

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut für Systemische Neurowissenschaften

Institutsdirektor: Prof. Dr. med. Christian Büchel

**Auswirkungen der transkraniellen Gleichstromstimulation auf die
neuronale Schmerzverarbeitung
– eine fMRT-Studie –**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Kristin Ihle
aus Gießen

Hamburg, 2012

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am 16.04.2013

Veröffentlicht mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. A. May

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: Prof. Dr. C. Büchel

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter/in: PD Dr. U. Grzyska

Für ihre Anleitung, Begleitung und Hilfe danke ich Prof. Arne May, Rea Rodriguez-Raecke und allen Kolleginnen und Kollegen des Instituts für Systemische Neurowissenschaften, die mir bei der Durchführung der Studie zur Seite standen. Mein besonderer Dank gilt außerdem den Probandinnen und Probanden, ohne deren freiwillige Teilnahme diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

INHALTSVERZEICHNIS

| | | |
|------------|---|-----------|
| 1 | <u>EINLEITUNG</u> | 6 |
| 1.1 | MOTIVATION UND HINTERGRUND DER STUDIE | 6 |
| 1.1.1 | SCHMERZ UND SEINE CHRONIFIZIERUNG | 7 |
| 1.1.2 | SCHMERZ BEGLEITENDE PHÄNOMENE | 11 |
| 1.1.3 | THERAPIEMÖGLICHKEITEN CHRONISCHER SCHMERZEN | 15 |
| 1.1.4 | DIE TRANSKRANIELLE GLEICHSTROMSTIMULATION – EINE VIELVERSPRECHENDE METHODE ZUR THERAPIE CHRONISCHER SCHMERZEN | 18 |
| 1.1.5 | FUNKTIONELLE NEUROANATOMIE IM SCHMERZ | 20 |
| 1.1.6 | ENDOGENES ANTIINOZEPTIVES SYSTEM | 31 |
| 1.1.7 | MÖGLICHE WIRKMECHANISMEN DER TDCS | 34 |
| 1.1.8 | GRENZEN DER TDCS | 35 |
| 1.2 | METHODIK DER STUDIE | 37 |
| 1.2.1 | KERNSPINTOMOGRAPHIE | 37 |
| 1.2.2 | DATENVERARBEITUNG IN DER FUNKTIONELLEN BILDGEBUNG | 40 |
| 1.3 | HERLEITUNG DER FRAGESTELLUNG | 43 |
| 2 | <u>MATERIAL UND METHODEN</u> | 44 |
| 2.1 | PROBANDEN UND PRÄEXPERIMENTELLE PHASE | 44 |
| 2.2 | AUFBAU DER STUDIE | 46 |
| 2.3 | DATENGEWINNUNG, -VERARBEITUNG UND -AUSWERTUNG | 50 |
| 3 | <u>ERGEBNISSE</u> | 54 |
| 3.1 | PSYCHOPHYSIOLOGISCHE MESSUNGEN | 54 |
| 3.1.1 | SCHMERZSCHWELLEN FÜR HITZEREIZE (HPT) | 54 |
| 3.1.2 | UNTERSUCHUNG DER SENSITISIERUNG | 54 |
| 3.2 | SCHMERZBEWERTUNG WÄHREND DES HITZESCHMERZPARADIGMAS | 55 |
| 3.3 | ERGEBNISSE DER INTERVENTIONSEVALUATION | 58 |
| 3.4 | ERGEBNISSE DER BILDGEBENDEN DATEN | 59 |
| 3.4.1 | HAUPTKONTRAST | 59 |
| 3.4.2 | DIFFERENTIELLE KONTRASTE | 60 |
| 4 | <u>DISKUSSION</u> | 62 |
| 4.1 | ÜBERLEGUNGEN ZUR METHODISCHEN UMSETZUNG DER STUDIE | 65 |
| 4.1.1 | STUDIENDESIGN | 65 |
| 4.1.2 | WIRKDAUER DER TDCS | 66 |
| 4.1.3 | PSYCHOPHYSIK | 66 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 4.2 | DISKUSSION DER BILDGEBENDEN DATEN | 68 |
| 4.2.1 | VERMUTETE WIRKWEISE DER TRANSKRANIELLEN GLEICHSTROMSTIMULATION | 72 |
| 4.3 | FAZIT UND AUSBLICK | 74 |
| 5 | ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | 75 |
| 6 | LITERATURVERZEICHNIS | 76 |
| 7 | TABELLENVERZEICHNIS | 82 |
| 8 | ABBILDUNGSVERZEICHNIS | 82 |
| 9 | FRAGEBOGEN ÜBER DIE GLEICHSTROMSTIMULATION | 83 |
| 10 | LEBENS LAUF | 85 |
| 11 | EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG | 86 |

1 EINLEITUNG

1.1 MOTIVATION UND HINTERGRUND DER STUDIE

„[M]ir will körperlicher Schmerz so durchaus unsinnig erscheinen, daß meine Seele, wo er auftritt, ihm nachgibt, als ob er sie aus dem Raum, den sie sonst einnimmt, einfach verdrängte.“

Dies schrieb Rainer Maria Rilke in einem Brief an Ilse Erdmann (Rilke 1950). Er schildert sehr anschaulich wie stark Schmerzen die Psyche des Menschen beeinflussen, Gedanken binden und zu einem bestimmenden Element des Alltags werden können. Für den Einzelnen kann der Schmerz durch die erlebte Hilflosigkeit gegenüber der unverhältnismäßigen Intensität zu einer als existentiell empfundenen Bedrohung werden. Ebenso wirkt der Schmerz für die Gesellschaft, die nicht nur die fehlende Teilhabe des Betroffenen kompensieren muss, ernst zu nehmende Probleme auf. Wie die Zahlen der Gesundheitsberichtserstattung (GBE) des Bundes dokumentieren, stellt er auch einen erheblichen volkswirtschaftlichen Faktor dar. So wurden im Jahr 2010 in Deutschland 36,7 Millionen Verordnungen für Analgetika ausgestellt, die mit rund 1.560 Millionen Euro bei den Gesetzlichen Krankenkassen zu Buche schlugen (GKV-Arzneimittelindex 2010). Hinzuzurechnen sind 825 Millionen Euro, die Patienten im gleichen Jahr für rezeptfreie Schmerzmittel ausgaben (Der Arzneimittelmarkt in Deutschland in Zahlen 2010) und weitere 66 Millionen Euro, die für pflanzliche Arzneimittel gegen Schmerzen bezahlt wurden (Der Arzneimittelmarkt in Deutschland in Zahlen 2010).

Chronischer Schmerz gilt als besonders schwer zu behandeln. Ein Grund hierfür ist das noch beträchtliche Defizit im Verständnis seiner Pathomechanismen und komplexen Eigenschaften. Während die neurophysiologischen Grundlagen des Akutschmerzes der experimentellen Untersuchung gut zugänglich sind und in der Vergangenheit umfassend beschrieben werden konnten, entzieht sich der chronische Schmerz aufgrund seiner Vielschichtigkeit und Multikausalität oft der systematischen und uneingeschränkten Forschung. Allein über die Definition des chronischen Schmerzes herrscht bisher kein Konsens. Im klinischen Alltag wird aus Gründen der Praktikabilität oft die Bestanddauer, deren Minimum willkürlich und uneinheitlich zumeist auf drei oder sechs Monate festgesetzt wird, zur Diagnosestellung herangezogen. Die Abgrenzung zum akuten Schmerz betrifft jedoch mehr Dimensionen als die zeitliche. So sind zum Beispiel die Veränderung seines speziellen Charakters und der Verlust seiner Funktion als Warnsignal von deutlich größerer Relevanz. Anhand dieser beiden Phänomene – die Veränderung des Schmerzcharakters und der Funktionsverlust – wird im Folgenden der Prozess der Chronifizierung erläutert.

1.1.1 SCHMERZ UND SEINE CHRONIFIZIERUNG

Wirkt ein direkt noxischer oder potentiell Gewebe schädigender Reiz auf den Körper ein, wird dieser in seiner Intensität, Ausdehnung und Charakter über periphere Nozizeptoren registriert (sensorisch-diskriminative Schmerzkomponente), deren Aktivierung zu einer Reihe von nachgeschalteten Reaktionen führt. Hierzu zählen sowohl reflexhafte motorische und vegetative Antworten (motorische Komponente) als auch die Prozesse höherer Hirnfunktionen wie die Bewertung (kognitiv-evaluierende Komponente) und die emotionale Konnotation (affektiv-motivationale Komponente) des Schmerz auslösenden Ereignisses (Kenneth 2006). Auf allen Ebenen der Schmerzverarbeitung kommt es durch bestimmte Mechanismen zu morphologischen, biochemischen und physiologischen Veränderungen. Trotz ihrer Komplexität vernetzter Strukturen bleibt die Antwort auf einen Schmerzreiz physiologischer Weise zeitlich begrenzt, dem Ausmaß der (potentiellen) Schädigung angemessen und hat zum Ziel, diese durch Aktivierung von Warnsystemen minimal zu halten. Wirkt eine Noxe jedoch zum Beispiel durch Entzündungsprozesse unverhältnismäßig lange an (Nozizeptorschmerz) oder werden neuronale Strukturen geschädigt (neuropathischer Schmerz), kann dies dazu führen, dass die angestoßenen Mechanismen nicht mehr dem beschriebenen Prinzip sondern der Selbsterhaltung des Schmerzes dienen. Die Unterteilung chronischer Schmerzen hat vor allem klinische Relevanz, da davon ausgegangen wird, dass nozizeptiv vermittelte Schmerzen durch Beseitigung der auslösenden Faktoren auch nach längerem Bestehen reversibel sind, hingegen neuropathische Schmerzen als potentiell irreversibel gelten.

PERIPHERE MECHANISMEN DER CHRONIFIZIERUNG

Periphere Neurone erfahren durch Entzündungsmediatoren wie Prostaglandine, Bradykinin, Neurokinin A, Serotonin und Substanz P eine Sensibilisierung, die sich in einer Absenkung ihrer Erregungsschwelle, einer gesteigerten Antwort auf überschwellige Reize und im Auftreten von Spontanaktivität in sensibilisierten Nervenfasern auszeichnet. Hierdurch zeigt sich eine Linksverschiebung in der Reiz-Antwort-Kurve der Schmerzfasern, die elektrophysiologisch nachgewiesen werden kann (Zenz M. 2001). Dieses Phänomen wird als Hyperalgesie bezeichnet und bildet die Voraussetzung für eine Chronifizierung. Auch das Stresshormon Adrenalin hat Einfluss auf die Ausbildung einer Hyperalgesie. Unter physiologischen Bedingungen stößt es seine Signaltransduktion über ein Adrenalinrezeptor-gekoppeltes Enzym (G protein coupled receptor kinase, GRK-2) an. An sensibilisierten Neuronen werden diese Membranproteine herunterreguliert und die Weiterleitung der Signale erfolgt über eine andere

Proteinkinase (protein kinase C ϵ , PKC ϵ), deren Aktivität für die Entstehung einer Hyperalgesie von entscheidender Bedeutung zu sein scheint (Wang, Heijnen et al. 2011).

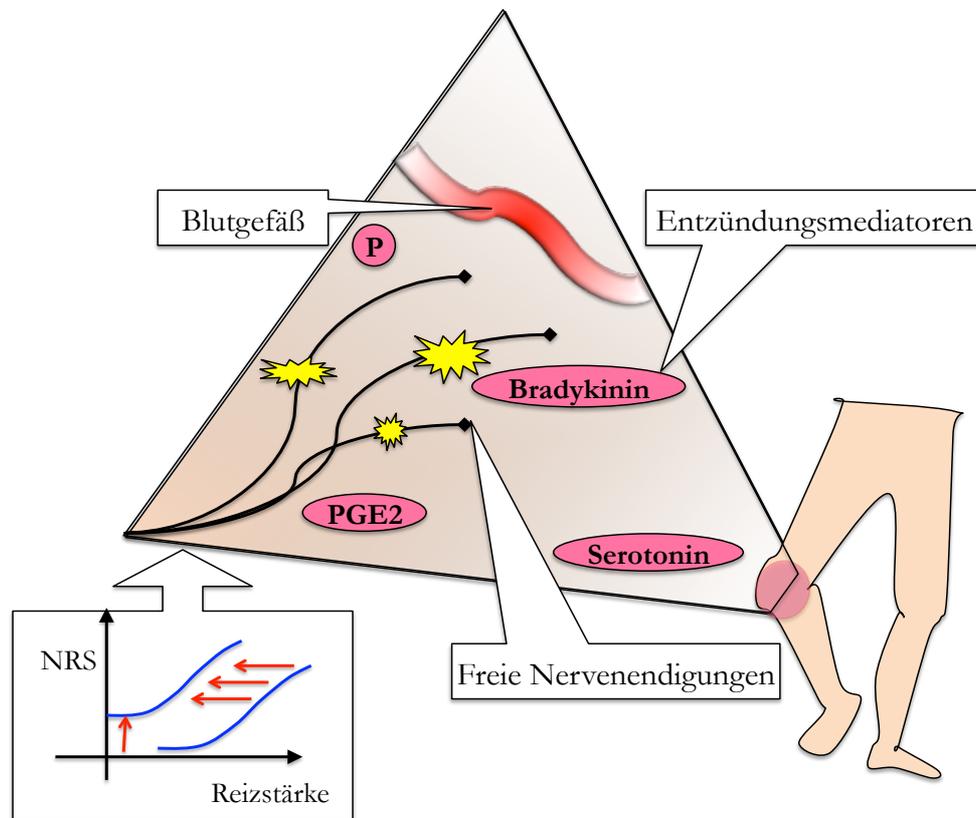


Abbildung 1: Mechanismen der peripheren Chronifizierung. Durch Entzündungsmediatoren werden freie Nervenendigungen sensibilisiert und zeigen Spontanaktivität und eine Linksverschiebung der Reiz-Antwort-Kurve. P: Substanz P, PGE2: Prostaglandin E2, NRS: numerical rating scale

SPINALE MECHANISMEN DER CHRONIFIZIERUNG

Auf spinaler Ebene zeigen die besonders in der Lamina V lokalisierten WDR-Neurone (WDR=wide dynamic range: Nervenzellen mit niedrigen Schwellen und breitem Antwortspektrum über große Reizintensitätsspannen bis in den noxischen Bereich) das so genannte „Wind-Up“-Phänomen. Es handelt sich hierbei um eine langsame Summation (Verstärkung) der Antwort auf repetitive C-Faser-Reizung, die eine peripher stattfindende Adaptation auszugleichen vermag (Price, Hayes et al. 1978). Auch im Rückenmark kommt es wie in der Peripherie zu einer gesteigerten Erregbarkeit im Sinne einer Sensibilisierung mit einer Schwellenerniedrigung, einer Antwortsteigerung auf überschwellige Reize und einer Ausweitung der rezeptiven Felder sowie einem weiteren zentralspezifischen Attribut: der Allodynie. Diese erfordert eine heterosynaptische Verschaltung zwischen nozizeptiven C-Fasern und mechanorezeptiven A β -Fasern (siehe Abbildung 2). Verantwortlich für die zentrale Erregbarkeitssteigerung sind wiederum Mediatoren wie Substanz P und Neurokinin A, aber auch der zentrale Neurotransmitter Glutamat, der an NMDA-Rezeptoren (N-Methyl-D-Aspartat) bin-

det. Mit der Unterdrückung von GABA-ergen Interneuronen, die physiologischer Weise durch eine tonische Hemmung ein „Wind Up“ verhindern, erfolgt auf dieser Ebene zudem eine Disinhibition nozizeptiver Reize. Veränderte Spiegel an lokalen Wachstumshormonen führen auch morphologisch zu einer strukturellen Reorganisation im Hinterhorn des Rückenmarks.

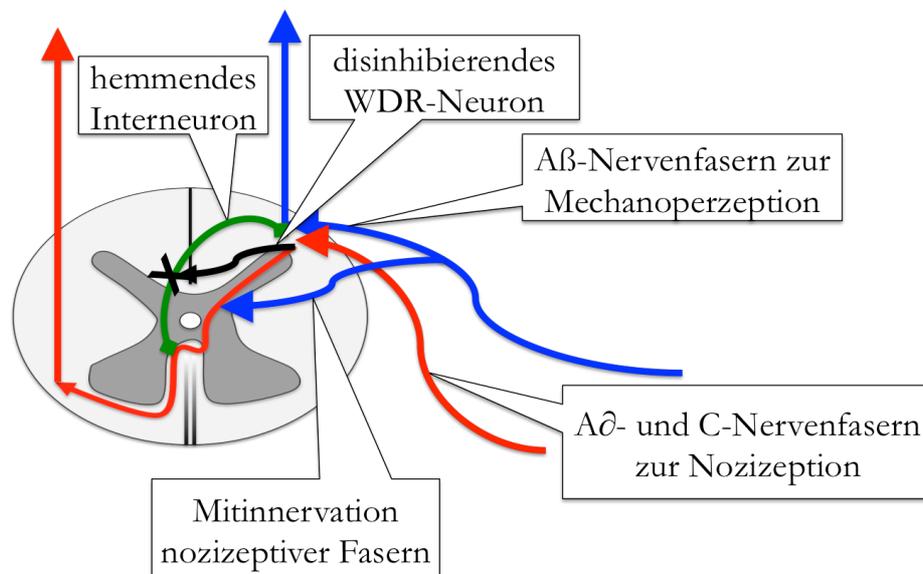


Abbildung 2: spinale Mechanismen der Chronifizierung; eine Mitinnervation nozizeptiver Fasern bei mechanischer Reizung können eine Allodynie hervorrufen. Eine Blockade hemmender Interneurone kann über eine Disinhibition zum Wind-Up nach repetitiver C-Faser-Reizung führen.

Biochemisch kommt es im Zuge einer Langzeitpotenzierung (Long-Term Potentiation, LTP) zu einer Hochregulation von Rezeptoren und Membrankanälen und somit zu einer synaptischen Plastizität. Molekulare Grundlage bilden die NMDA-Rezeptoren, die im geöffneten Zustand eine hohe Leitfähigkeit für das als intrazellulärer Botenstoff (Second Messenger) fungierende Kalzium aufweisen, jedoch in Ruhebedingungen durch einen Magnesiumblock verschlossen sind (siehe Abbildung 3). Nach lang anhaltender Depolarisierung diffundiert das Magnesium von den NMDA-Rezeptoren ab und der bei Glutamatbindung und Glycin-abhängiger Aktivierung resultierende Kalziuminflux setzt eine Kaskade in Gang, die in der Biosynthese von Membranproteinen endet (Ji, Kohno et al. 2003).

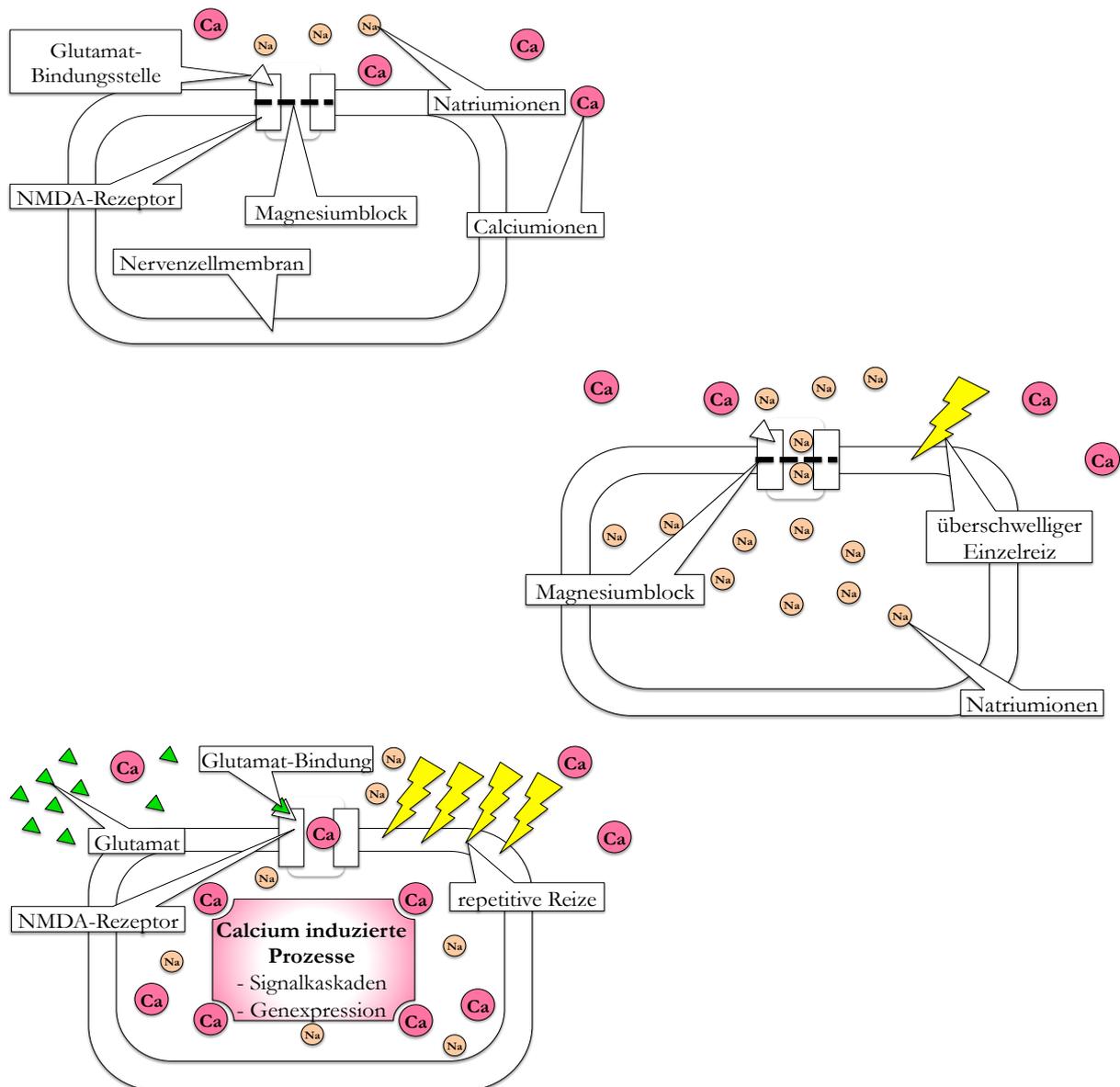


Abbildung 3: NMDA-Rezeptor in einer Nervenzellmembran; Magnesium verhindert in Ruhe und bei Erregungsbildung durch Einzelreize das Eindringen von Calcium. Nach repetitiven Reizen und gleichzeitiger Glutamatbindung diffundiert Magnesium vom Rezeptor ab und gibt den Kanal für Calcium frei. Calciumionen dienen intrazellulär als Second Messenger.

SUPRASPINALE MECHANISMEN DER CHRONIFIZIERUNG

Ähnliche molekulare Mechanismen wie auf spinaler Ebene können auch im Thalamus und anderen supraspinalen Strukturen vermutet, bisher aber nicht eindeutig belegt werden. Die Aktivierung verschiedener Systeme ließ sich jedoch sehr gut beobachten. So kommt es regelhaft zu einer Mitinnervation des sympathischen Nervensystems, des limbischen Systems und des Aufsteigenden Retikulären Aktivierenden Systems (ARAS) sowie des absteigenden antinozizeptiven Systems. Letzteres unterhält mittels Endorphinen, Enkephalinen und Dynorphinen sowie Serotonin und Noradrenalin eine tonische Inhibition auf die spinale Nozizeption. Die beteiligten Strukturen sind multipel reziprok miteinander verbunden. Es ist davon auszugehen, dass erst die oben beschriebenen zellphysiologischen Mechanismen die Voraussetzungen

gen schaffen, mittels zeitlich kohärenter Assemblierung die Systeme zu einem Netzwerk zu verknüpfen, das unter physiologischen Bedingungen dynamisch zwischen Nozizeption und Antinozizeption balanciert (Bomholt, Harbuz et al. 2004). Eine solche Betrachtungsweise legt nahe, dass schon geringe Ungleichgewichte durch gegenseitige positive Verstärkung zu einer Verselbständigung der Prozesse und einer Entkopplung der Folgen von der eigentlichen Ursache bewirken können. Es ist bekannt, dass eine dauerhafte Aktivierung des Schmerznetzwerks eine verstärkte Rekrutierung efferenter Systeme (Motorik und Vegetativum), eine veränderte Hormonkonstellation durch hypothalamisch-hypophysäre Interaktionen und eine zentrale Disinhibition zur Folge hat. Konsekutiv verändert der Schmerz im Chronifizierungsprozess seinen Charakter und büßt seine Funktion als Warn- und Schutzmoment ein.

1.1.2 SCHMERZ BEGLEITENDE PHÄNOMENE

Menschen mit chronischen Schmerzen leiden überdurchschnittlich häufig gleichzeitig unter weiteren Symptombildern, die dem unscharfen Grenzbereich zwischen somatischen und psychischen Erkrankungen entstammen. Hierzu zählen die Depression und der Dysstress. Die Beobachtung einer häufigen, jedoch unregelmäßigen und unvorhersehbaren Korrelation eines chronischen Schmerzsyndroms mit dem Auftreten dieser Begleitphänomene wirft Fragen nach Kausalzusammenhängen und gemeinsamen Abhängigkeiten auf (siehe Abbildung 4). Die Untersuchung von Ursache-Wirkungs-Relationen gestaltet sich in einem derart komplexen und undeutlich abgegrenzten Feld allerdings schwierig. So disponieren einerseits Schmerzen zu weiteren chronischen Beschwerden, andererseits bekommen chronisch Kranke häufiger ein Schmerzsyndrom als gesunde Menschen (Von Korff, Crane et al. 2005). Dennoch finden sich in beiden Gruppen Patientinnen und Patienten, die von den beschriebenen Nebenerkrankungen verschont bleiben (siehe Abbildung 4).

Eine naheliegende Gemeinsamkeit zwischen Schmerzen und Begleitsymptomatik liegt in der Chronifizierung. Die gefundenen Parallelen, die insbesondere auf das zentrale Nervensystem als gemeinsame Schnittstelle hinweisen, deuten an, dass das Phänomen der Chronifizierung die Grundlage für sowohl Haupt- als auch Begleiterkrankung bildet. Dieser These nachgehend rücken Verschiebungen des Neurotransmitterhaushaltes und veränderte Aktivierungen verschiedener Netzwerke in den Blickpunkt und müssen ihrerseits dahin gehend untersucht werden, ob sie Folge oder gegebenenfalls auch notwendige Bedingung für eine Chronifizierung darstellen können.

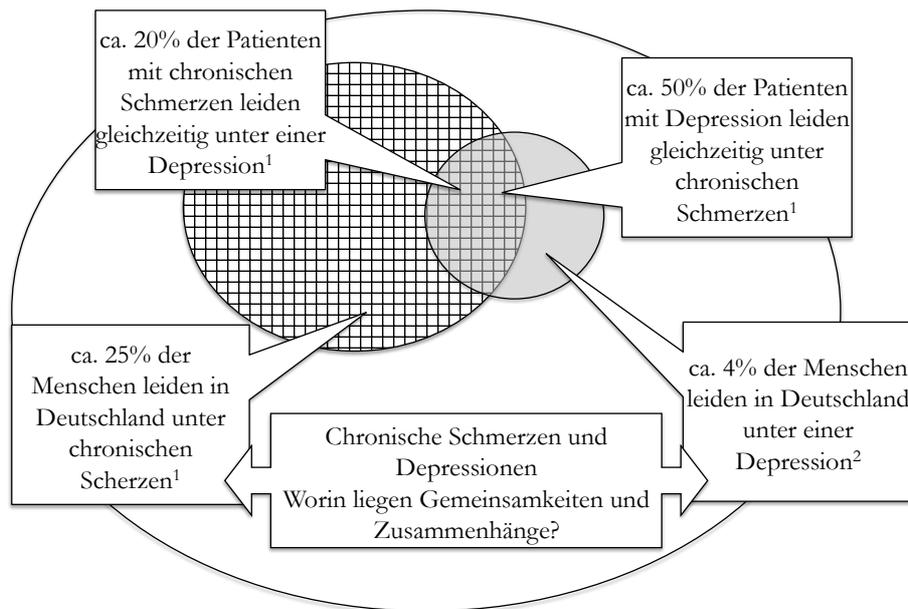


Abbildung 4: Epidemiologie von Chronischen Schmerzen und Depression; Nach Daten aus ¹(Ohayon and Stingl 2012) und ²(Gunther, Friemel et al. 2007)

WECHSELBEZIEHUNG ZWISCHEN SCHMERZ UND DEPRESSION

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Schmerzsyndromen unter Depressiven wie auch von Depressionen unter Schmerzkranken im Vergleich zu ihrer jeweiligen Prävalenz in der Normalbevölkerung signifikant erhöht ist. Darüber hinaus beeinträchtigen begleitende Depressionen sowohl den Genesungsprozess von akuten Schmerzen wie auch die Behandlung chronischer Schmerzsyndrome. So berichten Patienten dieser Gruppe über stärkere und länger anhaltende Schmerzen als nicht-depressive Schmerzkranken, und sie tragen ein größeres Risiko einer Chronifizierung oder der Wiederkehr der Beschwerden. Sie leiden statistisch gesehen häufiger unter einer funktionellen Beeinträchtigung ihres täglichen Lebens und nehmen mehr medizinische Ressourcen zur Diagnostik oder Therapie in Anspruch und dies obendrein mit geringerem Erfolg (Bair, Robinson et al. 2003). Diese äußerst negative Bilanz impliziert neben der Darstellung einer interessanten und weiter zu untersuchenden Koinzidenz einen dringenden Handlungsbedarf. Die Studien decken Defizite im klinischen Bereich sowohl im Erkennen depressiver Erkrankungen, als auch in ihrer adäquaten Therapie auf, die oft hinter der Behandlung somatischer Leiden zurückbleibt. Das durch die dargestellten Beobachtungen eröffnete Forschungsfeld beschäftigt sich mit den neurobiologischen Zusammenhängen. Eine wichtige Gemeinsamkeit bilden die aktivierenden Zentren, zu denen der Hypothalamus, das periaquäduktale Grau (PAG) und andere Kerne im Hirnstamm wie die Rostrale Ventromediale Medulla (RVM) zählen sowie ihre mono-aminen Neurotransmitter Noradrenalin, Dopamin und Serotonin. Der bei der Depression zu verzeichnende relative Mangel an den Botenstoffen Dopamin und Serotonin begegnet die Pharmako-

therapie bereits mit Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (Serotonine Reuptake Inhibitors, SSRI) und verwandten Medikamenten. Unlängst halten einige dieser, den Neurotransmitterstoffwechsel beeinflussenden Psychopharmaka auch in der Schmerztherapie Einzug. Dass ihr Erfolg nicht ausschließlich aus der suffizienten Therapie der begleitenden Depression erwächst, zeigen Schmerzkranken, die auch ohne psychische Begleiterkrankung auf die Medikamente ansprechen. Der Wirkungszusammenhang könnte in einer Rekonstituierung der tonischen deszendierenden Hemmung liegen, die Reize aus dem Körperinneren zugunsten der nach außen gerichteten Aufmerksamkeit unterdrückt. Schaltstelle hierfür bildet die RVM (Bair, Robinson et al. 2003).

WECHSELBEZIEHUNG ZWISCHEN SCHMERZ UND STRESS

Hans Selye entwickelte in den 1930er Jahren sein „Stress-Modell“, mit dem er Verhaltensänderungen und physiologische Vorgänge eines Organismus beschrieb, der starken Belastungen ausgesetzt wird. Die Anatomische Grundlage des Stress bildet die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHN-Achse) mit ihren Neurotransmittern Adrenocorticotropes Hormon (ACTH), Corticotropin-Releasing Hormone (CRH), Adrenalin und Kortisol (siehe Abbildung 5).

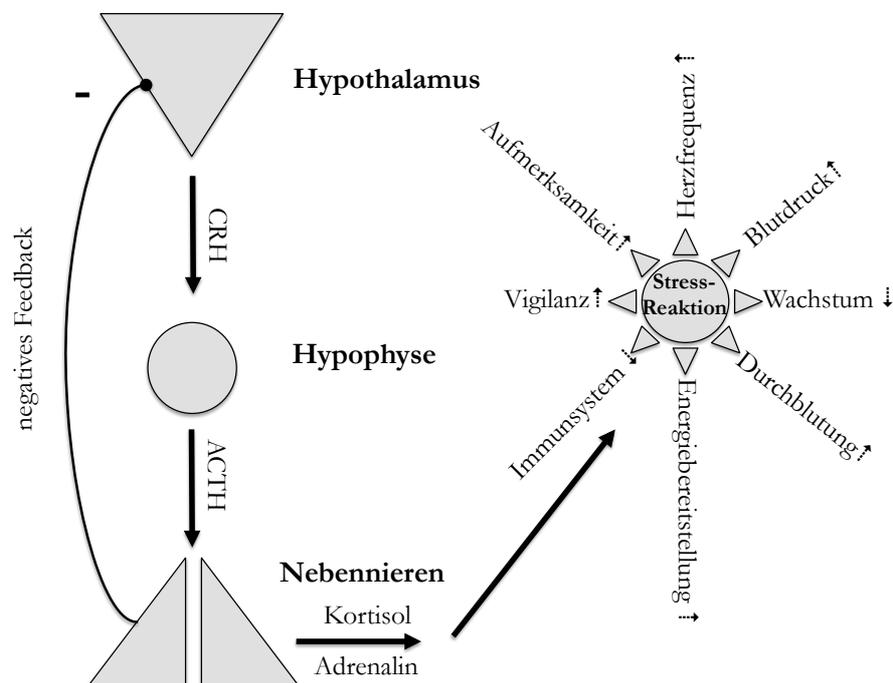


Abbildung 5: Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse und Stressreaktion; CRH: Corticotropin-Releasing Hormon, ACTH: Adrenocorticotropes Hormon

Der regelhaft bei Belastung erhöhte Serumkortisolspiegel unterliegt auch unter Ruhebedingungen einem circadianen Rhythmus mit einem Maximum am frühen Morgen. Viele externe

und interne Faktoren können diesen sehr sensiblen Takt beeinflussen. Tiermodelle zeigen, dass der Effekt eines Stressors davon abhängt, in welcher Phase des Tagesverlaufs er auf den Organismus einwirkt. In jedem Fall kommt es zu einer Verkürzung der Periode mit höherem Auftreten von Kortisolspitzenwerten und zu einer Abflachung der Schwankungen bei insgesamt größerer Tageskortisoldosis (Bomholt, Harbuz et al. 2004). Die Aktivierung der HHN-Achse und eine resultierende Sympathikusaktivierung bringen den Körper in Alarmbereitschaft. Vorübergehend verfügt der Organismus über eine deutlich verstärkte Aufmerksamkeit, ein gesteigertes Herzzeitvolumen, eine vermehrte Durchblutung der Skelettmuskulatur und kurzfristig bereitgestellte Energieäquivalente, um augenblicklich fliehen oder kämpfen zu können. Zwar hat sich diese „Fight-or-Flight“-Reaktion in der Evolution bewährt, doch haben sich die Auslöser (Stressoren) stark gewandelt und sind mit der Abnahme von unmittelbaren Gefahren zurückgegangen. In einer Arbeit von 1997 unterscheiden die Autoren (Herman and Cullinan 1997) „systemische Stressoren“ von „prozessiven Stressoren“. Erstere lösen durch eine direkte Verschaltung zum Nucleus paraventricularis (PVN) des Hypothalamus, vermutlich via cholinerge Hirnstammneurone eine unmittelbare Schreckreaktion aus. Dem gegenüber stehen Stressoren, die erst durch die Integration und Interpretation von Ereignissen entstehen und über GABAerge limbische Strukturen und aus anderen Teilen des Hypothalamus zum PVN vermittelt werden. Die aktuelle Stressforschung hält Hinweise dafür bereit, dass es bei Fehlfunktionen dieses Netzwerkes zu einer unangemessenen Beurteilung und Missinterpretation neutraler Reize kommt und somit inadäquate Stressoren generiert werden. Diesem Mechanismus folgend lösen heute andere, teilweise subtile Reize Stressantworten aus und können diese darüber hinaus länger aufrechterhalten. Solche andauernden Reaktionen konnten als Ursache verschiedener pathologischer Vorgänge identifiziert werden. Während die Thesen Selyes noch in wissenschaftlicher Neutralität zu lesen sind, bürgerten sich im weiteren Diskurs wertende Begriffe wie Eu- und Dysstress ein. Diese Differenzierung entstand im pragmatischen Bemühen, eine scharfe Abgrenzung zur Pathologie zu erzwingen, um den mit Stress assoziierten Folgeerkrankungen vorzubeugen. Der „krankmachende“ Dysstress, der durch ein maladaptives Verhalten gekennzeichnet ist als Reaktion auf eine Belastungssituation, weist neurobiologisch eine stärkere und länger anhaltende Aktivierung der HHN-Achse und erhöhte Serumspiegel der genannten Neurotransmitter auf. Hierin findet sich wiederum eine anatomische wie auch funktionelle Parallele zur Chronifizierung von Schmerzen. So verwundert es nicht, dass Schmerzsyndrome zu den häufigsten Krankheitsbildern gehören, die mit Stress assoziiert werden. Auf molekularer Ebene stehen besonders Glukokortikoidrezeptoren als Übersetzer der Stressachsenaktivität im Interesse der Forschung. Sie finden sich über

das gesamte zentrale Nervensystem und auch über alle Endorgane des Körpers verteilt und stoßen unterschiedlichste Prozesse an. Kortikoide beeinflussen eine Reihe von zentralen Funktionen wie Aufmerksamkeit, Wachheit und Schlaf, das kardiovaskuläre System wie auch den Stoffwechsel, Wachstum und Reproduktion und nicht zuletzt auch das Immunsystem. So mannigfaltig seine physiologischen Aufgaben sind, so viel Bedeutung wird dem Kortisol auch in der Pathogenese eines großen Kreises von Krankheiten zugesprochen, die durch ihr komplexes Erscheinungsbild hohe Anforderungen an die Forschung stellen. Hierzu zählen neben psychiatrischen Erkrankungen wie Angststörungen und Depressionen gleichfalls internistische Bilder wie das metabolische Syndrom (Chrousos and Kino 2007). Auch das Schmerzsystem wird durch Kortisol beeinflusst.

1.1.3 THERAPIEMÖGLICHKEITEN CHRONISCHER SCHMERZEN

Die Erkenntnis, dass chronische Schmerzen durch neuronale Prozesse unterhalten und teilweise auch ausgelöst werden, legt den Schluss nahe, therapeutisch am zentralen Nervensystem anzusetzen. Diesem Konzept folgend haben Forschung und klinischer Alltag, angespornt durch eine wachsende Zahl therapierefraktärer Fälle einerseits und immer tiefer gehendes Verständnis der Schmerzmechanismen andererseits, eine Reihe von sehr verschiedenen Behandlungsansätzen hervorgebracht.

MEDIKAMENTÖSE THERAPIE CHRONISCHER SCHMERZEN

In der Akuttherapie werden sehr häufig peripher wirksame nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) wie Ibuprofen und Diclofenac verordnet. Es ist bekannt, dass sie einen Teil ihrer Wirkung zentralen Mechanismen verdanken (Jurna and Brune 1990). Stärker greifen Opioide in das Zentrale Nervensystem ein. In der Behandlung chronischer Schmerzen kommen Antidepressiva wie Amitriptylin sowie Antikonvulsiva wie Gabapentin oder Topiramid zum Einsatz. Letztere Arzneimittel werden von der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) als Gruppe der Co-Analgetika bezeichnet und erhalten im gängigen, ursprünglich für Krebserkrankungen entwickelten Stufenschema der Schmerztherapie eine Sonderstellung. Dieses sieht auf der ersten der drei Stufen eine alleinige Behandlung mit NSAR vor, gefolgt von der Ergänzung mit schwachen Opioiden bis auf der höchsten Stufe jene durch hoch potente Opioide ausgetauscht werden. Die Co-Analgetika können bei entsprechender Indikation jede der drei Stufen vervollständigen (Schug, Zech et al. 1990; Mishra, Bhatnagar et al. 2008). Es wird geraten, sie vor allem bei neuropathischen Schmerzen frühzeitig adjuvant einzusetzen, obwohl neuere Studien aufgrund nur partiell nachzuweisender Wirkung und mit Blick auf die Nebenwirkungen Zurückhaltung empfehlen (Urquhart, Hoving et

al. 2008). Diese Gruppe trägt der Tatsache Rechnung, dass die Chronifizierung von Schmerzen neben den direkten Veränderungen im Schmerz verarbeitenden Netzwerk weitgreifender Auswirkungen auf verknüpfte, nicht-nozizeptive höhere Hirnfunktionen hat. So erfahren chronische Schmerzpatienten häufig eine begleitende Beeinträchtigung im emotionalen Erleben, was die hohe Komorbidität mit Angst- und Depressionserkrankungen erklärbar macht.

PSYCHOLOGISCHE THERAPIE CHRONISCHER SCHMERZEN

Chronische Schmerzerkrankungen sind häufig vergesellschaftet mit psychischen Beeinträchtigungen wie Depression oder Angsterkrankungen, ohne dass das Ursache-Wirkungs-Verhältnis schlüssig beantwortet ist (Fishbain, Cutler et al. 1997; Von Korff, Crane et al. 2005). Diese psychischen Begleiterkrankungen wiederum haben Einfluss auf die Lebensqualität und sozialen Interaktionen der Patienten (Ahrens, Schiltenswolf et al.). Daher wird in vielen Zentren ein multimodales und interdisziplinäres Konzept verfolgt, das insbesondere psychologische Methoden mit einschließt. Studien, die zeigen konnten, dass eine Mitbehandlung seelischer Begleiterkrankungen zu besseren Therapieerfolgen führt (Wetering, Lemmens et al.), bestärken diesen Ansatz. Die kognitive Verhaltenstherapie soll den Patienten krankheitskonsolidierende Denkmuster aufzeigen und zu einem weniger einschränkenden Verhalten anleiten. Darüber hinaus werden psycho-physischen Belastungen eine zentrale Rolle in der Entstehung und Erhaltung chronischer Schmerzen zugeschrieben.

PHYSIKALISCHE THERAPIE CHRONISCHER SCHMERZEN

Früher und direkter als auf den sozialen Kontakt und das emotionale Erleben wirken sich chronische Schmerzen auf das Bewegungsverhalten der Patienten aus. Anhaltende Beschwerden führen häufig zu Schon- und Fehlhaltungen sowie Schmerz vermeidenden Kompensationsbewegungen, die sich in regelrechten Mustern verfestigen. Es entsteht ein Teufelskreis aus Schmerz, kompensatorischem Umbau am Bewegungsapparat und konsekutiver Schmerzverstärkung, der auch das psychosoziale Gefüge des Patienten involviert. Um diesen Kreislauf zu durchbrechen und damit einen zur Chronifizierung beitragenden Faktor zu reduzieren, sind bei vielen Schmerzsyndromen physikalische Behandlungsmethoden indiziert. Hierzu zählen Manualtherapie und physiotherapeutische Bewegungstherapie, ebenso Kryo-, Hydro-, Balneo- und Elektrotherapie. In der Elektrotherapie hat sich für die Behandlung chronischer Rückenschmerzen vor allem die Transkutane Elektrische Nervenstimulation (TENS) etabliert. Durch die Anlage eines portablen Stimulators werden durch niederamplitudig-hochfrequente

und sensibel überschwellige Ströme eine spürbare Vibration erzeugt, die durch Aβ-Faserreizung auf Rückenmarksebene zu einer nozizeptiven Hemmung führt. Melzack und Wall postulierten 1965 als Grundlage dieses Effekts die so genannte „Gate-Control“-Theorie. Diese besagt, dass durch im spinalen Hinterhorn konvergierende mechanosensorische und nozizeptive Fasern eine solche Schmerzhemmung entstehe. Die Gate-Control-Theorie wurde 1979 von Zimmermann widerlegt (Schmidt 1993). Dennoch wird die TENS noch immer weit verbreitet mit unterschiedlichem Erfolg angewendet, validierende Studien und eine Erklärung der Mechanismen stehen allerdings noch aus (Dubinsky and Miyasaki).

INVASIVE THERAPIE CHRONISCHER SCHMERZEN

Einige Schmerzerkrankungen sind auf eine einzelne Ursache zurückzuführen, die durch einen chirurgischen Eingriff beseitigt werden kann. In diesen Fällen sollte frühzeitig die Indikation für einen solchen gestellt werden, um die Mechanismen der Chronifizierung zu kupieren. Ein solches Vorgehen ist allerdings nur indiziert, wenn der genaue ätiopathologische Zusammenhang bekannt, die Erfolgsaussichten gut und die Risiken vertretbar sind. Dies gilt fast ausschließlich für chronische nozizeptive Schmerzsyndrome, wie die Coxarthrose.

Gesondert davon zu betrachten sind neuropathische Schmerzerkrankungen, für die invasive Methoden in Betracht kommen, die zentral am nozizeptiven Netzwerk ansetzen. Dies kann durch gezielte Läsion von zum Beispiel sympathischen Ganglien oder durch die Implantation von Nervenstimulatoren im Rückenmark (spinal cord stimulation, SCS), Thalamus (deep brain stimulation, DBS) oder Motorkortex (motor cortex stimulation, MCS) erreicht werden. Die Läsionsverfahren bergen dabei ein relativ hohes Risiko für Rezidive und können in seltenen Fällen selbst Ursache eines neuropathischen Schmerzgeschehens werden. Da auch für einen evidenzbasierten Einsatz der implantierbaren Neurostimulatoren die Studienlage noch zu schwach ist, sollten diese Methoden erst nach Ausschöpfung aller anderen Therapieoptionen als *ultima ratio* in Erwägung gezogen werden. Zwar untermauern einige Untersuchungen ihre Wirksamkeit (Levy, Deer et al.), doch aufgrund mangelhaften Studiendesigns sind diese Ergebnisse kritisch zu betrachten und sie dürfen nicht darüber hinweg täuschen, dass die Eingriffe mit einem gewissen Risiko potentiell folgenreichtiger Nebenwirkungen belastet sind (Fontaine, Hamani et al. 2009). Nachteil dieser gebotenen Zurückhaltung ist eine oft Jahrzehnte dauernde Latenz bis zur suffizienten Therapie, die wiederum eine Konsolidierung pathologischer Vorgänge mit sich führt.

1.1.4 DIE TRANSKRANIELLE GLEICHSTROMSTIMULATION – EINE VIELVERSPRECHENDE METHODE ZUR THERAPIE CHRONISCHER SCHMERZEN

Die therapeutische Anwendung des elektrischen Stroms ist älter als die Entdeckung der Elektrizität selbst. Schon Scribonius Largus riet im ersten Jahrhundert nach Christus in einem der Rezepte seiner „Compositiones“:

„Noch so alte und unerträgliche Kopfschmerzen beseitigt sofort und heilt für immer der schwarze Zitterrochen (Torpedo nigra, Anm. pvk), wenn er lebend so lange auf die schmerzende Stelle gelegt wird, bis der Schmerz aufhört, und dieser Teil betäubt wird.“ (Schonack 1913)

Die Rationale hinter diesem auch heute noch verfolgten Therapieansatz liegt in der neuronalen Zellphysiologie und Erregungsleitung, die sich auf Elektrolytunterschiede zwischen intra- und extrazellulären Kompartimenten und deren transienten Änderungen begründen. Da der Grund vieler Nervenerkrankungen wie dem chronischen Schmerz in einer verminderten oder erhöhten Aktivität von Neuronengruppen gesehen wird, erscheint eine Modulation ihrer Erregbarkeit eine konsequente Fortsetzung dieser Betrachtung.

In Analogie zu den invasiven Neurostimulatoren wird der transkraniellen Gleichstromstimulation (transcranial direct current stimulation, tDCS) eine ähnliche Wirkweise akkreditiert. Über Potentialveränderungen an erregbaren Membranen soll das Aktivierungsniveau von Nervenzellen beeinflusst werden. Eine zwischen zwei Elektroden angelegte Spannung bewirkt in festen Körpern einen Fluss von Elektronen von der negativ geladenen Kathode zur positiv geladenen Anode. Entsprechendes gilt für die Elektrolytlösungen des Intra- und Extrazellulärraum im menschlichen Organismus, in dem positiv geladene Kationen wie Natriumionen und negativ geladene Anionen wie Chlorid über die trennende, selektiv semipermeable Zellmembran bewegt werden. Das je nach Zellpopulation zwischen -80mV und -90mV liegende Ruhemembranpotential (RMP) der Nervenzellen kann auf diese Weise durch eine anodale Polung auf weniger negative Werte angehoben oder durch eine kathodale Polung auf negativere Werte gesenkt werden (Hyperpolarisation). Da zur Erregungsbildung eine Vordepolarisation der Zellmembran über ein bestimmtes Schwellenpotential nötig ist, um über die Öffnung spannungsabhängiger Natriumkanäle ein Aktionspotential auszulösen, ist das Ausgangspotential von entscheidender Bedeutung. Eine Erniedrigung des RMP zu negativeren Werten erschwert die Erregungsbildung, da der Abstand zum Schwellenpotential erhöht wurde. Es bedarf daher nach Anlage eines kathodal gepolten Gleichstroms stärkerer Reize, um ein Aktionspotential und damit die Erregung der Nervenzelle auszulösen. Entsprechend entgegengesetzt verhält es sich bei anodaler Stromanlage.

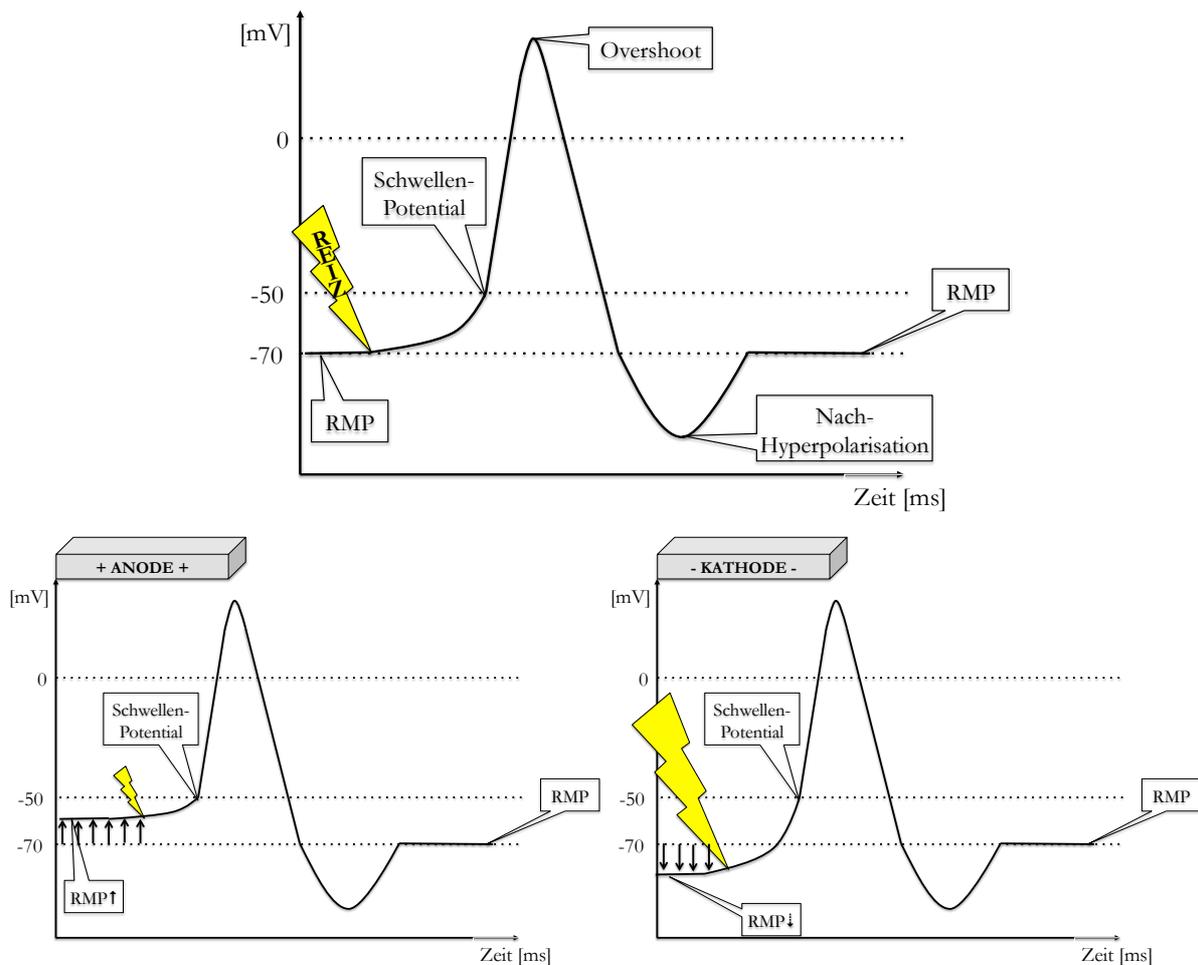


Abbildung 6: Schema der Spannungsänderung über einer Nervenzellmembran während eines Aktionspotentials: ein adäquater Reiz führt zur Vordepolarisation der Membran, nach Erreichen des Schwellenpotential erfolgt das Aktionspotential in definierter Form. Bei Anlage eines Gleichstroms wird unter der Anode das Ruhemembranpotentials (RMP) zu weniger negativen Werten angehoben (relative Depolarisation), unter der Kathode abgesenkt. Konsekutiv wird das Schwellenpotential nach anodaler Gleichstromstimulation leichter erreicht. Nach kathodaler Stimulation werden stärkere Reize benötigt, um das Schwellenpotential zu erreichen.

Exemplarisch können diese, an einzelnen Neuronen gut nachvollziehbaren zellphysiologischen Grundannahmen auf die transkranielle Stromapplikation übertragen werden. Jedoch ist zu beachten, dass die stark vereinfachten, theoretischen Erklärungsversuche in vivo nur Modellcharakter haben können. Die verschiedenen Gewebe mit variablen Impedanzen, die individuellen anatomischen Unterschiede, die divergierende Ausrichtung der Nervenzellen und die komplexen Netzwerke synaptisch verbundener Hirnregionen seien stellvertretend für die Vielzahl der Einfluss nehmender Faktoren genannt, die eine präzise Vorhersage der Wirkungsweise des transkraniellen Gleichstromstimulation erschweren. Es wird postuliert, dass tDCS durch fokale, anhaltende (aber reversible) Modulation der kortikalen Erregbarkeit eine zerebrale Wirkung erzielt, die zu neuronaler Plastizität führen kann (Nitsche, Cohen et al. 2008). Als Grundlage weiterer Forschung konnte gezeigt werden, dass die angelegte Spannung dazu ausreicht, dass der Strom die schlecht leitende Schädeldecke überwindet und intra-

zerebral eine Potentialverschiebung stattfindet (Miranda, Lomarev et al. 2006). Des Weiteren wies man durch Veränderungen Motorisch Evozierter Potentiale (MEP) nach, dass der transkranial verabreichte Gleichstrom die Erregbarkeit der Kortexareale unter der Kathode herab- und unter der Anode heraufsetzt (Nitsche and Paulus 2000).

Neben dem gefundenen direkten Effekt, der sich auf das unter der Elektrode liegende Areal beschränkt, geht man von mittelbaren, der synaptischen Konnektivität geschuldeten Wirkungen aus (Boros, Poreisz et al. 2008). Abgesehen von der räumlichen Ausdehnung scheint sich die Wirkung auch zeitlich nicht auf die Anwendung zu begrenzen. Es wurden, abhängig von Applikationsdauer, Stromstärke und –dichte, auch nachhaltige Veränderungen der Erregbarkeit beobachtet (Nitsche and Paulus 2001). Die dadurch angestoßenen Vorgänge sollen molekularbiologisch Ähnlichkeit mit der aus der Erforschung von Lernprozessen bekannten Langzeitpotenzierung haben (Paulus 2004; Nitsche, Lampe et al. 2006). Diese These stützt sich auf Tierexperimente. An Ratten fand man nach kortikaler Gleichstromstimulation Veränderungen im Calciumhaushalt (Islam, Aftabuddin et al. 1995) sowie eine Beeinflussung des Botenstoffs cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat) (Hattori, Moriwaki et al. 1990). Untermauert wird die Theorie durch die Beobachtung, dass anhaltende Erregbarkeitssteigerungen nach der Einnahme eines NMDA-Antagonisten ausbleiben (Nitsche, Fricke et al. 2003). Diese Annahmen messen der tDCS ein beträchtliches Potential bei, das große Erwartungen hinsichtlich ihrer klinischen Anwendung weckt. So erhofft man sich, die tDCS nicht nur für die Behandlung chronischer Schmerzen einzusetzen, sondern spricht ihr auch eine positive Beeinflussung psychischer Erkrankungen (Kalu, Sexton et al. 2012; Loo, Alonzo et al. 2012), einen beschleunigenden Effekt auf die Schlaganfallrehabilitation (Nair, Renga et al. 2011) und selbst eine Linderung bei Tinnitus (Faber, Vanneste et al. 2011) zu. Die auf dieser Hoffnung aufbauenden empirischen Untersuchungen stützen sich dabei auf eine noch verhältnismäßig geringe Datenlage. Bevor sich die Methode klinisch etabliert, sollte sie auch im Detail untersucht und verstanden werden. In der vorliegenden Studie werden daher mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) die Auswirkungen der tDCS auf die Schmerzwahrnehmung und –Verarbeitung beleuchtet.

1.1.5 FUNKTIONELLE NEUROANATOMIE IM SCHMERZ

Die Nozizeption wird üblicher Weise als afferentes System aufgefasst, das in der Peripherie mit Nozizeptoren beginnt – es handelt sich hierbei in der Regel um freie Nervenendigungen, deren Zellkörper in den Spinalganglien liegen – und sich über weitere drei Nervenzellpopulationen über das Hinterhorn im Rückenmark, den Thalamus bis zur Großhirnrinde fortsetzt

(siehe Abbildung 7). Durch unzählige Projektionsneurone und lokale Interneurone sind diese vier Schaltebenen komplex unter einander und mit weiteren Systemen wie dem im Hirnstamm lokalisierten Aufsteigenden Retikulären Aktivierenden System (ARAS) vernetzt.

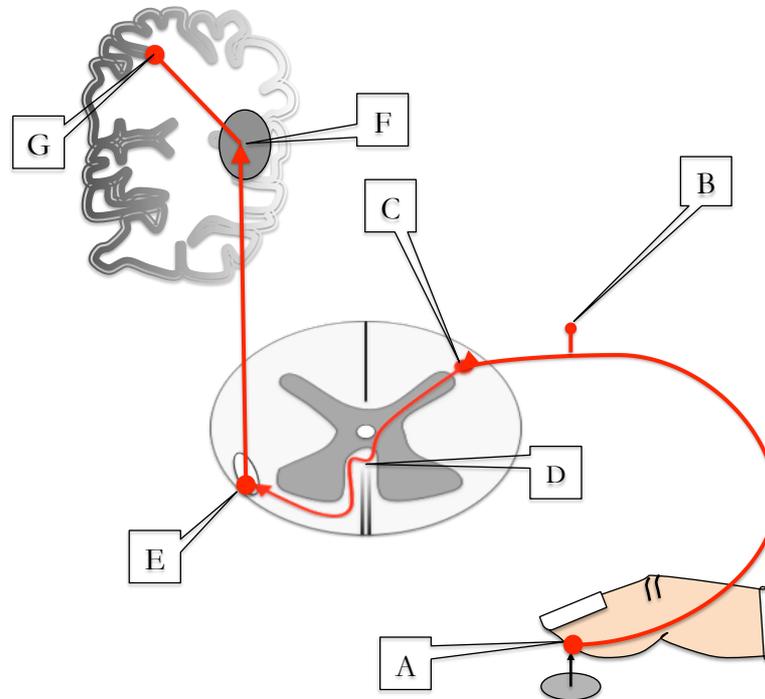


Abbildung 7: Nozizeption als primär afferentes System; A: freie Nervenendigung, B: 1. Neuron: Pseudo-unipolare Nervenzellen in der Hinterwurzel, C: 2. Neuron: Hinterhorn, Substantia gelatinosa, D: Kreuzung der Nervenfasern in der vorderen Kommissur, E: Aufstieg im Tractus spinothalamicus lateralis, F: 3. Neuron: Thalamus, G: 4. Neuron: Somatosensorischer Kortex

In zahlreichen funktionell bildgebenden Untersuchungen konnten reproduzierbar einzelne, in der Schmerzwahrnehmung und –Verarbeitung beteiligte Strukturen aufgedeckt werden, die zusammenfassend als Schmerzverarbeitendes Netzwerk bezeichnet werden. Entgegen der Vorstellung einer starren Matrize (in der Literatur auch wiederkehrend mit dem umstrittenen Begriff der „neuromatrix of pain“ belegt) handelt es sich um ein dynamisches, plastisches und hoch komplexes Netzwerk.

THALAMUS

Die in der Trivalliteratur als „Tor zum Bewusstsein“ beschriebene Struktur ist die zentrale Schaltstelle für alle eingehenden Informationen sensorischer Qualität aus der Peripherie. So spielt der Thalamus auch in der Schmerzprozessierung eine entscheidende Rolle, was nicht zuletzt durch das schwer behandelbare Schmerzsyndrom nach Thalamusinfarkten deutlich wird. Der Thalamus nimmt in erster Linie selektierende und koordinierende Funktionen wahr und generiert unter anderem die Schmerzschwelle (Tolle, Kaufmann et al. 1999).

Auf zellphysiologischer Ebene wurden ebenso wie im Rückenmark WDR-Neurone gefunden, die eine mögliche Grundlage für neuronale Plastizität, einer Voraussetzung der Chronifizierung darstellen. Bei Patienten mit einem chronischen regionalen Schmerzsyndrom (CRPS) konnte eine Aktivierungsminderung des Thalamus festgestellt werden (Fukumoto, Ushida et al. 1999), die als sensorisches Defizit infolge von Chronifizierungsprozessen und als Korrelat zentraler Disinhibition gedeutet wird.

Man unterscheidet zwischen einem medialen Kerngebiet, das vor allem für die affektive Schmerzverarbeitung verantwortlich ist von einem lateralen, dessen kleinere rezeptive Felder auf eine sensorisch-diskriminative Funktion schließen lassen. Letzteres kann einen hemmenden Einfluss auf die mediale Kerngruppe ausüben (Jeanmonod, Magnin et al. 1993).

Neben dem Filtern sensorischer Signale fungiert der Thalamus als Steuerzentrum des Bewusstseins und der globalen Aufmerksamkeit („arousal“). Dies wird vermutlich von den medialen Kernen gewährleistet, die auch durch Aufmerksamkeitsprozesse aktiviert werden können.

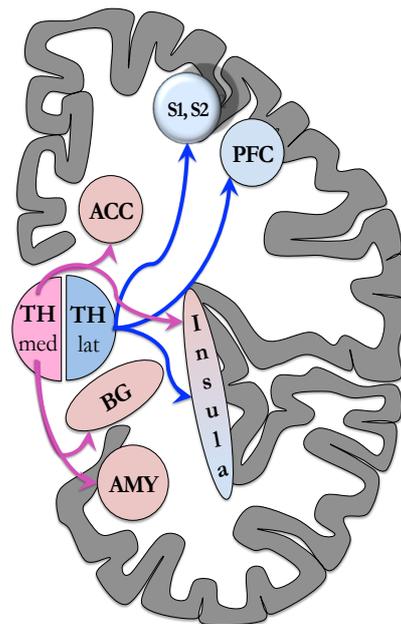


Abbildung 8: mediale und laterale Kerngruppen des Thalamus mit jeweiligen Projektionsarealen; TH: Thalamus, med: mediale Kerngruppe, lat: laterale Kerngruppe, ACC: Anteriorer Cingulärer Kortex, S1, S2: Primärer und Sekundärer Somatosensorischer Kortex, PFC: Präfrontaler Kortex, BG: Basalganglien, AMY: Amygdala. Modifiziert nach Schünke et al. (Michael Schünke 2006)

Entsprechend ihrer Aufgabe projizieren die beiden Thalamusgebiete in unterschiedliche Kortexareale, sodass man auch hier von einem lateralen, sensorisch-diskriminativen und einem medialen, affektiven Pfad spricht. Der laterale Pfad endet im primär und sekundär somatosensorischen Kortex (S1 und S2) sowie in der Inselregion. Zu den Projektionszielen der medialen Thalamuskerngruppen zählen der Gyrus Cinguli, die Basalganglien, die Amygdala und der Präfrontale Kortex sowie ebenfalls die Insel.

HYPOTHALAMUS

Unterhalb des Thalamus liegt an der kaudalen Seitenwand des Dritten Ventrikel der Hypothalamus, der topographisch in drei Längs- und drei Querschichten unterteilt wird (siehe Abbildung 9). Unmittelbar dem Dritten Ventrikel angrenzend finden sich subependymal der Nucleus infundibularis, dessen parvozelluläre Axone auf die Adenohypophyse einwirkende Hormone in den hypothalamisch-hypophysären Pfortaderkreislauf abgeben sowie der Nucleus suprachiasmaticus. In letzterem werden körpereigene Rhythmen generiert, die sich über Afferenzen aus der Retina unter anderem mit Tages- und Nachtzeiten synchronisieren. Ebenfalls in der supraoptischen, ventralen Hypothalamuszone liegen in der intermediären Längszone der Nucleus supraopticus und der Paraventrikuläre Nucleus (PVN), die gemeinsam das magnozelluläre System bilden, das durch seine im Infundibulum laufenden Fortsätze die neurohypophysären Hormone Oxytocin und Adiuretin freisetzt. Kleinzellige Neurone des PVN unterhalten Verbindungen zur Eminentia mediana und stoßen über eine Ausschüttung von Corticoliberin (Adrenocorticotropes Hormon, ACTH) die Stressreaktion des Körpers an (Bomholt, Harbuz et al. 2004). Daneben reguliert dieses Kerngebiet vegetative Zentren des Hirnstamms und Rückenmarks (Lumb and Lovick 1993). Im dorsalen Hypothalamus liegen die Mamillarkörper. Ihnen wird neben einer zentralen Rolle für die Gedächtnisbildung auch eine Schaltfunktion in der emotionalen Schmerzverarbeitung beigemessen.

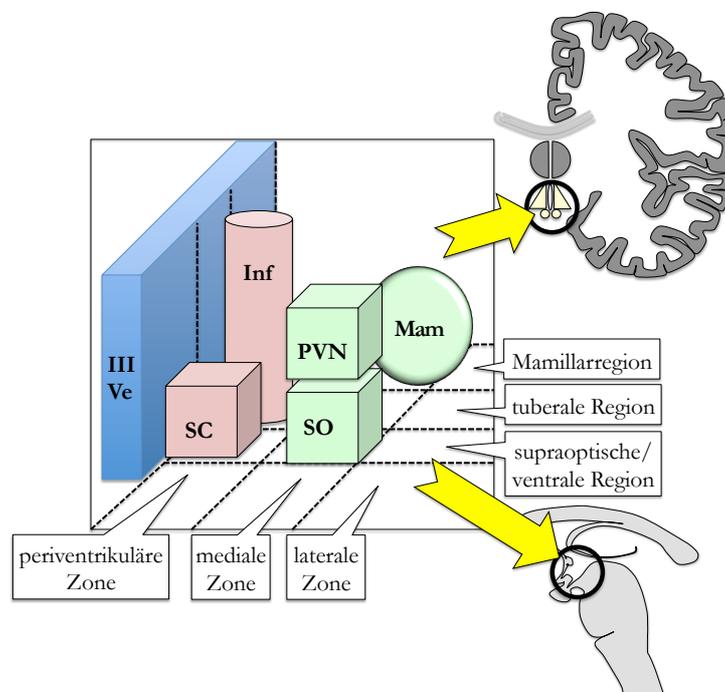


Abbildung 9: Untergliederung des Hypothalamus in drei Zonen (Frontalebene) und drei Regionen (Sagittalebene) und seine Kerngruppen (Nuclei, Ncl); III Ve: III. Ventrikel, SC: Ncl. suprachiasmaticus, Inf: Ncl. infundibularis, SO: Ncl. supraopticus, PVN: Paraventrikuläre Nuclei, Mam: Corpora mamillaria; modifiziert nach Mai et al. (Mai 2004)

Dem Hypothalamus werden sowohl pro- als auch antinozizeptive Aufgaben zugeschrieben (Jaggi and Singh 2011). In beiden Fällen kommt ihm als Ursprung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse eine besondere Stellung in der Regulation der Schmerz assoziierten Stressreaktion zu. Hauptaufgabe des Hypothalamus ist in diesem Zusammenhang die Steuerung vegetativer Funktionen, wie die Blutdruckregulation und die Kontrolle über Schlaf, Nahrungs- und Wasseraufnahme sowie die Beeinflussung des Sexualverhaltens. Über die Veränderung dieser Regelgrößen stellt er im Organismus eine Homöostase her, die unabdingbare Voraussetzung für das Erfüllen der Körpergrundfunktionen ist. Wirken endo- oder exogene Störfaktoren ein, initiiert der Hypothalamus Korrekturmechanismen, die bei chronischer Einwirkung zu weitgreifenden Anpassungsprozessen führen können. Diese werden mit dem von Sterling und Eyer 1988 eingeführten Begriff der „Allostase“, dem „Erlangen von Stabilität trotz Veränderungen“ zusammengefasst (McEwen 2007). Um die Rolle des Hypothalamus im Schmerznetzwerk zu ergründen, verweise ich daher noch einmal auf die reziproke Wechselwirkung zwischen psychophysischem Stress und Schmerz. Es kommt zu einer nicht-linearen Ausschüttung von Botenstoffen wie Corticoliberin, Cortisol, pro- und antiinflammatorischen Zytokinen, die wiederum an den Zielstrukturen sowohl positive als auch negative Wirkungen und Rückkopplungseffekte haben (McEwen and Kalia 2010). Dem Hypothalamus kommt somit die schwierige Aufgabe zu, eine Balance zu schaffen zwischen Erzeugung und Aufrechterhaltung einer adäquaten Stressreaktion und rechtzeitiger Beendigung oder Unterdrückung derselben. Diese Komplexität macht das Netzwerk ebenso unberechenbar wie vulnerabel und es erscheint einleuchtend, dass bereits geringe Änderungen zu einer tiefgreifenden Störung des Zusammenspiels führen können. Solche Funktionsstörungen werden insbesondere bei chronischen idiopathischen Schmerzsyndromen (McEwen and Kalia 2010) sowie bei der Prozessierung orofazialer Schmerzen (Zubrzycka, Szemraj et al. 2011) und trigeminoautonomer Kopfschmerzen (May, Bahra et al. 1998; Matharu, Cohen et al. 2006; Holle, Naegel et al. 2011) beobachtet.

PRIMÄR UND SEKUNDÄR SOMATOSENSORISCHER KORTEX

Wie andere sensorische und sensible Signale finden auch Schmerzstimuli ihre kortikale Repräsentation im kontralateralen Gyrus postcentralis (SI) und bilateral im sekundären somatosensorischen Kortex (SII). Bemerkenswert ist, dass nicht in allen Schmerzstudien eine Aktivierung dieser Bereiche gezeigt werden kann, obgleich der logische Zusammenhang evident zu sein scheint. Ein mutmaßlicher Grund für die inkonsistente Aktivierung könnte eine Überlagerung nicht-nozizeptiven Aktivierungen in der Kontrollbedingung sein, die von den Signa-

len der Schmerzbedingung aufgrund zu geringer räumlicher und zeitlicher Auflösung nicht getrennt werden kann. Beide sensorischen Kortizes sind somatotop gegliedert. Dies untermauert die Vermutung, dass nicht nur SI, sondern auch der sekundär sensorische Kortex im Sinne der Diskrimination vornehmlich Informationen über Lokalisation, Intensität und Qualität des Reizes verarbeitet. SII scheint hierbei die zeitliche Kodierung der Signale und ihre Interpretation im Sinne eines erkennenden Zuordnens zu übernehmen (Chen, Ha et al. 2002; Trepel 2004). Während nicht-nozizeptive Signale in SI und SII sequentiell verarbeitet werden, findet die Aktivierung bei schmerzhaften Reizen nahezu simultan statt. Sie unterhalten Projektionen zum motorischen und zum präfrontalen Kortex sowie rekursiv zum Thalamus.

INSELRINDE

Die nach J.C. Reil benannte Inselrinde befindet sich in der Tiefe des Sulcus lateralis. Bedeckt von überlappenden Hirnregionen des Temporal-, Frontal- und Parietallappens, den sogenannten Opercula, ist sie von außen nicht direkt einzusehen. Mit zahlreichen afferenten und efferenten Projektionen nimmt die Insula eine außerordentlich integrative Position im funktionellen Zusammenspiel der höheren kortikalen Aufgaben ein. So ist nicht verwunderlich, dass Läsionen in dieser Region mit diversen Pathologien assoziiert werden. Phobien (Caseras, Murphy et al. 2011) sowie Suchterkrankungen (van Holst, de Ruiter et al. 2012) können mit Veränderungen im Bereich der Insula einhergehen, schwere Formen des Neglects (Yue, Song et al. 2012) wurden nach insulären Ischämien beobachtet und auch bestimmte Schmerzkrankheiten wie die Schmerzasympolie (Berthier, Starkstein et al. 1988) und das pseudothalamische Schmerzsyndrom (Bassetti, Bogousslavsky et al. 1993) werden auf Schädigungen der Inselrinde zurückgeführt. Viele kortikale Areale unterhalten bidirektionale Verbindungen zur Insula, insbesondere die Primäre und Sekundäre Somatosensorische Rinde (SI und SII), der Präfrontale und Orbitale Kortex sowie das Supplementär Motorische Areal (SMA). Die aus diesen Regionen eintreffenden Informationen werden verarbeitet und zu tieferen Strukturen umgeschaltet. Hierunter fallen Teile des limbischen Systems wie die Amygdala und der Entorhinale Kortex sowie der Hippokampus. Es resultiert ein kortikolimbischer Pfad, der der Wiedererkennung und dem Vergegenwärtigen vormals erlebter sensibler und sensorischer Reize sowie der emotionalen Färbung von Ereignissen dient. Die wiederkehrende Ausführung dieser Signalschleife kann in einen Konsolidierungsprozess münden, wie er beispielsweise einer Suchterkrankung oder auch der Chronifizierung von Schmerz zugrunde liegt.

Des Weiteren wird die Inselregion als ein Zentrum des autonomen Nervensystems gesehen. Sie erhält viszero-sensible und viszero-sensorische Afferenzen unter anderem aus dem

Gastrointestinaltrakt und kann ihrerseits viszeromotorische Impulse generieren. So wurden bei Insula-Epilepsien Missempfindungen in inneren Organen und das Auftreten schwallartigen Erbrechens beobachtet (Fiol, Leppik et al. 1988). Ischämien in diesem Bereich erhöhen das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen wie Arrhythmien, Blutdruckdysregulationen und Tachykardien (Vingerhoets, Bogousslavsky et al. 1993).

PRÄFRONTALER KORTEX (PFC)

Im präfrontalen Kortex konnten dorsolaterale (DLPFC) und ventromediale (VMPFC) Anteile sowie verstreut liegende, teilweise unter dem Begriff „orbitaler Kortex“ zusammengefasste Cluster identifiziert werden, die für die Schmerzverarbeitung integrative Leistungen erbringen. Sie können scheinbar Wahrnehmungsprozesse mit motorischen Aufgaben verbinden und initiieren zum Beispiel die unwillkürliche Hinwendung und Lenkung der Aufmerksamkeit zu einem Schmerzreiz. Als mitwirkende Struktur am Arbeitsgedächtnis (Cohen, Perlstein et al. 1997) wird dem PFC ähnlich dem Gyrus Cinguli eine Funktion in der Schmerz- bzw. Placeboerwartung beigemessen (Porro, Baraldi et al. 2002; Wager, Rilling et al. 2004). Verschiedene bildgebende Studien zeigen, dass sich die Untereinheiten des präfrontalen Kortex geradezu diametral zu einander verhalten und sich somit funktionell abgrenzen lassen (Northoff, Richter et al. 2000). Mit positiven Emotionen behaftete Stimuli benutzen den lateralen Informationspfad über den DLPFC, während negativ konnotierte Ereignisse wie Schmerzreize im VMPFC verschaltet werden. In der Schmerzverarbeitung übernimmt der laterale Teil modulierende Aufgaben. Wie am Beispiel von gedanklich supprimierter Traurigkeit dargestellt werden konnte (Levesque, Eugene et al. 2003), zeigt der DLPFC bei diesen kognitiven Regulationsprozessen starke Aktivierungen. Sistiert ein Schmerz auslösender Reiz, dauert das affektive Schmerzerleben oftmals noch nachwirkend an. Diesen emotionalen Nachhall scheint maßgeblich der VMPFC zu erzeugen (Davidson 2002). Der orbitale Kortex (OFC), der in der Literatur uneinheitlich definiert wird und in seiner Funktion noch die am wenigsten aufgeklärte Untereinheit des PFC darstellt, wird für Phänomene der Entscheidungsfindung und Handlungsbewertung im Kontext von Bestrafung und Belohnung verantwortlich gemacht (Kringelbach 2005).

SUPPLEMENTÄR MOTORISCHERES AREAL (SMA)

Die Divergenz zwischen der Stetigkeit, mit der das supplementär motorische Areal in den verschiedensten Schmerzstudien auftaucht einerseits (Quiton, Roys et al. 2007; Luerding, Weigand et al. 2008; Fang, Jin et al. 2009) und dem noch mangelhaften Detailverständnis

seiner Funktion andererseits, verleiht dieser Hirnregion ein besonderes Potential für zukünftige Forschung. Abgeleitet von seiner eigentlichen nicht-nozizeptiven Funktion, die in der Planung und Bahnung komplexer Bewegungen liegt (Klinke 2005), wird die Beteiligung dieses Gebiets am Schmerznetzwerk ebenfalls in motorischen Aufgaben vermutet. Wie für andere Strukturen der Schmerz assoziierten Hirnregionen konnte auch für das SMA eine somatotope Gliederung nachgewiesen werden (Arienzo, Babiloni et al. 2006).

GYRUS CINGULI

Ähnlich wie die Insel scheint auch der Gyrus Cinguli eine geteilte Position einzunehmen zwischen kognitiver Integration und affektivem Erleben von Schmerz, wobei gleichfalls eine lokale Trennung beider Funktionen vorliegt (Devinsky, Morrell et al. 1995; Peyron, Laurent et al. 2000). Während im posterioren Cingulum die Schmerzintensität kodiert wird, ist der anteriore cinguläre Cortex (ACC) unter anderem an der Aufmerksamkeitskontrolle, der Schmerzschwelle und der emotionalen Einfärbung nozizeptiver Reize beteiligt. Auch das ACC weist eine somatotope Gliederung auf, so wird die obere Extremität weiter anterior als die untere repräsentiert (Arienzo, Babiloni et al. 2006). Neben dieser Zuordnung unterscheiden sich die einzelnen Regionen auch funktionell. Im hinteren Anteil des ACC sind Funktionsbereiche für den Aspekt des unangenehmen Empfindens lokalisiert (Tolle, Kaufmann et al. 1999). Das Cingulum soll außerdem in Prozesse der Gedächtnisbildung involviert sein (Cheng, Yang et al. 2008; Wei and Zhuo 2008). Der rostrale Teil des ACC (rACC) moduliert durch Projektionen zum orbitalen Kortex, zur Amygdala und zum periaquäduktalen Grau (PAG) kontextassoziiert die Schmerzwahrnehmung bei Aufmerksamkeitsprozessen, bei verschiedenen Erwartungshaltungen und im Zuge der Placebo induzierten Analgesie (Rainville, Duncan et al. 1997; Porro, Baraldi et al. 2002; Bingel, Lorenz et al. 2006). Das mittlere Cingulum (MCC) könnte eine tonische inhibitorische Wirkung auf die Inselregion ausüben und dadurch die affektive Schmerzwahrnehmung beeinflussen. Dies legen Befunde bei einem cingulotomierten Patienten nahe, der nach dem Eingriff Schmerzreize als unangenehmer bewertete und eine de novo Inselaktivierung zeigte (Greenspan, Coghill et al. 2008).

BASALGANGLIEN, CEREBELLUM UND KERNE DES HIRNSTAMMS

Neben der Hinwendung zum Schmerz auslösenden Stimulus gehören Flucht- und Abwehrhandlungen zu wichtigen motorischen Reaktionen, um die Einwirkung der Noxe gering zu halten und den Organismus vor weiterem Schaden zu bewahren. Diese werden durch einzelne

subkortikale Kerngebiete initiiert. Hierzu zählen das Putamen, der Nucleus ruber und das Cerebellum (Matsumoto and Walker 1991; Bingel, Quante et al. 2002). Dabei ist die Rolle des Kleinhirns noch umstritten. Gordon Holmes schloss bereits 1939 aus Beobachtungen an Patienten mit Cerebellum Läsionen, die keine veränderte Sensibilität zeigten, dass das Kleinhirn zwar an motorischen Antworten auf Schmerzreize, nicht aber an der eigentlichen nozizeptiven Verarbeitung beteiligt sei. Aufgrund neuerer Untersuchungen, die eine cerebelläre Schmerzprozessierung bestätigen, wird heute jedoch zurückhaltend eingeräumt, dass eine Aktivierung nicht eindeutig auf ihre Funktion schließen lässt und somit nicht zwischen einem Schmerz verarbeitenden Prozess und einer motorischen Erwidern auf selbigen diskriminiert werden kann (Moulton, Schmahmann et al.). Nicht nur die Koordination von Abwehrreaktionen wird dem Kleinhirn zugeschrieben, sondern auch die Hemmung von Fluchtreaktionen. Es wurden diesbezüglich mehrere Hypothesen der Wirkungszusammenhänge aufgestellt, die alle noch Fragen offen lassen. So wird dem PAG, dessen inhibitorischer Einfluss auf das Cerebellum belegt werden konnte, zwar eine abschirmende Funktion gegenüber nozizeptiven Stimuli zugeschrieben (Cerminara, Koutsikou et al. 2009), jedoch ist diese Theorie schwer mit einer Zunahme der cerebellären Aktivität nach chemischer PAG-Stimulation vereinbar. Der Erklärungsansatz, die Kleinhirnaktivierung in vielen bildgebenden Schmerzstudien beruhe auf einem willkürlichen Stillhalten, konnte durch die Persistenz dieser Aktivierungen bei sedierten Probanden teilweise widerlegt werden. Des Weiteren soll das Cerebellum in die Antizipation von Schmerz (Ploghaus, Tracey et al. 1999) und in die Verarbeitung affektiver Schmerzkomponenten (Murphy, Nimmo-Smith et al. 2003) involviert sein. Letztere These wird durch die Beobachtung gestützt, dass schmerzhafte Hitzereize ebenso wie die Betrachtung aversiver Bilder zu Aktivierungen in überlappenden Kleinhirnarealen führen. Die weiterführende Verschaltung der nozizeptiven Stimuli einerseits und der emotional-aversiven Stimuli andererseits scheint dabei unterschiedlichen Prozesswegen zu folgen, sodass die Autoren in diesem Zusammenhang von getrennten sensomotorischen und emotionalen Netzwerken sprechen (Moulton, Elman et al. 2011).

Da das Putamen zur Gruppe der Basalganglien gehört, deren Schaltkreise für die Koordination von Bewegungen essentiell sind, ist es nahe liegend seine Aktivierung im nozizeptiven Netzwerk in dem Generieren Schmerz assoziierter Motorik zu vermuten. Über die rein motorische Aufgabe hinaus steht es im Verdacht, den emotionalen Antrieb für die eigentliche Handlung zu liefern. Darauf lassen beispielsweise die Ergebnisse einer fMRT-Studie schließen, die das Aktivierungsmuster bei induziertem Juckreiz und die Handlungsmotivation zum

Kratzen untersuchte (Vierow, Fukuoka et al. 2009). Ebenso wird ihm eine Rolle in der Schmerzerwartung zugewiesen (Kong, Gollub et al. 2008).

Der gleichfalls im Schmerznetzwerk involvierte Nucleus ruber übernimmt durch seine zentrale Schaltfunktion in der spinorubrospinalen Neuronenschleife erneut vorwiegend motorische Aufgaben. Über reziproke Faserverbindungen verursachen periphere noxische Reize eine Aktivierung des Kerns, die wiederum nach entsprechender Prozessierung zu einer motorischen spinalen Antwort führt (Steffens, Rathelot et al. 2000). Des Weiteren erhält er Signale aus dem Kleinhirn und leitet diese nach ihrer Verschaltung an das Rückenmark weiter.

HIPPOKAMPUS

Der Hippokampus wurde mit seinen multiplen Faserverbindungen, die innerhippokampale und externe Kerngruppen zu komplexen Schaltkreisen verbinden, zum Inbegriff des Erinnerungsvermögens. Er erhält Afferenzen über die entorhinale Rinde aus dem Riechhirn. Der Neokortex ist mit dem Hippokampus sowohl direkt als auch indirekt über den Thalamus verbunden. Außerdem empfängt er Signale aus dem Septum, dem Gyrus Cinguli und aus den Mandelkernen. Er selbst projiziert wiederum zum Hypothalamus und mit den im Fornix verlaufenden Fasern zum Septum sowie zu den Corpora mamillaria und amygdaloidea. Außerdem entsendet er Efferenzen zum präfrontalen Kortex, zum Griseum centrale (PAG) und zum Locus coeruleus. Untersuchungen an Patienten mit Hippokampusläsionen führten früh zu der Annahme, dass die hippokampale Formation eine Schlüsselfunktion bei der Überführung von Inhalten des Kurzzeit- in das Langzeitgedächtnis übernehmen könnte. Ein beispielsweise durch Hypoxie entstandener ausgeprägter Zellverlust dieser Region führt zu einer anterograden Amnesie (Zola-Morgan, Squire et al. 1986). Betroffene können keine neuen Erinnerungsinhalte bilden, verfügen aber in der Regel über ein intaktes Langzeitgedächtnis. Im Mittelpunkt des Forschungsinteresses stehen die Schaffererkollateralen zwischen zwei Neuronenschichten im Cornu ammonis des Hippokampus, die an ihren Endigungen zahlreiche NMDA-Rezeptoren exprimieren und ein hohes Potential für synaptische Plastizität aufweisen. In ihnen wird die zelluläre Grundlage der Konsolidierung von Gedächtnisinhalten gesehen. Es konnte gezeigt werden, dass die Engrammierung von Informationen umso effektiver ist, je stärker sie mit emotionalen Erlebnissen verknüpft sind. Dies wird auf eine Co-Innervation der Mandelkerne zurückgeführt, die einen fasilitierenden Einfluss auf die Gedächtnisbildung haben, wie Bildgebungsstudien durch eine beobachtete Verbesserung der Gedächtnisleistung bei simultaner Aktivierung beider Strukturen untermauern (Hamann, Ely et al. 1999; Richter-Levin 2004). Aversive Stimuli wie Schmerzreize forcieren den Prozess sehr viel stärker als

positiv bewertete Ereignisse. Bekräftigt wird diese Erkenntnis durch die Tatsache, dass vornehmlich die auch als Stresshormone bekannten Substanzen Adrenalin und Cortisol Transmitter der amygdaloiden-hippokampalen Verbindungen sind. Als Ausgangsstruktur des Papez-Neuronenkreises, einem seit 1937 etablierten Modell der neuronalen Verschaltung von Emotionen, zählt der Hippokampus zu den wichtigsten Strukturen des limbischen Systems. So gestaltet die hippocampale Formation maßgeblich das affektive Erleben und hat durch die emotionale Färbung neutraler Wahrnehmungen Einfluss auf Handlungsimpulse.

AMYGDALA

Ebenso wie die zuvor beschriebenen Strukturen Hippokampus und Gyrus Cinguli gehört auch der paarige Mandelkern zu den Zentren des limbischen Systems und ist somit an verschiedenen Integrationsschritten affektiver Informationen beteiligt. Er trägt die Schlüsselfunktionen sensorische Stimuli als angenehm oder unangenehm zu bewerten und unerwarteten Reizen eine höhere Priorität beizumessen (Belova, Paton et al. 2007). Dies beeinflusst in hohem Maße die Einschätzung neuer Situationen und kann durch die Belegung von Ereignissen mit basalen Emotionen wie Angst oder Ekel (Stark, Zimmermann et al. 2007) auch un- oder halb-bewusste Handlungsdirektiven generieren. Durch Afferenzen aus dem somato- und viscerosensiblen Kortex, aus dem Hirnstamm und aus verschiedenen Assoziationskortexen sowie aus dem Thalamus und direkt aus dem Riechhirn erhalten die Corpora amygdaloidea von allen Sinnesmodalitäten teilweise bereits hoch prozessierte Informationen.

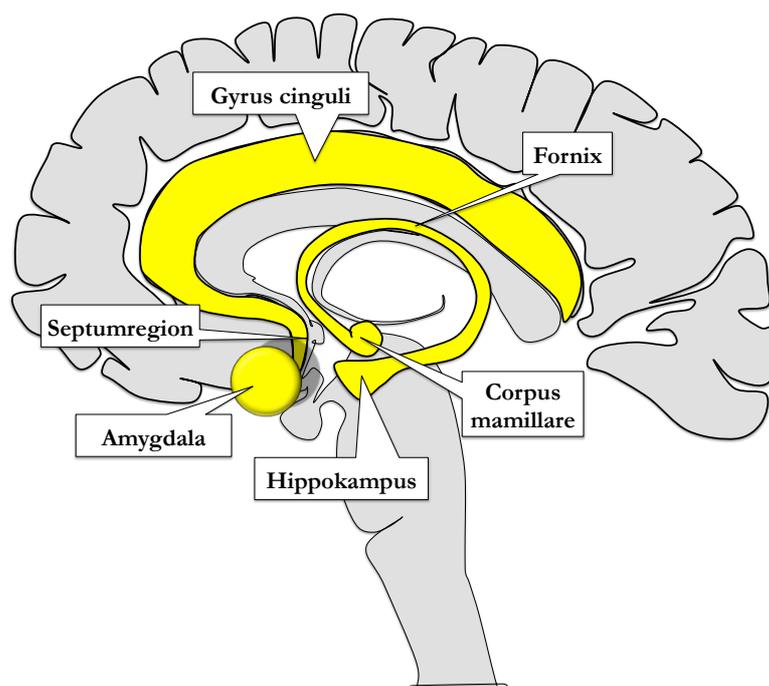


Abbildung 10: Limbisches System. In der Schmerzprozessierung dient es der emotionalen Färbung und Gedächtnisbildung. Modifiziert nach Trepel und Schünke et al. (Trepel 2004; Michael Schünke 2006)

Die Mandelkerne werden als hauptverantwortliche Strukturen in der Angstkonditionierung gesehen (LeDoux 2007). So kann ein indifferenter Sinneseindruck durch Konvergenz eines neutralen und eines nozizeptiven Reizes Furcht erzeugen. Dies geschieht über synaptische Plastizität im lateralen Amygdalakern, die in nächster Konsequenz eine vegetativ und endokrin medierte Fluchtreaktion auslöst. Um derart komplexe Verhaltensweisen zu initiieren, sind zahlreiche, meist bidirektionale Verbindungen zu anderen Teilen des limbischen Systems wie Hippokampus und Cingulum sowie zu anderen Systemen nötig. Hierunter finden sich der Hypothalamus und Kerne des Hirnstamms wie das PAG, der Locus coeruleus und andere Kerne der Formatio reticularis. Über letztere Projektionen steht die Amygdala in enger Beziehung mit dem endogenen antinozizeptiven System.

1.1.6 ENDOGENES ANTINOZIZEPTIVES SYSTEM

PERIAQUÄDUKTALES GRAU (PAG)

Das zentrale Höhlengrau (Griseum centrale), das im Mittelhirn den Aquaeductus cerebri ummantelt und von einigen Autoren aufgrund seiner zahlreichen funktionellen Beziehungen zur Formatio reticularis gezählt wird, beherbergt die Ursprungskerne des deszendierenden antinozizeptiven Systems und führt somit eine elementare Funktion in der endogenen Schmerzhemmung aus. Seine peptidergen Neurone produzieren endogene Opioiden (Enkephaline, Endorphine, Dynorphine), die über ihre analgetische und stimmungsmulierende Wirkung hinaus auch den Placebo-Effekt tragen sollen. Dieser soll durch ein konzertiertes Zusammenspiel von kortikalen und subkortikalen Strukturen (DLPFC, ACC, Hypothalamus, Amygdala, PAG und Rostrale Ventromediale Medulla) und eine intensivierete Kommunikation zwischen dem rostralen ACC und dem Höhlengrau generiert werden (Eippert, Bingel et al. 2009). Weitere Neurotransmitter des PAG wie Cholezystokinin, das in seiner zentralnervösen Wirkung unter anderem Angstreaktionen und Angst induzierte Schmerzen auslösen kann (Benedetti, Lanotte et al. 2007), verleihen dem Höhlengrau eine komplexe, teilweise ambivalente Rolle. Darüber hinaus wirkt es ebenfalls bei der Kodierung der Schmerzintensität mit (Tolle, Kaufmann et al. 1999). Eine Aktivierung des PAG durch Afferenzen aus dem präfrontalen Kortex, den Mandelkernen und dem Hypothalamus resultiert in bestimmten Mustern von autonomen, sensiblen und motorischen Antworten, die zusammengefasst als eine generelle Abschirmungsfunktion gegenüber der Umwelt interpretiert werden (Cerminara, Koutsikou et al. 2009). Diese Mechanismen können insbesondere dann beobachtet werden, wenn ein physischer oder psychischer Stressor als unabwendbar erachtet wird, wie es bei einem chronifizierten Schmerzleiden

der Fall ist. Das PAG unterhält efferente Faserverbindungen neben vielen anderen zum Nucleus raphe magnus (NRM) und zum Locus coeruleus (LC) sowie zur Rostralen Ventromedialen Medulla (RVM).

LOCUS COERULEUS (LC)

Der in der vorderen Rautengrube lokalisierte Kern erhielt seinen Namen durch seinen hohen Gehalt an noradrenergen Nervenzellen, die ihm einen bläulichen Schimmer verleihen. Er leitet inhibitorische Signale an das Rückenmark weiter und stellt in dieser Funktion eine wichtige Schaltstelle zur endogenen Dämpfung akuter Schmerzen dar. Auch scheinen die Neuronen des LC Wirkort etablierter Co-Analgetika wie Gabapentin und Pregabalin zu sein, die zur Therapie chronischer neuropathischer Schmerzen eingesetzt werden (Hayashida, Obata et al. 2008; Tanabe, Takasu et al. 2008). Neben seiner unumstrittenen zentralen Rolle im antinozizeptiven System deuten Arbeiten von Brightwell und Taylor darauf hin, dass er ebenfalls pronozizeptiv für die Vermittlung und Aufrechterhaltung neuropathischer Schmerzen von Bedeutung sein könnte (Brightwell and Taylor 2009).

ROSTRALE VENTROMEDIALE MEDULLA (RVM) UND NUCLEUS RAPHE MAGNUS

Unter physiologischen Bedingungen kontrollieren die Kerne der Rostralen Ventromedialen Medulla wie der prominente Nucleus Raphe Magnus (NRM) die Schmerzentstehung und –Aufrechterhaltung durch eine Hemmung der synaptischen Übertragen auf spinaler Ebene. Über die RVM laufen die meisten der Schmerz inhibierenden Signale zu den spinalen Hinterhörnern, sodass sie als Knotenpunkt sowohl des endogenen antinozizeptiven Systems als auch der Placebo-Prozessierung gesehen werden kann (Eippert, Bingel et al. 2009). Innerhalb dieser Region werden funktionell unterschiedliche Zellpopulationen differenziert. „Off-Zellen“ drosseln bei Einwirkung eines Schmerzreizes sprunghaft ihre Aktivität, während „On-Zellen“ mit einer abrupten Steigerung ihrer Entladungsfrequenz reagieren. Glycin vermittelt kommt es im Zuge der endogenen Schmerzhemmung zur Inhibition der On-Zellen und zur verstärkten Aktivierung der Off-Zellen (Palazzo, Guida et al. 2009). Auch neutrale Zellen, die keine direkte Erregungsänderung zeigen, stehen im Verdacht über eine serotoninerge Verschaltung modulierend in die Schmerzverarbeitung einzugreifen. Dies wurde beim neuropathischen Schmerzsyndrom vorgefunden, bei dem es durch eine Dominanz der On-Zellen zu einer Dysbalance hin zu pronozizeptiven Wirkungen kommt. Diese scheinen jedoch lediglich von schmerzerhaltendem und nicht schmerzauslösendem Charakter zu sein (Zhang, Gardell et al.

2009). Die RVM wird als Umschaltstelle gesehen, die durch einerseits hemmenden, andererseits faszinierenden Einfluss zwischen exterozeptiven und interozeptiven Reizen balanciert (Bair, Robinson et al. 2003). Somit verkörpert sie ebenfalls eine Region mit ambivalenten und umkehrbaren Funktionen in der Schmerzprozessierung (Jaggi and Singh 2011). Auch beim begleitenden Auftreten einer Depression könnte die RVM die Weichen zum persistierenden Schmerz stellen. Sie dämpft regelhaft unter tonischem Einfluss von Serotonin und Noradrenalin Signale aus dem Körperinneren zugunsten von Umgebungsreizen. Die in Folge der Depression reduzierten Monoamin-Spiegel führen zu einem Verlust dieser Hemmwirkung, so dass Körpersignalen wie Schmerzen höhere Aufmerksamkeit und emotionaler Wert beigegeben wird (Bair, Robinson et al. 2003).

NUCLEUS RUBER (NR)

Als Bestandteil des extrapyramidal motorischen Systems beeinflusst der eisenhaltige rote Kern durch Kontrolle des Muskeltonus die Ausführung von Präzisionsbewegungen. Zwar wurde in Tierversuchen frühzeitig auch seine Schmerz assoziierte Aktivierung evident, jedoch blieb er als direkter Akteur im antinozizeptiven System zunächst umstritten (Steffens, Rathelot et al. 2000). Vielmehr schrieb man ihm die motorische Komponente der Schmerzwahrnehmung mit der Hinwendung zum Schmerzreiz und der posturalen Kontrolle während Abwehr- und Fluchtbewegungen zu (Matsumoto and Walker 1991). Forscher kamen in Tierversuchen zu einem anderen Ergebnis. Sie attestieren dem NR eine antinozizeptive, von motorischen Funktionen unbeeinflusste Wirkung (Prado and Roberts 1985). Die artifiziell durch elektrische Stimulation des Kerns erreichte Analgesie kann durch einen NO-Synthasehemmer aufgehoben werden. Diese Beobachtungen stützen die Annahme, dass der analgetische Wirkmechanismus der NR-Neuronen auf dem Botenstoff Stickstoffmonoxid (NO) beruht (Kumar, Raghubir et al. 1995). Ebenso wie anderen Kernen des Hirnstamms wird auch dem Nucleus ruber im Fall einer Störung der physiologischen Bedingungen eine pronozizeptive Mitbeteiligung unterstellt. Im Tierversuch wurde gezeigt, dass Neuronen des NR durch eine Überexpression eines Nervenwachstumsfaktors (nerve growth factor, NGF) eine Schmerz aufrecht erhaltende Wirkung haben können (Jing, Wang et al. 2009).

HYPOTHALAMUS

Wie bereits im vorherigen Kapitel dargelegt, spielt der Hypothalamus in der Schmerzverarbeitung eine geteilte vornehmlich der Stressantwort dienende Rolle. Die antinozizeptiven

Funktionen erfüllt er über Neuropeptide wie Orexin-A und Oxitocin sowie die Modulation von Dopamin-(D2)-Rezeptoren. Hypocretinerge Neurone im lateralen Hypothalamus erzeugen durch Interaktion mit dem PAG die sogenannte Stress induzierten Analgesie (SIA) (Gerashchenko, Horvath et al. 2011). Diese kann durch Nociceptin aus Neuronen des lateralen Anteils des Hypothalamus gegenregulatorisch reduziert oder sogar aufgehoben werden. Über den Tractus hypothalamospinalis unterhält er inhibitorische Efferenzen zum Rückenmark, mit denen er eine verminderte Ansprechbarkeit der nozizeptiven Synapsen auf spinaler Ebene erreicht.

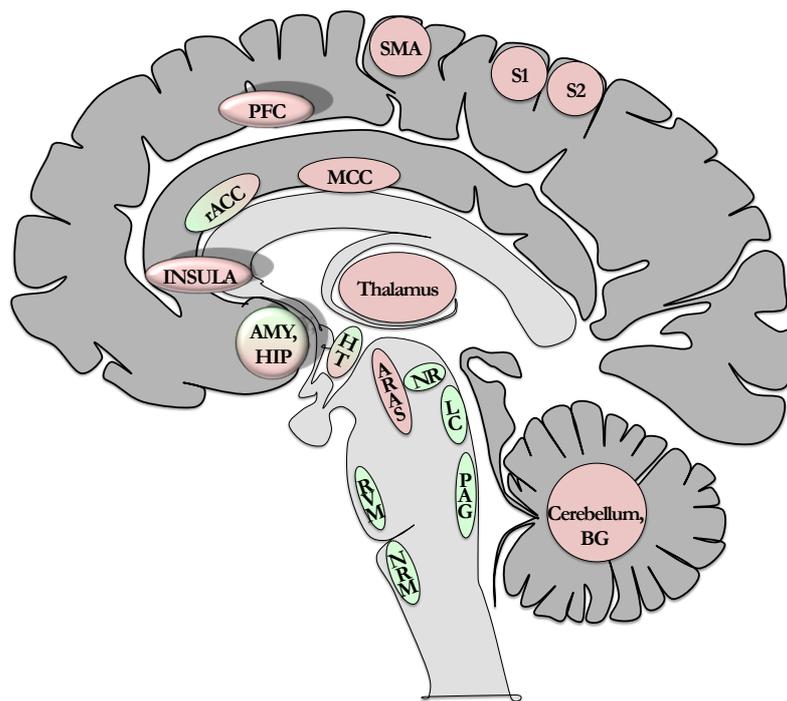


Abbildung 11: Schmerz assoziiertes Netzwerk (rot) und antinozizeptives System (grün); AMY: Amygdala, HIP: Hippokampus, rACC: rostraler Anteriorer Cingulärer Cortex, MCC: Mittlerer Cingulärer Cortex, PFC: Präfrontaler Cortex, SMA: Supplementär Motorisches Areal, S1: Primär Somatosensorischer Kortex, S2: Sekundär Somatosensorischer Kortex, HT: Hypothalamus, ARAS: Aufsteigendes Retikuläres Aktivierendes System, NR: Nucleus ruber, LC: Locus coeruleus, RVM: Rostrale Ventromediale Medulla, NRM: Nucleus Raphe Magnus, PAG: Periaquäduktales Grau, BG: Basalganglien. Modifiziert nach Schünke et al. (Michael Schünke 2006)

1.1.7 MÖGLICHE WIRKMECHANISMEN DER TDCS

Dass die transkranielle Gleichstromstimulation schmerzlindernd wirkt, wurde bereits von verschiedenen Autoren postuliert (Fregni, Boggio et al. 2006; Fregni, Gimenes et al. 2006; Roizenblatt, Fregni et al. 2007; Antal, Brepohl et al. 2008; Boggio, Zaghi et al. 2008; Terney, Bergmann et al. 2008; Boggio, Amancio et al. 2009; Fenton, Palmieri et al. 2009; Valle, Roizenblatt et al. 2009). Die dem zugrunde liegenden zerebralen Mechanismen sind dabei weitgehend unklar. Unter Berücksichtigung der Wirkung eines Gleichstroms auf zellulärer Ebene ist davon auszugehen, dass auch bei einer transkraniellen Applikation das Ruhemem-

branpotential der im Stromfeld liegenden Zellen verschoben und konsekutiv eine Veränderung ihrer Erregbarkeit erreicht wird. Prinzipiell sind direkte Wirkungen der tDCS von mittelbaren Effekten zu unterscheiden, die durch Interaktion mit anderen Hirnregionen entstehen. Bei der Betrachtung potentieller, analgetischer Wirkmechanismen ergeben sich daher verschiedene Möglichkeiten. Auf direktem Wege könnte es einerseits zu einem herabgesetzten Schwellenpotential und damit zu einer erleichterten Aktivierung in antinozizeptiven Bereichen wie dem Periaquäduktalen Grau kommt. Andererseits ist es denkbar, dass Schmerz assoziierte Areale wie der somatosensorische Kortex, die Insula und das Cingulum durch ein angehobenes Schwellenpotential inhibiert werden. Ziehen wir mögliche indirekte Wirkmechanismen heran, wird das Spektrum potentieller Prozesswege sehr groß. In Anbetracht des Applikationsorts über dem Motorkortex der linken Hemisphäre mit supraorbitaler Referenzelektrode rechts ist eine direkte Beeinflussung der primären motorischen Rinde denkbar, die konsekutiv vermutlich über eine polysynaptische, simultan-somatosensorische Verschaltung mit nozizeptiven Reizen interferiert und somit zu einer Inhibition des Schmerznetzwerks führt. Eine solche Wechselwirkung wurde auch für die „Gate Control Theorie“ auf spinaler Ebene postuliert, die in der Forschung sehr kontrovers diskutiert und von vielen Autoren abgelehnt wird. Sie bildet jedoch die theoretische Grundlage für die Transkutane Elektrische Nervenstimulation (TENS), die zur Behandlung muskuloskeletaler Schmerzen eine etablierte Methode darstellt. Dieser Signalweg ist gerade wegen dieses Streitpunktes kritisch zu beleuchten.

1.1.8 GRENZEN DER TDCS

Wie jede therapeutische Maßnahme birgt auch die transkranielle Gleichstromstimulation Neben- und Wechselwirkungen, die ebenso wie ihr Wirkmechanismus derzeit noch wenig erforscht sind. Durch die Verschiebung von Ionen kommt es bei Anlage eines Gleichstroms in organischem Gewebe zur Dissoziation von Wasser. An der Grenzfläche der Elektroden bildet sich unter der Anode eine saure, unter der Kathode eine basische Flüssigkeit, die potentiell schädigend wirken. Die Säurebildung hat im angrenzenden Gewebe eine Gerinnung der Eiweiße mit nachfolgender Koagulationsnekrose zur Folge. Die Entstehung einer Lauge führt durch Verflüssigung der Proteine zur Kolliquationsnekrose. Um solche schwerwiegenden Folgen zu vermeiden, werden mit Kochsalzlösung befeuchtete Schwämme zwischen Elektroden und Haut aufgebracht. Des Weiteren dürfen keine Metalle wie Implantate oder Schmuck im Strom durchflossenen Gebiet liegen, an deren Oberfläche gleiche Phänomene entstehen können. Die Anlage einer Spannung birgt weiterhin das Risiko der Einflussnahme auf die Funktionsweise von elektrischen oder magnetischen Geräten wie Schrittmacher und Shunts.

Erste Erfahrungen der tDCS-spezifischen Nebenwirkungen konnten in der experimentellen Anwendung bereits gewonnen werden. Die oben beschriebenen Hautläsionen wurden in Einzelfällen beobachtet. Bei der Verwendung von Leitungswasser zur Befeuchtung der Schwämme seien höhere Widerstände zwischen den Elektroden und der Haut aufgetreten (Palm, Keeser et al. 2008). In großen Kollektiven von über 500 Probanden wurden ferner einige leichtere Nebenwirkungen beobachtet. Hierzu zählen Juckreiz unter den Elektroden, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Übelkeit (Poreisz, Boros et al. 2007). Ein besonderes Interesse gilt darüber hinaus dem möglicherweise schädigenden Potential für das im Stromfeld liegende Hirngewebe. Um dieser Frage nachzugehen, wurden in diversen Studien nach der Gleichstromanwendung verschiedene Untersuchungen durchgeführt, wie die Bestimmung der Neuronen Spezifische Enolase (NSE) im Blut der Probanden. Diese stellt einen Marker für untergegangenes neuronales Gewebe dar und wurde durch tDCS nicht erhöht. Desgleichen schloss man die Bildung eines zerebralen Ödems mittels Kernspintomographie aus und erstellte Elektroenzephalographien, die ebenso wie neuropsychologische Tests ohne Pathologie blieben (Nitsche and Paulus 2001; Nitsche, Niehaus et al. 2004). Aus den Beobachtungen schlossen die Autoren, dass die tDCS eine verhältnismäßig sichere Methode darstellt. In einer Fallbeschreibung wurde eine durch die Stimulation ausgelöste Hypomanie beschrieben. Die Berichtenden räumen ein, dass der eingetretene stimmungshobende Effekt zunächst gewünscht war, jedoch bei dem Patienten durch eine vorbekannte bipolare Störung in einer überschießende Reaktion resultierte (Galvez, Alonzo et al. 2011). Während Argumente wie das geringe Risikoprofil, aber auch die einfache und wenig aufwendige Handhabung der tDCS darauf abzielen, die Technik in naher Zukunft klinisch einzusetzen, heben einige Befürworter hervor, dass sie sich aufgrund der kontrollierbaren Placebofunktion besonders gut in Studien untersuchen lässt. Dadurch können die Folgen der Intervention objektiver beurteilt werden. Diese Funktion ist insbesondere für Experimente, die den Schmerz beleuchten von essentieller Bedeutung, da hierbei das Placebophänomen als besonders ausgeprägt gilt (Autret, Valade et al. 2012). Bisher ist es jedoch nur in Einzelfällen gelungen die direkten Auswirkungen der transkraniellen Stimulation zu beobachten (Nitsche, Niehaus et al. 2004; Jang, Ahn et al. 2009). Die funktionelle Kernspintomographie stellt ein geeignetes Medium dar, zerebrale Prozesse aufzudecken. Jedoch sind starke Interferenzen zwischen tDCS und dem im Kernspintomographen herrschenden Magnetfeld sowie den aufgebauten Gradienten während der Untersuchung zu erwarten. Nicht nur die Datenerfassung, sondern auch eine Verschiebung der elektrischen Feldlinien und damit Verfälschung der Stromwirkung wären die in ihrer Gesamtheit nicht berechenbare Folge. Die daraus zu ziehende Konsequenz

schreibt ein Studiendesign vor, das den Wirkmechanismus der tDCS indirekt untersucht. Für die vorliegende Arbeit resultiert der im Kapitel 2.2 beschriebene Versuchsaufbau.

1.2 METHODIK DER STUDIE

1.2.1 KERNSPINTOMOGRAPHIE

Die funktionelle Kernspintomographie hat sich als zuverlässige und non-invasive Methode etabliert, die zentrale Schmerzverarbeitung beim Menschen zu untersuchen. Atomkerne besitzen eine positive elektrische Ladung und einen Eigendrehimpuls (Kernspin), der sich aus den Drehimpulsen seiner Nukleonen (Protonen und Neutronen) zusammensetzt. Die bewegte Ladung induziert ein magnetisches Dipolmoment, das proportional zum Kernspin ist. Ohne äußere Einwirkung sind die verschiedenen Dipolmomente eines Körpers ungeordnet und ihre Richtungsvektoren unterliegen einer zufälligen statistischen Verteilung. Wird ein starkes äußeres Magnetfeld angelegt (Hauptmagnetfeld), richten sich die Dipolmomente der Kernspins parallel oder antiparallel zu den Feldlinien des Hauptmagnetfeldes aus, wobei sich diese beiden Zustände geringfügig in ihrem Energiegehalt unterscheiden.

KERNSPINRESONANZ

Die Spins sind in ihrer Ausrichtung nicht statisch fixiert, sondern kreisen (präzedieren) mit einer bestimmten Frequenz (Larmorfrequenz) um die Feldlinienvektoren herum. Wirkt nun ein zweites, senkrecht zum Hauptmagnetfeld gerichtetes elektromagnetisches Hochfrequenzfeld (HF-Feld) auf die präzedierenden Kerne ein, werden diese durch eine Änderung ihres Energiezustandes von ihrer Ursprungsrichtung abgelenkt. Dies wird kernmagnetische Anregung genannt und ist nur möglich, wenn die Anregungsenergie des HF-Felds mit der Energiedifferenz der parallelen und antiparallelen Ausrichtung übereinstimmt. Ist diese Bedingung erfüllt, spricht man von der Kernspinresonanz. Die Spins werden gleichsinnig ausgelenkt, sodass die Präzessionsbewegungen der Atomkerne synchronisiert werden (Phasenkohärenz) und ein zum Hauptmagnetfeld senkrecht verlaufendes Transversalfeld entsteht. Sobald die Wirkung des HF-Felds abreißt, richten sich die Dipolmomente wieder in ihrer Ursprungsrichtung im Hauptmagnetfeld aus (Relaxation) (Wolfgang R. Nitz 2007).

RELAXATION

Es werden zwei von einander unabhängige Mechanismen beschrieben, über die ein Spin wieder seine anfängliche Ausrichtung einnimmt und auf sein ursprüngliches Energieniveau zu-

rückfällt. Einerseits gibt er Energie an das umgebende Molekülgitter ab und es kommt zum Wiederaufbau einer Longitudinalmagnetisierung entlang des Hauptmagnetfeldes. Dieser Vorgang wird durch die Spin-Gitter- oder T1-Relaxationszeit charakterisiert, die in Körpergeweben zwischen 300 und 1500ms dauert. Andererseits verlieren die Spins durch gegenseitige Wechselwirkungen Energie, sie dephasieren. Der so erreichte Zerfall der Transversalmagnetisierung kann ebenfalls durch eine spezifische Dauer beschrieben werden (Spin-Spin- oder T2-Relaxationszeit), die zwischen 30 und 200ms beträgt. Neben den Wechselwirkungen zwischen den Spins kommen beim Zerfall der Transversalmagnetisierung aber noch paramagnetische Eigenschaften bestimmter Gewebe zum Tragen. So verliert beispielsweise das Hämoglobin bei Abgabe von Sauerstoff seinen diamagnetischen Charakter und führt zu Magnetfeldinhomogenitäten. Durch diese Störungen des Magnetfeldes kommt es zu einer schnelleren Dephasierung und damit kürzeren Relaxationszeit, die unter diesen Bedingungen als T2* bezeichnet wird. Sie dient der funktionellen Kernspintomographie als Grundlage. Während der Relaxation entsenden die Spins elektromagnetische Wellen. Diese induzieren in einer Empfängerspule eine Spannung, welche das MR-Signal darstellt.

ORTSKODIERUNG

Um die mit der Spule detektierten Signale räumlich zu einem zwei- oder dreidimensionalen Bild zu ordnen, werden in das Hauptmagnetfeld so genannte Gradienten zugeschaltet, die eine lineare Verminderung der Magnetfeldstärke entlang einer (Körper-)Achse zum Beispiel von kranial nach kaudal bewirken. Entsprechend nimmt die Präzessionsfrequenz der Spins entlang der entstehenden Ebenen ab. Dadurch ist mit der Wahl der Anregungsfrequenz (die, um eine Kernspinresonanz zu erzeugen, der Larmorfrequenz des anzuregenden Spins entsprechen muss) eine Ortsspezifität gewährleistet. Bei Kenntnis der Frequenz und der Gradienten können die empfangenen Signale einem spezifischen Volumenelement (Voxel) zugeordnet werden (Ortskodierung) und mit Hilfe komplexer mathematischer Funktionen in ein Bild umgerechnet werden (Fourier Transformation).

WAHL DER SEQUENZEN

Um ein Bild zu generieren, muss jede einzelne Schicht mehrere Male angeregt werden. Die Abfolge der Anregungsimpulse, in denen das HF-Feld eingeschaltet wird, ist in den Sequenzen festgelegt. Die Dauer zwischen den Anregungsimpulsen wird als Repetitionszeit (TR) bezeichnet und beeinflusst die Gewichtung des Bildes in Richtung T1. Mittels der Spinecho-

Sequenz wird in der Zeit der Dephasierung ein weiterer, dem ersten diametral entgegen gerichteter Hochfrequenz-Impuls gesendet, der eine Rephasierung bewirkt und somit ein weiteres, etwas schwächeres Signal (Spinecho) detektierbar werden lässt. Die Zeit bis zum Empfang des Spinechos wird als Echozeit (TE) bezeichnet und bestimmt maßgeblich die T2-Relaxationszeit. Gewebe lassen sich anhand ihrer spezifischen Relaxationszeiten durch Modulation von TR und TE differenzieren. So haben Flüssigkeiten eine kurze, Fettgewebe hingegen eine sehr lange T1-Zeit. Wasser stellt sich in einem T1-gewichteten Bild dunkel, Fett hingegen hell dar. Bei der sehr viel schnelleren Gradientenecho-Sequenz erfolgt statt des zweiten HF-Impulses eine Umkehrung des Gradienten, wodurch wiederum ein messbares Echo entsteht, das hauptsächlich Signale der T2*-Relaxation erfasst. Durch eine Verkleinerung des HF-Impulswinkels (Flip angle) kann die Bildgebung zusätzlich beschleunigt werden. In Kombination mit extrem schnell wechselnden Gradientenfeldern ist es mittels echoplanarer Bildgebung (echo planar imaging, EPI) möglich, nach einem Anregungsimpuls eine ganze Schicht zu erfassen. So lassen sich physiologische Vorgänge mit einer hohen zeitlichen Auflösung darstellen. Dies wird in der funktionellen Kernspintomographie umgesetzt.

FUNKTIONELLE KERNSPINTOMOGRAPHIE

Die funktionelle Kernspintomographie ist ein Verfahren, mit dem die Funktion des Gehirns in einer guten sowohl räumlichen, als auch zeitlichen Auflösung untersucht werden kann. Analog zum Prinzip der strukturellen Magnetresonanztomographie bilden elektromagnetisch angeregte Atomkerne und die Erfassung ihrer Spindephasierung mittels der T2*-Relaxation die physikalische Grundlage. Den neurobiologischen Hintergrund liefert die Beobachtung, dass neuronale Aktivität von einer gesteigerten Durchblutung (Perfusion) begleitet wird. Diese ist als Folge eines erhöhten Energiebedarfs zu sehen, der im zentralen Nervensystem durch oxydative Glykolyse gedeckt wird. Der durch eine reaktive Hyperämie bereit gestellte Sauerstoff übersteigt den durch neuronale Stoffwechselprozesse beanspruchten Bedarf. Dadurch kommt es im Kapillarstromgebiet und im venösen Schenkel der aktivierten Hirnareale zu einer Zunahme oxygenierten und zu einer Abnahme desoxygenierten Hämoglobins (Desoxy-Hb). Letzteres stellt durch seinen paramagnetischen Eigenschaften eine Störquelle für die lokale Magnetfeldhomogenität dar, welche durch die Verringerung des Desoxy-Hb regional gesteigert wird. Konsekutiv verbessert sich auch das detektierte Signal, da durch die erhöhte Homogenität die Spindephasierung der Wasserstoffatome vermindert wird. Das Verfahren wird als blutoxygenierungsabhängig (blood oxygen level dependent, BOLD) bezeichnet. Der Signalstärkezuwachs ist mit 1-5% des Ausgangssignals zwar sehr klein, lässt sich aber durch

wiederholte Messung reliabel erfassen und erlaubt Rückschlüsse auf die neuronale Aktivität. Zu beachten ist jedoch, dass es sich um eine indirekte Methode handelt. Nervenzellaktivität, die (beispielsweise aufgrund pathologischer Veränderungen) nicht mit einer Mehrdurchblutung einhergeht, kann mit der BOLD-Technik nicht erfasst werden. Dies ist ein Grund dafür, dass das Verfahren der funktionellen Kernspintomographie bisher nur selten klinisch eingesetzt wird. Für die Neurowissenschaften ist die fMRT nicht zuletzt durch die Entwicklung anwendungsbezogener statistischer Programme wie SPM, einem auf der Programmiersprache Matlab basierendes, graphikunterstützendes Anwendungspaket, hingegen zu einem essentiellen Bestandteil geworden.

1.2.2 DATENVERARBEITUNG IN DER FUNKTIONELLEN BILDGEBUNG

Die statistische Analyse der fMRT-Daten kann in drei aufeinander aufbauende Abschnitte unterteilt werden: Vorverarbeitung (Preprocessing), Analyse der ersten Ebene (First Level Analysis) und Analyse der zweiten Ebene (Second Level Analysis). Innerhalb dieser Stufen werden bestimmte Arbeitsschritte teilweise sukzessive, teilweise parallel durchgeführt und sollen im Folgenden beschrieben werden.

PREPROCESSING

Um in die eigentliche statistische Analyse eingespeist zu werden, müssen die Daten einem Standard genügen, der einen Intra- und Intersubjektvergleich ermöglicht. Es erfolgt daher eine Homogenisierung und eine Verminderung von Störfaktoren. Das Preprocessing umfasst folgende fünf Arbeitsschritte:

- Slice timing: zeitliche Homogenisierung der aufgenommenen Schichten
- Realignment: Bewegungskorrektur
- Normalization: Abgleich mit einem Template (Muster)
- Smoothing: Glättung der Daten

Die 42 Schichten werden nicht gleichzeitig sondern mit einem zeitlichen Versatz von ca. 100ms aufgenommen. Um der daraus erwachsenden Zeitverzerrung innerhalb einer „Momentaufnahme“, die dazu führen kann, dass asynchrone Signale als simultan missinterpretiert werden oder sich gegenseitig auslöschend verhalten, zu begegnen, wird eine zeitliche Interpolation mit einer Referenzschicht – in unserer Analyse wählten wir eine mittlere Schicht – durchgeführt. Dieses Verfahren ist zulässig, solange die Wiederholungszeit (TR) etwa drei

Sekunden beträgt (im vorliegenden Design: TR = 2,62 Sekunden). Je höher diese ist, desto ungenauer wird die Interpolation.

Ogleich der Kopf der Testperson mit Hilfe von Schaumstoffpolstern in der Kopfschale fixiert ist, kommt es während der etwa 20minütigen Untersuchung zu unwillkürlichen und kaum wahrnehmbaren Driftbewegungen. Das Problem der hieraus sich bedingenden Bewegungskorrektur wird statistisch durch die so genannte „Rigid body registration“ gelöst, die über die geschätzten Bewegungsdivergenzen mit Hilfe der Methode der Minimierung der Quadratsumme der Abweichungen zwischen jedem Bild und einem Referenzbild derselben Serie eine Matrix generiert, die den nachfolgenden Schritten der Vorverarbeitung als Grundlage dient. Den Inhalt dieser Matrix liefern zwei Rechenoperationen: das „Resampling“, die Berechnung der Vektoren zur Anpassung der Bilder an das Referenzbild und die „Transformation“, das Erstellen der dreidimensionalen Transformationsmatrix aus je drei resultierenden Translations- und Rotationsvektoren. Diese Vektoren wurden in die First Level Analysis als Störgröße (Confounder) eingespeist. Für das Resampling wählten wir die so genannte 3rd-Degree-B-Spline-Interpolation.

Der mathematische Prozess der Normalisierung, d.h. die Abbildung des individuellen Gehirns auf ein Standardgehirn, gleicht dem des Realignments. Auch hier findet die Methode der Minimierung der Quadratsumme der Unterschiede Anwendung. In diesem Fall beruhen die Divergenzen jedoch auf anatomischen Unterschieden der Testpersonen. Als Referenz (so genanntes Template) diente das auf der Basis von 305 kraniellen MR-Tomographien entwickelte Standardgehirn des Montreal Neurological Institute (MNI).

Mit der Glättung, mit der das Preprocessing abschließt, werden zwei Ziele verfolgt. Zum einen egalisiert es ebenso wie die Normalisierung anatomische Varianzen, zum anderen dämpft es das Rauschen, das durch zufällige Signalstärkenveränderungen entsteht. Hierfür wurde ein isotroper 10mm Full Width at Half Maximum (FWHM) Gauss-Filter gewählt.

ANALYSE EINZELNER PROBANDEN (FIRST LEVEL ANALYSIS)

Die statistische Analyse über den Datensatz einer einzelnen Untersuchung soll darüber Aufschluss geben, welche Hirnregionen bei den gestellten Aufgaben und dargebotenen Reizen aktiviert werden. Grundlage hierfür bildet das BOLD-Signal eines jeden betrachteten Bildvolumens (Voxel), dessen zeitlicher Verlauf mit der Abfolge des Experiments verglichen wird. Das Signal verhält sich bei neuronaler Aktivierung in charakteristischer Weise nach der hämodynamischen Antwortfunktion (hemodynamic response function, HRF) mit der die MR-Daten gefaltet werden. Es werden diejenigen Voxel hervorgehoben, deren Signalverlauf kon-

gruent der HRF ist und der in enger zeitlicher Relation zum auslösenden Stimulus steht. Um mittels diesen Effekts eine Aussage über die Aktivierung einer Region treffen zu können, muss daher das experimentelle Design sehr präzise beschrieben und jede erklärende Variable mit eingerechnet werden. Die eigentlichen Rechenoperationen werden unter Anwendung des Allgemeinen Linearen Modells (General Linear Model, GLM) vollzogen. Hierbei geht es darum, Faktoren für die Abweichungen der Signalstärke (Varianzen) zu schätzen. Diese Abweichungen können entweder durch die im Experiment festgelegten Prädiktoren bedingt sein und somit auf tatsächliche Aktivierungen hinweisen oder aber zufällig entstehen (Fehlervarianz, ϵ). Signifikant werden die Ergebnisse der Analyse, wenn die Fehlervarianz sehr klein und die durch die Prädiktoren zu erklärenden Varianzen (β -Gewichte) sehr groß geschätzt werden. Die First Level Analysis bildet die Voraussetzung und zugleich Grundlage für den nächsten, Ergebnis liefernden Schritt. Sie stellt zunächst sicher, dass es im durchgeführten Experiment zu einer Schmerz induzierten Aktivierung kommt und liefert konsekutiv die Datensätze für den sich anschließenden Gruppenvergleich.

ANALYSE DER GRUPPENDATEN (SECOND LEVEL ANALYSIS)

Im Gruppenvergleich soll der eigentlichen Fragestellung der Studie nachgegangen werden. Statistisch wird dies durch eine Varianzanalyse realisiert, deren Typ unter anderem nach der Anzahl der zu untersuchenden Variablen und der Einfluss nehmenden Faktoren ausgewählt wird. Wiederum geht es nachfolgend darum, den Untersuchungsaufbau in ein statistisches Modell zu übersetzen, abhängige und unabhängige Variablen sowie Störgrößen festzulegen. Mit den definierten Vorgaben erstellt das Programm zunächst eine Design-Matrix des Experiments. Mit der Einstellung von Kontrasten können im letzten Schritt die verschiedenen, Varianz erklärenden Variablen durch unterschiedliche Gewichtung hinsichtlich ihres Einflusses auf die neuronale Aktivierung geschätzt werden. Zunächst werden Hauptkontraste gebildet die in der Gruppenanalyse erneut bestätigen sollen, dass eine Ereignis korrelierte Aktivierung stattfindet. Die sich anschließenden differentiellen Kontraste dienen der Überprüfung der Studienhypothese. Zu jedem der gewählten Kontraste berechnet das Programm unter Berücksichtigung des definierten Signifikanzniveaus aktivierte Bildvolumen, die mit Hilfe der Talairach-Koordinaten standardisiert beschrieben werden. Somit lassen sich mit Hilfe eines Zusatzwerkzeugs, der Anatomy-Toolbox, die gefundenen Voxel bestimmten Hirnregionen zuordnen.

1.3 HERLEITUNG DER FRAGESTELLUNG

Die Behandlung von Schmerzen, insbesondere von chronischen Schmerzsyndromen stellt eine herausfordernde Aufgabe dar und wird zunehmend von Ärzten in ihrer Brisanz wahrgenommen. Jedoch sind die derzeit zur Verfügung stehenden Mittel in vielen Fällen insuffizient. In diesen Fällen müssen invasivere Maßnahmen ergriffen werden. Da diese häufig mit irreversiblen Nebenwirkungen einhergehen, werden wenig invasive nicht-medikamentöse Therapieversuche getestet. Eine dieser hoffnungstragenden, zentral wirkenden Methoden ist die transkranielle Gleichstromstimulation. Durch die Applikation elektrischen Stroms über die Schädeldecke soll sie zu einer Veränderung neuronaler Erregbarkeit und konsekutiv zu einer zentralanalgetischen Wirkung führen. Tatsächlich wurden vielversprechende Befunde in verschiedenen Studien beobachtet. Der genaue Wirkmechanismus der tDCS blieb dabei bislang noch weitgehend verborgen. Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Überprüfung der analgetischen Wirkung der Gleichstromstimulation durch psychophysikalische Untersuchungen und ihres Wirkmechanismus mittels funktioneller Kernspintomographie. Folgenden Fragen soll nachgegangen werden:

- Wirkt tDCS bei gesunden Menschen schmerzlindernd?
- Welche zerebralen Areale sind an den stimulationsspezifischen Auswirkungen auf die Schmerzverarbeitung beteiligt?

2 MATERIAL UND METHODEN

Um die Auswirkungen der transkraniellen Gleichstromstimulation auf die Schmerzwahrnehmung und –Verarbeitung gesunder Probanden zu untersuchen, bedienten wir uns eines standardisierten Hitzeschmerzparadigmas, das bereits in zahlreichen Bildgebungsstudien ein suffizientes Schmerzmodell darstellte (Bingel, Schoell et al. 2007; Rodriguez-Raecke, Doganci et al. 2010). Außer der Darbietung der nozizeptiven Hitzereize bietet dieses Paradigma auch die Möglichkeit, biophysikalische Daten der Schmerzwahrnehmung zu erheben. Dies war neben der Erfassung der zentralen Schmerzprozessierung mittels funktioneller Kernspintomographie ein Hauptziel der Studie. Die durch das Paradigma induzierte Sensitivierungsdynamik wurde mittels einer Regressionsanalyse untersucht.

2.1 PROBANDEN UND PRÄEXPERIMENTELLE PHASE

Für die Studie wurden zehn Probandinnen und sechs Probanden zwischen 23 und 41 Jahren (Durchschnittsalter 27 Jahre) in Übereinstimmung mit der Erklärung von Helsinki und mit der Zustimmung des lokalen Ethikkomitees sowie einer schriftlichen Einverständniserklärung eines jeden Probanden untersucht. Vor Studienbeginn wurde sichergestellt, dass die Teilnehmer Rechtshänder und gesund waren. Speziell neurologische und psychiatrische Vorerkrankungen, insbesondere chronische Schmerzsyndrome, Kopfschmerzen und Anfallsleiden sowie Bedingungen, die eine Kernspinuntersuchung unmöglich machen wie das Tragen eines Herzschrittmachers oder eines Metallimplantats wurden anamnestisch ausgeschlossen. Die Probanden und Probandinnen wurden lokal angeworben.

Vor Beginn der tatsächlichen Untersuchung wurden die Teilnehmer über das Ziel der Studie – die Erforschung der Wirkungsweise der transkraniellen Gleichstromstimulation auf die Schmerzverarbeitung – sowie über den Ablauf der Studie informiert. Die Probanden lernten vorab das Hitzeschmerzparadigma der Thermode kennen und übten die Schmerzbewertung mittels Visueller Analogskala (VAS). Die Erhebung der Schmerzschwellen mit Hilfe der „method of limits“ (Fruhstorfer, Lindblom et al. 1976) sollte zum einen dem Ausschluss abnormaler Schmerzwahrnehmung eines Probanden dienen und zum anderen den Teilnehmern die Erprobung dieser Methode ermöglichen. Wenn die Werte der Schmerzschwellen im Normbereich lagen, die MR-Tauglichkeit durch einen MR-Arzt und die sonstigen Einschlusskriterien festgestellt, wenn Ablauf und Aufgaben verstanden sowie die Einwilligung in die Untersuchung eingeholt worden waren, wurden die Probanden in die eigentliche Studie eingeschlossen.

Im DC-Stimulator (neuroConn, Ilmenau, Germany) wurde das Stimulationsprogramm festgelegt, indem die Strompulsart (einzelner Rechteckpuls mit An- und Abstiegsrampe), die maximale Stromstärke (1mA) sowie die Dauer des Pulsplateaus (900 Sek. = 15 Minuten) und der Rampen (acht Sekunden) bestimmt und gespeichert wurden.

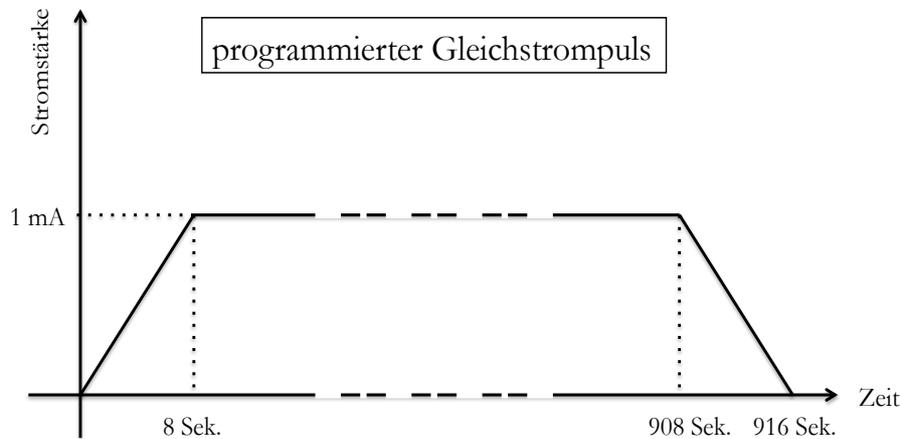


Abbildung 12: programmierte Gleichstromart: Rechteckpuls, 900 Sek. Dauer, 1mA Stromstärke, ein- und ausleitende Rampen von 8 Sekunden.

Durch vom Hersteller gelieferte Codes wurden für die Untersucherin verblindet entweder Verum- oder Placebostimulation angewandt. Um die anfängliche Perzeption (Kribbelgefühl auf der Kopfhaut) der Verumstimulation zu imitieren, wurde in der Placebobedingung initial ein kurzer Gleichstrompuls von 30 Sekunden appliziert, der mit Rampen von acht Sekunden ein- und von fünf Sekunden ausgeleitet wurde. In den nachfolgenden 878 Sekunden der Sitzung gab der Stimulator lediglich sehr kurze Strompulse zur Impedanzmessung ab (siehe Abbildung 13). Dieses Verfahren erlaubte die Verum- und Shamstimulation für Versuchsperson ununterscheidbar zu machen.

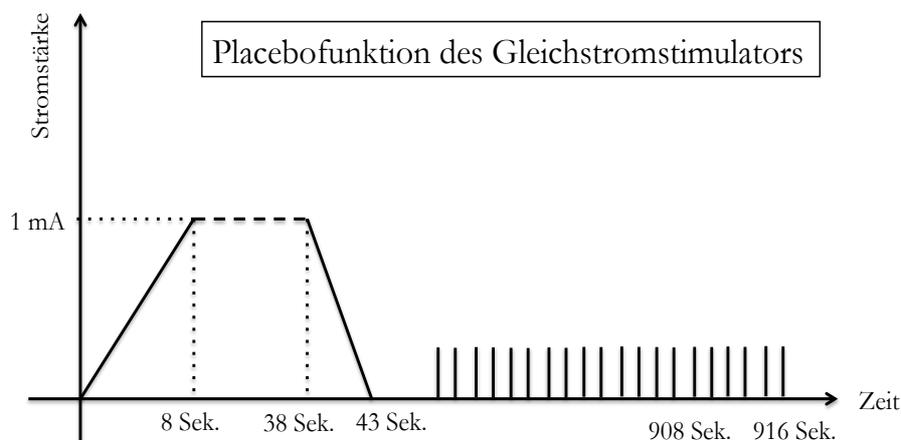


Abbildung 13: Placebofunktion des DC-Stimulators: Rechteckpuls von 30 Sek., 1mA Stromstärke, ein- und ausleitende Rampen von acht und fünf Sek., anschließend für die Dauer der Sitzung Impedanzprüfung.

Vorbereitend zur Studie wurden die Codes für anodale, kathodale und Placebo-Stimulation je Proband randomisiert und verblindet.

2.2 AUFBAU DER STUDIE

Um *a-priori* Unterschiede zwischen den Stimulationsarten gering zu halten, wählten wir das Cross-Over-Design. Das heißt, jeder Proband nahm (im Abstand von mindestens sieben Tagen) an drei Untersuchungsgängen teil, in denen je eine der unterschiedlichen Arten der Intervention in randomisierter Reihenfolge doppelblind dargeboten wurde. Ein Untersuchungsgang bestand aus vier aufeinander folgenden kurzen Abschnitten:

- VORBEREITUNG: Aufsuchen des kortikalen Handareals mittels TMS
- MESSUNG 1: Bestimmung der Schmerzschwelle und Hitzeschmerzparadigma im MRT
- INTERVENTION: tDCS außerhalb des MR-Tomographen
- MESSUNG 2: Bestimmung der Schmerzschwelle und Hitzeschmerzparadigma im MRT

Begleitend wurden anhand von „Pinpricks“, einem Teil der Quantitativen Sensorischen Testbatterie (QST), das Ausmaß einer Allodynie und Sensitisierung als Folge der repetitiven Hitzeschmerzapplikation erfasst.

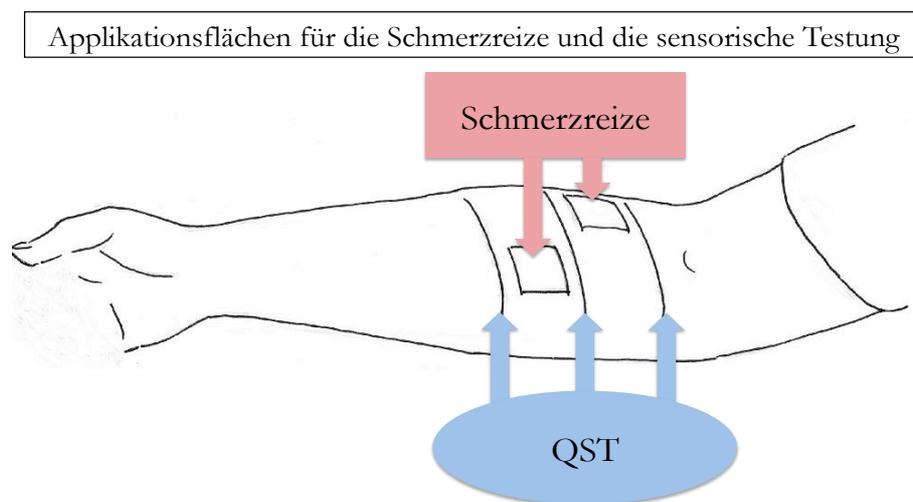


Abbildung 14: Schema der Applikationsflächen am rechten Unterarm für die Peltierelemente (Quadrate mit 3cm Kantenlänge) und für die Quantitativen Sensorische Testung (Linien)

VORBEREITUNG

Orientierend an früheren Studien (Nitsche, Liebetanz et al. 2003; Boggio, Zaghi et al. 2008) sollte die tDCS über dem motorischen Kortexareal für die rechte Hand durchgeführt werden. Dieses lässt sich durch Transkranielle Magnetstimulation (TMS) sehr genau lokalisieren. Mittels Single-Pulse-TMS wurde vorbereitend zu jedem Untersuchungsgang mit einer 8er Spule und einer Stimulationsintensität von 40% über dem linken parietalen Kortex des Probanden der so genannte „Hotspot“ für den rechten M. adductor pollicis brevis ermittelt und auf der

Kopfhaut mit abwaschbarer Farbe markiert. Über diesem Areal ist die Amplitude der mittels TMS induzierten Muskelkontraktionen reproduzierbar am höchsten. Demnach befindet sich unter dem Zentrum der Spule das motorische Rindengebiet für die rechte Hand. Um das Schmerzparadigma für alle Untersuchten zu standardisieren, erfolgte außerdem das Einzeichnen der Applikationsflächen für die Hitzereize und die Pinpricks auf dem Unterarm des Probanden (siehe Abbildung 14).

MESSUNG 1

Die präinterventionelle Untersuchung (Messung 1) diente der Ermittlung eines Referenzdatensatzes. Vor dem eigentlichen Paradigma erfolgte die Bestimmung der Schmerzschwelle für Hitzereize. Hierdurch wurde eine abnorme Nozizeption ausgeschlossen und die Beantwortung der Frage, ob tDCS Auswirkungen auf die absoluten Hitzeschmerzschwellen hat, ermöglicht. Über das am rechten Unterarm befestigte 30x30mm große Peltier-Element der Thermode (TSA II, Medoc, Israel) verabreichten wir einen ansteigenden thermischen Reiz (Ausgangstemperatur: 32°C, Anstiegsgeschwindigkeit: 1°C/s, Maximaltemperatur: 50°C). Die Probanden waren aufgefordert, beim Übergang von einer reinen Wärmeempfindung zu einem schmerzenden Ziehen, Stechen oder Brennen den Temperaturanstieg per Tastendruck zu stoppen, die Thermode kühlte automatisch wieder zur Ausgangstemperatur ab. Es wurden die maximal erreichte Temperatur als Hitzeschmerzschwelle (HPT, heat pain threshold) aufgezeichnet und das arithmetische Mittel aus drei Wiederholungen gebildet (Rolke, Baron et al. 2006).

Anschließend wurde das in unserem Labor validierte und standardisierte Hitzeschmerzparadigma (siehe Abbildung 15) durchgeführt, während dessen die funktionell kernspintomographische Datenerfassung erfolgte. Es bestand aus einer repetitiven Thermostimulation mit 48°C über das oben beschriebene Peltier-Element in einer Abfolge von zehn Blöcken à sechs Reizen, die je sechs Sekunden andauerten. Zwischen den Blöcken sollten die Probanden mittels der automatisch erscheinenden Visuellen Analogskala (VAS) den verabreichten Schmerz bewerten. Diese Bewertungsskala stellte sich über den Bildschirm im MR-Tomographen als Linie dar, deren Endpunkte links mit „0“ für „kein Schmerz“ und rechts mit „100“ für „maximal vorstellbarer Schmerz“ gekennzeichnet waren. Über eine Tastenbox konnten die Versuchspersonen mit der linken Hand per Knopfdruck einen roten Balken entlang dieser Linie verschieben und so ihre Schmerzbewertung abgeben. Sowohl den Auslöser für die Hitzereize als auch die Erfassung der individuell dargebotenen VAS wurden mittels der Software „Presentation“ (<http://www.neurobehavioralsystems.com>) ermöglicht.

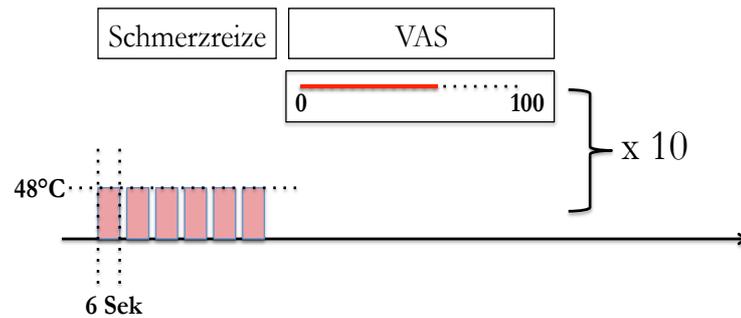


Abbildung 15: Ablauf des Thermodenparadigmas: sechs Hitzeschmerzureize (48°C, 6 Sek.), nachfolgend Schmerzbewertung mittels Visueller Analogskala (VAS), neun Wiederholungen

INTERVENTION

Da die Anwendung von Gleichstrom die fMRT-Datenerfassung stört und auch das permanent wirkende Magnetfeld wiederum den während der tDCS verabreichten Stromfluss in seiner Richtung schwer berechenbar ablenkt, musste die Intervention außerhalb der Kernzone des Scanners erfolgen. Um dennoch die Latenz zwischen der Verabreichung des Stroms und dem Registrieren seiner Auswirkungen gering zu halten und somit das Maximum der tDCS-Wirkung zu erfassen, wurde hierzu ein dem Magnetbereich angrenzender, ausreichend abgeschirmter Raum gewählt, der gut von äußeren Reizen zu isolieren war. Die Teilnehmer wurden nach Messung 1 in diesen geführt und gebeten, auf einer Liege Platz zu nehmen. Es wurden nach adäquatem Befeuchten des ummantelnden Schwamms mit Kochsalzlösung (NaCl 0,9%) die differente Elektrode auf das markierte motorische Areal über dem linken Frontallappen, die indifferente Elektrode supraorbital auf der kontralateralen Stirnseite mittels adhäsiven Fixierbinden befestigt.

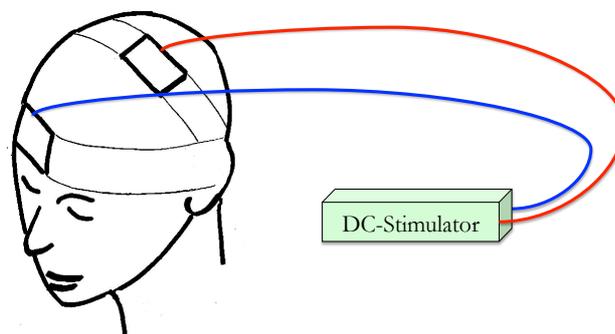


Abbildung 16: Schema der Elektrodenapplikation am Kopf der Versuchspersonen mittels adhäsiver Fixierbinden

Einer verblindeten, randomisierten Liste wurde ein Code entnommen, der nach Eingabe im DC-Stimulator entsprechend entweder das zuvor festgelegte Stimulations- oder ein Place-

boprogramm ablaufen ließ. Die Zeit der Intervention sollte der Proband körperlich ruhig und abgeschirmt von akustischen oder visuellen Reizen in Rückenlage verbringen.

MESSUNG 2

Unmittelbar nach der Intervention wurden abermals eine funktionelle Kernspinuntersuchung mit den oben beschriebenen standardisierten Hitzeschmerzreizen sowie die erneute Bestimmung der Schmerzschwellen (HPT) analog zur oben beschriebenen Weise durchgeführt. Da es unter dem Peltier-Element der Thermode zu einer primären und in unmittelbarer Nachbarschaft zu einer sekundären Hyperalgesie kommt, wurde bei der zweiten Messung die Thermode um einige Zentimeter diagonal nach medial-distal am rechten Unterarm versetzt. Damit sollte gewährleistet sein, dass bei noch ausreichender Vergleichbarkeit der Nozizeption das durch die erste Reizapplikation sensibilisierte Gebiet umgangen wird.

ERGÄNZENDE UNTERSUCHUNGEN

Zur Erfassung und Dokumentation denkbarer peripherer und möglichenfalls zentraler Sensitierungsphänomene wurden Stimuli-Response-Kurven (SR-Kurven, Reiz-Antwort-Kurven) aus der Batterie der Quantitativen Sensorischen Testung (QST) vor und jeweils nach der Verabreichung der Hitzeschmerzreize erstellt. Hierzu diente die mechanosensorische Reizung mittels geeichter Nadelstichreizstimulatoren (Pinprick) in sieben verschiedenen Stimulusintensitäten (8N, 16N, 32N, 64N, 128N, 256N und 512N) sowie nozizeptiv neutraler Stimulatoren (Wattebausch, Wattestäbchen und Pinsel). Nach dem Protokoll der Mainzer Arbeitsgruppe Rolke, Magerl und Treede (Rolke, Magerl et al. 2006) wurden die Testinstrumente in standardisierter, randomisierter Reihenfolge angewendet und die Teilnehmer wurden aufgefordert den empfunden Schmerz auf einer Numerischen Beurteilungsskala (numeric rating scale, NRS) zu bewerten. Die Endpunkte dieser Skala lauteten Null für „kein Schmerz“ und 100 für „maximal vorstellbarer Schmerz“.

FRAGEBOGEN ZUR INTERVENTIONSEVALUATION

Um zukünftig eine therapeutische Methode klinisch einzusetzen, sind neben den Wirkmechanismen auch die Verträglichkeit bzw. die Nebenwirkungen des Verfahrens von elementarer Bedeutung. Diese wurden durch einen pseudonymisierten Fragebogen erfasst, der im Anschluss an jeden Untersuchungstag von den Probanden auszufüllen war. Als Modell für die Evaluation diente ein bereits in einer Studie zur Sicherheit der tDCS eingesetzter Fragebogen (Poreisz, Boros et al. 2007), der nach den Untersuchungsbedingungen dieses und eines vorangegangenen Experiments modifiziert wurde. Der komplette Fragebogen ist im Addendum zu finden. Er soll einen Anhalt für potentielle Folgen der Stimulation sowie deren Dauer und

Ausmaß liefern. Der Evaluationsbogen umfasst 38 Fragen, die potentielle Aus- und Nebenwirkungen der Gleichstrombehandlung während, direkt nach der Applikation sowie bis zum Folgetag ermitteln. Dabei werden die folgenden Bereiche abgedeckt:

- LOKALE REAKTIONEN (Fragen 7 – 10 und 19 – 22)
- VISUELLE REAKTIONEN (Fragen 6, 14 und 26)
- VEGETATIVUM (Fragen 11, 12, 23, 24, 28 – 30, 32 und 33)
- KOGNITION (Fragen 13 und 25)
- PSYCHE (Fragen 18, 31 und 37)
- UNTERSCHIEDUNG ZWISCHEN STIMULATION UND PLACEBO (Frage 36)
- ALLGEMEINE UND EPIDEMIOLOGISCHE FRAGEN SOWIE FREITEXT (Fragen 1 – 5, 17, 34, 35)

Zusätzlich erhielten die Probandinnen und Probanden in offenen Fragen die Möglichkeit, Eindrücke und Anmerkungen zur erhaltenen Gleichstrombehandlung im Freitext mitzuteilen.

2.3 DATENGEWINNUNG, -VERARBEITUNG UND -AUSWERTUNG

PSYCHOPHYSIOLOGISCHE DATEN

Alle psychophysikalischen Daten wurden mit Hilfe der Software SPSS (Version 13.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) ausgewertet. Die Daten der Schmerzbewertung innerhalb des Thermodenparadigmas wurden mittels ANOVA (analysis of variance) für Messwiederholungen sowie einer Regressionsanalyse ausgewertet. Letztere wurde zunächst für den Datensatz jeder Untersuchungsperson separat angewendet. Die so gewonnenen Einzelregressionen flossen dann als Mittelwert über alle Personen in den prä- zu postinterventionellen Vergleich sowie die Betrachtung der möglichen Unterschiede zwischen den Stimulationsarten ein. Die QST-Daten wurden erst log-transformiert und lieferten anschließend eine Reiz-Antwort-Funktion (SR-Funktion). Die mittleren Schmerzbewertungen der Pinpricks wurden zunächst in einer ANOVA und post hoc ebenso wie die Ergebnisse der Hitzeschmerzschwellenbestimmung in einem t-Test ausgewertet. Der Fragebogen zur Interventionsevaluation wurde ausgezählt, die beobachteten Nebenwirkungen in ihrer Gesamtheit sowie nach Kategorien geordnet in absoluten und relativen Zahlen ohne weitere statistische Verarbeitung deskriptiv berichtet. Die Antworten auf die Frage, ob die Probanden die Verum- von der Placebostimulation unterscheiden konnten, wurde mittels Spearman's Rho-Korrelationstest untersucht.

Während der Bildgebung, die mit Hilfe eines 3T-Kernspintomographen (Siemens Trio) und einer Standard-12Kanal-Kopfspule erfolgte, befand sich die Testperson in head-first-supine-(HFS)-Position, d.h. in Rückenlage mit dem Kopf voran und der Kopf wurde mit Schaumstoffpolstern fixiert. Über der Spule war ein Spiegel angebracht, über den der Proband den Projektionsbildschirm an der Kopfseite des Scanners sehen konnte. Mittels einer EPI – T2* – sensitiven Sequenz (gradientenecho-echoplanar, TR = 2,62s, TE = 30ms, flip angle 80°, field of view 192*192mm) wurden 42 axiale Schichten mit einer Schichtdicke von drei Millimetern ohne Schichtlücke erhoben.

Während die psychophysikalischen Daten per se keiner weiteren Verarbeitung bedurften und direkt zum einen in die eigene Auswertung in SPSS und zum anderen als Varianz erklärende Variablen in die statistische Analyse der bildgebenden Daten eingespeist werden konnten, durchliefen die Rohdaten der Bildgebung einen Vorverarbeitungsprozess. Dieser wurde mit Hilfe der Software SPM5 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK, www.fil.ion.ucl.ac.uk/smp) umgesetzt, das ein auf der Programmiersprache Matlab (Mathworks, Sherborn, MA, USA) basierendes, grafikunterstütztes Anwendungspaket darstellt.

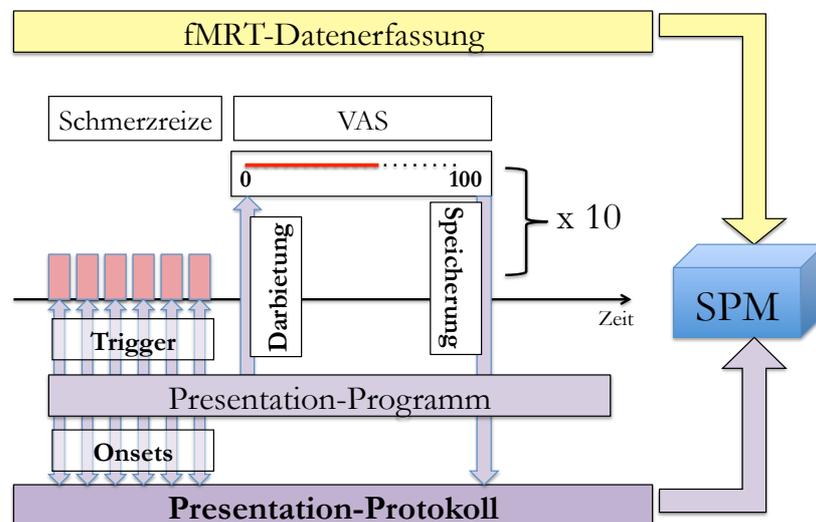


Abbildung 17: Verzahnung der Darbietung der einzelnen Funktionselemente des Hitzeschmerzparadigmas mit der Speicherung und Verarbeitung der psychophysikalischen sowie bildgebenden Daten; Trigger: Auslöser der Thermodenreize, Onsets: relative Zeitpunkte, VAS: Visuelle Analogskala, SPM: Statistical Parametric Mapping

VORVERARBEITUNG (PREPROCESSING)

Bei einer ausreichend kurzen Wiederholungszeit (TR = 2,62 Sekunden) führten wir zunächst ein „Slice timing“, die zeitliche Homogenisierung der aufgenommenen Schichten durch und wählten die mittlere Schicht als Referenzschicht zur zeitlichen Interpolation. Die in den Rechenoperationen der Bewegungskorrektur („Realignment“) berechneten Translations- und

Rotationsvektoren wurden nachfolgend in die First Level Analysis als Störgröße (Confounder) eingespeist. Für das „Resampling“ wählten wir die so genannte 3rd-Degree-B-Spline-Interpolation. Für die „Normalization“, den Abgleich mit einem normalisierten Template, diente das auf der Basis von 305 kraniellen MR-Tomographien entwickelte Standardgehirn des Montreal Neurological Institute (MNI) als Referenz. Die Vorverarbeitung wurde mit der Glättung („Smoothing“) abgeschlossen. Hierfür wurde ein isotroper 10mm Full Width at Half Maximum (FWHM) Gauss-Filter gewählt.

ANALYSE DER ERSTEN EBENE (FIRST LEVEL ANALYSIS)

Als Prädiktoren, also unabhängige Variablen oder „Conditions“ definierten wir die Schmerzreize („pain“), die in der Folge in Abhängigkeit zur Schmerzbewertung parametrisch moduliert wurden, und die Reizpause während der Präsentation der VAS, bei der vor allem visuelle und motorische Aufgaben (Tastendruck mit der linken Hand) gestellt wurden („rating“). Des Weiteren wurden die in der Vorverarbeitung ermittelten Vektoren der Bewegungsparameter als Störgrößen definiert. Die relativen Zeitpunkte der Darbietungen von Reizen bzw. der VAS (so genannte „Onsets“) sowie die Ergebnisse der Schmerzbewertung lieferte das durch die Software *Presentation* erstellte und mit Hilfe von *Matlab* ausgewertete Protokoll des Hitze-schmerzparadigmas. Aktivierte Bildvolumen ließen sich in einem abschließenden Schritt durch die Bestimmung der Kontraste darstellen. Dazu werden die relativen Zeitpunkte der zu betrachtenden Bedingungen („pain“ oder „rating“) ausgewählt.

ANALYSE DER ZWEITEN EBENE (SECOND LEVEL ANALYSIS)

Im Gruppenvergleich sollte nun der eigentlichen Fragestellung – welche Auswirkungen die transkranielle Gleichstromstimulation auf die Schmerzverarbeitung hat – nachgegangen werden. In der vorliegenden Studie bot sich eine Varianzanalyse im Sinne einer ANOVA (Analysis of variance) an, die in SPM5 mit Hilfe einer so genannten „Flexible Factorial Analysis“ umgesetzt wurde. Dem experimentellen Aufbau folgend konnten sechs Kategorien an Datensätzen verglichen werden: drei verschiedene Stimulationsarten mit je zwei Messungen. Es wurden der Faktor „Stimulationsart“ mit den drei Stufen „cathodal“, „anodal“ und „sham“ (Placebo) sowie der Faktor „Pre/Post“ mit den zwei Stufen „präinterventionell“ und „postinterventionell“ definiert. Außerdem wurde der Faktor „subject“ eingeführt, der den Differenzen zwischen den Testpersonen Rechnung tragen sollte. Die Gruppen waren verschieden, jedoch nicht unabhängig von einander, da im durchgeführten Cross-Over-Design die Subjekte in jeder Gruppe vertreten waren. Somit wurden die Faktoren als abhängig und mit gleicher Varianz klassifiziert. Mit den definierten Vorgaben erstellte das Programm zunächst eine De-

sign-Matrix des Experiments, anschließend wurden mit ihm die Varianzen jeder Kategorie berechnet.

WAHL DER KONTRASTE

Als Hauptkontrast wurde der Mittlere Effekt über alle Bedingungen gewählt. Differentiell prüften wir auf eine mögliche signifikante Zu- oder Abnahme der neuronalen Aktivierung im prä-/postinterventionellen Vergleich. Anschließend wurden die Gruppen getrennt auf einem solchen Effekt hin untersucht. Dem Trend der psychophysiologischen Daten folgend wurde des Weiteren die Interaktion der Bedingungen betrachtet, bei der die regionale BOLD-Antwort nach anodaler Stimulation post- gegenüber präinterventionell abnimmt und nach kathodaler Stimulation zunimmt. Eine strukturierte Aufstellung über die gewählten Kontraste bietet Tabelle 1.

| Matrix der Kontraste | Anodal – präinterventionell | Anodal – postinterventionell | Kathodal – präinterventionell | Kathodal – postinterventionell | Placebo – präinterventionell | Placebo – postinterventionell |
|--|-----------------------------|------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| I) Hauptkontrast | | | | | | |
| IIa) Aktivierungszunahme post- gegenüber präinterventionell | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| IIb) Aktivierungsabnahme post- gegenüber präinterventionell | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| IIIa) Aktivierungszunahme nach Anodaler Stimulation ¹ | ■ | ■ | | | | |
| IIIb) Aktivierungsabnahme nach Anodaler Stimulation ¹ | ■ | ■ | | | | |
| IIIc) Aktivierungszunahme nach Kathodaler Stimulation ¹ | | | ■ | ■ | | |
| IIId) Aktivierungsabnahme nach Kathodaler Stimulation ¹ | | | ■ | ■ | | |
| IIIe) Aktivierungszunahme nach Placebo-Stimulation ¹ | | | | | ■ | ■ |
| IIIff) Aktivierungsabnahme nach Placebo-Stimulation ¹ | | | | | ■ | ■ |
| IV) Interaktion: Abnahme nach Anodaler Stimulation, Zunahme nach Kathodaler Stimulation ² | ■ | ■ | ■ | ■ | | |

Tabelle 1: Matrix der Kontraste für die Darstellung der Analyse der zweiten Ebene; ¹ Betrachtung der BOLD-Antwort post- gegenüber präinterventionell; ² Untersuchung der durch den psychophysikalischen Trend gestützten Hypothese

3 ERGEBNISSE

3.1 PSYCHOPHYSIOLOGISCHE MESSUNGEN

Soweit nicht anders beschrieben werden im Folgenden die Ergebnisse der psychophysikalischen Messungen als Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes (standard error of the mean, SEM) angegeben.

3.1.1 SCHMERZSCHWELLEN FÜR HITZEREIZE (HPT)

Die Schmerzschwellen lagen mit $46,3 \pm 0,13^\circ\text{C}$ in der ersten und mit $46,0 \pm 0,08^\circ\text{C}$ in der zweiten Messung im Normbereich (Rolke, Magerl et al. 2006). Zwischen der ersten und zweiten Messung konnte über alle Gruppen gemittelt kein signifikanter Unterschied gefunden werden ($p = 0,36$), auch nicht innerhalb der Gruppen (anodale Stimulation: $p = 0,36$; kathodale Stimulation: $p = 0,83$; Placebo-Stimulation: $p = 0,33$). Der Vergleich der unterschiedlichen Stimulationsarten ergab keine signifikanten Unterschiede (Anodal vs Kathodal: $p = 0,44$; Anodal vs Placebo: $p = 0,73$; Kathodal vs Placebo: $p = 0,49$).

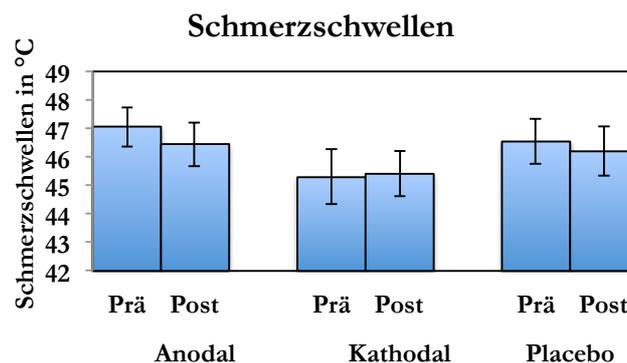


Abbildung 18: Schmerzschwellen gemittelt über alle Versuchspersonen, differenziert nach Stimulationsart; Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Messzeitpunkten eines Versuchstages oder zwischen den Stimulationsarten; Prä: Ausgangswert, Post: nach der Intervention

3.1.2 UNTERSUCHUNG DER SENSITISIERUNG

Eine in unserem Modell der repetitiven Hitzeschmerzapplikation regelhaft gefundene Sensitisierung des Areal in lokaler Nähe des Peltier-Elements wurde bezüglich einer eventuell veränderten Reiz-Antwort-Funktion (Stimulus-Response-(SR)-Funktion) oder einer Änderung der mittleren Schmerzbewertung im prä- gegenüber postinterventionellen Vergleich untersucht. Eine zweifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit den jeweils dreistufigen Faktoren „Testzeitpunkt“ und „Stimulationsart“ ergab eine Signifikanz zwischen den Testzeitpunkten ($F_{1,456/48,048} = 15,534$, $p < 0,001$), die Stimulationsart hatte keinen varianzerklärenden Effekt. Da der Sphärizitätstest nach Mauchly signifikant wurde, korrigierten wir die Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser ($df = 1,456$). Anhand eines post hoc t-Tests wurde der signifikant

gewordene Faktor „Testzeitpunkt“ differenzierter analysiert. Im Mittel wurden die Nadelstichreize vor Untersuchungsbeginn mit $1,12 \pm 0,19$ Punkten auf der NRS bewertet. Nach der ersten Hitzereizapplikation lag die mittlere Schmerzbewertung der Pinpricks bei $3,53 \pm 0,67$ und damit etwas höher als in der Ausgangsmessung. Dieser Unterschied wurde im t-Test signifikant ($p = 0,01$). Nach der zweiten Anwendung des Hitzeschmerzparadigmas nahm die mittlere Schmerzhaftigkeit um weitere 0,16 auf $3,69 \pm 0,72$ Punkte auf der NRS zu. Dieser Anstieg erwies sich jedoch als nicht signifikant ($p = 0,15$).

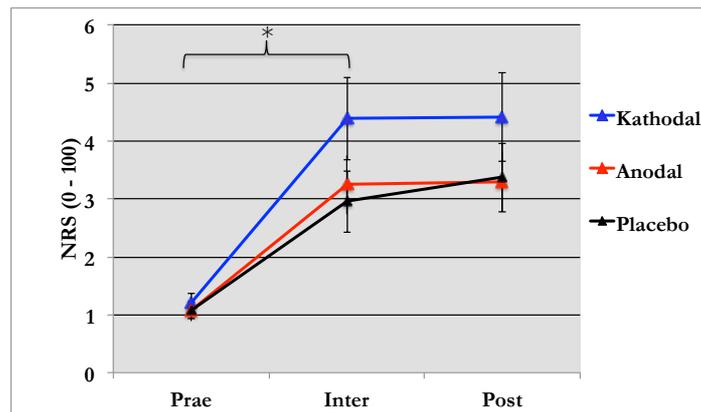


Abbildung 19: mittlere Bewertung der Pinpricks auf einer NRS bis 100, differenziert nach Stimulationsart; Auf der Abszisse sind die Testzeitpunkte aufgetragen. Signifikant (*) wurden die Unterschiede zwischen dem Ausgangswert (Prae) und der QS-Testung nach der ersten Paradigmaandwendung (Inter). Prae: vor der ersten Schmerzreizanwendung, Inter: zwischen den beiden Paradigmen, Post: nach der zweiten Schmerzreizanwendung

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in allen drei untersuchten Gruppen nach der ersten Applikation des Hitzeschmerzparadigmas im angrenzenden Hautareal eine Sensibilisierung stattfand.

3.2 SCHMERZBEWERTUNG WÄHREND DES HITZESCHMERZPARADIGMAS

Die Schmerzbewertung der Hitzeschmerzreize erfolgte nach jedem Schmerzblock von sechs Hitzereizen anhand einer visuellen Analogskala (VAS). Der Schmerz wurde mit $37,72 \pm 2,61$ auf der VAS als moderat bewertet. In der ANOVA konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der ersten Anwendung des Paradigmas ($37,74 \pm 3,65$) und der zweiten Anwendung ($37,69 \pm 3,76$) gemittelt über alle Stimulationsarten und Probanden gefunden werden (siehe Tabelle 2).

| Stimulationsart | präinterventionell (Mittelwert \pm SEM) | postinterventionell (Mittelwert \pm SEM) | Signifikanz |
|---------------------------|--|---|-------------|
| Gesamtdurchschnitt | 37,74 \pm 3,65 | 37,69 \pm 3,76 | p = 0,97 |
| Anodal | 40,14 \pm 6,49 | 37,0 \pm 6,60 | p = 0,21 |
| Kathodal | 36,75 \pm 6,81 | 37,85 \pm 6,84 | p = 0,71 |
| Placebo | 36,33 \pm 6,00 | 38,23 \pm 6,53 | p = 0,48 |

Tabelle 2: Vergleich der Schmerzbewertung gemittelt über alle Probanden

Im Vergleich der Stimulationsarten ließen sich Differenzen darstellen, die jedoch die Signifikanz verfehlten. Die Richtung der Veränderungen (Zunahme der Schmerzen nach kathodaler und Abnahme nach anodaler Stimulation) war auf der Basis der Voruntersuchung plausibel, verfehlte jedoch die Signifikanz.

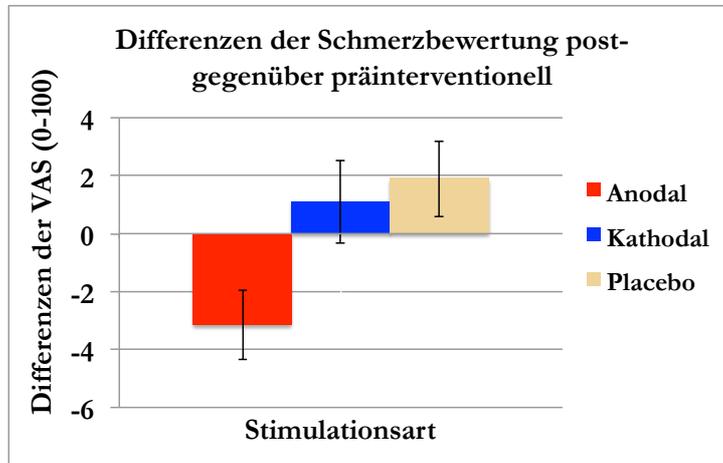


Abbildung 20: Differenzen der Schmerzbewertung vom Ausgangswert nach der Stimulation; positive Werte (siehe Kathodal, Placebo): Schmerzzunahme, negative Werte (siehe Anodal): Schmerzabnahme.

Aufgrund der in der Quantitativen Sensorischen Testung gefundenen Sensitisierung über die Zeit wurde differentiell der Verlauf der Schmerzbewertung innerhalb einer Sitzung untersucht. Hierzu wurde das arithmetische Mittel über alle Versuchspersonen für jeden Hitzereizblock getrennt bestimmt.

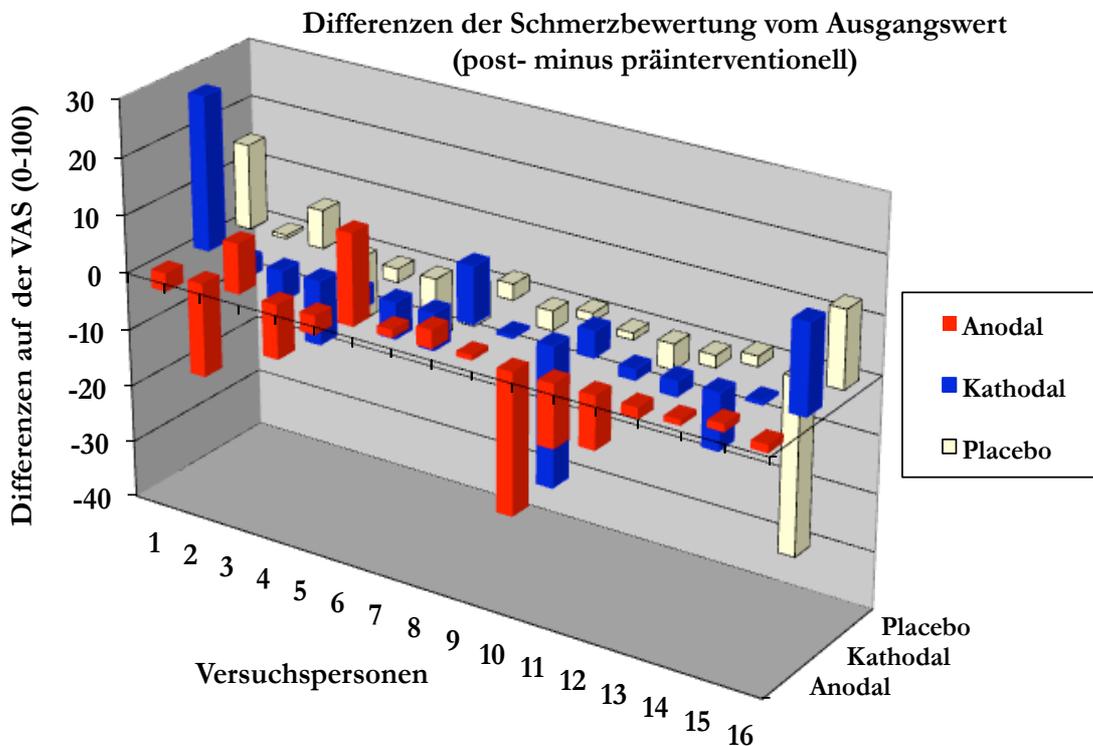


Abbildung 21: Vergleich der Stimulationsarten (Anodal, Kathodal, Placebo) bezüglich der Differenzen der Schmerzbewertung (Differenzen auf der VAS in Prozent) post- gegenüber präinterventionell, aufgeteilt nach Versuchspersonen.

Da bei diesem statistischen Modell ein Varianzverlust auftritt, haben die sich anschließenden Mittelwertsvergleiche zwar nur deskriptiven Charakter, jedoch bestätigen sie das Sensitierungsphänomen. Ihnen zufolge wurden die applizierten Hitzereize mit zunehmender Anwendung stetig höher bewertet. Ein Vergleich der ersten mit der letzten Schmerzbewertung innerhalb eines Durchgangs ergab einen signifikanten Anstieg von $28,03 \pm 2,38$ auf $45,69 \pm 3,01$ ($p < 0,001$).

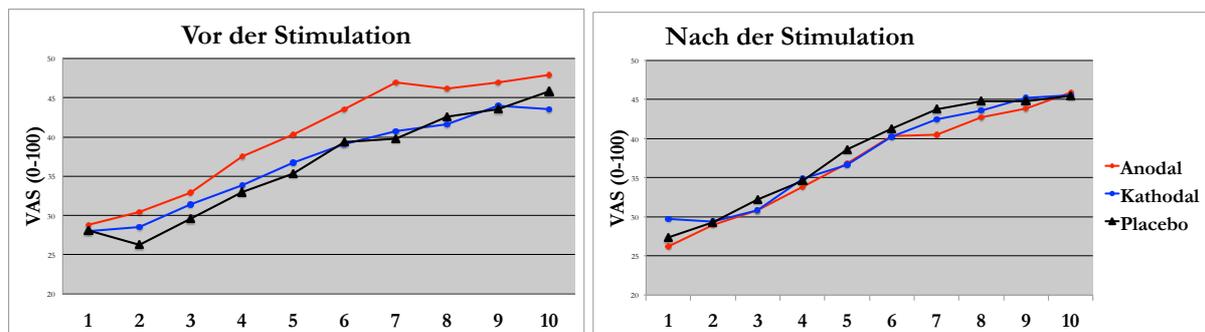


Abbildung 22: Verlauf der Schmerzbewertung innerhalb einer Sitzung (links präinterventionell, rechts postinterventionell) gemittelt über alle Versuchspersonen. Entsprechend einer Sensitisierung werden die Hitzereize über die Zeit stetig höher bewertet.

Nach Berücksichtigung der jeweiligen Ausgangswerte (präinterventionelle Messung) werden auch Unterschiede zwischen den Stimulationsarten graphisch darstellbar (siehe Abbildung 23). Hiernach werden innerhalb einer Sitzung die Schmerzreize nach kathodaler Stimulation sukzessive höher bewertet (positive Steigung der linearen Regression), nach Placebostimulation bleibt die Schmerzwahrnehmung etwa auf gleichem Niveau (Steigung der Regression nahe Null), nach anodaler Stimulation nimmt die Schmerzhaftigkeit sogar etwas ab (negative Steigung der linearen Regression). Weiterhin wurde eine Regressionsanalyse über die Datensätze der einzelnen Versuchspersonen und deren Mittelung durchgeführt. Sie zeigte, dass über alle Gruppen hinweg die Schmerzbewertung innerhalb einer Sitzung mit einer im Mittel positiven Steigung ($m = 2,17 \pm 0,22$) zunahm. Zwischen der ersten und der zweiten Messung lassen sich geringe Änderungen der Steigung verzeichnen, die nicht signifikant werden. Auch die Stimulationsarten haben keinen Varianz erklärenden Effekt auf die Steigung der Regressionsgeraden.

| Stimulationsart | Steigung (m) und Bestimmtheitsmaß (R^2) der Regressionsgeraden | | Signifikanz |
|-----------------|--|------------------------|-------------|
| | präinterventionell | postinterventionell | |
| Anodal | $m = 2,33; R^2 = 0,64$ | $m = 2,21; R^2 = 0,68$ | $p = 0,79$ |
| Kathodal | $m = 1,95; R^2 = 0,57$ | $m = 2,09; R^2 = 0,55$ | $p = 0,73$ |
| Placebo | $m = 2,24; R^2 = 0,56$ | $m = 2,20; R^2 = 0,56$ | $p = 0,90$ |

Tabelle 3: Mittelwerte der Regressionsanalysen über die Datensätze der Versuchspersonen zum Verlauf der Schmerzbewertung innerhalb einer Sitzung

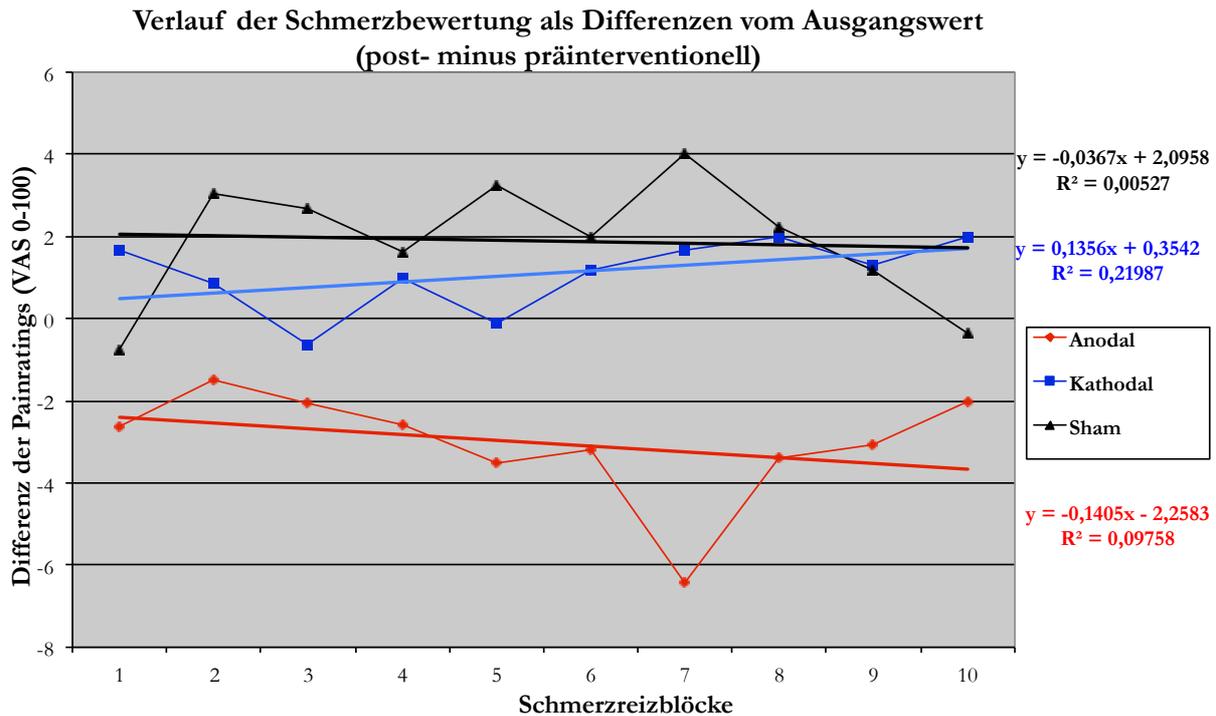


Abbildung 23: Vergleich der Stimulationsarten (Anodal, Kathodal, Placebo); Differenzen der Schmerzbewertung (Painratings) post- gegenüber präinterventionell im Verlauf von zehn Schmerzreizblöcken; unterschiedliche Verläufe der Regressionsgeraden: nach kathodaler Stimulation Zunahme der Schmerzbewertung (positive Steigung), nach anodaler Stimulation Abnahme der Schmerzbewertung (negative Steigung), nach Placebostimulation keine Veränderung der Schmerzbewertung (Steigung etwa Null)

Es lässt sich im Gruppenvergleich lediglich von einem Trend berichten, demnach eine anodale Stimulation zu einer leichten Reduktion, hingegen kathodale sowie Placebo-Stimulation zu einem dezenten Anstieg der Schmerzbewertung führen könnten.

3.3 ERGEBNISSE DER INTERVENTIONSEVALUATION

Insgesamt wurden 42 Fragebögen vollständig ausgefüllt. Sechs Evaluationsbögen wiesen Lücken auf und wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Insgesamt wurden in 13% der Fälle Nebenwirkungen beobachtet, deren Intensität überwiegend als „gering“ (55%), seltener „mäßig“ (27%) und „mittelmäßig“ (14%) bewertet wurde. Nur acht Mal wurde eine Nebenwirkung „stark“ empfunden (ca. 5%). Beobachtete Folgen wurden hauptsächlich direkt bei Beginn oder während der Intervention wahrgenommen (64%). Über den Stimulationszeitraum hinaus andauernde Nebenwirkungen wurden seltener und mit geringerer Intensität beschrieben. Zu keinem Zeitpunkt wurde eine Nebenwirkung mit dem letzten Punkt der Ordinalskala bewertet. Am Häufigsten kam es zu lokalen Reaktionen wie Kribbelempfinden oder Brennen sowie vegetativen Veränderungen. Die Antworten auf die Frage 36 („Was glauben Sie: haben Sie eine wirkliche oder eine Scheinstimulation erhalten?“) wurden einem Spearman’s Rho-Korrelationstest zugeführt. Dieser ergab einen Korrelationskoeffizienten von 0,036. Diese

Korrelation zeigte auch bei einseitiger Testung keine Signifikanz. Hiernach konnten die Probanden nicht zwischen Verum und Placebo unterscheiden.

3.4 ERGEBNISSE DER BILDGEBENDEN DATEN

Die Datenverarbeitung der funktionellen Kernspintomographie liefert mit der First Level Analysis (individuelle Daten für jeden einzelnen Untersuchten) und der Second Level Analysis (gepoolte Daten für alle Untersuchten) Ergebnisse. Im Folgenden werden nur die Second Level Ergebnisse vorgestellt.

3.4.1 HAUPTKONTRAST

Im Hauptkontrast (Kontrast I) zeigte sich eine signifikante Zunahme der BOLD-Antwort bilateral in der Insula und dem mittleren Cingulum. Des Weiteren konnte eine Zunahme der BOLD-Antwort im Thalamus, in Teilen des oberen Hirnstamms sowie des Kleinhirns festgestellt werden (siehe Abbildung 24 und Tabelle 4).

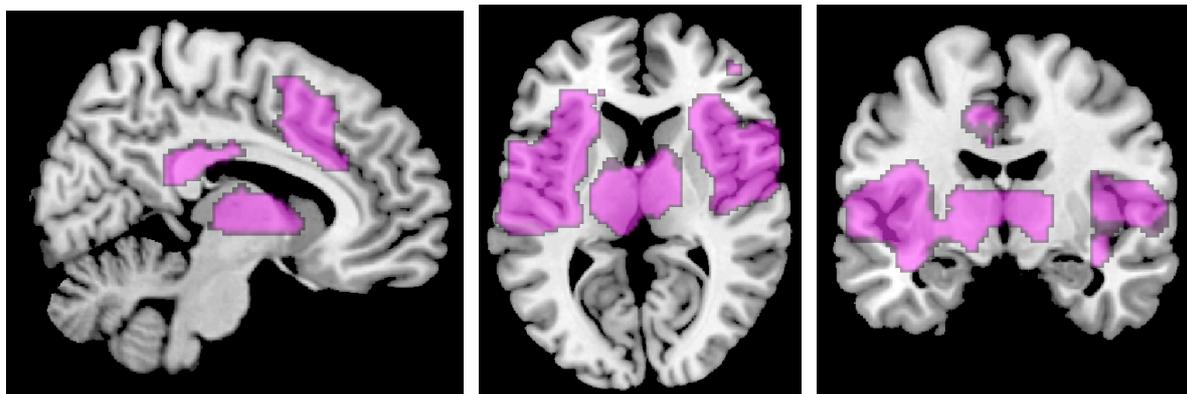


Abbildung 24: Aktivierungen im Hauptkontrast (I) in sagittalem, axialem und coronarem Schnitt, auf 0,001 Signifikanzniveau, FWE korrigiert; Schmerz assoziierte BOLD-Zunahme in Thalamus, Basalganglien, Gyrus cinguli (hier mittlere und posteriore Anteile) und in der gesamten Inselregion (insbesondere vordere Anteile)

Die Darstellung der Schmerz assoziierten Areale war signifikant auf einem Signifikanzniveau von 0,001 über das gesamte Gehirn und überlebte die Korrektur für multiple Vergleiche (Familywise Error, FWE).

HAUPTKONTRAST

I) Haupteffekt über alle Gruppen („Average effect of condition“)¹

| Region | Koordinate des Peak-Voxels (x, y, z, in mm) | t | p |
|------------------|---|-------|---------|
| Hippocampus | -39, -18, -15 | 12.08 | < 0.001 |
| Operculum links | -54, 0, 3 | 9.85 | < 0.001 |
| Insula links | -36, 3, 9 | 9.65 | < 0.001 |
| Operculum rechts | 57, 12, 3 | 10.52 | < 0.001 |
| Insula rechts | 36, 12, 6 | 9.35 | < 0.001 |
| | 42, 15, -9 | 8.56 | < 0.001 |

| Region | Koordinate des Peak-Voxels (x, y, z, in mm) | t | p |
|--------------------------------------|---|------|---------|
| Cerebellum links, Lobulus 8a | -18, -69, -48 | 6.79 | < 0.001 |
| Cerebellum links, Lobulus 7a Crus 1 | -36, -69, -30 | 6.31 | < 0.001 |
| | -15, -81, -30 | 6.04 | < 0.001 |
| Cerebellum rechts, Lobulus 7a Crus 1 | 36, -72, -27 | 6.12 | < 0.001 |
| | 42, -63, -35 | 6.09 | < 0.001 |
| Cerebellum rechts, Lobulus 7b | 18, -69, -48 | 6.71 | < 0.001 |
| Cerebellum rechts, Lobulus 5 | 12, -48, -21 | 5.81 | < 0.001 |
| Mittlerer Frontaler Gyrus rechts | 45, 45, 15 | 6.65 | < 0.001 |
| Brodman-Areal 4a links | -21, -24, 54 | 5.67 | < 0.001 |

Tabelle 4: Aktivierte Hirnregionen und Koordinaten im Hauptkontrast. Soweit nicht anders beschrieben werden alle Ergebnisse unkorrigiert auf einem Signifikanzniveau von 0,001 berichtet. ¹nach Korrektur für multiple Vergleiche (FWE)

3.4.2 DIFFERENTIELLE KONTRASTE

- KONTRAST IIA, B: Aktivierungszunahme bzw. -abnahme post- gegenüber präinterventionell
Über alle Gruppen gemittelt konnten nach der Intervention keine signifikanten Unterschiede der BOLD-Antwort zur präinterventionellen Referenzmessung gefunden werden.
- KONTRAST IIIA-F: Aktivierungszunahme oder -abnahme post- gegenüber präinterventionell, getrennt nach Stimulationsgruppe (Anodal, Kathodal, Placebo)

In keiner der Gruppen zeigten sich nach der Intervention signifikante Unterschiede der Aktivierung gegenüber der Ausgangsmessung (siehe Tabelle 5).

DIFFERENTIELLE KONTRASTE

IIa/ b) Aktivierungszunahme/ -abnahme prä- gegenüber postinterventionell

keine signifikanten Unterschiede

IIIa/ b) Aktivierungszunahme/ -abnahme nach Anodaler Stimulation

keine signifikanten Unterschiede

IIIc/ d) Aktivierungszunahme/ -abnahme nach Kathodaler Stimulation

keine signifikanten Unterschiede

IIIe/ f) Aktivierungszunahme/ -abnahme nach Placebostimulation

keine signifikanten Unterschiede

Tabelle 5: Differentiellen Kontraste IIa, IIb und IIIa bis IIIf

- KONTRAST IV: Interaktion: Abnahme nach Anodaler Stimulation, Zunahme nach Kathodaler Stimulation post- gegenüber präinterventionell

Auf dem Boden der psychophysiologischen Daten wurde die Interaktion einer Aktivierungsabnahme nach anodaler und Aktivierungszunahme nach kathodaler Stimulation untersucht (Kontrast IV). Auf einem Signifikanzniveau von 0,001 (unkorrigiert) fanden sich kontralateral zur Stimulation regionale BOLD-Antworten im präzentralen Gyrus (MI), im Gyrus angularis, im Inferioren Parietalen Cortex, in der anterioren Insula sowie im Hypothalamus.

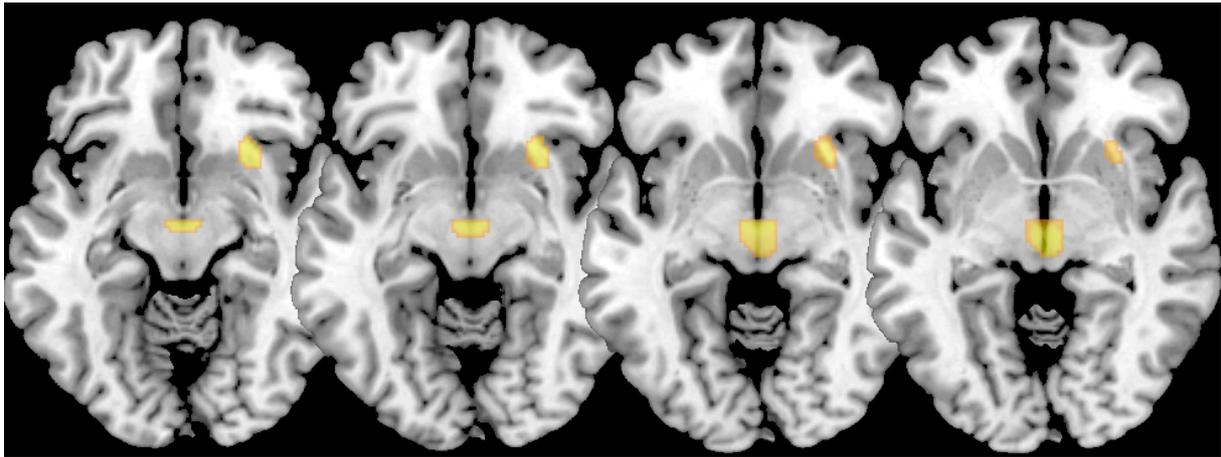


Abbildung 25: Aktivierungen im differentiellen Kontrast der Interaktion (IV) in axialer Schnittführung, auf 0,001 Signifikanzniveau, unkorrigiert; Schmerz assoziierte BOLD-Antwort im Thalamus, im Bereich der Basalganglien und im Frontoparietalkortex/ Operculum

IV) Interaktion: Abnahme nach Anodaler Stimulation, Zunahme nach Kathodaler Stimulation (prä- vs postinterventionell)

| Region | Koordinate des Peak-Voxels (x, y, z, in mm) | t | p |
|--------------------------------------|---|------|---------|
| Hypothalamus rechts | 0, -12, -6 | 3.92 | < 0.001 |
| Gyrus angularis rechts/ | 45, -63, 54 | 3.72 | < 0.001 |
| Inferiorer Parietaler Lobulus rechts | 57, -48, 51 | 3.67 | < 0.001 |
| | 51, -57, 54 | 3.58 | < 0.001 |
| Anteriore Insula rechts | 27, 18, -9 | 3.71 | < 0.001 |
| Präzentraler Gyrus rechts | 63, 12, 18 | 3.43 | < 0.001 |

Tabelle 6: Aktivierte Hirnregionen und Koordinaten. Soweit nicht anders beschrieben werden alle Ergebnisse unkorrigiert auf einem Signifikanzniveau von 0,001 berichtet.

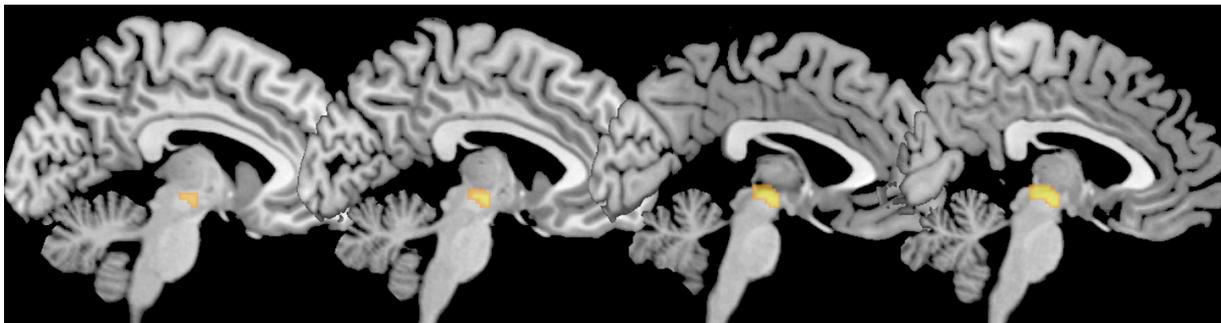


Abbildung 26: Aktivierungen im differentiellen Kontrast der Interaktion (IV) in sagittaler Schnittführung, auf 0,001 Signifikanzniveau, unkorrigiert; Schmerz assoziierte BOLD-Zunahme in der hypothalamischen Region des Hirnstamms

4 DISKUSSION

Hauptbefund dieser Arbeit ist, dass eine über dem Motorkortex der linken Hemisphäre applizierte Gleichstromstimulation im gewählten Set-Up zu keiner signifikanten Veränderung der Schmerzwahrnehmung auf einen standardisierten Schmerzreiz führt. Die Daten zeigen allerdings einen gewissen Trend. Demnach ist bei anodaler Polung eine leichte Schmerzreduktion und bei kathodaler Polung oder Placebostimulation eine leichte (nicht signifikante) Schmerzzunahme zu verzeichnen. Diese Beobachtungen sind vor dem theoretischen Hintergrund und im Kontext der Studienlage plausibel und waren auch in der Richtung Teil der Hypothese dieser Arbeit, nehmen jedoch kein klinisch relevantes Ausmaß an.

Trotz fehlender Veränderungen in der Perzeption zeigen sich in der funktionellen Bildgebung signifikante Unterschiede der zerebralen Schmerzverarbeitung zwischen anodaler u. kathodaler tDCS. Die zentrale Frage, die sich anhand der Ergebnisse stellt, lautet: Was bedeutet eine isolierte Veränderung der kortikalen neuronalen nozizeptiven Prozesse ohne signifikante Beeinflussung der subjektiven Schmerzwahrnehmung?

Unsere Ergebnisse stehen in Widerspruch zu den Befunden früherer Studien. Diese postulieren eine Schmerz lindernde Wirkung der tDCS sowie einen Effekt auf Evozierte Potentiale (EP) als objektives Korrelat. Bei näherer Betrachtung zeigt sich jedoch eine beträchtliche Inkohärenz der gewählten Stimulationsparameter und auch der Ergebnisse, die sowohl die Vergleichbarkeit als auch die Aussagekraft der bisherigen Studien schmälert (siehe Tabellen 7 und 8).

tDCS-Studien zu experimentellem Schmerz

| Studie | Stichprobe | Stimulationsparameter | | | |
|--------------------------------|--|------------------------|------------------|--|------------|
| | | Polarität ¹ | Ort ¹ | Dichte ¹ (mA/cm ²) | Dauer |
| (Antal, Brepohl et al. 2008) | 10 Gesunde (Crossover) | A, K, P | S1 links | 0,029 | 15 Minuten |
| (Boggio, Zaghi et al. 2008) | 20 Gesunde (Crossover) | A, P | M1, V1, DLPFC | 0,057 | 5 Minuten |
| (Terney, Bergmann et al. 2008) | 12 Gesunde (Crossover) + 7 Gesunde (Kontrollgruppe ohne Intervention) | K | M1 | 0,029 | 15 Minuten |
| (Csifcsak, Antal et al. 2009) | 10 Gesunde (Crossover) | A, K, P | M1 links | 0,029 | 10 Minuten |
| (Grundmann, Rolke et al. 2011) | 12 Gesunde | A, K, P | S1 links | 0,029 | 15 Minuten |
| (Hansen, Obermann et al. 2011) | 19 Gesunde (Crossover) | A, K, P | M1 links | 0,0625 | 20 Minuten |

Tabelle 7: tDCS-Studien zu experimentellem Schmerz; Polarität der angelegten Gleichspannung: A = Anodal, K = Kathodal, P = Placebostimulation, Ort: M1 = Primärer Motorkortex (Handareal), S1 = Primärer Somatosensorischer Kortex, DLPFC = Dorsolateraler Präfrontaler Kortex, V1 = Primärer Visueller Kortex; ¹Die Angaben beziehen sich auf die differente Stimulationselektrode, die Referenzelektrode wurde in allen genannten Studien über dem kontralateralen supraorbitalen Kortex appliziert

Insbesondere die Schmerzbewertung als subjektives Kriterium der Wirksamkeit zeigt sich nicht zuverlässig verändert. So konnten einige Autoren keine signifikanten Differenzen der Nozizeption zwischen Verum- und Placebostimulation finden (Csifcsak, Antal et al. 2009; Grundmann, Rolke et al. 2011; Hansen, Obermann et al. 2011). Dem gegenüber erweisen sich die Veränderungen der EP als relativ robust. Bemerkenswerter Weise unterscheiden sich die Stimulationsarten hinsichtlich ihrer Wirksamkeit zwischen gesunden Probanden und chronisch Schmerzkranken. Mit experimentellem Schmerz konnten an Gesunden überwiegend nach kathodaler Gleichstromanwendung Signifikanzen festgestellt werden, während in denselben Studien eine anodale Polung wirkungslos war (Antal, Brepohl et al. 2008; Terney, Bergmann et al. 2008; Csifcsak, Antal et al. 2009; Grundmann, Rolke et al. 2011). Einige Studien, die tDCS als Therapieform an Schmerzpatienten prüften, erzielten hingegen durch anodale Spannung einen Effekt (Fregni, Boggio et al. 2006; Fregni, Gimenes et al. 2006; Boggio, Amancio et al. 2009; Fenton, Palmieri et al. 2009; Valle, Roizenblatt et al. 2009). Hervorzuheben ist weiterhin, dass in den letztgenannten Arbeiten die Veränderungen auf der Ebene der Perzeption signifikant waren.

tDCS-Studien zu klinischem Schmerz

| Studie | Stichprobe | Stimulationsparameter | | | |
|-----------------------------------|---|------------------------|------------------|--|------------------------|
| | | Polarität ¹ | Ort ¹ | Dichte ¹ (mA/cm ²) | Dauer |
| (Fregni, Gimenes et al. 2006) | 32 Patienten mit Fibromyalgie (3 Gruppen) | A, P | DLPFC, M1 | 0,057 | 20 Minuten an 5 Tagen |
| (Fregni, Boggio et al. 2006) | 17 Patienten mit chronischen Schmerzen nach Rückenmarksläsionen (2 Gruppen) | A, P | M1 ² | 0,057 | 20 Minuten an 5 Tagen |
| (Roizenblatt, Fregni et al. 2007) | 32 Patienten mit Fibromyalgie (3 Gruppen) | A, P | DLPFC, M1 | 0,057 | 20 Minuten an 5 Tagen |
| (Boggio, Amancio et al. 2009) | 8 Patienten mit chronischen Schmerzen (Crossover) | A, P | M1 | 0,057 | 30 Minuten |
| (Fenton, Palmieri et al. 2009) | 7 Patienten mit chronischen Beckenschmerzen (Crossover) | A, P | M1 | 0,0625 | 20 Minuten an 2 Tagen |
| (Valle, Roizenblatt et al. 2009) | 41 Patienten mit Fibromyalgie (3 Gruppen) | A, P | DLPFC, M1 | 0,057 | 20 Minuten an 10 Tagen |
| (Antal, Terney et al. 2010) | 12 Patienten mit verschiedenen chronischen Schmerzsyndromen (Crossover) | A, P | M1 | 0,0625 | 20 Minuten an 5 Tagen |
| (Mori, Codeca et al. 2010) | 19 Patienten mit chronischen Schmerzen bei Multipler Sklerose (2 Gruppen) | A, P | M1 ² | 0,057 | 20 Minuten an 5 Tagen |

Tabelle 8: tDCS-Studien zu chronischem Schmerz; Polarität der angelegten Gleichspannung: A = Anodal, K = Kathodal, P = Placebostimulation, Ort: M1 = Primärer Motorkortex (Handareal), S1 = Primärer Somatosensorischer Kortex, DLPFC = Dorsolateraler Präfrontaler Kortex, V1 = Primärer Visueller Kortex; ¹Die Angaben beziehen sich auf die differente Stimulationselektrode, die Referenzelektrode wurde in allen genannten Studien über dem kontralateralen supraorbitalen Kortex appliziert

Hierin finden wir einen bedeutenden Unterschied zu den Studien mit experimentellem Schmerz an Gesunden, die überwiegend keine Veränderung der Perzeption feststellen. Dies kann als Hinweis auf neurofunktionelle oder gar neurostrukturelle Differenzen zwischen den beiden Kollektiven gewertet werden. Ein Effekt der Gleichstromstimulation auf eine chronische Schmerzerkrankung wäre also durchaus denkbar, auch wenn ein messbarer Einfluss auf experimentellen Schmerz unter Laborbedingungen ausbleibt. Allerdings wird in zwei Reviews aufgrund der unsicheren Datenlage keine Empfehlung für den klinischen Einsatz der tDCS als Therapiemittel gegen chronische Schmerzen ausgesprochen (O'Connell, Wand et al. 2011; Luedtke, Rushton et al. 2012).

tDCS-Studien zu experimentellem Schmerz

| Studie | Effekte auf das Schmerzerleben | | Kritische Einschränkungen |
|--------------------------------|--------------------------------|----------------|--|
| | Subjektiv | Objektiv | |
| (Antal, Brepohl et al. 2008) | ↓ ¹ (#) | ↓ ¹ | keine Einschränkungen |
| (Boggio, Zaghi et al. 2008) | ↓ (+) | ∅ | hohes Risiko der Verzerrung, da 4 Probanden aus der Statistik ausgeschlossen wurden |
| (Terney, Bergmann et al. 2008) | ↓ ¹ (#) | ↓ ¹ | fragwürdiger Stimulationseffekt, in Untersuchungsgruppe ohne zusätzlich wirksame Substanz lediglich zu einem von 3 Zeitpunkten signifikante Unterschiede |
| (Csifcsak, Antal et al. 2009) | ± 0 (*) | ↓ | keine Placebokontrolle der tDCS, lediglich Kontrollgruppe ohne Intervention, keine Randomisierung |
| (Grundmann, Rolke et al. 2011) | ± 0 (+) | ∅ | keine Einschränkungen |
| (Hansen, Obermann et al. 2011) | ± 0 (#) | ↓ ¹ | keine Einschränkungen |

tDCS-Studien zu klinischem Schmerz

| Studie | Effekte auf das Schmerzerleben | | Kritische Einschränkungen |
|-----------------------------------|--------------------------------|----------|--|
| | Subjektiv | Objektiv | |
| (Fregni, Gimenes et al. 2006) | ↓ | ∅ | keine Einschränkungen |
| (Fregni, Boggio et al. 2006) | ↓ | ∅ | Ungleiches Verhältnis der Verum- vs Placebogruppe (2:1) |
| (Roizenblatt, Fregni et al. 2007) | ↓ | ∅ | Gleiches Kollektiv wie (Fregni, Gimenes et al. 2006) |
| (Boggio, Amancio et al. 2009) | ↓ | ∅ | kleine Stichprobe |
| (Fenton, Palmieri et al. 2009) | ↓ | ∅ | einfach verblindete Placebokontrolle, unklare Randomisierung, kleine Stichprobe |
| (Valle, Roizenblatt et al. 2009) | ↓ | ∅ | kleine Gruppengröße |
| (Antal, Terney et al. 2010) | ↓ | ↓ | kleine Gruppengrößen, gemeinsame statistische Analyse unterschiedlicher Experimente (Crossover und Placebo kontrolliert) |
| (Mori, Codeca et al. 2010) | ↓ | ∅ | keine Einschränkungen |

Tabelle 9: in Anlehnung an Tabelle 3 aus (Luedtke, Rushton et al. 2012): tDCS-Studien zu experimentellem und chronischem Schmerz, berichtet werden ausschließlich signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$); Effekte, subjektiv: ↓ = Verminderung der Schmerzwahrnehmung, gemessen mit visuellen oder numerischen Skalen(#), Schmerzschwellen-Differenz zur Ausgangsmessung (+) oder berichtet in Form von Laserintensitäten zur Auslösung milden Schmerzes (*); Effekte, objektiv: ↓ = Reduktion der Schmerz assoziierten EP; ± 0 = keine signifikanten Veränderungen; ∅ = keine Erhebung; ¹nach kathodaler Stimulation

Die Gründe für die zwischen den Kollektiven und Stimulationsarten variierende Signifikanz sind weitgehend unbekannt. Im Kontext der heterogenen Datenlage ist eine genaue Analyse möglicher Fehlerquellen, die die Signifikanz des in unserer Untersuchung gefundenen Trends beeinträchtigen können, von großer Bedeutung.

4.1 ÜBERLEGUNGEN ZUR METHODISCHEN UMSETZUNG DER STUDIE

4.1.1 STUDIENDESIGN

Experimente, die potentielle Therapieformen untersuchen, sind stets mit einem nicht zu vernachlässigenden Placebo-Effekt behaftet. Dies gilt insbesondere für Schmerzstudien, bei denen die Scheinwirksamkeitsrate auf bis zu 30% geschätzt wird. Eine Lösung für dieses Problem stellen die verblindete Randomisierung und der Einschluss einer Kontrollgruppe dar, welche keine Therapie erhält. Idealerweise wissen weder der Untersucher noch die Versuchsperson, ob eine Therapie erfolgt oder nicht (Doppelblindstudie). Im vorliegenden Experiment wurde ein solches Design angewendet. Kritisch zu beachten ist jedoch die ungleiche Verteilung der Verum- und Placebogruppen. Obgleich es den Teilnehmern nicht möglich war, die Stimulation von der Placebofunktion des Gleichstromstimulators zu unterscheiden, wie die Korrelationsanalyse des Fragebogens ergab, kann die ungleiche Gruppengröße die Ausgangsbedingung verzerren. Wir wählten für das Studiendesign die Cross-Over-Form, sodass jeder Proband dreimal den gleichen Untersuchungsgang (an drei unterschiedlichen Tagen) durchlief, wobei zweimal ein Gleichstrom unterschiedlicher Polung (anodal oder kathodal) und einmal eine Scheinstimulation angewendet wurden. Das Cross-Over-Design verringert die Varianz zwischen den Gruppen und vergrößert konsekutiv die statistische Aussagekraft.

Wir wählten als unabhängige Bedingung ein etabliertes und standardisiertes Hitzeschmerzparadigma. Die Einzelfallanalysen und Haupteffekte der funktionellen Bildgebungsergebnisse belegen, dass durch die Hitzereize Areale aktiviert wurden, die nozizeptive Reize verarbeiten. Eine charakteristische Folge des gewählten Studiendesigns ist eine Sensibilisierung im Sinne einer peripheren und zentralen Hyperalgesie (May, Rodriguez-Raecke et al. 2011; Jurgens, Schulte et al. 2012). Diese Beobachtung wird auch von unseren psychophysiologischen Daten gestützt. Alle Probanden gaben Schmerz an. Das Modell bildet demnach akuten Schmerz ab. Ferner enthält es durch periphere und zentrale Sensibilisierung Komponenten, die, wenn sie ein gewisses zeitliches oder absolutes Maß überschreiten, Teil des Chronifizierungsprozesses sein können. Diesem gilt besonderes Interesse, da im chronischen Schmerz eine der potentiellen Hauptindikationen der tDCS gesehen wird (Antal, Terney et al. 2010).

4.1.2 WIRKDAUER DER tDCS

Durch die Vielzahl der Einflussfaktoren entzieht sich die Wirkweise der tDCS bisher weitgehend der direkten experimentellen Betrachtung. Eine kluge Lösung für dieses Problem stellt der zweckdienliche Umweg über die Untersuchung ihrer Auswirkungen dar. Für ein indirektes Versuchsmodell ist von elementarer Bedeutung, wie lange die Wirkung der Stimulation anhält. Verschiedene Studien berichten über Wirkungsintervalle von bis zu 90 Minuten in Abhängigkeit von der Stimulationsdauer und der Stromstärke beziehungsweise –dichte (Nitsche, Cohen et al. 2008). Eine längere Latenz zwischen der Intervention und der Erfassung der erwarteten Veränderungen mittels fMRT könnte den Untersuchungserfolg gefährden. Das Schmerzparadigma und die vorangestellte Bestimmung der Schmerzschwellen dauerten etwa zwanzig Minuten. Da die zweite Messung direkt im Anschluss an die Stimulation erfolgte, kann davon ausgegangen werden, dass der Effekt der tDCS bis zum Ende der funktionellen Kernspinuntersuchung zu erfassen war.

4.1.3 PSYCHOPHYSIK

Die Schmerzschwellen zeigten in unserem Experiment keine signifikanten Veränderungen. Eine Adaptation oder periphere Sensitisierung auf die Schmerzreize blieb demnach aus. Abzugrenzen hiervon ist die Schmerzbewertung während der Reizdarbietung. Wie in vorangegangenen Studien (Bingel, Schoell et al. 2007; Rodriguez-Raecke, Doganci et al. 2010) konnte auch in unserer Untersuchung gezeigt werden, dass das verwendete Paradigma dazu geeignet ist zentrale, Schmerz verarbeitende Prozesse anzustoßen. Unsere Ausgangshypothese beinhaltete, dass diese Vorgänge durch die tDCS beeinflusst werden könnten. Dies ließ sich nicht signifikant zeigen.

Bei der Ergebnisanalyse der Schmerzbewertung fällt die sehr hohe Standardabweichung auf, die eine große Varianz zwischen den Testpersonen aufzeigt. Unterstrichen wird dies durch die Ergebnisse eines alternativen Statistikmodells, das wir zur Verlaufsanalyse innerhalb einer Sitzung einsetzten. Hierbei wurden für jeden Schmerzreizblock einzeln Mittelwerte über alle Probanden gebildet und anschließend in einen Mittelwertvergleich eingespeist. Die Unterschiede wurden in diesem Modell auch zwischen den Stimulationsarten signifikant, jedoch dürfen die Befunde aufgrund des Varianzverlusts nicht vorbehaltlos berichtet werden. Der hohen interindividuellen Varianz als einer möglichen Ursache für das Verfehlen der Signifikanz wäre in einer nachfolgenden Studie gegebenenfalls mit einem größeren Probandenkollektiv zu begegnen.

Die begleitend durchgeführten Untersuchungen über periphere Veränderungen der Reizantwort mittels eines Teils der Quantitativen Sensorischen Testbatterie (QST) zeigten eine Sensitisierung im Areal der Thermodenapplikationsfläche und deren unmittelbaren Umgebung. Auch der signifikante Anstieg der Schmerzbewertung innerhalb einer Sitzung sowie deren positive Steigung im Regressionsmodell bestätigen eine Sensitisierung. Die postulierte analgetische Wirkung der tDCS könnte aufgrund ihrer verhältnismäßig geringen Stromstärke (1mA) und der resultierenden mäßigen Stromdichte ($0,029\text{mA}/\text{cm}^2$) dem starken gegenläufigen Effekt des Paradigmas unterliegen. Das heißt, eine gleichbleibende Perzeption wäre möglicherweise eher zu beeinflussen als die vorhandene Sensitisierung. Eine Anpassung der Intensitäten der unabhängigen Grundbedingung einerseits (Hitzeschmerzparadigma) und der zu untersuchenden Intervention andererseits (tDCS) könnte diese Fehlerquelle ausschalten. Hierzu müsste jedoch entweder das Paradigma durch beispielsweise eine Reduktion der Wiederholungen, der Reizdauer oder der Temperatur in seiner Wirkung abgemildert werden oder die Stromdichte der Gleichstromstimulation gesteigert werden. Ersteres ist mit einer Gefährdung des stabilen, funktionell MR-tomographisch reproduzierbaren Effekts auf das nozizeptive System verbunden und daher nicht durchzuführen. Eine Steigerung der Stromdichte durch höhere Stromstärke oder eine verkleinerte Applikationsfläche der differentiellen Elektrode könnte unter Abwägen der dadurch ebenfalls erhöhten Risiken und Nebenwirkung in Betracht gezogen werden. Höhere Stromdichten mit bis zu $0,125\text{mA}/\text{cm}^2$ wurden in einzelnen Studien bereits erprobt und von den Autoren als sicher bewertet (Boggio, Zaghi et al. 2008; Keeser, Meindl et al. 2011; Pena-Gomez, Sala-Lonch et al. 2011). Zu beachten ist, dass Dichten ab $0,2\text{mA}/\text{cm}^2$ zu Schmerzen oder visuellen Phänomenen führen, wie in einer Kurzzeitanwendung mit lediglich 100ms Stimulationsdauer beobachtet wurde (Furubayashi, Terao et al. 2008). Eine längere Applikationsdauer solch hohen Gleichstroms würde neben den gesundheitlichen Risiken auch eine Gefährdung der Placebobedingung bergen, da diese dann von der Verum-Stimulation durch das Fehlen der Nebeneffekte leicht zu unterscheiden wäre.

Die beobachtete Sensitisierung wirft des Weiteren die Frage auf, ob dieses Phänomen unabhängig von der zentralen Schmerzverarbeitung betrachtet werden müsste. Ergebnisse der Schmerzforschung deuten darauf hin, dass der Chronifizierungsprozess einer zentralen Sensitisierung gleicht (Biurrun Manresa, Morch et al. 2010) und mit neuronal plastischen Prozessen einhergeht. Konsequenter Weise müsste gefordert werden, dass die tDCS, die in der Therapie chronischer Schmerzen Anwendung finden soll, auf diese Vorgänge Einfluss nimmt. Tatsächlich legen Studien dies nahe (Nitsche, Lampe et al. 2006; Ziemann and Siebner 2008; Ranieri, Podda et al. 2012) und auch die Ergebnisse unserer funktionellen Kernspinnuntersu-

chung lassen darauf schließen (s.u.). Die differenzierte Untersuchung der tDCS-Wirkung auf zentrale und periphere Mechanismen der Chronifizierung eröffnet ein weiteres wichtiges Forschungsfeld.

Auf dem Boden empirischer Beobachtungen wurden diverse Interventionsvariablen entwickelt, denen ein mutmaßlicher Effekt zugesprochen wird. Zu diesen Parametern zählt auch der Stimulationsort, dem eine essentielle Bedeutung zukommt (Fregni, Gimenes et al. 2006; Roizenblatt, Fregni et al. 2007). Bisher wurden der Primär Somatosensorische Kortex (SI) sowie der Dorsolaterale Präfrontale Kortex (DLPFC) als nozizeptiv relevante Stimulationsorte gewählt (Antal, Brepohl et al. 2008; Grundmann, Rolke et al. 2011). Die Studien lieferten verhältnismäßig inkohärente Ergebnisse, die teilweise wider Erwarten geringere Effekte aufwiesen als Untersuchungen, die den Motorkortex als Stimulationsort wählten (Roizenblatt, Fregni et al. 2007; Boggio, Zaghi et al. 2008; Valle, Roizenblatt et al. 2009). Letztgenanntes Areal zeigte in den initialen tDCS-Studien und insbesondere in Experimenten mit motorischen Aufgaben wiederholt signifikanten Veränderungen Evozierter Potentiale. So etablierte sich der leicht zugängliche und durch Transkranielle Magnetstimulation (TMS) reliabel auffindbare Motorkortex für die rechte Hand als idealer Stimulationsort auch bei Schmerzstudien. Gleichwohl bricht die Kontroverse über den Applikationsort nicht ab. Selbst zur Frage welche der beiden am Schädel aufgelegten Elektroden die differente, das heißt wirksame ist, herrscht Uneinigkeit. Mendonca et al. vertreten die These, dass die supraorbitale Elektrode die wirksame sei (Mendonca, Santana et al. 2011). Dieser Ort wird in den meisten Studien als Referenz genutzt. Auch Boggio et al. weisen darauf hin, dass eine Restunsicherheit bezüglich der eigentlichen Wirkelektrode bestehe (Boggio, Amancio et al. 2009). Reliabile Studien die alle Möglichkeiten an einer großen Stichprobe untersuchen fehlen bislang.

4.2 DISKUSSION DER BILDGEBENDEN DATEN

Die das Thema der tDCS behandelnden bildgebenden Studien beschäftigen sich mit potentiellen Risiken für das neuronale Gewebe (Nitsche, Niehaus et al. 2004), mit den Effekten auf das motorische System (Lang, Siebner et al. 2005; Jang, Ahn et al. 2009; Stagg, O'Shea et al. 2009; Antal, Polania et al. 2011; Kim, Kim et al. 2011) oder mit den Auswirkungen auf neuronale Netzwerke in so genannten Resting-State Untersuchungen (Keeser, Meindl et al. 2011; Pena-Gomez, Sala-Lonch et al. 2011; Polania, Nitsche et al. 2011; Polania, Paulus et al. 2011). Bei ausgeprägter Heterogenität der Studien und deren Ergebnissen kristallisieren sich einzelne Gemeinsamkeiten heraus. So wird von etwa der Hälfte der Autoren ein signifikanter Effekt auf den stimulierten Motorkortex beschrieben (Lang, Siebner et al. 2005; Kwon, Ko et al. 2008; Jang, Ahn et al. 2009; Stagg, O'Shea et al. 2009) sowie das funktionell verbundene

Supplementär Motorische Areal (SMA) der gleichen Seite (Baudewig, Nitsche et al. 2001; Lang, Siebner et al. 2005; Kwon, Ko et al. 2008; Jang, Ahn et al. 2009; Stagg, O'Shea et al. 2009; Antal, Polania et al. 2011; Kim, Kim et al. 2011). Aktivierungen in diesen Bereichen erscheinen plausibel und werden übereinstimmend als direkte Stromwirkung der über der Primär Motorischen Rinde aufgetragenen Elektrode interpretiert. Die durch anodale Spannung induzierte relative Depolarisation der kortikalen Nervenzellen führt hier zu einer Erregbarkeitssteigerung, die sich in der funktionellen MRT als erhöhte BOLD-Antwort und in der PET als Zunahme des regionalen Blutflusses darstellt. Gestützt wird diese These durch frühe zellphysiologische Experimente (Creutzfeldt, Fromm et al. 1962) sowie jüngere Studien, die Auswirkungen der tDCS auf evozierte Potentiale untersuchten (Nitsche and Paulus 2000; Nitsche and Paulus 2001). Über kortiko-kortikale Projektionen führt die Motorkortexstimulation nachfolgend zu einer Mitaktivierung des SMA, die keineswegs nur in solchen Studien gefunden wurde, die eine motorische Aufgabe im Untersuchungsfokus hatten (Kwon, Ko et al. 2008). Einschränkend hervorzuheben ist bei diesem Interpretationsansatz, dass die dieser Hypothese zugrunde liegende Kausalkette eine stärkere Kohärenz in der Literatur erwarten lassen würde (siehe Abbildung 27). Bei der überwiegenden Anzahl der bildgebenden Studien zur tDCS wird keine Aktivierung der Primär Motorischen Rinde der Stimulationsseite beschrieben, so auch nicht in unserer Arbeit. Dies lässt sich ich vermutlich auch auf die unspezifische Wirkung der tDCS zurückführen und die Ablenkung des Stroms unter der Schädeldecke durch beispielsweise den Liquorfluss.

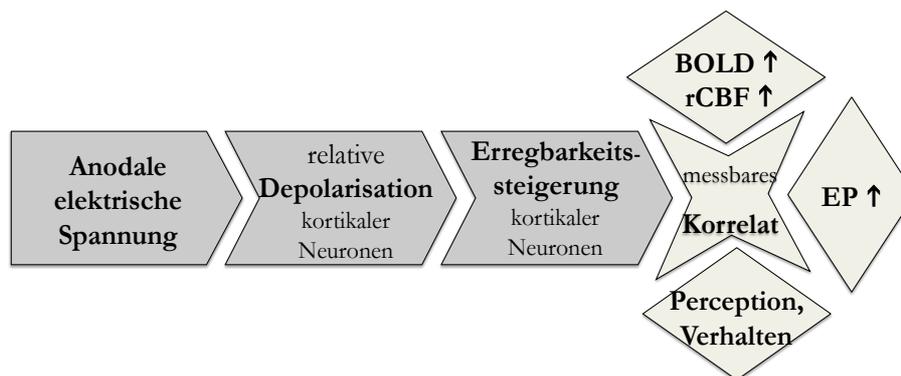


Abbildung 27: postulierte Kausalkette zu den vermuteten Zusammenhängen zwischen transkranieller Gleichstromstimulation und ihren Auswirkungen; BOLD: blood oxygenation level dependent, rCBF: regional cerebral blood flow, EP: evozierte Potentiale

Ebenso weisen die Effekte auf das SMA in den verschiedenen Untersuchungen in unterschiedliche Richtungen. So wurden in einigen Arbeiten BOLD-Abnahmen in diesem Bereich gefunden. Auffallend ist die Diskrepanz zwischen der relativ zuverlässigen Reproduzierbarkeit der tDCS-induzierten Veränderungen von Evozierten Potentialen (EP), die mit dem konventionellen Kausalmodell gut vereinbar sind, und der Unterschiedlichkeit der bildgebenden

Befunde (Lang, Siebner et al. 2005; Kwon, Ko et al. 2008; Jang, Ahn et al. 2009; Kim, Kim et al. 2011). Antal et al. erklären die fehlende Aktivierung im Motorkortex in einer ihrer Studien mit den ungleichen Messmethoden, die verschiedene Aspekte der Gleichstromwirkung erfassen würden. Sie vermuten einen Haupteffekt der anodalen Spannung in einer selektiven Vervielfältigung der Aktivität entfernter, funktionell verbundener Hirnareale durch spezifische synaptische Projektionen. Dieser Prozess, so die Hypothese der Autoren, erfordere mehr Energie als die direkt unter der Elektrode stattfindende Ionenverschiebung. Somit würde sich zwar die resultierende Erregbarkeitssteigerung im stimulierten Kortexareal in einer Zunahme Evozierter Potentiale widerspiegeln, entziehe sich aber der unmittelbaren Darstellung im funktionellen Kernspin (Antal, Polania et al. 2011). Hierin klingt bereits die verbreitete Theorie an, dass sich der Gesamteffekt der tDCS aus einem lokalen Aspekt der elektrischen Potentialverschiebung und einem globalen Aspekt von Aktivierungsmustern multipler Nervenzellverbindungen zusammensetzt. Der direkte lokale Stimulationseffekt beschränkt sich vermutlich auf die obersten kortikalen Schichten und hängt von der Ausrichtung der im elektrischen Feld liegenden Axone und Dendriten sowie von Spannungseigenschaften der applizierten Elektrode ab (Radman, Ramos et al. 2009; Zaghi, Acar et al. 2010). Während die regional begrenzten Veränderungen noch vorhersagbar und ihre Effekte leicht reproduzierbar sind, zeichnen sich die synaptischen Prozesse durch erhebliche Variabilität und Komplexität aus und werden stark von den experimentellen Voraussetzungen beeinflusst.

Die in der vorliegenden Studie überwiegend auf der Gegenseite zur Stimulation gefundenen Areale müssen im Sinne dieses zweiten, überregionalen Aspektes interpretiert werden. In unserer Untersuchung zeigten sich der Inferiore Parietale Kortex sowie der Präzentralen Gyrus der rechten Hemisphäre nach anodaler Stimulation als signifikant aktiviert. Diese Hirnregionen wurden auch in anderen bildgebenden Studien gefunden und können als Mitinnervation durch Projektionen von der Stimulationsseite gewertet werden (Lang, Siebner et al. 2005; Stagg, O'Shea et al. 2009; Pena-Gomez, Sala-Lonch et al. 2011). Im Kontext unserer Untersuchungsbedingungen spiegeln die ermittelten Differenzen der BOLD-Antwort Aktivierungsunterschiede in schmerzassoziierten Netzwerken wider. Hierzu passen sehr gut die Signalveränderungen in der Vorderen Insel und im Hypothalamus.

ANTERIORE INSEL

Der insuläre Kortex verfügt über zahlreiche Projektionen zu kortikalen und subkortikalen Strukturen und wird als Integrationszentrum für somatosensorische und viszerale Informationen gesehen. In dieser Funktion reiht er sich in den paralimbischen Schaltkreis aus orbitofrontalem, temporopolarem und insulärem Kortex ein und sorgt unter anderem für eine

Verknüpfung von Sinnesreizen mit Emotionen. Dies prägt auch seine Rolle im nozizeptiven Netzwerk. So konnten Greenspan et al. bei isolierten Insulaläsionen eine Beeinträchtigung der affektiven Komponente des Schmerzerlebens beobachten, während die ermittelten Schmerzschwellen unverändert blieben (Greenspan, Lee et al. 1999). Solche Befunde legen nahe, dass der insuläre Kortex eine supramodale, integrative Rolle auch in der Schmerzprozessierung einnimmt. Von ihren rostralen Anteilen laufen im kortikolimbischen Pfad bidirektionale Projektionen zum Mandelkern, zum Hippokampus und zu anderen limbischen Strukturen, wodurch neben einer emotionalen Färbung der Schmerzwahrnehmung auch ein Wiedererkennen oder Vergegenwärtigen vormals erlebter Schmerzereignisse ermöglicht wird (Augustine 1996).

Beobachtet eine Testperson, wie einem anderen Menschen Schmerzen zugefügt werden, finden sich in der funktionellen Bildgebung ähnlichen Befunde wie bei der Nozizeption (Singer, Seymour et al. 2004). Sehr ähnliche Aktivierungsmuster werden auch bei der Erwartung von Schmerzen gefunden. Diese nehmen im Verlauf mehrmaliger Darbietung des antizipatorisch wirksamen Reizes zu, wohingegen die BOLD-Antwort auf den tatsächlichen Schmerz abnimmt. Hieraus schlussfolgern die Autoren, dass die Inselrinde an Lernprozessen zur Erkennung potentiell schädigender Einflüsse beteiligt ist (Ploghaus, Tracey et al. 1999). Kaudale Inselbereiche werden unter anderem für die Intensitätskodierung von Schmerzreizen verantwortlich gemacht (Coghill, Sang et al. 1999) und zählen mit Verbindungen zum sekundär sensorischen Kortex zum sensorisch-diskriminativen System. Interessanterweise ist die vorbeschriebene enge Korrelation zwischen der Höhe der Insulaaktivierung und der Stimulusintensität, die bei akuten Schmerzen signifikant ist, bei chronischen Schmerzen nicht vorhanden (Baliki, Chialvo et al. 2006).

HYPOTHALAMUS

Während die Inselregion eine zwischen kortikalen und subkortikalen Strukturen vermittelnde Doppelrolle einnimmt mit Funktionen der emotionalen wie auch sensorisch-diskriminativen Schmerzverarbeitung, werden die Aufgaben des im Zwischenhirn lokalisierten Hypothalamus im Bereich des affektiv-motivationalen Systems gesehen (Bushnell 2006). Als Ursprung einer hormonellen Steuerungsachse, die vom Hypothalamus über die Hypophyse zur Nebennierenrinde reicht, wird hier u.a. die Reaktion auf Stress generiert. Schmerz ist ein häufiger Auslöser einer Stressreaktion und wird seinerseits durch diese beeinflusst. So generieren Nervenzellen des lateralen Hypothalamus die so genannte Stress Induzierte Analgesie (SIA), die bei drohender Gefahr durch vorübergehende Unterdrückung der Schmerzwahrnehmung eine Handlungsfähigkeit gewährleistet. In Tierexperimenten zeigte

sich, dass die SIA durch den Opioid-Gegenspieler Naloxon partiell und durch das körpereigene Nociceptin vollständig blockiert wird (Koster, Montkowski et al. 1999; Rizzi, Marzola et al. 2001). Die Autoren schlussfolgern, dass der Hypothalamus mittels antagonistischer Botenstoffe die Schmerzwahrnehmung an den situativen Kontext anpassen kann. Durch einen tonischen Nociceptin-Spiegel wird eine normale Schmerzwahrnehmung in Ruhe ermöglicht, unter Stressbedingungen sorgen endogene Opioide sowie das Vigilanz fördernde und dem Nociceptin entgegen wirkende Hypocretin für eine vorübergehende Schmerzunempfindlichkeit. Neben der Amygdala, dem Periaquäduktalen Grau und der Rostralen Ventromedialen Medulla gehört der Hypothalamus zum unteren Teil des absteigenden Schmerz hemmenden Systems. Er spielt innerhalb dieses Netzwerkes eine wichtige Rolle in der Placebo-Analgesie. Bekannte Transmitter sind endogene Opioide, deren Wirkung experimentell mit dem Antagonisten Naloxon blockiert werden können, wobei die so erreichte Eliminierung des Placeboeffekts sowohl bildgebend als auch auf der Verhaltensebene nachgewiesen werden konnte (Eippert, Bingel et al. 2009).

Diesem physiologischen Regulationsmechanismus steht ein weiteres, dem Hypothalamus zugeschriebenes Phänomen entgegen: die sogenannte Angst Induzierte Hyperalgesie (AIH). Negative Erwartungen und Furcht vor Schmerzen können nachweislich die Nozizeption aggravieren (Nozeboeffekt). Bei dieser speziellen Form der Überempfindlichkeit gegenüber nozizeptiven Reizen, die mutmaßlich auch zur Chronifizierung von Schmerzen beiträgt, wird regelhaft eine gesteigerte Aktivität des Thalamus und der HHN-Achse gefunden. Vor diesem Hintergrund ist der Effekt von Benzodiazepinen, die an hypothalamischen Rezeptoren binden, als eine Unterdrückung dieser AIH zu erklären. Auf Akutschmerzen haben sie keinerlei Einfluss, wie Experimente zeigen konnten (Benedetti, Amanzio et al. 2006). Vielmehr können sie durch ihre angstlösende Wirkung eine Schmerzverstärkung verhindern. Möglicherweise lässt sich hiermit der für die Chronifizierung von einigen Autoren postulierte selbsterhaltende Kreislauf von Angst und Schmerz (siehe Abbildung 28) durchbrechen.

4.2.1 VERMUTETE WIRKWEISE DER TRANSKRANIELLEN GLEICHSTROMSTIMULATION

Der oben beschriebene Wirkmechanismus von Benzodiazepinen könnte auch dem Funktionsprinzip der transkraniellen Gleichstromstimulation des Motorkortex zugrunde liegen. Mit dem Hypothalamus und der vorderen Inselrinde wirkt sie auf Strukturen ein, die vornehmlich den affektiv-motivationalen sowie vegetativen Aspekt der Schmerzwahrnehmung bestimmen. Modulationen in diesen Arealen führen unter anderem zu einer veränderten Schmerzbewertung, die das Schmerzerleben positiv beeinflussen (siehe Abbildung 29).

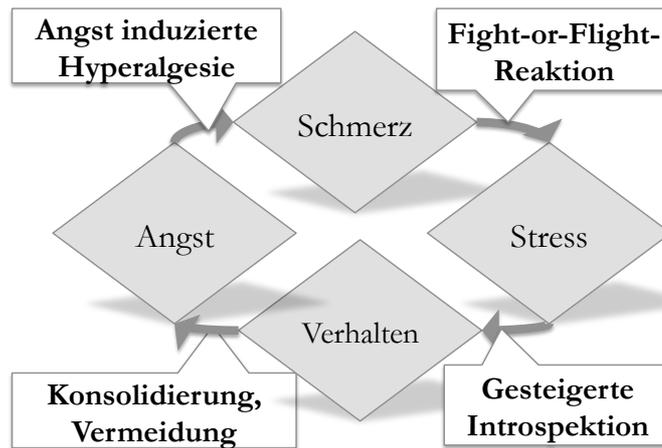


Abbildung 28: Schmerzkreislauf

Ein Eingriff in die Wechselbeziehungen zwischen Insula und Hippokampus könnte die Konsolidierung von Negativerfahrungen verhindern. Eine Hemmung hypothalamischer Projektionen kann die vegetative Stressantwort verringern. Dies stellt ein Erklärungsmodell für die ausbleibenden Signifikanzen auf Perzeptionsebene dar. Möglicherweise involviert experimenteller Schmerz (bei dem von uns gewählten eher moderaten Schmerzreiz) in zu geringem Maße die affektiven Komponenten des Schmerzerlebens, sodass die Hauptwirkung der tDCS in der vorliegenden Untersuchung nicht zur Geltung kommen konnte.

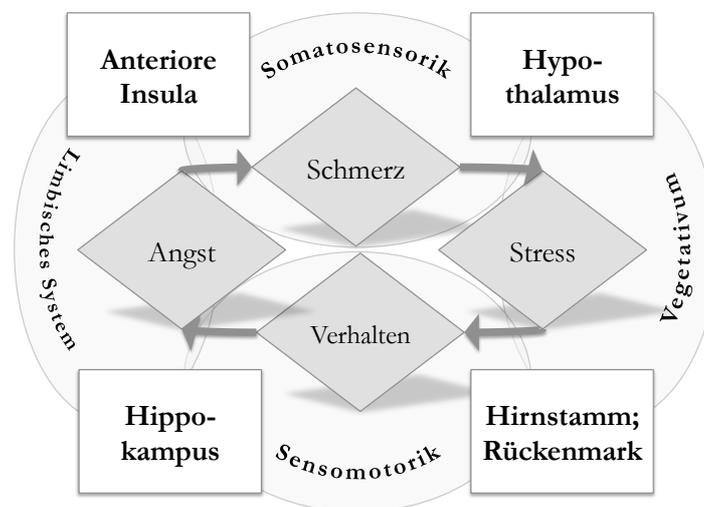


Abbildung 29: Schmerzkreislauf mit den involvierten neuronalen Systemen und den integrativen Strukturen; tDCS könnte durch Beeinflussung dieser Regionen zu einer Durchbrechung des Schmerzkreislaufs führen.

Die emotionalen Anteile der Schmerzwahrnehmung zeichnen sich darüber hinaus durch ein hohes Maß an individueller Prägung aus. Es kann vermutet werden, dass hierin die Basis wesentlicher neurofunktioneller Unterschiede zwischen dem Gehirn eines gesunden Probanden und dem eines Schmerzpatienten liegt. Es ist weiter denkbar, dass eine Schmerzerkrankung die nozizeptiven Netzwerke derart verändert, dass erst hierdurch die Voraussetzungen für die Wirksamkeit einer Elektrostimulation geschaffen werden.

4.3 FAZIT UND AUSBLICK

Die Transkranielle Gleichstromstimulation bewirkt in unserem experimentellen Aufbau keine Veränderungen der Schmerzwahrnehmung auf Perzeptionsebene. Bildgebend zeigen sich hingegen Differenzen der Schmerz assoziierten BOLD-Antwort nach der Intervention gegenüber der Ausgangsmessung und gegenüber Placebo. Zur Darstellung kommen rechtshemisphärisch der Inferiore Parietale Kortex und der Präfrontale Kortex, welches als unspezifischer Stimulationseffekt gewertet werden kann, sowie der Hypothalamus und die Anteriore Inselrinde, denen im Schmerz verarbeitenden Netzwerk vornehmlich Aufgaben der emotionalen Schmerzverarbeitung zukommen. Zur Frage, weshalb bildgebende und psychophysiologische Befunde derart divergieren, lassen sich drei Hypothesen ableiten.

- Mangelnde Ausschöpfung der Stimationsleistung aufgrund ungenügender Stromdichte, zu kurzer Anwendungsdauer oder unspezifischem Stimulationsort
- Abschwächung der analgetischen Wirkung der tDCS durch gegenläufige Sensitisierung
- Die durch tDCS hauptsächlich beeinflussten affektiv-motivationalen Komponenten des Schmerzerlebens sind bei akutem und experimentellem Schmerz weniger stark involviert als bei chronischen Schmerzerkrankungen

Zusammenfassend deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass tDCS unterschwellig in die affektiv-motivationale Schmerzverarbeitung eingreift, ohne auf Perzeptionsebene signifikante und klinisch relevante Veränderungen der Schmerzwahrnehmung zu bewirken. Auch wenn eine bessere Wirksamkeit bei chronischen Schmerzpatienten aufgrund der hier gegenüber Gesunden veränderten neuronalen Funktionen und Strukturen nicht ausgeschlossen werden kann, lässt sich keine Empfehlung für den Einsatz der Transkraniellen Gleichstromstimulation in der Schmerztherapie ableiten. Der hohe Leidensdruck chronischer Schmerzpatienten einerseits und das relativ geringe Maß an Nebenwirkungen andererseits sowie die einfache Handhabung dieser Technik motivieren neben unseren bildgebenden Befunden jedoch zu weiteren Studien in diesem Bereich.

5 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|-----------|--|
| ACC | anterior cingulate cortex |
| ACTH | Adrenocorticotropes Hormon |
| AIH | Angst Induzierte Hyperalgesie |
| ANOVA | Analysis of variance |
| ARAS | Aufsteigendes Retikuläres Aktivierendes System |
| BOLD | Blood Oxygenation Level Dependency |
| cAMP | cyclisches Adenosinmonophosphat |
| CRPS | Chronic Regional Pain Syndrome |
| d.h. | das heißt |
| DBS | Deep Brain Stimulation |
| DC | Direct Current; Gleichstrom |
| DLPFC | Dorsolateraler Präfrontaler Cortex |
| EPI | Echo Planar Imaging |
| fMRT | funktionelle Magnetresonanztomographie |
| FWE | Family wise error |
| FWHM | Full Width at Half Maximum |
| GABA | γ -Amino-Butter-Acid |
| GLM | General Linear Model |
| HFS | Head First Supine; Rückenlage, Kopf voran |
| HHN-Achse | Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse |
| HPT | Heat Pain Threshold |
| LC | Locus coeruleus |
| LTP | Long Term Potentiation |
| MCC | Mittlerer Cingulärer Cortex |
| MCS | Motor Cortex Stimulation |
| MI | Primärer Motorischer Kortex |
| MNI | Montreal Neurological Institute |
| MR | Magnetresonanz |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| NaCl | Natrium-Chlorid, Kochsalz |
| NGF | Nerve Growth Factor |
| NMDA | N-Methyl-D-Aspartat |
| NRM | Nucleus raphe magnus |
| NRS | Numeric Rating Scale, numerische Beurteilungsskala |
| NSE | Neuronen Spezifische Enolase |
| NSAR | nichtsteroidale Antirheumatika |
| PFC | Präfrontaler Cortex |
| PVN | Paraventriculärer Nukleus |
| QST | Quantitative sensorische Testung |
| rACC | Rostral Anterior Cingulate Cortex |
| RMP | Ruhemembranpotential |
| RVM | Rostrale Ventromediale Medulla |
| SCS | Spinal Cord Stimulation |
| SD | Standard Deviation; Standardabweichung |
| SEM | Standard Error of the Mean, Standardfehler des Mittelwerts |
| SI | Primärer Somatosensorischer Kortex |
| SIA | Stress Induced Analgesia |
| SII | Sekundärer Somatosensorischer Kortex |
| SMA | Supplementär Motorisches Areal |
| SPM | Statistical Parametric Mapping |
| SR | Stimuli-Response, Reiz-Antwort |
| tDCS | transcranial Direct Current Stimulation; transkranielle Gleichstromstimulation |
| TE | Time to Echo; Echozeit |
| TMS | Transkranielle Magnetstimulation |
| TR | Time to Repeat; Repetitionszeit |
| VAS | visuelle Analogskala |
| VMPFC | Ventromedialer Präfrontaler Cortex |
| WDR | Wide Dynamic Range |

6 LITERATURVERZEICHNIS

- Ahrens, C., M. Schiltenswolf, et al. "[Health-related quality of life (SF-36) in chronic low back pain and comorbid depression.]" *Schmerz*.
- Antal, A., N. Brepohl, et al. (2008). "Transcranial direct current stimulation over somatosensory cortex decreases experimentally induced acute pain perception." *Clin J Pain* 24(1): 56-63.
- Antal, A., R. Polania, et al. (2011). "Transcranial direct current stimulation over the primary motor cortex during fMRI." *Neuroimage* 55(2): 590-596.
- Antal, A., D. Terney, et al. (2010). "Anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex ameliorates chronic pain and reduces short intracortical inhibition." *J Pain Symptom Manage* 39(5): 890-903.
- Arienzo, D., C. Babiloni, et al. (2006). "Somatotopy of anterior cingulate cortex (ACC) and supplementary motor area (SMA) for electric stimulation of the median and tibial nerves: an fMRI study." *Neuroimage* 33(2): 700-705.
- Augustine, J. R. (1996). "Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans." *Brain Res Brain Res Rev* 22(3): 229-244.
- Autret, A., D. Valade, et al. (2012). "Placebo and other psychological interactions in headache treatment." *J Headache Pain* 13(3): 191-198.
- Bair, M. J., R. L. Robinson, et al. (2003). "Depression and pain comorbidity: a literature review." *Arch Intern Med* 163(20): 2433-2445.
- Baliki, M. N., D. R. Chialvo, et al. (2006). "Chronic pain and the emotional brain: specific brain activity associated with spontaneous fluctuations of intensity of chronic back pain." *J Neurosci* 26(47): 12165-12173.
- Bassetti, C., J. Bogousslavsky, et al. (1993). "Sensory syndromes in parietal stroke." *Neurology* 43(10): 1942-1949.
- Baudewig, J., M. A. Nitsche, et al. (2001). "Regional modulation of BOLD MRI responses to human sensorimotor activation by transcranial direct current stimulation." *Magn Reson Med* 45(2): 196-201.
- Belova, M. A., J. J. Paton, et al. (2007). "Expectation modulates neural responses to pleasant and aversive stimuli in primate amygdala." *Neuron* 55(6): 970-984.
- Benedetti, F., M. Amanzio, et al. (2006). "The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect." *J Neurosci* 26(46): 12014-12022.
- Benedetti, F., M. Lanotte, et al. (2007). "When words are painful: unraveling the mechanisms of the nocebo effect." *Neuroscience* 147(2): 260-271.
- Berthier, M., S. Starkstein, et al. (1988). "Asymbolia for pain: a sensory-limbic disconnection syndrome." *Ann Neurol* 24(1): 41-49.
- Bingel, U., J. Lorenz, et al. (2006). "Mechanisms of placebo analgesia: rACC recruitment of a subcortical antinociceptive network." *Pain* 120(1-2): 8-15.
- Bingel, U., M. Quante, et al. (2002). "Subcortical structures involved in pain processing: evidence from single-trial fMRI." *Pain* 99(1-2): 313-321.
- Bingel, U., E. Schoell, et al. (2007). "Habituation to painful stimulation involves the antinociceptive system." *Pain* 131(1-2): 21-30.
- Biurun Manresa, J. A., C. D. Morch, et al. (2010). "Long-term facilitation of nociceptive withdrawal reflexes following low-frequency conditioning electrical stimulation: a new model for central sensitization in humans." *Eur J Pain* 14(8): 822-831.
- Boggio, P. S., E. J. Amancio, et al. (2009). "Transcranial DC stimulation coupled with TENS for the treatment of chronic pain: a preliminary study." *Clin J Pain* 25(8): 691-695.
- Boggio, P. S., S. Zaghi, et al. (2008). "Modulatory effects of anodal transcranial direct current stimulation on perception and pain thresholds in healthy volunteers." *Eur J Neurol* 15(10): 1124-1130.
- Bomholt, S. F., M. S. Harbuz, et al. (2004). "Involvement and role of the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) stress axis in animal models of chronic pain and inflammation." *Stress* 7(1): 1-14.
- Boros, K., C. Poreisz, et al. (2008). "Premotor transcranial direct current stimulation (tDCS) affects primary motor excitability in humans." *Eur J Neurosci* 27(5): 1292-1300.
- Brightwell, J. J. and B. K. Taylor (2009). "Noradrenergic neurons in the locus coeruleus contribute to neuropathic pain." *Neuroscience* 160(1): 174-185.
- Bushnell, M. C., Apkarian, A. V. (2006). Representation of pain in the brain. *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. McMahon. Churchill Livingstone, Elsevier.
- Caseras, X., K. Murphy, et al. (2011). "Anatomical and functional overlap within the insula and anterior cingulate cortex during interoception and phobic symptom provocation." *Hum Brain Mapp*.
- Cerminara, N. L., S. Koutsikou, et al. (2009). "The periaqueductal grey modulates sensory input to the cerebellum: a role in coping behaviour?" *Eur J Neurosci* 29(11): 2197-2206.
- Chen, J. I., B. Ha, et al. (2002). "Differentiating noxious- and innocuous-related activation of human somatosensory cortices using temporal analysis of fMRI." *J Neurophysiol* 88(1): 464-474.

- Cheng, Y., C. Y. Yang, et al. (2008). "The perception of pain in others suppresses somatosensory oscillations: a magnetoencephalography study." *Neuroimage* 40(4): 1833-1840.
- Chrousos, G. P. and T. Kino (2007). "Glucocorticoid action networks and complex psychiatric and/or somatic disorders." *Stress* 10(2): 213-219.
- Coghill, R. C., C. N. Sang, et al. (1999). "Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism." *J Neurophysiol* 82(4): 1934-1943.
- Cohen, J. D., W. M. Perlstein, et al. (1997). "Temporal dynamics of brain activation during a working memory task." *Nature* 386(6625): 604-608.
- Creutzfeldt, O. D., G. H. Fromm, et al. (1962). "Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity." *Exp Neurol* 5: 436-452.
- Csifcsak, G., A. Antal, et al. (2009). "Modulatory effects of transcranial direct current stimulation on laser-evoked potentials." *Pain Med* 10(1): 122-132.
- Davidson, R. J. (2002). "Anxiety and affective style: role of prefrontal cortex and amygdala." *Biol Psychiatry* 51(1): 68-80.
- Der Arzneimittelmarkt in Deutschland in Zahlen, B. d. A.-H. e. V. (2010). "Tabelle (gestaltbar): Selbstmedikation, Umsatzstärkste Indikationsbereiche ab 2001." Retrieved 17.04.2012, 2012, from [HTTP://WWW.GBE-BUND.DE](http://www.gbe-bund.de).
- Der Arzneimittelmarkt in Deutschland in Zahlen, B. d. A.-H. e. V. (2010). "Tabelle (gestaltbar): Selbstmedikation, Umsatzstärkste Indikationsbereiche mit pflanzlichen Arzneimitteln ab 2001." Retrieved 17.04.2012, 2012, from [HTTP://WWW.GBE-BUND.DE](http://www.gbe-bund.de).
- Devinsky, O., M. J. Morrell, et al. (1995). "Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour." *Brain* 118 (Pt 1): 279-306.
- Dubinsky, R. M. and J. Miyasaki "Assessment: efficacy of transcutaneous electric nerve stimulation in the treatment of pain in neurologic disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology." *Neurology* 74(2): 173-176.
- Eippert, F., U. Bingel, et al. (2009). "Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia." *Neuron* 63(4): 533-543.
- Faber, M., S. Vanneste, et al. (2011). "Top down prefrontal affective modulation of tinnitus with multiple sessions of tDCS of dorsolateral prefrontal cortex." *Brain stimulation*.
- Fang, J., Z. Jin, et al. (2009). "The salient characteristics of the central effects of acupuncture needling: limbic-paralimbic-neocortical network modulation." *Hum Brain Mapp* 30(4): 1196-1206.
- Fenton, B. W., P. A. Palmieri, et al. (2009). "A preliminary study of transcranial direct current stimulation for the treatment of refractory chronic pelvic pain." *Brain stimulation* 2(2): 103-107.
- Fiol, M. E., I. E. Leppik, et al. (1988). "Ictus emeticus and the insular cortex." *Epilepsy Res* 2(2): 127-131.
- Fishbain, D. A., R. Cutler, et al. (1997). "Chronic pain-associated depression: antecedent or consequence of chronic pain? A review." *Clin J Pain* 13(2): 116-137.
- Fontaine, D., C. Hamani, et al. (2009). "Efficacy and safety of motor cortex stimulation for chronic neuropathic pain: critical review of the literature." *J Neurosurg* 110(2): 251-256.
- Fregni, F., P. S. Boggio, et al. (2006). "A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury." *Pain* 122(1-2): 197-209.
- Fregni, F., R. Gimenes, et al. (2006). "A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia." *Arthritis Rheum* 54(12): 3988-3998.
- Fruhstorfer, H., U. Lindblom, et al. (1976). "Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 39(11): 1071-1075.
- Fukumoto, M., T. Ushida, et al. (1999). "Contralateral thalamic perfusion in patients with reflex sympathetic dystrophy syndrome." *Lancet* 354(9192): 1790-1791.
- Furubayashi, T., Y. Terao, et al. (2008). "Short and long duration transcranial direct current stimulation (tDCS) over the human hand motor area." *Exp Brain Res* 185(2): 279-286.
- Galvez, V., A. Alonzo, et al. (2011). "Hypomania Induction in a Patient With Bipolar II Disorder by Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS)." *The journal of ECT*.
- Gerashchenko, D., T. L. Horvath, et al. (2011). "Direct inhibition of hypocretin/orexin neurons in the lateral hypothalamus by nociceptin/orphanin FQ blocks stress-induced analgesia in rats." *Neuropharmacology* 60(4): 543-549.
- GKV-Arzneimittelindex, W. I. d. A. (2010). "Tabelle (gestaltbar): Arzneimittel nach ATC-Gruppen." Retrieved 17.04.2012, 2012, from <http://www.gbe-bund.de>.
- Greenspan, J. D., R. C. Coghill, et al. (2008). "Quantitative somatic sensory testing and functional imaging of the response to painful stimuli before and after cingulotomy for obsessive-compulsive disorder (OCD)." *Eur J Pain* 12(8): 990-999.
- Greenspan, J. D., R. R. Lee, et al. (1999). "Pain sensitivity alterations as a function of lesion location in the parasyllvian cortex." *Pain* 81(3): 273-282.

- Grundmann, L., R. Rolke, et al. (2011). "Effects of transcranial direct current stimulation of the primary sensory cortex on somatosensory perception." *Brain stimulation* 4(4): 253-260.
- Gunther, O. H., S. Friemel, et al. (2007). "[The burden of depressive disorders in Germany - results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMED)]." *Psychiatr Prax* 34(6): 292-301.
- Hamann, S. B., T. D. Ely, et al. (1999). "Amygdala activity related to enhanced memory for pleasant and aversive stimuli." *Nat Neurosci* 2(3): 289-293.
- Hansen, N., M. Obermann, et al. (2011). "Modulation of human trigeminal and extracranial nociceptive processing by transcranial direct current stimulation of the motor cortex." *Cephalalgia* 31(6): 661-670.
- Hattori, Y., A. Moriwaki, et al. (1990). "Biphasic effects of polarizing current on adenosine-sensitive generation of cyclic AMP in rat cerebral cortex." *Neuroscience letters* 116(3): 320-324.
- Hayashida, K., H. Obata, et al. (2008). "Gabapentin acts within the locus coeruleus to alleviate neuropathic pain." *Anesthesiology* 109(6): 1077-1084.
- Herman, J. P. and W. E. Cullinan (1997). "Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis." *Trends Neurosci* 20(2): 78-84.
- Holle, D., S. Naegel, et al. (2011). "Hypothalamic gray matter volume loss in hypnic headache." *Ann Neurol* 69(3): 533-539.
- Islam, N., M. Aftabuddin, et al. (1995). "Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain." *Brain Res* 684(2): 206-208.
- Jaggi, A. S. and N. Singh (2011). "Role of different brain areas in peripheral nerve injury-induced neuropathic pain." *Brain research* 1381: 187-201.
- Jang, S. H., S. H. Ahn, et al. (2009). "The effect of transcranial direct current stimulation on the cortical activation by motor task in the human brain: an fMRI study." *Neuroscience letters* 460(2): 117-120.
- Jeanmonod, D., M. Magnin, et al. (1993). "Thalamus and neurogenic pain: physiological, anatomical and clinical data." *Neuroreport* 4(5): 475-478.
- Ji, R. R., T. Kohno, et al. (2003). "Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms?" *Trends Neurosci* 26(12): 696-705.
- Jing, Y. Y., J. Y. Wang, et al. (2009). "Nerve growth factor of red nucleus involvement in pain induced by spared nerve injury of the rat sciatic nerve." *Neurochem Res* 34(9): 1612-1618.
- Jurgens, T. P., A. Schulte, et al. (2012). "Transcranial direct current stimulation does neither modulate results of a quantitative sensory testing protocol nor ratings of suprathreshold heat stimuli in healthy volunteers." *Eur J Pain*.
- Jurna, I. and K. Brune (1990). "Central effect of the non-steroid anti-inflammatory agents, indomethacin, ibuprofen, and diclofenac, determined in C fibre-evoked activity in single neurones of the rat thalamus." *Pain* 41(1): 71-80.
- Kalu, U. G., C. E. Sexton, et al. (2012). "Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: a meta-analysis." *Psychological medicine*: 1-10.
- Keeser, D., T. Meindl, et al. (2011). "Prefrontal transcranial direct current stimulation changes connectivity of resting-state networks during fMRI." *J Neurosci* 31(43): 15284-15293.
- Kenneth, D. C. (2006). Assessment and psychology of pain - Emotions and psychobiology. *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. McMahon, Elsevier.
- Kim, C. R., D. Y. Kim, et al. (2011). "Modulation of cortical activity after anodal transcranial direct current stimulation of the lower limb motor cortex: a functional MRI study." *Brain stimulation*.
- Klinke, R. P., Hans-Christian; Silbernagl, Stefan (2005). Physiologie. *Physiologie*. Stuttgart, Georg Thieme.
- Kong, J., R. L. Gollub, et al. (2008). "A functional magnetic resonance imaging study on the neural mechanisms of hyperalgesic placebo effect." *J Neurosci* 28(49): 13354-13362.
- Koster, A., A. Montkowski, et al. (1999). "Targeted disruption of the orphanin FQ/nociceptin gene increases stress susceptibility and impairs stress adaptation in mice." *Proc Natl Acad Sci U S A* 96(18): 10444-10449.
- Kringelbach, M. L. (2005). "The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience." *Nat Rev Neurosci* 6(9): 691-702.
- Kumar, A., R. Raghbir, et al. (1995). "Possible involvement of nitric oxide in red nucleus stimulation-induced analgesia in the rat." *European journal of pharmacology* 279(1): 1-5.
- Kwon, Y. H., M. H. Ko, et al. (2008). "Primary motor cortex activation by transcranial direct current stimulation in the human brain." *Neuroscience letters* 435(1): 56-59.
- Lang, N., H. R. Siebner, et al. (2005). "How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain?" *Eur J Neurosci* 22(2): 495-504.
- LeDoux, J. (2007). "The amygdala." *Curr Biol* 17(20): R868-874.
- Levesque, J., F. Eugene, et al. (2003). "Neural circuitry underlying voluntary suppression of sadness." *Biol Psychiatry* 53(6): 502-510.
- Levy, R., T. R. Deer, et al. "Intracranial neurostimulation for pain control: a review." *Pain Physician* 13(2): 157-165.

- Loo, C. K., A. Alonzo, et al. (2012). "Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial." *Br J Psychiatry* 200(1): 52-59.
- Luedtke, K., D. A. Rushton, et al. (2012). "Transcranial direct current stimulation for the reduction of clinical and experimentally induced pain - a systematic review and meta-analysis." *Clin J Pain*.
- Luerding, R., T. Weigand, et al. (2008). "Working memory performance is correlated with local brain morphology in the medial frontal and anterior cingulate cortex in fibromyalgia patients: structural correlates of pain-cognition interaction." *Brain* 131(Pt 12): 3222-3231.
- Lumb, B. M. and T. A. Lovick (1993). "The rostral hypothalamus: an area for the integration of autonomic and sensory responsiveness." *J Neurophysiol* 70(4): 1570-1577.
- Mai. (2004). "Der Hypothalamus (mit Hypophyse)." 2012, from http://www.uni-duesseldorf.de/MedFak/mai/teaching/content/neuroanatomie/kapitel_12.php.
- Matharu, M. S., A. S. Cohen, et al. (2006). "Posterior hypothalamic activation in paroxysmal hemicrania." *Ann Neurol* 59(3): 535-545.
- Matsumoto, R. R. and J. M. Walker (1991). "Inhibition of rubral neurons by noxious and non-noxious pressure." *Brain Res* 556(1): 78-84.
- May, A., A. Bahra, et al. (1998). "Hypothalamic activation in cluster headache attacks." *Lancet* 352(9124): 275-278.
- May, A., R. Rodriguez-Raecke, et al. (2011). "Within-session sensitization and between-session habituation: A robust physiological response to repetitive painful heat stimulation." *Eur J Pain*.
- McEwen, B. S. (2007). "Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain." *Physiol Rev* 87(3): 873-904.
- McEwen, B. S. and M. Kalia (2010). "The role of corticosteroids and stress in chronic pain conditions." *Metabolism: clinical and experimental* 59 Suppl 1: S9-15.
- Mendonca, M. E., M. B. Santana, et al. (2011). "Transcranial DC stimulation in fibromyalgia: optimized cortical target supported by high-resolution computational models." *J Pain* 12(5): 610-617.
- Michael Schünke, E. S., Udo Schumacher, Markus Voll, Karl Wesker (2006). *Prometheus LernAtlas der Anatomie*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- Miranda, P. C., M. Lomarev, et al. (2006). "Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation." *Clin Neurophysiol* 117(7): 1623-1629.
- Mishra, S., S. Bhatnagar, et al. (2008). "Management of neuropathic cancer pain following WHO analgesic ladder: a prospective study." *Am J Hosp Palliat Care* 25(6): 447-451.
- Mori, F., C. Codeca, et al. (2010). "Effects of anodal transcranial direct current stimulation on chronic neuropathic pain in patients with multiple sclerosis." *J Pain* 11(5): 436-442.
- Moulton, E. A., I. Elman, et al. (2011). "Aversion-related circuitry in the cerebellum: responses to noxious heat and unpleasant images." *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 31(10): 3795-3804.
- Moulton, E. A., J. D. Schmahmann, et al. "The cerebellum and pain: Passive integrator or active participator?" *Brain Res Rev*.
- Murphy, F. C., I. Nimmo-Smith, et al. (2003). "Functional neuroanatomy of emotions: a meta-analysis." *Cogn Affect Behav Neurosci* 3(3): 207-233.
- Nair, D. G., V. Renga, et al. (2011). "Optimizing recovery potential through simultaneous occupational therapy and non-invasive brain-stimulation using tDCS." *Restor Neurol Neurosci* 29(6): 411-420.
- Nitsche, M. A., L. G. Cohen, et al. (2008). "Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008." *Brain stimulation* 1(3): 206-223.
- Nitsche, M. A., K. Fricke, et al. (2003). "Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans." *J Physiol* 553(Pt 1): 293-301.
- Nitsche, M. A., C. Lampe, et al. (2006). "Dopaminergic modulation of long-lasting direct current-induced cortical excitability changes in the human motor cortex." *Eur J Neurosci* 23(6): 1651-1657.
- Nitsche, M. A., D. Liebetanz, et al. (2003). "Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation--technical, safety and functional aspects." *Supplements to Clinical neurophysiology* 56: 255-276.
- Nitsche, M. A., L. Niehaus, et al. (2004). "MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex." *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 115(10): 2419-2423.
- Nitsche, M. A. and W. Paulus (2000). "Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation." *J Physiol* 527 Pt 3: 633-639.
- Nitsche, M. A. and W. Paulus (2001). "Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans." *Neurology* 57(10): 1899-1901.
- Northoff, G., A. Richter, et al. (2000). "Functional dissociation between medial and lateral prefrontal cortical spatiotemporal activation in negative and positive emotions: a combined fMRI/MEG study." *Cereb Cortex* 10(1): 93-107.

- O'Connell, N. E., B. M. Wand, et al. (2011). "Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. A report of a Cochrane systematic review and meta-analysis." *Eur J Phys Rehabil Med* 47(2): 309-326.
- Ohayon, M. M. and J. C. Stangl (2012). "Prevalence and comorbidity of chronic pain in the German general population." *J Psychiatr Res* 46(4): 444-450.
- Palazzo, E., F. Guida, et al. (2009). "Intraperiaqueductal gray glycine and D-serine exert dual effects on rostral ventromedial medulla ON- and OFF-cell activity and thermoceptive threshold in the rat." *Journal of neurophysiology* 102(6): 3169-3179.
- Palm, U., D. Keeser, et al. (2008). "Skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation (tDCS)." *Brain stimulation* 1(4): 386-387.
- Paulus, W. (2004). "Outlasting excitability shifts induced by direct current stimulation of the human brain." *Suppl Clin Neurophysiol* 57: 708-714.
- Pena-Gomez, C., R. Sala-Lonch, et al. (2011). "Modulation of large-scale brain networks by transcranial direct current stimulation evidenced by resting-state functional MRI." *Brain stimulation*.
- Peyron, R., B. Laurent, et al. (2000). "Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000)." *Neurophysiol Clin* 30(5): 263-288.
- Ploghaus, A., I. Tracey, et al. (1999). "Dissociating pain from its anticipation in the human brain." *Science* 284(5422): 1979-1981.
- Polania, R., M. A. Nitsche, et al. (2011). "Modulating functional connectivity patterns and topological functional organization of the human brain with transcranial direct current stimulation." *Hum Brain Mapp* 32(8): 1236-1249.
- Polania, R., W. Paulus, et al. (2011). "Introducing graph theory to track for neuroplastic alterations in the resting human brain: a transcranial direct current stimulation study." *Neuroimage* 54(3): 2287-2296.
- Poreisz, C., K. Boros, et al. (2007). "Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients." *Brain research bulletin* 72(4-6): 208-214.
- Porro, C. A., P. Baraldi, et al. (2002). "Does anticipation of pain affect cortical nociceptive systems?" *J Neurosci* 22(8): 3206-3214.
- Prado, W. A. and M. H. Roberts (1985). "An assessment of the antinociceptive and aversive effects of stimulating identified sites in the rat brain." *Brain Res* 340(2): 219-228.
- Price, D. D., R. L. Hayes, et al. (1978). "Neural representation of cutaneous aftersensations by spinothalamic tract neurons." *Fed Proc* 37(9): 2237-2239.
- Quiton, R. L., S. R. Roys, et al. (2007). "Age-related changes in nociceptive processing in the human brain." *Ann N Y Acad Sci* 1097: 175-178.
- Radman, T., R. L. Ramos, et al. (2009). "Role of cortical cell type and morphology in subthreshold and suprathreshold uniform electric field stimulation in vitro." *Brain stimulation* 2(4): 215-228, 228 e211-213.
- Rainville, P., G. H. Duncan, et al. (1997). "Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex." *Science* 277(5328): 968-971.
- Ranieri, F., M. V. Podda, et al. (2012). "Modulation of Ltp at Rat Hippocampal Ca3-Ca1 Synapses by Direct Current Stimulation." *J Neurophysiol*.
- Richter-Levin, G. (2004). "The amygdala, the hippocampus, and emotional modulation of memory." *Neuroscientist* 10(1): 31-39.
- Rilke, R. M. (1950). *Briefe aus den Jahren 1914 bis 1916*. Insel-Verlag, Rilke-Archiv, Ruth Sieber-Rilke, Karl Altheim.
- Rizzi, A., G. Marzola, et al. (2001). "Endogenous nociceptin signaling and stress-induced analgesia." *Neuroreport* 12(14): 3009-3013.
- Rodriguez-Raecke, R., B. Doganci, et al. (2010). "Insular cortex activity is associated with effects of negative expectation on nociceptive long-term habituation." *J Neurosci* 30(34): 11363-11368.
- Roizenblatt, S., F. Fregni, et al. (2007). "Site-specific effects of transcranial direct current stimulation on sleep and pain in fibromyalgia: a randomized, sham-controlled study." *Pain Pract* 7(4): 297-306.
- Rolke, R., R. Baron, et al. (2006). "Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values." *Pain* 123(3): 231-243.
- Rolke, R., W. Magerl, et al. (2006). "Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials." *European journal of pain* 10(1): 77-88.
- Schmidt, R. F. (1993). "[Activation of axo-axonic synapses by serial impulses in afferent C fibres: the gate-control theory disproved by Manfred Zimmermann.]." *Schmerz* 7(4): 262-267.
- Schonack, W. (1913). *Die Gesetze des Scribonius Largus. (Scribonii Largi Compositiones)*. Jena, Gustav Fischer.
- Schug, S. A., D. Zech, et al. (1990). "Cancer pain management according to WHO analgesic guidelines." *J Pain Symptom Manage* 5(1): 27-32.
- Singer, T., B. Seymour, et al. (2004). "Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain." *Science* 303(5661): 1157-1162.

- Stagg, C. J., J. O'Shea, et al. (2009). "Modulation of movement-associated cortical activation by transcranial direct current stimulation." Eur J Neurosci 30(7): 1412-1423.
- Stark, R., M. Zimmermann, et al. (2007). "Hemodynamic brain correlates of disgust and fear ratings." Neuroimage 37(2): 663-673.
- Steffens, H., J. A. Rathelot, et al. (2000). "Effects of noxious skin heating on spontaneous cell activity in the magnocellular red nucleus of the cat." Exp Brain Res 131(2): 215-224.
- Tanabe, M., K. Takasu, et al. (2008). "Pain relief by gabapentin and pregabalin via supraspinal mechanisms after peripheral nerve injury." Journal of neuroscience research 86(15): 3258-3264.
- Terney, D., I. Bergmann, et al. (2008). "Pergolide increases the efficacy of cathodal direct current stimulation to reduce the amplitude of laser-evoked potentials in humans." J Pain Symptom Manage 36(1): 79-91.
- Tolle, T. R., T. Kaufmann, et al. (1999). "Region-specific encoding of sensory and affective components of pain in the human brain: a positron emission tomography correlation analysis." Ann Neurol 45(1): 40-47.
- Trepel, M. (2004). Neuroanatomie Struktur und Funktion. München, Urban und Fischer.
- Urquhart, D. M., J. L. Hoving, et al. (2008). "Antidepressants for non-specific low back pain." Cochrane Database Syst Rev(1): CD001703.
- Valle, A., S. Roizenblatt, et al. (2009). "Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: results of a randomized, sham-controlled longitudinal clinical trial." J Pain Manag 2(3): 353-361.
- van Holst, R. J., M. B. de Ruiter, et al. (2012). "A voxel-based morphometry study comparing problem gamblers, alcohol abusers, and healthy controls." Drug Alcohol Depend.
- Vierow, V., M. Fukuoka, et al. (2009). "Cerebral representation of the relief of itch by scratching." J Neurophysiol 102(6): 3216-3224.
- Vingerhoets, F., J. Bogousslavsky, et al. (1993). "Atrial fibrillation after acute stroke." Stroke 24(1): 26-30.
- Von Korff, M., P. Crane, et al. (2005). "Chronic spinal pain and physical-mental comorbidity in the United States: results from the national comorbidity survey replication." Pain 113(3): 331-339.
- Wager, T. D., J. K. Rilling, et al. (2004). "Placebo-induced changes in FMRI in the anticipation and experience of pain." Science 303(5661): 1162-1167.
- Wang, H., C. J. Heijnen, et al. (2011). "GRK2 in sensory neurons regulates epinephrine-induced signalling and duration of mechanical hyperalgesia." Pain 152(7): 1649-1658.
- Wei, F. and M. Zhuo (2008). "Activation of Erk in the anterior cingulate cortex during the induction and expression of chronic pain." Mol Pain 4: 28.
- Wetering, E. J., K. M. Lemmens, et al. "Cognitive and behavioral interventions for the management of chronic neuropathic pain in adults - A systematic review." Eur J Pain.
- Wolfgang R. Nitz, V. M. R., Stuart H. Schmeets, William H. Faulkner, Nilesh K. Desai (2007). Praxiskurs MRT. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- Yue, Y., W. Song, et al. (2012). "Study on the occurrence and neural bases of hemispatial neglect with different reference frames." Arch Phys Med Rehabil 93(1): 156-162.
- Zaghi, S., M. Acar, et al. (2010). "Noninvasive brain stimulation with low-intensity electrical currents: putative mechanisms of action for direct and alternating current stimulation." Neuroscientist 16(3): 285-307.
- Zenz M., J. I. (2001). Lehrbuch der Schmerztherapie: Grundlagen, Theorie und Praxis für Aus- und Weiterbildung. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
- Zhang, W., S. Gardell, et al. (2009). "Neuropathic pain is maintained by brainstem neurons co-expressing opioid and cholecystokinin receptors." Brain : a journal of neurology 132(Pt 3): 778-787.
- Ziemann, U. and H. R. Siebner (2008). "Modifying motor learning through gating and homeostatic metaplasticity." Brain stimulation 1(1): 60-66.
- Zola-Morgan, S., L. R. Squire, et al. (1986). "Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus." J Neurosci 6(10): 2950-2967.
- Zubrzycka, M., J. Szemraj, et al. (2011). "Effect of tooth pulp and periaqueductal central gray stimulation on the expression of genes encoding the selected neuropeptides and opioid receptors in the mesencephalon, hypothalamus and thalamus in rats." Brain research 1382: 19-28.

7 TABELLENVERZEICHNIS

| | |
|---|----|
| TABELLE 1: MATRIX DER KONTRASTE FÜR DIE DARSTELLUNG DER ANALYSE DER ZWEITEN EBENE | 53 |
| TABELLE 2: VERGLEICH DER SCHMERZBEWERTUNG GEMITTELT ÜBER ALLE PROBANDEN | 55 |
| TABELLE 3: MITTELWERTE DER REGRESSIONSANALYSEN | 57 |
| TABELLE 4: AKTIVIERTE HIRNREGIONEN UND KOORDINATEN IM HAUPTKONTRAST | 60 |
| TABELLE 5: DIFFERENTIELLE KONTRASTE IIA, IIB UND IIIA BIS IIIF | 60 |
| TABELLE 6: AKTIVIERTE HIRNREGIONEN UND KOORDINATEN | 61 |
| TABELLE 7: TDCS-STUDIEN ZU EXPERIMENTELLEM SCHMERZ | 62 |
| TABELLE 8: TDCS-STUDIEN ZU CHRONISCHEM SCHMERZ | 63 |
| TABELLE 9: TDCS-STUDIEN ZU EXPERIMENTELLEM UND CHRONISCHEM SCHMERZ | 64 |

8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

| | |
|--|----|
| ABBILDUNG 1: MECHANISMEN DER PERIPHEREN CHRONIFIZIERUNG | 8 |
| ABBILDUNG 2: SPINALE MECHANISMEN DER CHRONIFIZIERUNG | 9 |
| ABBILDUNG 3: NMDA-REZEPTOR IN EINER NERVENZELLMEMBRAN | 10 |
| ABBILDUNG 4: EPIDEMIOLOGIE VON CHRONISCHEN SCHMERZEN UND DEPRESSION | 12 |
| ABBILDUNG 5: HYPOTHALAMUS-HYPOPHYSEN-NEBENNIEREN-ACHSE UND STRESSREAKTION | 13 |
| ABBILDUNG 6: SPANNUNGSÄNDERUNG EINER NERVENZELLMEMBRAN WÄHREND EINES AKTIONSPOTENTIALS | 19 |
| ABBILDUNG 7: NOZIZEPTION ALS PRIMÄR AFFERENTES SYSTEM | 21 |
| ABBILDUNG 8: MEDIALE UND LATERALE KERNGRUPPEN DES THALAMUS MIT PROJEKTIONSAREALEN | 22 |
| ABBILDUNG 9: ZONEN UND REGIONEN DES HYPOTHALAMUS UND SEINE KERNGRUPPEN | 23 |
| ABBILDUNG 10: LIMBISCHES SYSTEM | 30 |
| ABBILDUNG 11: SCHMERZ ASSOZIIERTES NETZWERK UND ANTINOZIZEPTIVES SYSTEM | 34 |
| ABBILDUNG 12: PROGRAMMIERTE GLEICHSTROMART | 45 |
| ABBILDUNG 13: PLACEBOFUNKTION DES DC-STIMULATORS | 45 |
| ABBILDUNG 14: SCHEMA DER APPLIKATIONSFLÄCHEN AM RECHTEN UNTERARM | 46 |
| ABBILDUNG 15: ABLAUF DES THERMODENPARADIGMAS | 48 |
| ABBILDUNG 16: SCHEMA DER ELEKTRODENAPPLIKATION AM KOPF DER VERSUCHSPERSON | 48 |
| ABBILDUNG 17: VERZÄHNUNG DER DARBIETUNG, SPEICHERUNG U. VERARBEITUNG DER VERUCHSELEMENTE | 51 |
| ABBILDUNG 18: SCHMERZSCHWELLEN GEMITTELT ÜBER ALLE VERSUCHSPERSONEN NACH STIMULATIONSART | 54 |
| ABBILDUNG 19: MITTLERE BEWERTUNG DER PINPRICKS AUF EINER NRS BIS 100 | 55 |
| ABBILDUNG 20: DIFFERENZEN DER SCHMERZBEWERTUNG VOM AUSGANGSWERT NACH DER STIMULATION | 56 |
| ABBILDUNG 21: VERGLEICH DER STIMULATIONSARTEN BEZÜGLICH DER SCHMERZBEWERTUNG | 56 |
| ABBILDUNG 22: VERLAUF DER SCHMERZBEWERTUNG INNERHALB EINER SITZUNG | 57 |
| ABBILDUNG 23: VERGLEICH DER STIMULATIONSARTEN | 58 |
| ABBILDUNG 24: AKTIVIERUNGEN IM HAUPTKONTRAST (I) | 59 |
| ABBILDUNG 25: AKTIVIERUNGEN IM DIFFERENTIELLEN KONTRAST DER INTERAKTION (IV) , AXIAL | 61 |
| ABBILDUNG 26: AKTIVIERUNGEN IM DIFFERENTIELLEN KONTRAST DER INTERAKTION (IV) , SAGITTAL | 61 |
| ABBILDUNG 27: POSTULIERTE KAUSALKETTE ZWISCHEN DER TDCS UND IHREN AUSWIRKUNGEN | 69 |
| ABBILDUNG 28: SCHMERZKREISLAUF | 73 |
| ABBILDUNG 29: SCHMERZKREISLAUF MIT DEN INVOLVIERTEN NEURONALEN SYSTEMEN | 73 |

Fragebogen über die Gleichstromstimulation

- 1.) Probanden-Nr.:
- 2.) Termin Datum: _____ Tag 1 Tag 2 Tag 3
- 3.) An wie vielen Untersuchungen haben Sie bisher teilgenommen? _____
- 4.) Haben Sie an dieser Untersuchung als gesunder Proband teilgenommen oder als Patient?
 gesunder Proband Patient, Erkrankung: _____
- 5.) Über welcher Region wurden Sie stimuliert?
 Motorische Rinde der linken Hirnhälfte
- 6.) Haben Sie bei Beginn und/ oder Ende der Stimulation einen Lichtblitz wahrgenommen?
 ja → wie stark? gering mäßig mittelmäßig stark nicht aushaltbar
 nein
- 7.) Haben Sie während der Stimulation unter den Elektroden Schmerz gefühlt?
 ja → wie stark? gering mäßig mittelmäßig stark nicht aushaltbar
 nein
- 8.) Hat Ihr Kopf während der Stimulation unter den Elektroden gekribbelt?
 ja → wie stark? gering mäßig mittelmäßig stark nicht aushaltbar
 nein
- 9.) Hat Ihre Kopfhaut während der Stimulation unter den Elektroden gejuckt?
 ja → wie stark? gering mäßig mittelmäßig stark nicht aushaltbar
 nein
- 10.) Hat Ihre Kopfhaut während der Stimulation unter den Elektroden gebrannt?
 ja → wie stark? gering mäßig mittelmäßig stark nicht aushaltbar
 nein
- 11.) Waren Sie während der Stimulation müde?
 ja → wie stark? gering mäßig mittelmäßig stark nicht aushaltbar
 nein
- 12.) Waren Sie während der Stimulation nervös?
 ja → wie stark? gering mäßig mittelmäßig stark nicht aushaltbar
 nein
- 13.) Haben Sie während der Stimulation Konzentrationsprobleme gehabt?
 ja → wie stark? gering mäßig mittelmäßig stark nicht aushaltbar
 nein
- 14.) Haben Sie während der Stimulation Sehprobleme gehabt?
 ja → wie stark? gering mäßig mittelmäßig stark nicht aushaltbar
 nein
- 15.) Haben Sie während der Stimulation Kopfschmerzen gehabt?
 ja → wie stark? gering mäßig mittelmäßig stark nicht aushaltbar
 nein
- 16.) Haben Sie während der Stimulation etwas Ungewöhnliches gefühlt?
 ja nein
- 17.) Haben Sie während der Stimulation noch etwas anderes gefühlt?
 ja → bitte beschreiben Sie das Gefühl! _____
 nein
- 18.) War die Stimulation für Sie unangenehm?
 ja → wie stark? gering mäßig mittelmäßig stark nicht aushaltbar
 nein
- 19.) Haben Sie nach der Stimulation unter den Elektroden Schmerz gefühlt?
 ja → wie stark? gering mäßig mittelmäßig stark nicht aushaltbar
 nein
- 20.) Hat Ihre Kopfhaut nach der Stimulation unter den Elektroden gekribbelt?
 ja → wie stark? gering mäßig mittelmäßig stark nicht aushaltbar
 nein
- 21.) Hat Ihre Kopfhaut nach der Stimulation unter den Elektroden gejuckt?
 ja → wie stark? gering mäßig mittelmäßig stark nicht aushaltbar
 nein
- 22.) Hat Ihre Kopfhaut nach der Stimulation unter den Elektroden gebrannt?
 ja → wie stark? gering mäßig mittelmäßig stark nicht aushaltbar
 nein

- 23.) Waren Sie nach der Stimulation müde?
 ja → wie stark? gering mäßig mittelmäßig stark nicht aushaltbar
 nein
- 24.) Waren Sie nach der Stimulation nervös?
 ja → wie stark? gering mäßig mittelmäßig stark nicht aushaltbar
 nein
- 25.) Haben Sie nach der Stimulation Konzentrationsprobleme gehabt?
 ja → wie stark? gering mäßig mittelmäßig stark nicht aushaltbar
 nein
- 26.) Haben Sie nach der Stimulation Sehprobleme gehabt?
 ja → wie stark? gering mäßig mittelmäßig stark nicht aushaltbar
 nein
- 27.) Haben Sie nach der Stimulation Kopfschmerzen gehabt?
 ja → wie stark? gering mäßig mittelmäßig stark nicht aushaltbar
 nein
- 28.) War Ihnen übel nach der Stimulation?
 ja → wie lange (in Stunden)? _____ nein
- 29.) Haben Sie nach der Stimulation erbrochen?
 ja → wie oft? _____ nein
- 30.) Haben Sie nach der Stimulation Schlafstörungen gehabt?
 ja → wie viele Nächte? _____ nein
- 31.) Haben Sie nach der Stimulation gehobene Stimmung bemerkt?
 ja → wie lange (in Stunden)? _____ nein
- 32.) War Ihnen nach der Stimulation kalt?
 ja → wie lange (in Stunden)? _____ nein
- 33.) War Ihnen nach der Stimulation warm?
 ja → wie lange (in Stunden)? _____ nein
- 34.) Haben Sie nach der Stimulation etwas Ungewöhnliches gefühlt?
 ja nein
- 35.) Haben Sie nach der Stimulation noch etwas anderes gefühlt?
 ja → bitte beschreiben Sie das Gefühl! _____
 nein
- 36.) Was glauben Sie? Hatten Sie eine wirkliche oder eine Scheinstimulation?
 echte Stimulation Scheinstimulation
 Bitte beschreiben Sie, warum Sie das glauben! _____
- 37.) Hatten Sie Angst vor der Stimulation?
 ja nein
- 38.) Möchten Sie erneut an einer Untersuchung mit Gleichstromstimulation teilnehmen?
 ja nein
- 39.) Hier können Sie alles weitere mitteilen, was Sie uns noch sagen möchten:

40.) Vielen Dank!

9 LEBENSLAUF

Kristin Ihle

| | |
|-------------------------|---|
| 27.12.1981 | in Gießen geboren |
| 1987-2001 | Ludwig-Erk-Grundschule und Kestner-Gesamtschule Wetzlar, Gesamtschule-Gießen-Ost |
| 05.06.2001 | Zeugnis der Allgemeinen Hochschulreife |
| 2001-2002 | Studium an der Justus Liebig Universität Gießen, Fächer: Mathematik (Diplom), Sport und Französisch für das Lehramt an Gymnasien |
| 2002-2005 | Ausbildung zur Physiotherapeutin an der Berufsfachschule für Physiotherapie des Universitätsklinikums Eppendorf |
| 21.09.2005 | Abschlussprüfung als Staatlich geprüfte Physiotherapeutin |
| 2005 – 2011 | Medizinstudium an der Universität Hamburg |
| 14.09.2007 | Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
| 16.08.2010 – 17.07.2011 | Praktisches Jahr im Katholischen Marienkrankenhaus, Ham- burg (Neurologie und Innere Medizin), Hôpital Guy de Chauliac, Montpellier (Neurologie), St. Adolf-Stift, Reinbek (Chirurgie) |
| 07.12.2011 | Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und Erlangung des Staatsexamens |
| 05.01.2012 | Approbation |

10 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: