patients Treated With Spinal Cord Stimulation for Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis.* *Neuromodulation*, 2019. **22**(3): p. 253-261.
171. Hornberger, J., et al., *Rechargeable spinal cord stimulation versus non-rechargeable system for patients with failed back surgery syndrome: a cost-consequences analysis.* *Clin J Pain*, 2008. **24**(3): p. 244-52.
172. Turner, J.A., et al., *Spinal cord stimulation for failed back surgery syndrome: outcomes in a workers' compensation setting.* *Pain*, 2010. **148**(1): p. 14-25.

10a) Neue Literatur Experten beigesteuert

1. Geurts JW, Willems PC, Kallewaard JW, van Kleef M, Dirksen C, *The Impact of Chronic Discogenic Low Back Pain: Costs and Patients' Burden.* *Pain Res Manag.* 2018 Oct 1;2018:4696180. doi: 10.1155/2018/4696180. eCollection 2018.
2. Simon J Thomson, Moein Tavakkolizadeh, Sarah Love-Jones, Nikunj K Patel, Jianwen Wendy Gu, Amarpreet Bains, Que Doan, Michael Moffitt, *Effects of Rate on Analgesia in Kiloherz Frequency Spinal Cord Stimulation: Results of the PROCO Randomized Controlled Trial,* *Neuromodulation* 2018 Jan;21(1):67-76. doi: 10.1111/ner.12746. Epub 2017 Dec 8.
3. Leonardo Kapural, Mayank Gupta, Richard Paicius, Wyndam Strodtbeck, Kevin E Vorenkamp, Christopher Gilmore, Bradford Gliner, Anand Rotte, Jeyakumar Subbaroyan, Rose Province-Azalde, *Treatment of Chronic Abdominal Pain With 10-kHz Spinal Cord Stimulation: Safety and Efficacy Results From a 12-Month Prospective, Multicenter, Feasibility Study,* *Clin Transl Gastroenterol.* 2020 Feb;11(2):e00133. doi: 10.14309/ctg.000000000000133.
4. Petersen EA, Stauss TG, Scowcroft JA, Brooks ES, White JL, Sills SM, Amirdelfan K, Guirguis MN, Xu J, Yu C, Nairizi A, Patterson DG, Tsoulfas KC, Creamer MJ, Galan V, Bundschu RH, Paul CA, Mehta ND, Choi H, Sayed D, Lad SP, DiBenedetto DJ, Sethi KA, Goree JH, Bennett MT, Harrison NJ, Israel AF, Chang P, Wu PW, Gekht G, Argoff CE, Nasr CE, Taylor RS, Subbaroyan J, Gliner BE, Caraway DL, Mekhail NA. *Effect of High-frequency (10-kHz) Spinal Cord Stimulation in Patients With Painful Diabetic Neuropathy: A Randomized Clinical Trial.* *JAMA Neurol.* 2021 Jun 1;78(6):687-698. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.0538.
5. Timothy R Deer, Marc Russo, Jay S Grider, Jason Pope, Jonathan M Hagedorn, Jacqueline Weisbein, Alaa Abd-Elseyed, Ramsin Benyamin, Louis J Raso, Kiran V Patel, David Provenzano , Philip S Kim , Kasra Amirdelfan, Robert Bolash, Monique Steeger, Richard Sullivan, Paul Verrills, Jon Carlson, Leo Kapural, Sudhir Diwan, Giancarlo Barolat, Peter A Pahapill, Jose De Andres, Ahmed M Raslan, Jose A Lopez, Michael S Leong, Miguel B Attias, Peter Teddy, Alexander L Green, Alessandro Dario, Fabian Piedimonte, Kenneth B Chapman, Nestor D Tomycz, James FitzGerald , Kliment Gatzinsky, Vishal Varshney, Brandon Gish, Brad L Lindsey , Asokumar Buvanendran, Tim J Lamer, Konstantin V Slavin, Robert M Levy, *The Neurostimulation Appropriateness Consensus Committee (NACC): Recommendations on Best*

- Practices for Cervical Neurostimulation*, *Neuromodulation* 2022 Jan;25(1):35-52. doi: 10.1016/j.neurom.2021.10.013.
6. Petraglia FW 3rd, Farber SH, Gramer R, Verla T, Wang F, Thomas S, Parente B, Lad SP. *The Incidence of Spinal Cord Injury in Implantation of Percutaneous and Paddle Electrodes for Spinal Cord Stimulation*. *Neuromodulation*. 2016 Jan;19(1):85-90. doi: 10.1111/ner.12370. Epub 2015 Dec 8.
 7. Nagy Mekhail, Timothy R Deer, Jeffery Kramer, Lawrence Poree, Kasra Amirdelfan, Eric Grigsby, Peter Staats, Allen W Burton, Abram H Burgher, James Scowcroft, Stanley Golovac, Leonardo Kapural, Richard Paicius, Jason Pope, Samuel Samuel, William Porter McRoberts, Michael Schaufele, Alexander R Kent, Adil Raza, Robert M Levy *Paresthesia-Free Dorsal Root Ganglion Stimulation: An ACCURATE Study Sub-Analysis*, *Neuromodulation*, 2020 Feb;23(2):185-195. doi: 10.1111/ner.12942. Epub 2019 Mar 12
 8. Campos WK, Linhares MN, Sarda J, Santos ARS, Licinio J, Quevedo J, Lin K, Walz R., *Determinants for Meaningful Clinical Improvement of Pain and Health-Related Quality of Life After Spinal Cord Stimulation for Chronic Intractable Pain*. *Neuromodulation*. 2019 Apr;22(3):280-289. doi: 10.1111/ner.12891. Epub 2018 Dec 10.
 9. Huygen FJPM, Liem L, Nijhuis H, Cusack W, Kramer J., *Evaluating Dorsal Root Ganglion Stimulation in a Prospective Dutch Cohort*. *Neuromodulation*. 2019 Jan;22(1):80-86. doi: 10.1111/ner.12798. Epub 2018 Aug 5.
 10. Rigoard P, Desai MJ, North RB, Taylor RS, Annemans L, Greening C, Tan Y, Van den Abeele C, Shipley J, Kumar K. *Spinal cord stimulation for predominant low back pain in failed back surgery syndrome: study protocol for an international multicenter randomized controlled trial (PROMISE study)*. *Trials*. 2013 Nov 7;14:376. doi: 10.1186/1745-6215-14-376.
 11. Prabhala T, Kumar V, Gruenthal E, Collison C, Prusik J, Owusu S, Hobson E, McCallum SE, Pilitsis JG. *Use of a Psychological Evaluation Tool as a Predictor of Spinal Cord Stimulation Outcomes*. *Neuromodulation*. 2019 Feb;22(2):194-199. doi: 10.1111/ner.12884. Epub 2018 Oct 31.
 12. Blackburn DR, Romers CC, Copeland LA, Lynch W, Nguyen DD, Zeber JE, Hoffman MR. *Presurgical Psychological Assessments as Correlates of Effectiveness of Spinal Cord Stimulation for Chronic Pain Reduction*. *Neuromodulation*. 2016 Jun;19(4):422-8. doi: 10.1111/ner.12431. Epub 2016 Mar 29.
 13. Thomson SJ, Tavakkolizadeh M, Love-Jones S, Patel NK, Gu JW, Bains A, Doan Q, Moffitt M. *Effects of Rate on Analgesia in Kilohertz Frequency Spinal Cord Stimulation: Results of the PROCO Randomized Controlled Trial*. *Neuromodulation*. 2018 Jan;21(1):67-76. doi: 10.1111/ner.12746. Epub 2017 Dec 8.
 14. van Beek M, Slangen R, Schaper NC, Faber CG, Joosten EA, Dirksen CD, van Dongen RT, Kessels AG, van Kleef M. *Sustained Treatment Effect of Spinal Cord Stimulation in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: 24-Month Follow-up of a Prospective Two-Center Randomized Controlled Trial*. *Diabetes Care*. 2015 Sep;38(9):e132-4. doi: 10.2337/dc15-0740. Epub 2015 Jun 26.
 15. Ramineni T, Prusik J, Patel S, Lange S, Haller J, Fama C, Argoff C, Pilitsis J. *The Impact of Spinal Cord Stimulation on Sleep Patterns*. *Neuromodulation*. 2016 Jul;19(5):477-81. doi: 10.1111/ner.12382. Epub 2016 Feb 5.

Versionsnummer: 4.0

Versionsnummer: 1 bis 3 (2001 - 2013) publiziert unter 041-002

Erstveröffentlichung: 2001

Überarbeitung von: 12/2022

Nächste Überprüfung geplant: 12/2025

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online