

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut für systemische Neurowissenschaften

Prof. Dr. med. Christian Büchel

Single Session tDCS moduliert somatosensorische Modalitäten im Rahmen
der Quantitativen Sensorischen Testung und der Beurteilung der
Schmerzhaftigkeit von überschwelligen Schmerzreizen nicht

Dissertation

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

vorgelegt von:

Amelie Ferbert, geborene Schulte

aus Sigmaringen

Hamburg 2016

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 5.4.2017

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

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

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Christian Zöllner

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Fragestellung und Ziel der Arbeit	6
1.2	Neurophysiologische Grundlagen	7
1.2.1	Sensorik	7
1.2.2	Nozizeption und Schmerzempfindung	8
1.2.3	Chronische Schmerzen	9
1.3	Kortikale Schmerztherapie - Überblick.....	10
1.3.1	Kortikale Stromstimulation	11
1.4	Transcranielle Gleichstromstimulation - tDCS.....	12
1.4.1	Grundlagen	12
1.4.2	Der klinische Einsatz von tDCS	13
1.4.3	tDCS und chronische Schmerzen.....	14
1.4.4	Anodale und kathodale tDCS	15
2	Methoden.....	16
2.1	Studienaufbau	16
2.1.1	Ablauf beider Telexperimente:	16
2.1.1.1	Experiment 1: Quantitative Sensorische Testung (QST).....	16
2.1.1.2	Experiment 2: überschwelliger Hitzeschmerz	17
2.2	Probanden	19
2.2.1	Einschlusskriterien	20
2.2.2	Ausschlusskriterien	20
2.3	Motorkortexstimulation	21
2.3.1	tDCS	21
2.3.2	TMS.....	23
2.4	Thermode	24
2.5	QST	24
2.6	Hitzeschmerz.....	26
2.6.1	Das überschwellige Hitzeschmerzmodell (siehe Abb. 5).....	26
2.6.2	Die Unannehmlichkeit der Hitzeschmerzen	28
2.7	Auswertung	28

2.7.1	QST - Telexperiment 1	28
2.7.1.1	Normalverteilung der Rohdaten.....	28
2.7.1.2	Vergleichbarkeit der Daten.....	28
2.7.2	Hitzeschmerz - Telexperiment 2.....	29
2.7.2.1	Individuelles Empfinden des Hitzeschmerzes:	29
2.7.2.2	Individuelle Bewertung der Unannehmlichkeit:	29
2.7.3	Varianzanalysen mittels ANOVA.....	30
2.7.4	Sonstiges.....	30
3	Ergebnisse	30
3.1	Quantitative Sensorische Messung (QST).....	30
3.2	Repetitive Hitzeschmerzreize:	32
3.2.1	Bewertung der Unannehmlichkeit der Hitzeschmerzen	34
4	Diskussion	35
4.1	tDCS und experimentelle Schmerzen und QST.....	36
4.1.1	Parameter der tDCS.....	37
4.1.2	Polarität der tDCS	38
4.1.3	Art des untersuchten Stimulus	41
4.1.4	Geschlechterspezifische tDCS Wirkung	42
4.1.5	Zusammenfassung.....	43
4.2	TDCS und evozierte Potentiale.....	43
4.2.1	Neuro- <i>versus</i> psychophysiologische Korrelate.....	44
4.3	TDCS und Schmerzverhalten	45
4.3.1	Hitzeschmerzmodel und neuronale Plastizität	45
4.3.2	tDCS und klinische Schmerzen	49
4.3.2.1	Veränderungen bei chronischen Schmerzzuständen.....	49
4.3.3	Klinische tDCS Studien.....	51
4.3.3.1	Repetitive tDCS	52
4.3.3.2	Resümee klinischer tDCS Studien	54
4.4	Neuartige tDCS Verfahren	55
4.4.1	Bilaterale tDCS	55
4.4.2	HD-tDCS	56
4.5	Technische Überlegungen	58

5	Fazit.....	59
6	Abbildungsverzeichnis.....	61
7	Tabellenverzeichnis	61
8	Abkürzungsverzeichnis	62
9	Kurzfassung.....	64
10	Abstract	65
11	Literaturverzeichnis	67
12	Ergebnistabellen der QST	77
13	Danksagung	79
14	Lebenslauf	80
15	Erklärung.....	81

1 Einleitung

1.1 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Die Behandlung von Schmerzerkrankungen stellt nach wie vor eine therapeutische Herausforderung dar. Trotz vielfältiger Ursachenforschung sind die genauen Mechanismen zur Entstehung chronischer Schmerzsyndrome nicht geklärt und eine medikamentöse Behandlung häufig insuffizient. Im Hinblick auf die Häufigkeit des großen Beschwerdekompleses chronischer Schmerzen sind neue (nicht-medikamentöse) Therapieformen dringend erforderlich (Wolff et al., 2011). Als vielversprechender Ansatz gilt die Strom- oder Magnetstimulation der Hirnrinde. Aus diesem Grund sind nicht invasive neuromodulierende Verfahren im Fokus der Schmerzforschung, wie die transcranielle minimale Gleichstromstimulation (*transcranial Direct Current Stimulation*, tDCS). Der Motorkortex hat sich laut Datenlage als die am nachhaltigsten erforschte Zielregion für Stimulation bei der Frage nach Schmerzmodulation herausgestellt (Cruccu et al., 2007). In dieser Arbeit wird untersucht, ob Veränderung der Erregbarkeit von der motorischen Hirnrinde mittels tDCS das subjektive Empfinden von sensorischen und speziell nozizeptiven Reizen abschwächen kann. Dabei werden zum ersten Mal in dieser Form und bei gesunden Probanden die Auswirkungen von kathodaler und anodaler tDCS über dem primären Motorkortex (M1) untersucht. Die bislang spärliche Studienlage zur potentiellen Effektivität von tDCS auf experimentelle Schmerzmodelle ist in ihren Ergebnissen uneinheitlich. Deshalb ist es umso mehr von Bedeutung, einen Überblick über die grundlegende Wirksamkeit von tDCS auf das somatosensorische Nervensystem zu erhalten. Dazu beinhaltet diese Arbeit zwei Teilerperimente. Zum Einen wird in dieser Studie der Effekt von tDCS auf nicht schmerzhafte somatosensorische Modalitäten und Submodalitäten sowie nozizeptives Schwellenverhalten untersucht, zum Anderen wird die Effektivität von tDCS auf überschwellige repetitive Hitzschmerzreize erforscht. Im ersten Teil der Studie wird der Einfluss von tDCS auf einfache Hautempfindungen getestet. Kalte, warme, spitze und stumpfe Stimuli, sowie Temperatur-, Kälte- und Wärmeschmerzschwellen werden anhand eines umfangreichen Protokolls, der Quantitativen Sensorischen Testung (*Quantitativ Sensory Testing*, QST (Rolke et al., 2006)) untersucht. Die Thermodenreize im Rahmen des QST Protokolls erzeugen kurze

phasische Schmerzen. Im zweiten Experiment werden überschwellige repetitive nadelstichähnlichen Hitzeschmerzen erzeugt, die mit klinischen Schmerzen vergleichbar sind. Langfristig soll diese Arbeit das Therapiepotenzial von tDCS hinsichtlich klinisch relevanter Schmerzen vorbereiten.

1.2 Neurophysiologische Grundlagen

1.2.1 Sensorik

Die Empfindung eines einfachen Hautreizes mechanischer, thermischer oder nozizeptiver Art wird durch komplexe Wechselbeziehungen zwischen Nervenprojektionen und Hirnarealen, zum Beispiel durch den Erregungszustand einzelner Zellen, durch Emotionen oder Lernprozessen, beeinflusst (Basbaum et al, 2009; Baumgärtner, 2010; Julius and Basbaum, 2001; Treede et al., 1999). Der Begriff der Sensorik umfasst das Berührungsempfinden der Haut, der inneren Organe und des Bindegewebe mit seinen unterschiedlichen Qualitäten (Berührung, Temperatur, Druck, Vibration, Nozizeption). Sensorische beziehungsweise schmerzhafte Stimuli werden von Nervenzellen mit spezifischen Rezeptortypen über mehrfach verschaltete Bahnen zur Hirnrinde gesendet, in verschiedene Rinden- und subkortikale Areale projiziert und dort verarbeitet. Bei diesem Prozess spielen vor allem die im Rückenmark medial und lateral verlaufenden Nervenbahnen eine große Rolle (Marchand et al., 2010, 3–6, 15). Im folgenden Abschnitt soll eine Übersicht über die Rezeption von sensiblen und nozizeptiven Reizen gegeben werden.

Von den unterschiedlichen Typen (Temperatur, Berührung, Druck, Vibration, Nozizeption) primärer Rezeptoren, deren Erregung elektrische Aktionspotenziale auslösen, werden die elektischen Potentialveränderungen über die Axone der Nervenzelle in Richtung des zentralen Nervensystems transportiert (afferente Bahnen). Die nicht schmerzhaften feinen Berührungstimuli werden ipsilateral über die Hinterstränge des Rückenmarks fortgeleitet und kreuzen erst nach Verschaltung auf das zweite Neuron in Kernen des verlängerten Marks (Medulla oblongata). Im Hirnstamm werden sie größtenteils über den contralateral verlaufenden Lemniscus mediales zum Thalamus und weiter zur somatosensiblen Hirnrinde projiziert Hier kommt es zur Empfindung und Lokalisierung des Impulses. (Baumgärtner, 2010; Marchand et al., 2010; Trepel, 2003, 90–92, 219–220).

1.2.2 Nozizeption und Schmerzempfindung

Die Nozizeption beschreibt das Empfangen und Verarbeiten von Signalen im zentralen Nervensystem, die eine potentielle Bedrohung für den Zusammenhalt von Körperzellen durch Verletzung oder Entzündung darstellen. Periphere Schmerzrezeptoren (Nozizeptoren) unterscheiden sich in ihrer Spezialisierung auf Hitze- und Kälteschmerz sowie chemische und mechanische Impulsqualität. Neben der Schmerzmodalität ist die Nervenfasersqualität der afferenten Neurone für die Geschwindigkeit und Art des Schmerzreizes entscheidend. Dabei werden unterschiedlich stark myelinisierte Fasertypen unterschieden, vor allem langsame C-Fasern und schnelle A-delta-Fasern. Je nach Myelinisierungsgrad gehen diese mit einer höheren Leitgeschwindigkeit und einer anderen Schmerzqualität (stechend *versus* brennend) einher. Hitzeschmerz wird zum Beispiel nicht nur von schnellen und kurzanhaltenden Impulsen der A-delta-Fasern empfangen, sondern auch über die langsameren C-Fasern. Dies führt zu einem nachhaltigen brennenden Schmerz (Basbaum et al, 2009; Baumgärtner, 2010; Marchand et al., 2010, 7–9). Die nozizeptive Bahn, die Leitung von Temperatur und groben mechanischen Reizen werden größtenteils bereits in Kernen des Hinterhorn im Rückenmark auf das zweite Neuron verschaltet. Im Anschluss werden die Impulse contralateral in Nervensträngen zum Hirnstamm, Thalamus und zur Hirnrinde gesendet. Durch ihre funktionelle Zusammengehörigkeit werden der Tractus spinothalamicus und der Tractus spinoreticularis, der die Impulse zum Hirnstamm leitet, zum sensiblen anterolateralen System zusammengefasst (Baumgärtner, 2010; Trepel, 2003, 90–92, 219–222).

Im Thalamus findet die Umschaltung der Impulse aller Empfindungsqualitäten auf das dritte Neuron statt. Der Thalamus, insbesondere die ventrale posteriore Kerngruppe sowie auch Hirnstammstrukturen, sind maßgeblich an der Filterung, Verarbeitung und Projektion von sensiblen Impulsen an kortikale Strukturen des Schmerzsystems beteiligt (Marchand et al., 2010, 3–6, 15–16; Trepel, 2003, 170–175, 219–222). Während der primäre (S1) und sekundäre (S2) somatosensorische Kortex eine wichtige Funktion hinsichtlich Schmerzempfindung und -lokalisierung haben, sind Strukturen wie der venterolaterale präfrontale Kortex (VLPFC), anteriore cinguläre Kortex (ACC) und Inselkortex (IC)

bedeutend für die Bewertung und emotionale Komponente von Schmerzimpulsen (Basbaum et al, 2009; Marchand et al., 2010, 15–20).

Schmerzempfindung (Perzeption) ist das Resultat eines dynamischen Prozesses, der über die Bewertung von nozizeptiven Impulsen entscheidet. Nozizeptive Informationen werden durch viele körpereigene Mechanismen, aber auch Kontext, Persönlichkeit, Erkrankungen, Umgebungsreize, Motivation und vieles andere beeinflusst (Marchand et al., 2010, 3–6, 11–13, 16–20; Neubert et al., 2004). Einige Faktoren sollen im folgenden Abschnitt exemplarisch erläutert werden.

Bereits am Ort des Schmerzreizes sowie auf Rückenmarksebene werden die übertragenden Impulse fortlaufend von Transmittersignalen verstärkt (z.B. Substanz P, Neuropeptid Calcitonin-Gen-Related-Peptid, Entzündungsmediatoren) oder abgeschwächt (z.B. Glyzin, Gama-Amino-buttersäure, Canabinoide, Opioide). Die endogene Modulation der nozizeptiven Signale geht auch vom Hirnstamm und von absteigenden kortikalen Bahnen sowie durch Veränderung absteigender Nervenbahnen und der Erregbarkeit der Empfängerzellen selbst aus (Baumgärtner, 2010; Field and Heinrich, 2006, 125–142; Garcia-Larrea and Peyron, 2007; Marchand et al., 2010, 16–21; Neubert et al., 2004). Im Hirnstamm sind das periaquäduktale Grau (PAG) und der Nucleus raphe magnus (NRM) zentrale Knotenpunkte efferenter und afferenter Projektionen der zerebralen Nozizeption. Cortikale Nervenbahnen, die ihren Ursprung in der somatosensorischen Hirnrinde haben, leiten Impulse unter anderem zum limbischen System. Besonders der anteriore zinguläre Kortex (ACC) und der Inselkortex (IC), aber auch der venterolaterale präfrontale Kortex (VLPFC), haben eine entscheidende Bedeutung in Bezug auf Schmerzmodulation und -bewertung. An der Wahrnehmung des Reizes und an der weiteren komplexen Prozessierung hat die Hirnrinde einen wichtigen Anteil (Basbaum et al, 2009; Marchand et al., 2010, 15–20; Trepel, 2003, 90).

1.2.3 Chronische Schmerzen

Während akute Schmerzen über das komplexe System der Nozizeption Informationen über potentielle Gefahren für den menschlichen Körper vermitteln und dementsprechend eine entscheidende Bedeutung hinsichtlich Warn- und Fluchtsignalen besitzen, kommt es bei chronischen Schmerzen zum Funktionsverlust (Warnsignal) des Schmerzes (Basbaum et

al, 2009; Benrath et al., 2011, 4). Das Risiko für eine Chronifizierung von Schmerzen wird von vielfältigen Faktoren bestimmt. Dazu gehören Geschlecht, genetische Veranlagung, Funktionstüchtigkeit hemmender endogener Systeme, Umweltfaktoren und individuelle psychische Konstitution und Komorbiditäten (Gralow et al., 2002, 37–49, 54–56, 95–97; Marchand et al., 2010, 3–23). Die Veränderungen der Schmerzinitiierung, -empfindung und -bewertung resultieren in einer für den Patienten fatalen Autonomie des Schmerz-, beziehungsweise Nervensystems. Diese kann mit hoher Belastung, Minderung der Lebensqualität und der sozialökonomischen Rolle einhergehen (Gralow et al., 2002, 55–57; Wolff and Weihrauch, 2014, 6). Im Zusammenhang mit Repetition von Schmerzreizen und Chronifizierung von Schmerzen stehen die Begriffe Sensitisierung und Habituation. Habituation bezeichnet die Gewöhnung an Reize bei Wiederholung von gleichbleibenden Stimuli. Sensitisierung bezeichnet Veränderungen im Nervensystem, welche Hyperalgesie und Allodynie zur Folge haben. Hierbei werden Schmerzreize bei gleicher Intensität als schmerzhafter wahrgenommen (Hyperalgesie). Nicht-nozizeptive (z.B., mechanische) Impulse erzeugen beim Betroffenen Schmerzempfindungen (Allodynie) (Basbaum et al, 2009; Bridges et al., 2001; Hunt and Mantyh, 2001; Julius and Basbaum, 2001; Scholz and Woolf, 2002; Woolf and Salter, 2009). Es wird davon ausgegangen, dass bei der Entwicklung und Erhaltung chronischer Schmerzzustände Sensibilisierungsprozesse (Basbaum et al, 2009; Bolay and Moskowitz, 2002; Jensen et al., 2001; Markenson, 1996; Zimmermann, 2004) und veränderte Habituationsprozesse im Nervensystem (Demirci and Savas, 2002; Flor and Diers, 2004; Valeriani et al., 2003) eine große Rolle spielen, wodurch sich therapeutische Ansätze ergeben.

Als eine vielversprechende Therapieoption bei einigen chronischen und (medikamentös) therapierefraktären Schmerzen hat sich die elektrische Stimulation des Kortex herausgestellt (Fontaine et al., 2009; Nguyen et al., 1999, 2000). Allerdings sind nicht invasive neuromodulierende Verfahren des Gehirns noch unzureichend erforscht.

1.3 Kortikale Schmerztherapie - Überblick

Bevor ab Mitte des 20. Jahrhunderts die Aufmerksamkeit klinischer Studien vermehrt auf neuromodulierende Verfahren gerichtet wurde, waren neurochirurgisch destruktive Verfahren die letzte Behandlungsoption für den Patienten mit therapierefraktären

Schmerzen. Diese haben sich nur als bedingt erfolgreich erwiesen und sind häufig mit schwerwiegenden Risiken, Folgeerscheinungen und Funktionsverlusten durch Läsionen von Hirn- und Nervengewebe verbunden (Gralow et al., 2002, 350–531).

Eine der ersten Studien über Veränderbarkeit der Gehirnfunktion, beziehungsweise des Verhaltens von Lebewesen durch Elektrostimulation einer Hirnregion, wurde 1954 von Olds und Milner mittels einer Studie an Ratten untersucht (Olds and Milner, 1954). Tiefe Hirnstimulation (DBS) und Motorkortex Stimulation (MCS) rückten nun zunehmend in den Focus der Forschung. Diese, die Neurochirurgie involvierende Verfahren, führten ab den 60iger Jahren zu vielversprechenden Ergebnissen hinsichtlich ihrem schmerzhemmenden Potential bei einigen Schmerzerkrankungen (Bittar et al., 2005; Kumar et al., 1990; Levy et al., 2010; Nguyen et al., 2011; Rasche et al., 2006; Stadler et al., 2011; Tsubokawa et al., 1982, 1991). Allerdings hat sich MCS erst seit kurzem durch eine randomisierte kontrollierte Studie als erfolgreiche Therapieoption bei refraktären Schmerzzuständen erwiesen (Lefaucheur et al., 2009).

1.3.1 Kortikale Stromstimulation

Bei der MCS werden nach Trepanation der Schädelkalotte elektrische Stromimpulse über dural implantierte Elektroden verabreicht. Die zugrunde liegenden neurobiologischen Mechanismen sind noch weitgehend ungeklärt. Vermutlich werden myelinisierte Axone kortikaler Pyramidenzellen über die implantierten Elektroden gereizt. Diese erregen wiederum cortikospinale Neurone und inhibitorische Neurone des Kortex (García-Larrea et al., 1999; Garcia-Larrea and Peyron, 2007; Nowak and Bullier, 1998). Aktuelle Studien über epidurale Motorkortexstimulation zeigen eine Aktivierung des ventrolateralen Thalamus über cortikothalamische Projektionen durch MCS. Diese initiiert eine Kaskade von Ereignissen. Dabei werden der Aktivierung des medialen Thalamus, des ACC, des orbitofrontalen Kortex sowie dem Hirnstamm zugehörigen Strukturen, wie dem PAG, Schlüsselfunktionen für Schmerzhemmung zugesprochen (García-Larrea et al., 1999; Garcia-Larrea and Peyron, 2007; Peyron et al., 2007). Untersuchungen der funktionellen Aktivität zeigen eine signifikante Wechselbeziehung zwischen der Aktivierung des ACC und des PAG sowie der allgemeinen Schmerzminderung nach MCS (García-Larrea et al.,

1999). Die MCS bleibt eine invasive Technik und ist immer mit neurochirurgischem Aufwand, sowie den damit zusammenhängenden Risiken verbunden.

Tierexperimente Anfang der 60ziger Jahre zeigten Veränderungen des Ruhemembranpotentials und der Aktivität kortikaler Nervenzellen durch Gleichstromstimulation am frei gelegten Kortex von narkotisierten Tieren. Dabei führte die anodale oberflächenpositive Stimulation zu einer Aktivitätssteigerung, und die kathodale oberflächennegative Stimulation zu einer Abnahme der Spontanaktivität von Hirnrindenzellen (Bindman et al., 1964; Purpura and McMurtry, 1965). Eine Modulation der Erregbarkeit kortikaler Zellen durch Gleichstromstimulation über Oberflächenelektroden wurde Ende der 60iger in einer Arbeit mit Affen beschrieben. Die Stromdichte des wirksamen intracraniellen Stromflusses nimmt dabei im Verhältnis zur extracraniell applizierten Stromdichte um die Hälfte ab (Rush and Driscoll, 1968). Diese tierexperimentellen Studien waren Wegbereiter für Untersuchungen am Menschen über transcranielle Gleichstromstimulation der Hirnrinde.

1.4 Transcranielle Gleichstromstimulation - tDCS

1.4.1 Grundlagen

Die Wirkung transkranieller Gleichstromstimulation wird durch Erzeugung eines statischen elektrischen Feldes unter der Elektrodenfläche vermittelt. Das führt zu einer polaritätsabhängigen Verschiebung des Ruhemembranpotentials der darunter liegenden Nervenzellen. In Abhängigkeit der Elektrodenausrichtung können dabei unterschiedliche Stromrichtungen erzeugt werden, anodale oder kathodale. Bei Stromstimulation auf der Kopfhaut sind Stromwiderstände, wie Haut, Schwarte, Knochen und Liquorraum zu überwinden. Erst danach können die darunterliegenden Hirnrindenzellen erreicht werden. Die wirksame Stromstärke ist durch diesen Widerstand um einiges geringer als die auf die Kopfhaut aufgebrachte Stromintensität. Die tDCS erzeugt ein homogenes Stromfeld zwischen den Elektroden. Dabei nimmt die Stärke exponentiell mit der Distanz zur Elektrode ab, sodass eine relative differenzierte Stimulation eines Kortexbereiches möglich ist. Des Weiteren bestimmt die Stromdichte, wie stark das Ruhemembranpotential durch tDCS ausgelenkt wird (Miranda et al., 2006; Rush and Driscoll, 1968). Die Wirkungsmechanismen der tDCS Wirkung sind noch nicht geklärt. Verschiedene Prozesse

werden in die Überlegungen über mögliche Wirkungswege eingeschlossen und sollen in dem folgenden Abschnitt kurz erläutert werden.

Die Modulation der cortikospinalen Erregbarkeit, unmittelbar während der Gleichstromstimulation, hängt vor allem von der Membrandepolarisation der Neuronen ab. Damit gilt der ursprüngliche Erregungszustand der Hirnrindenzellen als entscheidend. Unter Depolarisation oder Hyperpolarisation kommt es zur hemmenden oder aktivierenden Wirkung auf die neuronale Erregbarkeit (Lang et al., 2004; Nitsche et al., 2003a; Nitsche and Paulus, 2000; Terney et al., 2008). Für die langanhaltenden Effekte nach der Stimulation werden hingegen Veränderungen in Neurotransmittersystemen diskutiert (Antal et Paulus, 2011; Nitsche et al., 2006; Stagg et al., 2009; Stagg and Nitsche, 2011; Tremblay et al., 2013). Eine wichtige Rolle dabei können intrakortikale N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) -abhängige Rezeptormechanismen und Veränderungen an synaptischen Membranen spielen (Liebetanz et al., 2002; Nitsche et al., 2005). Dieses Prinzip kann man mit Langzeitpotenzierung (LTP) und Langzeitdepression (LTD) bei Signalübertragungen an Synapsen vergleichen. Langzeitpotenzierung beschreibt eine zeitlich über die eigentliche Impulsdauer hinausgehende Verstärkung synaptischer Signalübertragung und Steigerung aktivierender Prozesse. Bei Langzeitdepression kommt es zu einer andauernden Verstärkung neuronaler Hemmung. Der anhaltende Effekt von tDCS habe laut Ardolino auch einen von Synapsen unabhängigen Mechanismus, der vor allem von der Stimulusintensität abhängt. Entscheidend seien funktionelle Änderungen in den Zellmembranen durch Veränderung von zum Beispiel Ionenkonzentrationen und Membranproteinen (Ardolino et al., 2005).

1.4.2 Der klinische Einsatz von tDCS

In den letzten Jahren sind zunehmend nicht invasive Verfahren in den Mittelpunkt der Forschung gerückt. Im Jahre 1998 veröffentlichte Priori eine Arbeit, die einen Einfluss einer schwachen Gleichstromapplikation über der Kopfhaut auf das Erregungsniveau des darunterliegenden Kortexbereichs belegte (Priori et al., 1998). Seit ihrer Entdeckung wird transcranielle Gleichstromstimulation als interessantes Verfahren zur Neuromodulation bei diversen Erkrankungen und zur Studie von möglichen Wirkungsweisen auf verschiedene psychophysiologische Parameter erörtert. tDCS über unterschiedlichen Hirnarealen wird

als Interventionsoption zum Beispiel bei Tinnitus (Vanneste and De Ridder, 2011), Depression (Nitsche et al., 2009; Palm et al., 2016), Morbus Parkinson (Grüner et al., 2010) und Alzheimer (Boggio et al., 2006; Ferrucci et al., 2008) diskutiert. Vanneste zeigte eine Abnahme der Tinnitusintensität und der allgemeinen Beeinträchtigung bei 30 % der untersuchten Tinnitus Patienten durch bifrontale tDCS über dem präfrontalen Kortex (Vanneste and De Ridder, 2011). Durch einen präkonditionierenden Effekt verbesserte kathodale tDCS über dem primären Motorkortex die Wirksamkeit von repetitiver transcranieller Magnetstimulation (rTMS) bei Morbus Parkinson Patienten. Einfache Bewegungsabläufe der Finger und des Armes wurden in dieser Studie durch tDCS in Kombination mit rTMS stärker verbessert, als durch rTMS alleine (Grüner et al., 2010). In Studien an Patienten mit Alzheimer Demenz konnte eine Steigerung der Gedächtnisfunktion nach Stimulation mit anodaler tDCS über dem temporoparietalen (Ferrucci et al., 2008) und dem dorsolateralen präfrontalen Kortex erzielt werden (Boggio et al., 2006).

1.4.3 tDCS und chronische Schmerzen

Besonders interessant im Hinblick auf eine große, schwer therapiebare Patientengruppe ist tDCS als Therapieansatz bei chronifizierten Schmerzen. tDCS der motorischen Hirnrinde ist in folgenden Pilotstudien erfolgreich in ihrer Wirkung auf chronischen Schmerz untersucht worden. Zwei Studien wurden 2006 von Fregni publiziert. Bei Patienten mit zentralen Schmerzphänomenen nach Rückenmarksverletzungen führte anodale tDCS in einer *sham*-kontrollierten Phase II Studie zu einer signifikanten Schmerzreduktion (Fregni et al., 2006a). In einer randomisierten, placebo-kontrollierten Pilotstudie zeigte anodale tDCS signifikante Wirksamkeit gegen Schmerzen von Fibromyalgie Patienten (Fregni et al., 2006b). In Kombination mit transkutaner elektronischer Nervenstimulation (TENS) zeigte tDCS bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen eine deutlich stärkere schmerzlindernde Wirkung als tDCS ohne TENS. Boggio demonstrierte damit additive Effekte zwischen zentraler und peripherer elektrischer Stimulation (Boggio et al., 2009a). Auch bei Patienten mit Multipler Sklerose und neuropathischen Schmerzen ließ sich ein signifikanter schmerzlindernder Effekt von anodaler tDCS über dem Motorkortex verzeichnen (Mori et al., 2010). Anodale tDCS erwies sich bei sieben Patienten mit chronischem Schmerzsyndrom des Beckens als vielversprechende Schmerztherapie

(Fenton et al., 2009a). Die beobachteten Effekte fallen schwächer aus als bei epiduraler Motorkortexstimulation (Lima and Fregni, 2008). Allerdings sind ihre geringere Invasivität und sichere Anwendung klinisch wichtige Vorteile der tDCS (Nitsche et al., 2003b).

1.4.4 Anodale und kathodale tDCS

Anodale Stimulation soll durch Depolarisation aktivierenden, und kathodale tDCS durch Hyperpolarisation hemmenden Einfluss auf die neuronale Erregbarkeit besitzen (Nitsche et al., 2006). Der Nettoeffekt der kortikalen Stimulation wird durch diesen Mechanismus alleine jedoch nicht bestimmt. Durch Deaktivierung hemmender Interneurone kann kathodale tDCS auch eine aktivierende Wirkung entfalten (Nitsche et al., 2005). Verschiedene Einflüsse, wie zum Beispiel Stromstärke, Elektrodengröße, Geschlecht des Probanden, räumliche Ausrichtung der stimulierten Neuronen und Aktivierungszustand der kortikalen Schicht beeinflussen wahrscheinlich den Effekt der Stimulation.

tDCS Studien anhand experimenteller Schmerzmodelle wiesen uneinheitliche Ergebnisse auf. Eine dieser Studien zeigte, dass contralaterale kathodale tDCS über dem Motorkortex (M1) gesunder Menschen zu einer Abnahme sowohl der mit Laser experimentell erzeugten Schmerzempfindung, als auch der laserevozierten Potentiale (LEP; Laser evoked potentials) führte. Währenddessen konnte anodaler tDCS keine Wirkung nachgewiesen werden (Csifcsak et al., 2008). Hingegen beschrieb Boggio eine Reduktion der Empfindungsintensität auf überschwellige durch Laser erzeugte Schmerzreize sowie auf unterschwellige nicht schmerzhafte Stimuli nach anodaler tDCS an gesunden Probanden (Boggio et al., 2008). Es ergibt sich daher die Frage, ob tDCS bei einem experimentellen Schmerzmodell robust wirksam ist, und ob anodal oder kathodal stimuliert werden sollte. Darauf aufbauend stellt sich die Frage, ob tDCS schon im physiologischen (gesunden) Schmerzsystem eine positive Wirkung entfaltet, oder ob dies nur im pathophysiologischen Zustand (Schmerzerkrankung) der Fall ist. Auf den oben genannten Forschungsergebnissen basierend, untersucht die vorliegende Studie tDCS am primären motorischen Kortex und ihre Wirkung auf das auf das schmerzverarbeitende System von gesunden Menschen.

2 Methoden

2.1 Studienaufbau

Die Studie beinhaltet zwei Teilerperimente. Dem Versuchsaufbau liegt ein *cross-over*-Design zu Grunde. Die Probanden nahmen pro Teilerperiment an drei Sitzungen teil, die im Abstand (*wash-out*-Phase) von mindestens sieben Tagen erfolgten. Damit wurde ein Wirkungsüberhang der vorherigen Stimulation vermieden. An den ersten zwei dieser drei Termine wurde die Studie randomisiert und doppelblind hinsichtlich der Stimulationsart mit kathodalem Gleichstrom oder einer Placebobedingung (*sham*-Stimulation) durchgeführt. Nach Beginn der Studie hatten sich in neuen Veröffentlichungen Anhaltspunkte für die Wirksamkeit anodaler tDCS ergeben (Boggio et al., 2008). Deswegen folgte eine dritte Sitzung mit den gleichen Probanden, in der die Intervention mit anodaler tDCS einfach verblindet durchgeführt wurde.

2.1.1 Ablauf beider Teilerperimente:

In den zwei Teilerperimenten wurde der Einfluss der Gleichstromapplikation auf erstens nozizeptive Schwellen und taktile Stimuli (Quantitative Sensorische Testung, siehe 2.5) sowie zweitens auf überschwellige nozizeptive Thermodenreize (Hitzeschmerzmodell, siehe 2.6) erfasst. Beide Teilerperimente wurden, wie unter 2.1 beschrieben, jeweils mit kathodaler und anodaler sowie einer *sham*-Stimulation über dem linken primären Motorkortex (M1) durchgeführt (Abb. 2). Zuvor wurde das primäre Handareal entsprechend M1 mit Hilfe von Einzelpuls-TMS (siehe 2.3.2) aufgesucht und markiert. Zwischen den *pre* und *post* Durchgängen der Quantitativen Sensorischen Testung (QST) und den Hitzeschmerzen wurden die Probanden in reizarmer Umgebung für 15 Minuten transcraniell mit Gleichstrom oder *sham* stimuliert (siehe 2.3.1).

2.1.1.1 Experiment 1: Quantitative Sensorische Testung (QST)

Im ersten Teilerperiment wurden nach dem Protokoll des Deutschen Forschungsnetzwerkes „Neuropathischer Schmerz“ (DFNS; siehe 2.5) unterschiedliche sowohl thermische als auch mechanische Testungen vor und nach tDCS durchgeführt (siehe Abb. 1 und Abb. 2, Experiment 1). Dieses Protokoll erlaubt eine differenzierte Bewertung der Empfindungs- und Schmerzschwellen thermaler (Wärme und Kälte) sowie

mechanischer (Berührung, Vibration, Druck) Modalitäten. Ein Durchgang der QST dauert ungefähr 40 Minuten.

2.1.1.2 Experiment 2: überschwelliger Hitzeschmerz

Gesteuert durch ein Computerprogramm wird den Probanden (siehe 2.2) mittels einer Thermode (siehe 2.4) automatisiert überschwellige Hitzeschmerzreize auf den volaren Unterarm appliziert (siehe 2.6). In funktioneller Bildgebung kommt es dabei zu einer signifikanten Aktivierung der Schlüsselstrukturen des schmerzverarbeitenden Systems, der sogenannten Schmerzmatrix (Bingel et al., 2007). Die verschiedenen Aspekte des zweiten Teilergebnisses werden in Abbildung 1 als Hitzeschmerz und in Abbildung 2 als Experiment 2, sowie auch in Abbildung 3 dargestellt. Die Durchführung dauert etwa 20 Minuten. Die Probanden bewerten die Schmerzstärke und in der vorliegenden Studie zusätzlich die Unannehmlichkeit der Schmerzart. Direkt nach tDCS wurde dann erneut eine Serie überschwelliger Hitzereize verabreicht und bewertet.

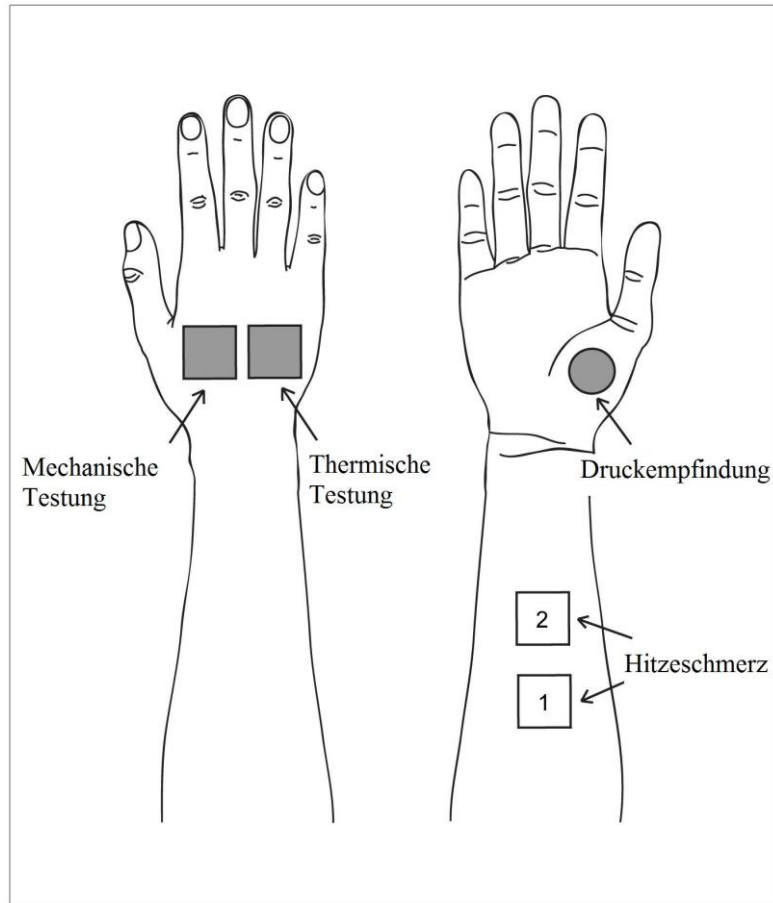


Abbildung 1 Testfelder

Die grau unterlegten Testfelder markieren die Hautareale, auf denen die Submodalitäten der Quantitativen Sensorischen Testbatterie durchgeführt wurden (Thermische Testung: Kälte- und Wärmeempfindung; Mechanische Testung: Berührungs-, Vibrationsempfindung; mechanische Reizung; Druckempfindung: Druckschmerzschwellen). Die zwei weiß hinterlegten Rechtecke bezeichnen die Hautfläche, auf der die überschwelligen schmerzhaften Thermodenreize vor (1) und nach (2) der Intervention mit tDCS appliziert wurden.

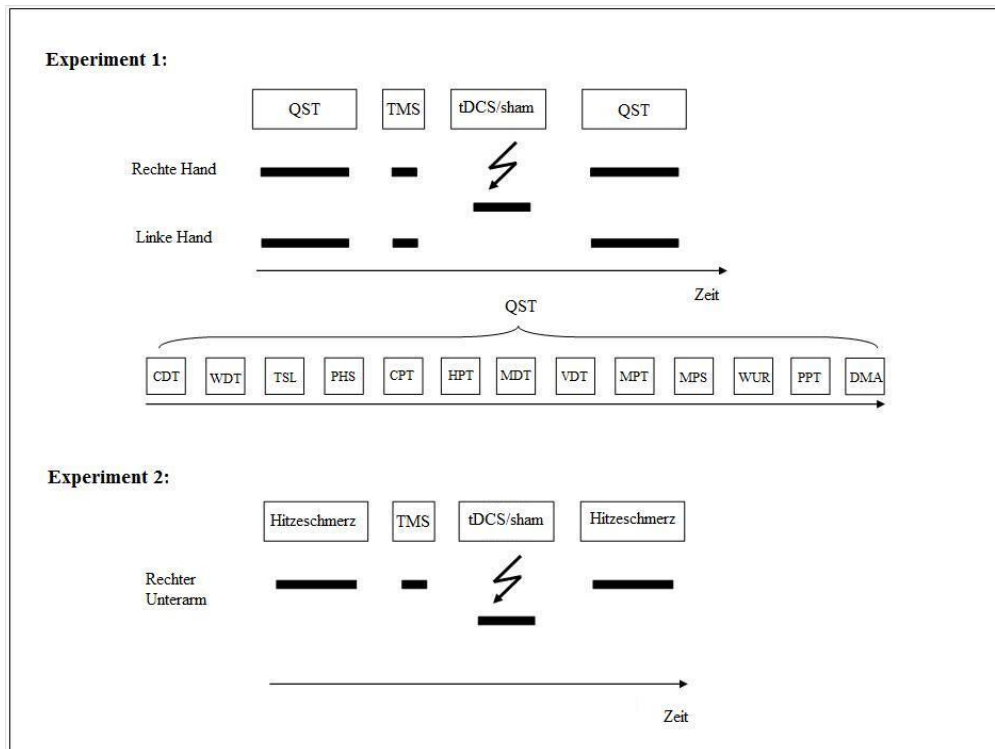


Abbildung 2 Versuchsaufbau der Experimente 1 und 2

Experiment 1: QST wurde auf dem rechten und linken Handrücken vor und nach der Gleichstromstimulation durchgeführt. Mittels TMS wurde vor der Intervention der primäre motorische Kortex aufgesucht, über dem anschließend tDCS beziehungsweise die *sham*-Stimulation appliziert wurde. QST beinhaltet die oben in der Klammer aufgeführten Untersuchungen: die kalten und warmen Empfindungsschwellen (*Cold Detection Threshold*, CDT; *Warm Detection Threshold*, WDT), die thermalen Unterschiedsschwellen (*Thermal Sensory Limen*, TSL), die paradoxen Hitzeempfindung (*Paradoxical Heat Sensation*, PHS), die kalten und warmen Schmerzschwellen (*Cold Pain Threshold*, CPT; *Heat Pain Threshold*, HPT), die Vibrationsempfindungsschwelle (*Vibration Detection Threshold*, VDT), die mechanischen Empfindungs- und Schmerzschwellen (*Mechanical Detection Threshold*, MDT; *Mechanical Pain Threshold*, MPT), die *wind up ratio* (WUR), die Druckschmerzschwelle (*Pressure Pain Threshold*, PPT) und die dynamische mechanischen Allodynie (*Dynamic Mechanical Allodynia*, DMA). Experiment 2: Auf dem rechten Unterarm wurden repetitive Hitzeschmerzen gesetzt und von den Probanden bewertet. Es folgte die Ermittlung des primären Motorkortex mittels TMS und die Anwendung der tDCS, beziehungsweise der *sham*-Stimulation. Anschließend wurden die Hitzeschmerzen und ihre Bewertung wiederholt.

2.2 Probanden

Es wurden primär 18 gesunde Probanden im Alter zwischen 22 und 32 Jahren in die Studie eingeschlossen. Acht Frauen und zehn Männer haben nach Prüfung der unten aufgeführten

Ein- und Ausschlusskriterien sowie nach der Aufklärung über Ablauf, Bedingungen und mögliche Nebenwirkungen der verwendeten Methoden durch einen Arzt ihre schriftliche Einwilligung für ihre Teilnahme an der Studie gegeben. Einer der männlichen Probanden entfiel wegen persönlichen Gründen der vollständigen Testreihe und wurde deswegen von der Auswertung ausgeschlossen.

Die Ergebnisse dieser Studie basieren auf den Messwerten der übrigen 17 Probanden. Das Studienprotokoll wurde gemäß der Deklaration von Helsinki durch die Hamburger Ethikkommission geprüft und akzeptiert.

2.2.1 Einschlusskriterien

- Ausschluss psychischer und somatischer Erkrankungen
- Einwilligung in die Untersuchung
- Ausreichende Kooperativität des Probanden und Fähigkeit, über einen Zeitraum von 45-60 Minuten ruhig auf dem Rücken zu liegen
- Alter: 18 – 60 Jahre
- Rechtshändigkeit

2.2.2 Ausschlusskriterien

- Schwere somatische, neurologische oder psychiatrische Erkrankungen, insbesondere Epilepsie (auch in der Vorgeschichte), Manie oder Schizophrenie
- Residualzustände neurologischer Erkrankungen in der Vorgeschichte (z.B. cerebrale Ischämie)
- Alkohol-, Medikamenten- oder Drogenabhängigkeit
- Chronische Schmerzerkrankungen
- Dauermedikation, insbesondere Psychopharmaka und Antiepileptika (Kontrazeptiva zulässig)

- Teilnahme an anderen Studien (für Medikamentenstudien innerhalb der letzten 3 Monate)
- Schmerzmitteleinnahme 72 Stunden vor Einschluss in die Studie
- Herzschrittmacher oder sonstige elektronische Implantate
- nicht entfernbare metallische Fremdkörper
- Schwangerschaft, Stillzeit

2.3 Motorkortexstimulation

2.3.1 tDCS

Nach der ersten QST Untersuchung, beziehungsweise der ersten Serie überschwelliger Hitzereize, wurden 5 x 7 cm große mit einer Salzlösung befeuchtete Schwammelektroden auf die Kopfhaut aufgebracht. Je nach Polung wurde die kathodale oder anodale Elektrode auf den zuvor mittels TMS (siehe 2.3.2) detektierten *hotspot* des rechten motorischen Handareals auf der Kopfhaut befestigt. Die Referenzelektrode wurde über der rechten Augenbraue angebracht. Die möglichst parallele Ausrichtung der Elektroden orientiert sich am Sulcus centralis und der rechten Augenbraue. Zur Befestigung wurden Elasto-Mull-Binden verwendet. Der Gleichstrom wurde von einem batteriebetriebenen Stimulator (NeurConn, Ilmenau, Deutschland) erzeugt. Je nach vorprogrammiertem Code fand nach Eingabe der entsprechenden Zahlenfolge eine anodale, kathodale oder *sham*-Stimulation statt. Die Programmierung der Zahlencodes erfolgte in der vorliegenden Studie im Vorfeld der Experimente durch einen unabhängigen Mitarbeiter. Das ermöglichte eine doppelblinde Durchführung der Stimulation. Nach einer aufsteigenden Rampe (*fading in*) von acht Sekunden folgte bei kathodaler und anodaler Stimulation eine 1 mA starke tDCS von 900 Sekunden entsprechend 15 Minuten (siehe Abb. 3). Abschließend endete die Gleichstromstimulation mit einer abfallenden Rampe (*fading out*) über 8 Sekunden. Die Stimulationsparameter der vorliegenden Studie wurden nach den aktuellen medizinischen rechtlichen und ethischen Bestimmungen ausgewählt und bereits in anderen Arbeiten mit tDCS sicher verwendet (Terney et al., 2008). Das *sham*-Programm (siehe Abb. 4) bestand aus einer Placebostimulation, bei der jeweils zu Anfang und am Ende der Zeit für je 30

Sekunden eine Stimulation erfolgte. Diese kurze Gleichstromaktivität wurde mit einem *fading in* von acht Sekunden eingeleitet und schloss mit einem *fading out* von fünf Sekunden ab. Zwischen Beginn und Ende des *sham*-Programms wurden über 870 Sekunden lediglich die Impedanzen überprüft. Auf diese Weise konnte zum Einen zwischen der *sham*-Bedingung und Stimulation auch bei mehreren Anwendungen nicht unterschieden werden, zum Anderen floss keine relevante Menge Gleichstrom (vgl. Nitsche et al., 2007).

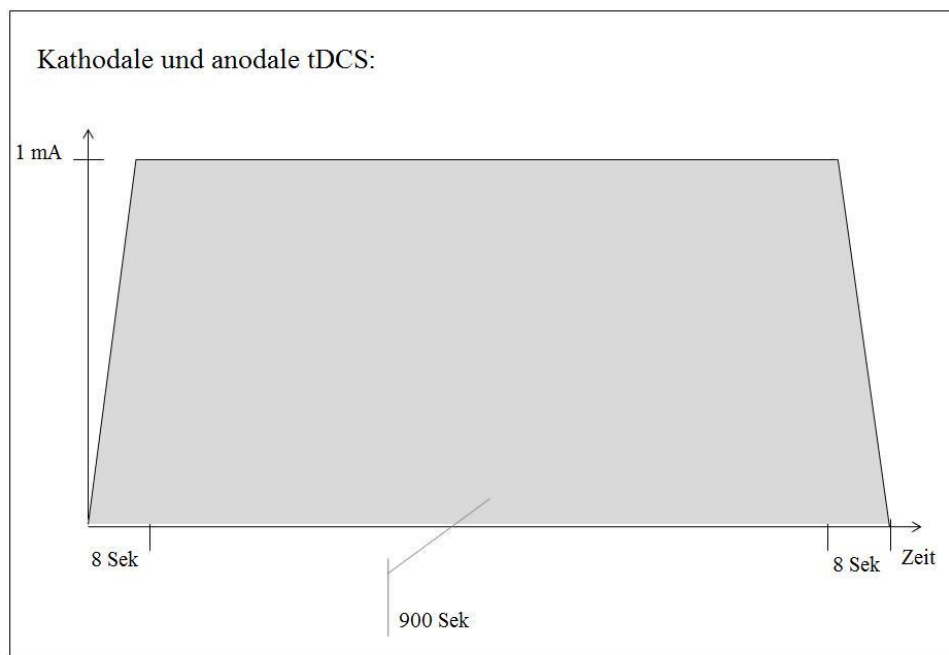


Abbildung 3 Kathodale und anodale tDCS

Nach einem *fading in* von 8 Sekunden (Sek) wurde eine Stromstärke von 1 mA erreicht und über 900 Sekunden kathodale oder anodale tDCS appliziert. Die Stimulation endete ebenfalls über ein *fading out* von 8 Sekunden.

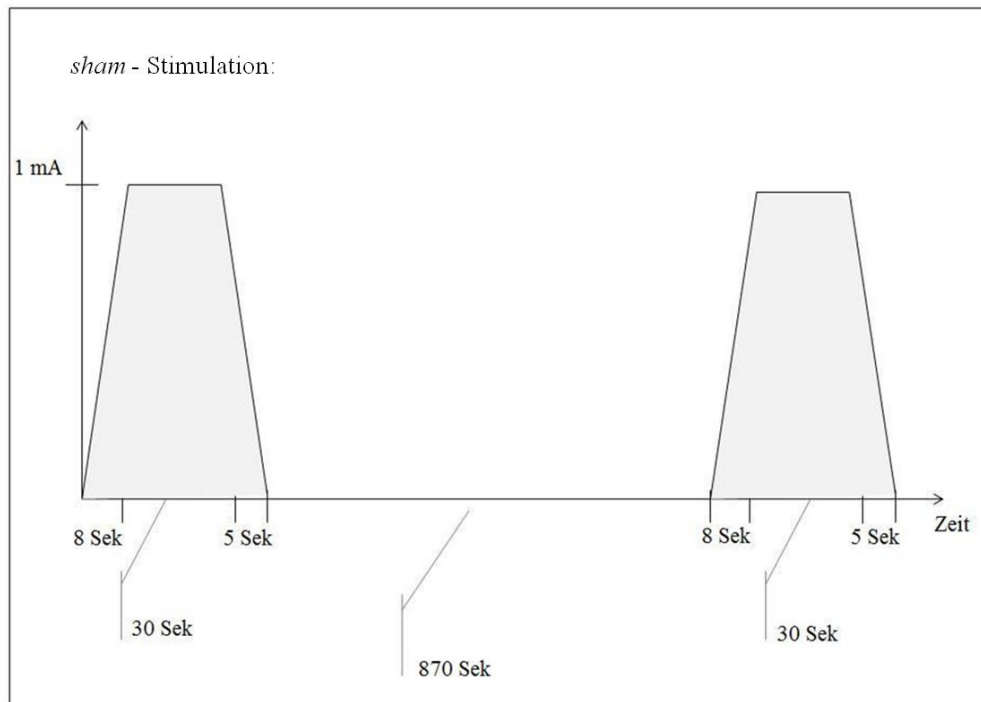


Abbildung 4 sham-Stimulation

Jeweils am Anfang und Ende der *sham*-Aktivität wurde tDCS über ein *fading in* von 8 Sekunden (Sek) und *fading out* von 5 Sekunden für 30 Sekunden aktiviert. Dazwischen wurden 870 Sekunden die Impedanzen geprüft, ohne dass eine signifikante Strommenge floss.

2.3.2 TMS

Mit transkranieller Magnetstimulation (TMS) wurde vor der Gleichstromintervention mittels Einzelpuls-TMS das motorische Handareal über dem linken primären Motorkortex aufgesucht. Hierzu wurden ein monophasischer Magnetstimulator (Magstim 200, *The Magstim Company*, Dyfed, UK) und eine 8-förmige Magnetspule mit einem äußeren Durchmesser von 70 mm verwendet. Durch das magnetisches Feld wird ein Stromfluss induziert, der zu einer Depolarisation des darunterliegenden (hier: motorischen) Kortex und sekundär zu einer Kontraktion des angesteuerten Muskels führt. Über Elektromyographie (EMG)-Elektroden des betreffenden Extremitätenmuskels wurde nach der kortikalen Reizung die motorische Reizantwort gemessen. Die Stelle, an dem Magnetpulse eine deutliche Kontraktion des *Musculus adductor pollicis brevis* der rechten Hand auslöste, beziehungsweise die höchste EMG Amplitude erzielte, wurde mit einem Filzstift für die Gleichstromstimulation markiert.

2.4 Thermode

Bei dem Gerät zur Applikation der thermischen Untersuchungen im Rahmen der Quantitativen Sensorischen Testung im ersten Teilexperiment (siehe 2.1.1.1 und 2.5) sowie der Hitzeschmerzen im zweiten Teilexperiment (siehe 2.1.1.2 und 2.6), handelt es sich um eine Thermode des Typs TSA-II (MEDOC, Ltd. Advanced Medical Systems, Ramat Yishai, Israel).

2.5 QST

Bei der Quantitativen Sensorischen Testung (QST) handelt es sich um eine standardisierte Testbatterie zur Schwellenbestimmung. Das Verfahren wurde vom Deutschen Forschungsnetzwerk „Neuropathischer Schmerz“ (DFNS) entwickelt (Rolke et al., 2006). Das QST Protokoll wurde in der vorliegenden Studie auf voneinander abgegrenzten Hautarealen auf dem rechten und linken Handrücken der Reihenfolge ausgeführt, wie in der Abb. 1 (mechanische Testung, thermische Testung, Druckempfindlichkeit) und in Abb. 2 als Experiment 1 dargestellt. Die Durchführung der QST dauert ungefähr 40 Minuten. Die folgenden Abschnitte beschreiben die unterschiedlichen Modalitäten der QST in der standardisierten Reihenfolge ihrer Anwendung:

Die thermischen Untersuchungen (CDT, WDT, TSL, CPT, HPT) wurden mittels der unter 2.4 beschriebenen Thermode, gesteuert von einem Computerprogramm (Presentation, Neurobehavioral Systems, Albany, USA), durchgeführt. Über einen elektrothermischen Wandler, einem Peltier-Element, des Thermodenkopfes mit einer 1,6 x 1,6 cm großen Kontaktfläche wurde eine Ausgangstemperatur von 32 °C erzeugt. Je nach Test und Programmierung wurde ausgehend davon eine rampenförmige Temperaturveränderungen mit 1 °C/Sekunde herbeigeführt.

- CPT und WDT: Zuerst wurde in jeweils drei Durchgängen die durchschnittlichen Detektionsschwellen für kalte (*Cold Detection Threshold*, CDT) und warme (*Warm Detection Threshold*, WDT) Reize mit der reaktionszeitgebundenen Grenzwertmethode (*method of limits*) ermittelt.

- TSL, CPT und HPT: Es folgte die Bestimmung der thermalen Unterschiedsschwelle (TSL = *Thermal Sensory Limen*) zwischen alternierenden kalten und warmen Stimuli, um paradoxe Hitzeempfindungen zu erfassen. Zudem wurden die Schwellen für Kälteschmerz (*Cold Pain Threshold*, CPT) und Hitzeschmerz (*Heat Pain Threshold*, HPT) bestimmt. Auf jeder Körperseite fanden je drei Durchgänge pro Test statt. Aus den dabei ermittelten individuellen Schwellenwerten wurde dann der geometrische Mittelwert festgehalten.
- MDT: Die Mechanische Empfindungsschwelle (*Mechanical Detection Threshold*, MDT) wurde mit standardisierten 0,25 bis 512 mN starken von Frey-Filamenten (Optihair, Marstock Nerventest, Schriesheim, Deutschland) festgestellt. Die Berührungsfläche zwischen den unterschiedlichen von Frey-Haaren und der Haut hatte immer die gleiche Größe und Form (0,5 mm Durchmesser, rundes Filamentende). Auf diese Weise wurde eine Irritation durch scharfe Kanten vermieden. Die Schwelle wurde durch Bildung des Mittelwertes aus fünf Schwellenwerten ermittelt. Diese wurden mittels Grenzwertbestimmung in jeweils fünf Serien aus wechselnden Reizintensitäten erfasst.
- MPT: Mechanische Schmerzschwellen (*Mechanical Pain Threshold*, MPT) wurden nach dem Prinzip der Grenzwertmethode in fünf Serien mit auf- beziehungsweise absteigend intensiven Nadelreizen (*The PinPrick*, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz; 8, 16, 32, 64, 128, 256, 512 mN) erfasst. Anschließend wurden diese 5 Schwellenwerte geometrisch gemittelt. Die Kontaktfläche der einzelnen Nadeln hatte einen Durchmesser von 0,25 mm. Damit bestimmte das im einzelnen *PinPrick* Stift enthaltene Gewicht die Reizintensität.
- DMA: Zur Bestimmung der mechanischen Schmerzempfindlichkeit und dynamischen mechanischen Allodynie (*Mechanical Pain Sensitivity*, MPS und *Dynamic Mechanical Allodynia*, DMA) wurden die *PinPrick* Reize (8, 16, 32, 64, 128, 256, 512 mN) in randomisierter Abfolge im Wechsel mit einem *Q-Tip* (100mN), einem Wattebausch (3 mN) und einem weichen Pinsel (Somedic SENSELab, Hörby, Schweden, 200-400mN) appliziert. Jeder dieser zehn unterschiedlichen Reize wurde in insgesamt fünf Serien angewandt und durch den Probanden auf einer Skala zwischen 0 und 100 hinsichtlich

der Schmerzhaftigkeit bewertet. Dabei entsprach der Wert 0 einer einfachen Berührung. Empfund die Person den Stimulus als unangenehm (stechend, pieksend, brennend), ordnete er/sie der Intensität des Schmerzes eine Zahl zwischen 1 und 100 zu.

- WUR: Die *Wind-up Ratio* bezeichnet das Verhältnis der Schmerzintensität eines Einzelreizes gegenüber der Schmerzintensität eines Serienreizes. Zuerst wurde die Schmerzhaftigkeit eines einzelnen Nadelreizes (256 mN *PinPrick*) auf einer numerischen Skala von 0 bis 100 beurteilt. Dabei gibt 0 an, dass der Reiz als einfache Berührung wahrgenommen wird. Anschließend wurde dieser Wert mit der Bewertung einer Serie von 10 Nadelreizen derselben Stärke in Wiederholung von 1 pro Sekunde verglichen.
- VDT: Im vorletzten Test wurde die Messung der Vibrationsschwelle (*Vibration Detection Threshold*, VDT) mittels einer standardisierten Stimmgabel (64 Hz) an den Processus styloidei ulnae beider Hände durchgeführt. In insgesamt drei Messungen wurde die jeweils zuletzt wahrgenommene Vibrationsintensität von einer Achtel-Skala abgelesen und als Empfindungsschwelle für Vibration gemittelt.
- PPT: Die Druckschmerzschwelle (*Pressure Pain Threshold*, PPT) wurde anhand eines standardisierten Druckalgometers (FDN100, Wagner Instruments, Riverside, Connecticut, USA) mit einer Kontaktfläche von 1 cm² über dem Thenar der rechten und linken Hand gemessen. Nach drei ansteigenden Serien (etwa 50 kPa pro Sekunde) wurde aus den drei Werten, bei denen der Proband den Druck als schmerzhaft empfand, der Mittelwert berechnet.

2.6 Hitzeschmerz

2.6.1 Das überschwellige Hitzeschmerzmodell (siehe Abb. 5)

Um eine tolerierbare, aber effektive Stimulation des Schmerzsystems zu erreichen, wurde auf ein im Schmerzlabor des ISFN etabliertes Modell zurückgegriffen (Bingel et al., 2007). Dabei wurde eine Serie überschwelliger schmerzhafter Hitzereize verabreicht. Von den Probanden wurde die Intensität der empfundenen Schmerzen bewertet. Durch wiederholte

Verabreichung eines 48 Grad Celsius heißen Thermodenreizes wurde das nozizeptive System stimuliert, ohne den Probanden zu schädigen. Der Thermodenkopf, der die Stimuli mittels eines Peltier-Elements erzeugt (siehe 2.4), wurde auf den rechten proximalen volaren Unterarm aufgebracht (siehe Hitzeschmerz Abb. 1). Eine Serie bestand aus zehn Blöcken mit jeweils sechs Schmerzimpulsen und dauerte ungefähr 20 Minuten. Bei jedem der insgesamt 60 Stimuli wurde die Temperatur rampenförmig mit 10 °C/Sekunde auf ein Plateau von 48 °C erhöht und für 6 Sekunden gehalten. Nach einem Rampenabfall auf die Ausgangstemperatur von 32 °C setzte nach einer drei bis fünf Sekunden langen Pause der nächste Reiz an. Der Proband bewertete die Schmerzstärke nach jeweils sechs Hitzereizen (einem Block entsprechend) auf einer visuellen Analogskala (VAS) mit einem Wert von 0 (= kein Schmerz) bis 100 (= der stärkste vorstellbare Schmerz). Die zeitliche Triggerung der Hitzereize und die VAS erfolgten über ein Computerprogramm (Presentation, Neurobehavioral Systems, Albany, USA). Die VAS wurde dem Probanden auf dem Computerbildschirm zur Bewertung präsentiert.

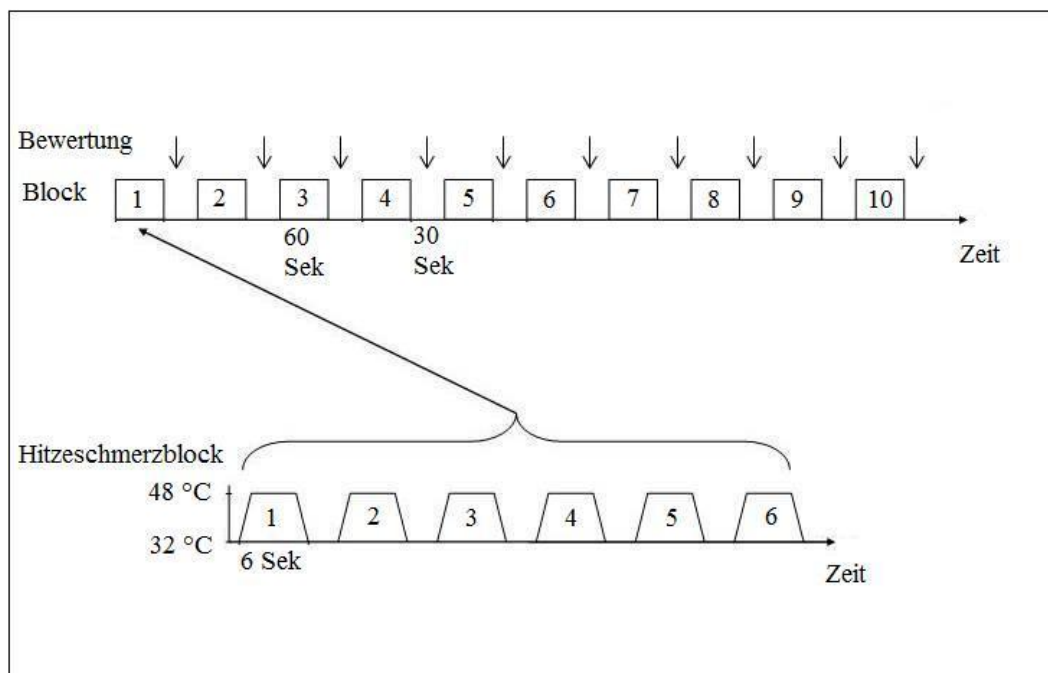


Abbildung 5 Das Hitzeschmerzmodell

Von 1 bis 10 sind die einzelnen Schmerzblöcke von je 60 Sekunden beschrieben. Dazwischen läßt jeweils eine Pause von 30 Sekunden Zeit für die Bewertung (↓) des vorangegangenen Blockes. Ein solcher Schmerzblock besteht aus 6 einzelnen an- und absteigenden heißen Impulsen (siehe geschweifte Klammer),

die jeweils für eine Dauer von 6 Sekunden ein Spitzenplateau von 48 °C erreichen. Zwischen den Stimuli wird vom Peltier-Element des Thermodenkopfes ein Basisplateau von 32 °C gehalten.

2.6.2 Die Unannehmlichkeit der Hitzeschmerzen

Neben der Beurteilung der Schmerzstärke wurde das Hitzschmerzmodell in der vorliegenden Studie um die Bewertung der Unannehmlichkeit der empfunden Schmerzintensität erweitert. Der Proband gab pro Durchgang des Schmerzmodells an, wie unangenehm er die Hitzeschmerzen empfunden hat. Dazu bewertete er einmalig nach den 10 Blöcken Hitzeschmerzen die Unannehmlichkeit auf einer Skala von – 100 (sehr unangenehm), 0 (neutral) bis + 100 (sehr unangenehm). Die *pre* und *post* tDCS Bewertungen wurden dann verglichen.

2.7 Auswertung

2.7.1 QST - Teilerperiment 1

2.7.1.1 Normalverteilung der Rohdaten

Alle erhobenen Meßwerte, außer die Rohdaten des Kälteempfindens, der paradoxen Hitzeempfindungen sowie den Empfindungsschwellen für Vibration, wurden in dekadische Logarithmen transformiert. Dadurch wurde sekundär eine Normalverteilung erreicht (Rolke et al., 2006). Zu jedem Originalwert wurde vorher eine minimale Konstante von 0.1 addiert, damit Werte von 0 in der Auswertung erhalten blieben (vgl. Magerl et al., 1998).

2.7.1.2 Vergleichbarkeit der Daten

Um die QST-Modalitäten auf einer einheitlichen Skala miteinander vergleichen zu können, erfolgte nun eine Z-Transformation, bei der eine Standardnormalverteilung erzeugt wurde. Ausgenommen davon waren die dynamisch mechanische Allodynie und das paradoxe Hitzeempfinden (siehe unten). Die Berechnung erfolgte nach folgender Formel:

[*Z-score* = (Messwert Testseite – Mittelwert Referenz) / Standardabweichung Referenz].

Die Z-Werte (*Z-score*) der contralateralen (rechten) und ipsilateralen (linken) Seite beschreiben die Abweichungen der QST-Parameter nach tDCS von den Ausgangsmessungen. Der Referenzwert entspricht hierbei dem Basiswert jeder Testseite und Stimulationsart der tDCS von jeweils 17 Probanden ($n=17$) vor der Intervention. Der Z-Wert wurde in der Einheit der Standardabweichung ausgedrückt. Dabei bedeuten Werte größer 0 eine gesteigerte Sensibilität, Werte kleiner 0 eine Abnahme der Sensibilität. Die Z-Werte wurden anschließend mit einem gepaarten T-Test analysiert (siehe 2.7.3). Die Parameter der mechanischen Allodynie und paradoxen Hitzeempfindung konnten nicht Z-transformiert werden, da diese beiden Phänomene in der Ausgangsmessung nicht nachgewiesen werden konnten (Mittelwert und Standardabweichung sind 0). Stattdessen wurden die Originalwerte verwendet. Die Z-Werte wurden als Mittelwert \pm SEM (*standard error of the mean*, Standardfehler des Mittelwertes) abgebildet.

2.7.2 Hitzeschmerz - Teilerperiment 2

2.7.2.1 Individuelles Empfinden des Hitzeschmerzes:

Um das individuelle Schmerzverhalten zu bestimmen, wurden die arithmetischen Mittelwerte der Schmerzbewertungen gebildet. Dabei entsprechen die Bewertungen anhand der VAS den geometrischen Originaldaten. Der Richtungskoeffizient der Steigung, die von den Bewertungen der repetitiven Hitzeschmerzreize abgeleitet wurde, wurde berechnet. Dieser gibt bei Positivität eine Zunahme, bei Negativität eine Abnahme der persönlichen Schmerzwahrnehmung an. Die Schmerzbewertungen wurden als retransformierte Mittelwerte $\pm 95\%$ des Konfidenzintervalls (CI) angegeben.

2.7.2.2 Individuelle Bewertung der Unannehmlichkeit:

Als weiterer Parameter wurde die Unannehmlichkeit der Hitzeschmerzen, ausgelöst durch das Hitzeschmerzmodell, erfasst. Dazu bewerteten die Probanden auf einem separaten Bewertungsbogen jeweils nach den zwei Hitzeblockserien, vor und nach tDCS, wie angenehm beziehungsweise wie unangenehm sie die Hitzeschmerzen empfunden haben. Die Unannehmlichkeit wurde mit Werten zwischen -100 (= höchst angenehm), 0 (= neutral) und bis $+100$ (sehr unangenehm) angegeben. Die Werte vor und nach der Intervention wurden miteinander, sowie zwischen den tDCS-Modalitäten, verglichen.

2.7.3 Varianzanalysen mittels ANOVA

Die Z-transformierten Daten, beziehungsweise die Originaldaten im Bezug auf DMA und PHS, wurden mit den Faktoren Stimulationsart (STIM; anodal, kathodal, *sham*) und Testseite (*SIDE*; ipsi-,contralateral) in eine zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung (ANOVA) eingeschlossen.

Um Unterschiede in der Bewertung des repetitiven Hitzeschmerzes der drei Sitzungen mit anderer Stimulationart zu finden, wurde eine einfaktorielle ANOVA mit dem Faktor STIM (anodal, kathodal, *sham*) für die entsprechenden Daten durchgeführt. Veränderungen des mittleren Schmerzempfindens und die Steigung, die den Anstieg der Schmerzintensität beschreibt, wurden in einer ANOVA mit den Faktoren Stimulationsart (STIM; anodal, kathodal, *sham*) und Zeitpunkt (*PREPOST*; *pre versus post* tDCS) untersucht. Soweit notwendig wurden *post hoc* Tests mit dem Fisher`s LSD (*least significant difference*, kleinster signifikanter Unterschied) Test angeschlossen. Mit gepaarten t-Tests wurde die Hitzeschmerzstärke des ersten Blocks mit der Stärke des zehnten der 10 Blöcke über die Ausgangswerte aller Sitzungen verglichen. In den gesamten statistischen Analysen, die mit Statistica 7.1 (StatSoft, Tulsa, OK, USA) durchgeführt wurden, wurde ein p-Wert kleiner als 0,05 als signifikant gewertet.

2.7.4 Sonstiges

Für die Erstellung von Abbildungen und Tabellen wurden die Programme Microsoft Office Excel 2007 und SigmaPlot® 11 verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Quantitative Sensorische Messung (QST)

Weder bei kathodaler noch anodaler Stimulation ließ sich im Vergleich zur Placebostimulation eine signifikante Interaktion der Faktoren in der ANOVA nachweisen. Damit zeigt diese Arbeit, dass weder kathodale noch anodale tDCS des linken primären Motorkortex, verglichen mit der Placebostimulation eine signifikante Veränderung der somatosensorischen Grundempfindungen bei gesunden Probanden auslöst (siehe Abb. 6, siehe auch 12 Ergebnistabellen QST Tabelle 3 und 4).

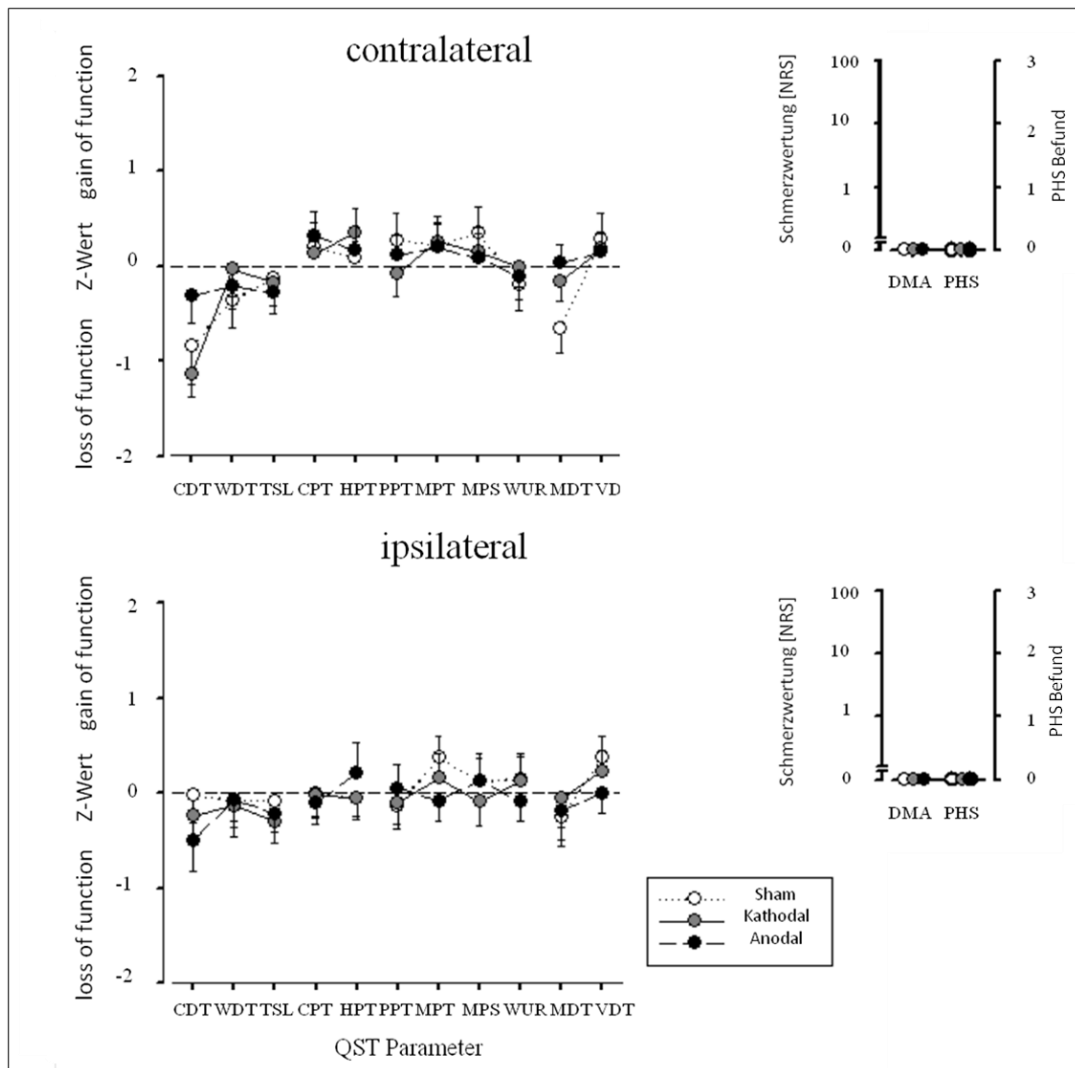


Abbildung 6 Ergebnisse Experiment 1

In dieser Abbildung sind die Veränderungen (Z-Werte) der Empfindlichkeit auf thermale und mechanische Reize, contralateral und ipsilateral zur anodalen (●), kathodalen (●) oder sham (○)-Stimulation, dargestellt. Die Werte größer 0 bezeichnen eine Zunahme der Empfindungsintensität (*gain of function*), kleiner 0 eine Abnahme der Empfindungsintensität (*loss of function*) in Bezug auf die Ausgangswerte vor der Intervention. Die Z-Werte mit der als vertikale Strecke eingezeichneten Streubreite der Mittelwerte repräsentieren die Mittelwerte \pm SEM pro Stimulationsart und Empfindungsmodalitäten über alle 17 Probanden. Die mechanische Allodynie mit Schmerzwertung per numerischer Bewertungsskala (NRS, *Numeric Rating Scale*, Vertikale) und die paradoxe Hitzeempfindung (Ausprägungsintensität des Befundes 0-3, Vertikale) traten vor und nach der Intervention nicht auf. Deswegen entspricht ihr Wert jeweils 0. [CDT= Kälteerkennungsschwellen (*cold detection threshold*), WDT= Wärmedetektionsschwellen (*warm detection threshold*), TSL= thermale Unterschiedsschwelle (*thermal sensory limen*), CPT= Kälteschmerzschwelle (*cold pain threshold*), HPT= Hitzeschmerzschwelle (*hot pain threshold*), PPT= Druckschmerzschwelle (*pressure pain threshold*), MPT= Mechanische Schmerzschwelle auf überschwellige *PinPrick* Reize (*mechanical pain*

threshold), WUR= *Wind-up Ratio*, DMA= mechanische dynamische Allodynie (*dynamic mechanical allodynia*), PHS= Paradoxe Hitzeempfindung (*paradoxical heat sensation*)]

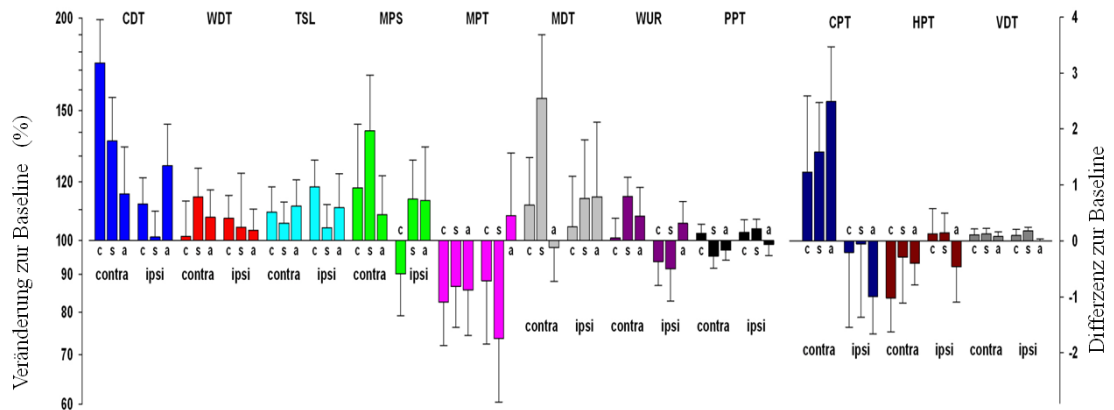


Abbildung 7 QST - Prozentuale Veränderung zur *baseline* nach tDCS

Die prozentuale Veränderung der QST Parameter an der zur tDCS contralateralen (contra) und ipsilateralen (ipsi) Körperhälfte wird in Bezug auf die *Baseline* dargestellt. Es wurden kathodale (c), sham- (s) und anodale (a) Gleichstromstimulation untersucht. Die *Baseline* bezeichnet die gemittelten Angaben der 17 Probanden vor der Intervention und gibt das Ausgangslevel der Empfindungsintensität an. Trotz augenscheinlicher Unterschiede zwischen den Interventionsarten konnte diesbezüglich kein signifikanter Effekt festgestellt werden ($p > 0,05$). Die Parameter der QST wurden als Mittelwerte \pm den Standardfehler über die 17 Probanden angegeben. [CDT= Kälteerkennungsschwellen (*cold detection threshold*), WDT= Wärmedetektionsschwellen (*warm detection threshold*), TSL= thermale Unterschiedsschwelle (*thermal sensory limen*), CPT= Kälteschmerzschwelle (*cold pain threshold*), HPT= Hitzeschmerzschwelle (*heat pain threshold*), PPT= Druckschmerzschwelle (*pressure pain threshold*), MPT= Mechanische Schmerzschwelle auf überschwellige *PinPrick* Reize (*mechanical pain threshold*), WUR= *Wind-up Ratio*, DMA= mechanische dynamische Allodynie (*dynamic mechanical allodynia*)]

3.2 Repetitive Hitzeschmerzreize:

Die wiederholte Anwendung der Hitzeschmerzen führte zu einem signifikanten Anstieg der Schmerzbewertung von 68 %. Das entspricht einem mittleren Anstieg des Schmerzempfindens von 33.7/100 VAS [CI: 23.1-49.0/100] auf 56.7/100 VAS [CI: 41.2-78.0/100] innerhalb der Ausgangsmessungen aller drei Sitzungen (1. *versus* 10. Block, $p < 0.01$). Es kam also während einer Serie schmerzhafter Hitzereize zu einer leichten

Zunahme der Schmerzhaftigkeit bei gleichbleibenden Reizen, was im Sinne einer Sensibilisierung interpretiert werden kann.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Ausgangsmessungen vor tDCS ließen sich nicht feststellen (anodal: 48.0/100 [CI: 34.7/100 - 66.3/100], kathodal 45.4/100 [CI: 32.0/100 - 64.6/100], *sham* 41.3/100 [CI: 29.3/100 - 58.0/100]; ANOVA: $F=1.18$, $p=0.32$). Die erste Serie der schmerzhaften Hitzestimuli wurde in jeder aller Sitzungen als ähnlich schmerzhaft empfunden.

Die erneute Anwendung der überschwellig 60 Hitzestimuli nach tDCS führte zu einer Zunahme der Schmerzen um 9.8 % von 44.8/100 (CI: 32.7-61.5/100) auf 49.2/100 VAS [CI: 35.4-68.4/100] über die drei Sitzungen aller Probanden (*PREPOST*: $F=7.92$, $p=0.01$). Es ließen sich weder Unterschiede der subjektiven Schmerzerhöhung vor und nach tDCS, zwischen den einzelnen tDCS Modalitäten (*STIM*: $F=0.82$, $p=0.45$), noch ein signifikanter Zusammenhang für die Faktoren *PREPOST***STIM* ($F=1.29$, $p=0.29$) eruieren. Das bedeutet, dass die Gleichstromintervention zu keiner relevanten Modulation der Schmerzhaftigkeit experimentell erzeugter überschwelliger Hitzeschmerzen führt. Die zweite Serie der 10 Schmerzblöcke wurde, unabhängig von der Interventionsart, um 9,8 % schmerzhafter empfunden als die erste Serie.

Die Steilheit (Steigung, *slope*) des Schmerzanstiegs über die repetitiven Hitzereize nahm nach tDCS im Vergleich zu vorher von 7.4 % auf 5.1 % ab (siehe Abb. 7). Jenseits dieses Zeiteffektes ließen sich allerdings weder signifikante Differenzen zwischen anodaler oder kathodaler Stimulation (*STIM*: $F=1.94$, $p=0.16$) noch eine signifikante Interaktion (*STIM***PREPOST*: $F=0.037$, $p=0.69$) nachweisen.

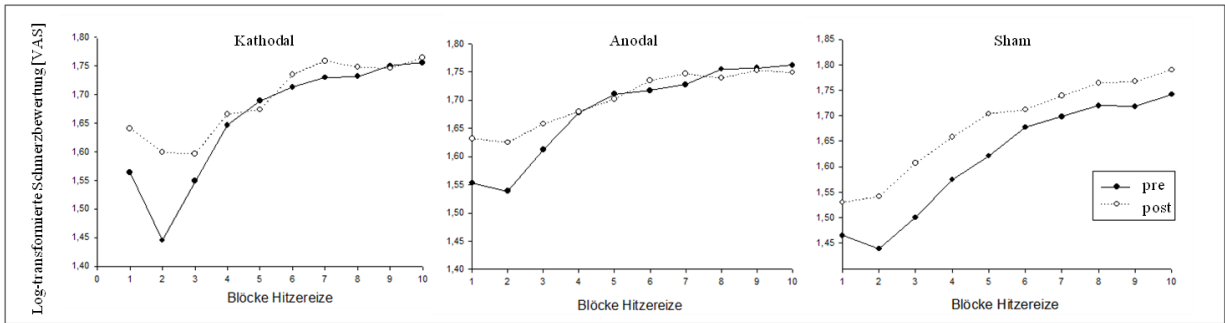


Abbildung 8 Ergebnisse der Schmerzbewertung (log transformierte Daten)

Die mittleren Schmerzbewertungen vor (*pre* = ●) und nach (*post* = ○) kathodaler, anodaler und *sham*-tDCS sind über die 10 Blöcke des Hitzeschmerzmodells (Horizontale) in Gruppen aufgeführt (log transformierte Daten der VAS 0-100; Vertikale). Die experimentellen Schmerzreize gewannen nach der Intervention an Schmerzhaftigkeit unabhängig von der Gleichstrommodalität. Statistisch signifikante Unterschiede der Schmerzhaftigkeit zwischen den Ausgangsmessungen vor der Stimulation mit tDCS ließen sich nicht feststellen.

3.2.1 Bewertung der Unannehmlichkeit der Hitzeschmerzen

Die Bewertung der Schmerzunannehmlichkeit (siehe Abb. 9) stieg in der zweiten Messung nach der Intervention statistisch signifikant um 11,3% von 49,0/100 VAS [CI: 36,8-65,2/100] auf 54,5/100 VAS [CI: 41,2-72,1/100] über alle Sitzungen an (*PREPOST*: $F=6,84$, $p=0,02$), unabhängig von der Stimulationsart (*STIM*: $F=0,06$, $p=0,95$). Es ließ sich auch keine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren *STIM*PREPOST* nachweisen (*STIM*PREPOST*: $F=1,57$, $p=0,23$). Das bedeutet, dass die Unannehmlichkeit der wiederholten Erfahrung der Hitzeschmerzen nach kathodaler, anodaler tDCS und Placebostimulation (*sham*) zunahm. Der Unterschied zwischen der Zunahme der Schmerzunannehmlichkeit war unter *Verum*-Stimulationen und *sham*-Stimulation nicht signifikant. Zwischen allen Ausgangsmessungen der Perzeption von Schmerz vor der Stimulation ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen.

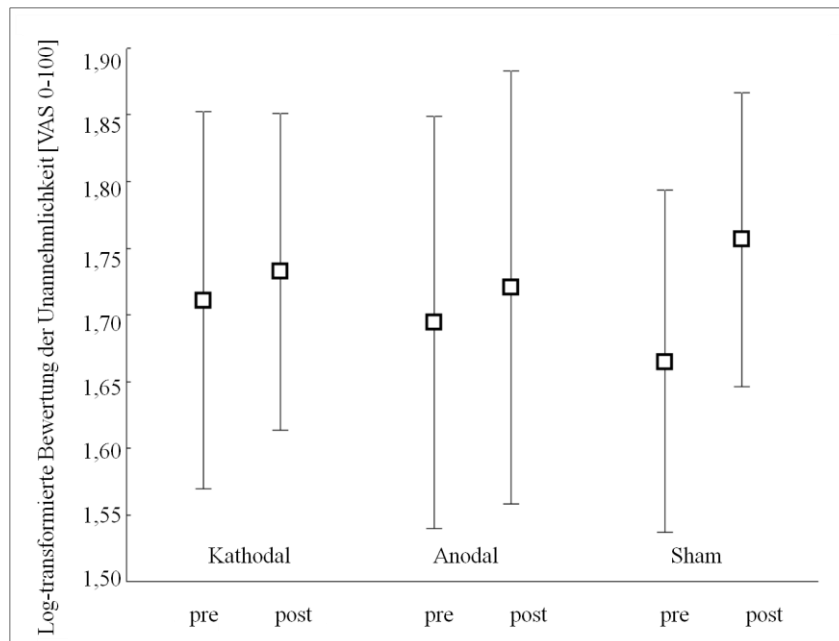


Abbildung 9 Log transformierte Daten der Bewertung der Schmerzunannehmlichkeit [VAS 0-100]

Hier werden die Ergebnisse der Frage nach Unannehmlichkeit durch Hitzeschmerzen mittels visueller Analog Skala (VAS 0-100) anhand der log transformierten Variablen (vertikale Achse) und den gruppierten Fehlerbalken dargestellt: Mittels VAS von 1 bis 100 bewerteten die 17 Probanden die Unannehmlichkeit der experimentellen Hitzeschmerzserien vor (*pre*) und nach (*post*) tDCS (horizontale Achse). Die Boxen (□) entsprechen den Mittelwerten, die vertikalen Strecken den 95 % Konfidenzintervallen.

4 Diskussion

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass weder tDCS noch *sham*-Stimulation zu einer signifikanten Modulation eines QST Parameters führte, das heisst auf die Sensorik oder das Schmerzempfinden einen signifikanten Effekt hatte. Vor allem auch die Empfindsamkeit für repetitive Hitzeschmerzreize zur Simulation eines klinischen mittel- bis starken Schmerzes wurde durch die Gleichstromintervention nicht beeinflusst. Es ließ sich lediglich eine Modulation des Schmerzverhaltens während der Applikation der überschwelligen 60 Stimuli belegen: die Steilheit (*slope*, Steigung) der empfundenen Schmerzzunahme während der repetitiven Hitzereize nahm nach der Intervention ab (siehe Abb. 7). Allerdings konnte keine Signifikanz für eine Abhängigkeit von den verschiedenen tDCS Modalitäten nachgewiesen werden. Insgesamt wurde die zweite Serie der Hitzeschmerzen aber mit signifikant höheren VAS Punkten bewertet. Die Zunahme der

Schmerzempfindlichkeit innerhalb der 60 Reize ist beim zweiten Durchlauf geringer. Dieses zeigte sich über alle Messungen unabhängig von der Intervention mit *Verum*- oder Scheinstimulation.

Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu bislang veröffentlichten Studien (vgl. Tabelle 1). In den folgenden Abschnitten werden sowohl experimentelle Schmerzstudien als auch klinische Studien im Hinblick auf die Verwendung und Wirkung von tDCS mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie diskutiert.

4.1 tDCS und experimentelle Schmerzen und QST

Tabelle 1 Übersicht der experimentellen Schmerzstudien

Author, Datum (Land)	Probandenzahl (weiblich/männlich)	Stimulationsziel	Stimulation	Kontrolle	Intensität in mA (Abstand)	Dauer	Schmerzstimulus	Parameter zur Schmerzerfassung	Wirksamkeitsnachweis für
Bachmann et al, 2010, (Deutschland)	8 (3/5)	M1	Anodal Kathodal	Plazebo- tDCS	1 (7 Tage +)	15	HPT, CPT, MPT, wind-up	HPT, CPT, MPT, wind-up	Kathodal
Grundmann et al, 2011, (Deutschland)	12 (5/7)	S1	Anodal Kathodal	Plazebo- tDCS	1 (7 Tage +)	15	HPT, CPT, MPT, wind-up	HPT, CPT, MPT, wind-up	(Kathodal)
Antal et al, 2008, (Deutschland)	10 (6/4)	S1	Anodal Kathodal	Plazebo- tDCS	1 (7 Tage +)	15	Laser induzierte Schmerzen	NRS	Kathodal
Csifcsak et al 2008, (Deutschland, Ungarn, Dänemark)	1 (1/5)	M1	Anodal Kathodal	Plazebo- tDCS	1 (7 Tage +)	10	Laser induziert Schmerzen	NRS	(Kathodal)
Terney et al, 2009, (Germany, Ungarn)	12 (7/5)	M1	Kathodal + Pergolide	Plazebo- Pergolide,	1 (40min, 2h, 24 h)	15	Laser induziert Schmerzen	NRS	Kathodal
Boggio et al, 2008, (USA, Brazil)	20 (13/7)	M1 DLPFC V1	Anodal	Plazebo- tDCS	2 (50 min)	5	Elektrisch induzierte Schmerzen	Wahrnehmungsschwellen	Anodal M1 Anodal DLPFC
Boggio et al, 2009, (USA, Brazil)	23 (12/11)	M1 DLPFC V1	Anodal	Plazebo- tDCS	2 (50 min)	5	Emotionale Unannehmlichkeit	Bilder schmerzgeplagter Menschen	Anodal DLPFC

Zusammenfassung der Studienparameter und Ergebnisse. ¹Kathodaler tDCS wurde eine Erhöhung der mechanischen Schmerzschwellen (MPT) sowie der nicht schmerzhaften Kälte- und Wärmeschwellen (CDT, WDT) der contralateralen Testseite zugeschrieben (Bachmann et al., 2010). ²Nach kathodaler tDCS wurden ausschließlich eine verminderte Empfindlichkeit auf nicht schmerzhaft Kältereize (CDT) an beiden Testseiten und auf Wärmereize (WDT) an der contralateralen Körperseite beobachtet. Nozizeptive Parameter der QST wurden nicht beeinflusst (Grundmann et al., 2011). ³Kathodale tDCS führte lediglich zu einer Zunahme der benötigten Laserenergie, die zum Erreichen der Schmerzschwelle aufgewendet werden musste (Csifcsak et al., 2008). [M1 = primärer Motorkortex; DLPFC = dorsolateraler präfrontaler Kortex; V1 = primärer visueller Kortex; Min. = Minuten; Std. = Stunden; NRS = *numeric rating scale*, Numerische

Bewertungsskala; HPT = *heat pain threshold*, Hitzeschmerzswellen; CPT = *cold pain threshold*, Kälteschmerzswellen]

4.1.1 Parameter der tDCS

Ausschlaggebende Faktoren dafür, inwieweit tDCS zu einer Modulation der Erregbarkeit kortikaler Neurone führt, sind Dauer und Intensität der Stimulation (Nitsche and Paulus, 2000). Die meisten Untersuchungen einschließlich der vorliegenden Studie verwendeten tDCS mit einer Gleichstromstärke von 1mA und über einen Zeitraum von 10 - 15 Minuten (Antal et al., 2008; Bachmann et al., 2010; Csifcsak et al., 2008; Terney et al., 2008). Nur zwei Studien arbeiteten mit 2 mA tDCS über 5 Minuten über dem primären Motorkortex (M1), dem dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) und primären visuellen Kortex (V1) (Boggio et al., 2008, 2009b). Der Dosisunterschied der Arbeiten ist so gering, dass sie gut miteinander vergleichbar sind. Es ist daher unwahrscheinlich, dass die Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse in der (theoretische niedrigen) Stromstärke von 1 mA begründet liegt. Es ist dennoch nicht ausgeschlossen, dass tDCS in einer höheren Stromstärke, zum Beispiel mit 2 mA über 15 Minuten bei ansonsten identischem Studiendesign, einen stärkeren Effekt zeigen könnte. Allerdings wäre dann nicht nur mit einer Zunahme der Nebenwirkungen, sondern auch mit einer besseren Unterscheidbarkeit zwischen Placebo und echter Stimulation zu rechnen.

Ein weiterer einflussnehmender Faktor ist der Stimulationsort. Antal und Grundmann führten in ihren Studien tDCS ausschließlich über dem primären somatosensorischen Kortex durch (Antal et al., 2008; Grundmann et al., 2011). Die übrigen Autoren wählten den primären motorischen Kortex als Stimulationsziel (Bachmann et al., 2010; Boggio et al., 2008, 2009b; Csifcsak et al., 2008; Terney et al., 2008). Anodale Gleichstromstimulation mit 2 mA über dem primären Motorkortex zeigte eine Erhöhung der Empfindungs- und Schmerzschwellen für elektrisch induzierte Schmerzreize. Als einziger Autor untersuchte Boggio in dieser Arbeit gleichermaßen die Wirkung von tDCS auch über dem DLPFC. Hier wurde für die Stimulation des DLPFC eine Erhöhung der Schmerzschwellen um 10 % nachgewiesen (Boggio et al., 2008). In einer anderen von Boggios Arbeiten zeigte anodale tDCS Wirksamkeit auf emotionale Schmerzen. Die Probanden bewerteten vor und nach der Gleichstromstimulation Bilder von

schmerzgeplagten Menschen. Nach *Verum*-Stimulation über dem DLPFC kam es zu einer Abmilderung der unangenehmen Emotionen in Bezug auf die Bilder. Für tDCS über der primären motorischen Hirnrinde konnte hier keine Wirkung nachgewiesen werden. Damit unterstreicht Boggio die Bedeutung des DLPFC für die emotionale Bewertung von Schmerzen (Boggio et al., 2009b) 2009b), allerdings muss einschränkend erwähnt werden, dass die Beeinflussung von höheren cognitive Fähigkeiten schon wegen der Stromdichte und damit räumlichen Ausbreitung der Stimulation erstaunlich sind. Die Ergebnisse seiner tDCS Studien hinsichtlich elektrischer Schmerzreize und der emotionalen Komponente von Schmerz ließen allerdings theoretisch den DLPFC als Stimulationsziel in zukünftigen Schmerzstudien interessant werden. Sicherlich unterstreichen diese Ergebnisse auch die Heterogenität der vermeintlichen Wirkungsweise der tDCS.

Auch wenn tDCS am somatosensorischen Kortex in einer Studie effektiv zur Hemmung von experimentellen Schmerzen eingesetzt wurde (Antal et al., 2008), stellt der Motorkortex den häufigsten und erfolgversprechensten Zielort für tDCS bei klinischem Schmerz und experimentellen Schmerz dar. In der anderen Studie, die tDCS über dem somatosensorischen Kortex untersuchte, erfolgte kein überzeugender Nachweis einer schmerzmodulierenden Wirkung von tDCS. Während lediglich die Empfindlichkeit für nicht schmerzhafte Hautreize herabgesetzt wurde, wurden schmerzhafte Modalitäten der QST durch tDCS nicht beeinflusst (Grundmann et al., 2011).

Durch insgesamt ähnliche Dosisanwendung und überwiegend ähnlichen Stimulationsort sind die meisten Studien vergleichbar. Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie schrieben die genannten Studien tDCS mit 1 mA über 15 Minuten oder 2 mA über 5 Minuten zumindest teilweise eine Wirksamkeit zu. In der vorliegenden Studie wurde mit 1 mA und über 15 Minuten gearbeitet. tDCS über dem primären Motorkortex konnte hier keine signifikante Wirkung nachweisen.

4.1.2 Polarität der tDCS

Kritische Parameter sind überdies die Polarität der tDCS und die Art der schmerzhaften Stimuli. Anders als in der vorliegenden Arbeit stellten drei Studien der gleichen Arbeitsgruppe hemmende Effekte durch kathodale tDCS auf durch Laser induzierten Schmerz fest (Antal et al., 2008; Csifcsak et al., 2008; Terney et al., 2008). Weder für

sham- noch anodale Stimulation wurden in den drei Studien signifikante Effekte nachgewiesen. Auch bestand eine stärkere Schmerzreduktion auf der zur Stimulation contralateralen im Vergleich zur ipsilateralen Seite. Eine mögliche Ursache hierfür könnte sein, dass der Großteil der somatosensorisch und nozizeptiven afferenten Nervenbahnen von der contralateralen peripheren Körperhälfte stammt. Eine Seitendifferenz konnte allerdings in der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen werden. Der Wirkungseffekt auf laser-induzierte Schmerzstimuli hielt nach tDCS Stimulation des linken primären Motorkortex (M1) bis zu 40 Minuten an. Dabei wurde eine Abschwächung von 21 % contralateral (rechts) und 11 % ipsilateral (links) festgestellt (Terney et al., 2008). Ähnliche Ergebnisse präsentierte Antal in ihrer Arbeit: Nach der Gleichstromstimulation kam es zu einer verminderten Schmerzbewertung auf zur tDCS contralateral applizierte laser-induzierte Schmerzreize (Antal et al., 2008). Einschränkend ist zu sagen, dass diese Resultate in anderen Arbeiten nicht bestätigt werden konnten. Csifcsak konnte eine Schmerzlinderung auf moderat schmerzhaftem Laserstimuli durch tDCS nicht belegen. Kathodale tDCS erhöhte und anodale tDCS verminderte lediglich die notwendige Energie der Laserstimulation, um einen milden Schmerzreiz bei den Probanden auszulösen (Csifcsak et al., 2008). Kathodaler tDCS wurde hier zwar eher eine hemmende und anodaler tDCS eine verstärkende Wirkung auf das schmerzverarbeitende Nervensystem zugeordnet, allerdings lediglich in Bezug auf die Schmerzschwelle. Die Bewertung eines gesetzten Schmerzreizes blieb unbeeinträchtigt von der Intervention. Damit unterstützt Csifcsak teilweise das Ergebnis der hier vorliegenden Studie, in der tDCS gleichermaßen zu keiner Veränderung am Schmerz- und Schwellenverhalten führte.

Im Gegensatz zu den anderen Studien (siehe Tabelle 1) wies eine *sham*-kontrollierte Arbeit als einzige Studie anodaler tDCS über M1 sowie auch über dem DLPFC eine Erhöhung der Empfindungs- und Schmerzschwellen elektrischer Stimuli am contralateralen Zeigefinger nach (Boggio et al., 2008). Bei dem Studienaufbau mit lediglich jeweils 50 Minuten Messpausen zwischen den vier Durchgängen 5 minütiger tDCS am gleichen Tag ist allerdings davon auszugehen, dass ein Wirkungsüberhang der vorherigen Gleichstromstimulation die Ergebnisse der Studie nachhaltig beeinflusste.

Insgesamt ist die genaue Wirkung der verschiedenen Polaritäten nicht geklärt. Weder Schmerzempfindung noch Schmerzschwellen des umfangreichen QST Protokolls konnten

in der vorliegenden Arbeit durch kathodale oder anodale tDCS verändert werden werden, was auch eine Metaanalyse aller publizierten Studien zu Schmerzempfindung unterstrich.

Ein weiterer Aspekt der unterschiedlichen tDCS Polarität ist die bifokale elektrische Stimulation. Im Gegensatz zu anderen neuromodulierenden Verfahren, zum Beispiel der TMS, gibt es bei der tDCS zwei unterschiedlich gepolte Elektroden. Während der Stimulation kommt es an der Stimuluselektrode und auch an der Referenzelektrode zu einer Teilchenbewegung, dem elektrischen Stromfluss. Bei Stimulation der motorischen Hirnrinde wurde zum Beispiel die Kathode über M1 angebracht. Die Referenzelektrode entsprach dann der Anode. Diese wurde contralateral über der Augenbraue befestigt. Bei anodaler Stimulation über M1 wurden die beiden elektrischen Pole ausgetauscht, sodass sich die kathodale Elektrode über der contralateralen Augenbraue befand. Die Lokalisation der Referenzelektrode entsprach dem orbitofrontalen Kortex (OFC). Diesem wird eine wichtige Aufgabe bei der Kontrolle von Impulsen und Emotionen zugeschrieben. Die gleichzeitige anodale Einwirkung auf das Erregungsniveau der orbitofrontalen Kortexzellen könnte neben der kathodalen tDCS über M1 Einfluss auf Empfindungsschwellen und die Schmerzbewertung beziehungsweise den Nettoeffekt der Gleichstromstimulation genommen haben. Es ist nicht auszuschließen, dass bei kathodaler Stimulation des M1 vielmehr oder zumindest gleichermaßen der orbitofrontale Kortex anodal stimuliert wurde, bei anodaler M1 Stimulation eigentlich der OFC kathodal. Das könnte im Extremum bedeuten, dass vielmehr die Modulation des OFC untersucht wurde. Diese Überlegung erklärt allerdings nicht die Diskrepanz der Ergebnisse zwischen der vorliegenden Studie und den anderen Arbeiten, die tDCS in gleicher Anwendung verwendeten.

Vor Kurzem wurde diskutiert, ob eine aktualisierte Methode, die sogenannte „hochauflösende tDCS“ (*High-Definition-tDCS/HD-tDCS*, siehe 4.5) Aufklärung in diese Problematik bringen könne (Mylius et al., 2012). Um diese Hypothese hinsichtlich der wirksamen Polung der Gleichstromstimulation nachhaltig zu untersuchen, könnte das Studiendesign der vorliegenden Arbeit zukünftig mit einer anderen Platzierung der Referenzelektrode oder mit Verwendung der HD-tDCS wiederholt werden. Durch unsere präzise Identifizierung von M1 mittels TMS ist es zudem belegt, dass nachfolgend

kathodale und anodale tDCS unmittelbar über dem primären motorischen Kortex stattgefunden hat und gleichermaßen getestet wurden.

4.1.3 Art des untersuchten Stimulus

Weitere Ursachen für die Heterogenität der Ergebnisse könnten in den verschiedenen Modalitäten der verwendeten Schmerzreize begründet liegen.

In einer schon oben genannten Arbeit wurden keine schmerzhaften Hautreize untersucht, sondern Emotionen beim Ansehen von Bildern, die Menschen mit schmerzverzerrten Gesichtsausdruck zeigen (Boggio et al., 2009b). Damit ist die Vergleichbarkeit zu der vorliegenden Arbeit eingeschränkt. Dennoch könnte darin die Ursache dafür begründet liegen, dass die Stimulation über M1 in Hinblick auf Emotionen erfolglos blieb und ein Wirkungsnachweis für die Stimulation über dem DLPFC erfolgte. Es erklärt allerdings nicht, warum die Modalitäten der QST und Hitzeschmerzen in der vorliegenden Arbeit durch Stimulation über M1 unbeeinflusst blieben.

Studien, die mittels Laser- und elektrisch erzeugten Schmerzreizen vornehmlich A-delta und A-beta Fasern untersucht haben, ist gemeinsam, dass sie eine analgetische Wirkung von anodaler tDCS nachweisen wollen (Antal et al., 2008; Terney et al., 2008). Das gelang bei Studien mit QST in Bezug auf Schmerzreize nicht überzeugend, die vorliegende Arbeit eingeschlossen. Im Rahmen der komplexen Quantitativen Sensorischen Testung (QST) kam es zu einer umfangreicheren Stimulation verschiedener sensorischer Nervenbahnen. Dabei wurden afferente C-, A- Fasern und auch A-Beta Fasern gereizt. Bei einem komplexeren Verarbeitungsweg unterschiedlicher Fasermodalitäten ist theoretisch eine höhere Störanfälligkeit durch übergeordnete Hirnprozesse denkbar - wenn auch nicht sehr plausibel.

Interessanterweise beschrieb Bachmann in einer Pilotstudie an acht Probanden kurzfristige Veränderungen der Empfindungsintensität bezüglich einiger weniger QST Parameter nach kathodaler tDCS über dem linken primären Motorkortex. Die stärksten Effekte zeigten sich bei der Erhöhung der Schwellen kalter (CDT) und warmer (WDT) Empfindungen sowie mechanischer Schmerzschwellen (MPT) an dem zur tDCS contralateralen Arm. Bis auf die mechanische Schmerzschwelle blieben die nozizeptiven Parameter (HPT, CPT, *wind-up*)

unbeeinflusst (Bachmann et al., 2010). Für diese Veränderungen wurde eine abnehmende Empfindlichkeit auf durch A-Fasern vermittelte Reize verantwortlich gemacht. Allerdings schränkt die geringe Anzahl der Probanden die statistische Aussagekraft dieser Ergebnisse ein. Wir konnten dieses Ergebnis in einer größeren Probandengruppe und ähnlichem Studiendesign nicht bestätigen und gehen von einem Artefakt (falsch positiver Effekt) in der Bachmann Studie aus.

Aus der gleichen Arbeitsgruppe stammt eine weitere Studie mit ähnlichem Studiendesign. An 12 Probanden wurde für tDCS keine Modulierbarkeit der Empfindung schmerzhafter Stimuli nachgewiesen. tDCS, allerdings über dem primären somatosensorischen Kortex, zeigte eine Modulation von lediglich zwei nicht nozizeptiven QST Parametern. Es wurde eine Abnahme der Empfindlichkeit auf nicht schmerzhaften Kältereiz auf contra- und ipsilateraler Körperhälfte sowie auf nicht schmerzhaft Wärmereize auf der contralateralen Körperhälfte beschrieben (Grundmann et al., 2011). Die Behauptung, tDCS würde ausschließlich den durch A-Delta-Fasern vermittelten Schmerz beeinflussen und somit eine selektive somatosensorische Funktion aufzeigen (Grundmann et al., 2011), ist in Hinblick auf die klinische Verwendbarkeit nicht zufriedenstellend. Der durch C-Fasern vermittelte Schmerz spielt eine wichtige Rolle in klinischen Schmerzbildern und soll hier unbeeinflusst sein. Ungeachtet dessen könnte diese These zumindest eine mögliche Erklärung für die unzureichende Wirkung der tDCS auf das in der vorliegenden Studie angewendete Hitzeschmerzmodell sein. Die Thermodenstimuli in der angewendeten Intensität reizen bevorzugt die langsamen und nachhaltig feuernden C-Fasern. Allerdings bleibt damit die ausbleibende Wirkung der Gleichstromstimulation auf Parameter der QST bei identischer Durchführung der Gleichstromstimulation in unserer großen *cross-over*-Studie an 17 Probanden unerklärt.

4.1.4 Geschlechterspezifische tDCS Wirkung

Auch die Geschlechterinhomogenität der Probanden könnte einen weiteren Teilaspekt der uneinheitlichen Ergebnisse darstellen. Bei Frauen soll kathodale Stimulation über dem primären Motorkortex nach Kuo zu einer längeren Wirkungsdauer und zu stärkerer Hemmung der Erregbarkeit der Hirnrindenzellen führen. Anodale Stimulation wies keine geschlechterspezifischen Wirkungsunterschiede auf (Kuo et al., 2006). Sollte Kuos These

zutreffen, könnte die Geschlechterinhomogenität der Probanden (8 Frauen und 9 Männer) der vorliegenden Studie zu einer möglichen Verzerrung der Ergebnisse geführt haben. In der vorliegenden Studie ließen sich allerdings keinerlei geschlechterabhängige Wirkungsunterschiede nachweisen. Unabhängig davon würde die klinische Verwendbarkeit von tDCS durch eine geschlechterspezifische Wirkung weiter eingeschränkt werden.

4.1.5 Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Ergebnisse der genannten experimentellen Studien im Hinblick auf die Einflussnahme von tDCS auf Schmerzempfindung nicht einheitlich sind. Es herrscht insbesondere Uneinigkeit über die Bedeutung der Polarität der tDCS-Elektroden und der Effektivität der Gleichstromstimulation an sich. Insofern unterstützt die ambivalente Studienlage die Ergebnisse unserer großen *cross-over*-Studie, in der für tDCS keine überzeugende Wirksamkeit nachgewiesen wurde.

4.2 TDCS und evozierte Potentiale

Während kein beweiskräftiger Effekt auf psychophysikalische Korrelate gefunden werden konnte, berichteten mehrere Studien eine einseitige Veränderung von evozierten Potentialen nach tDCS. Bei gesunden Probanden reduzierte kathodale tDCS über M1 den Ausschlag der Wellen evozierter Potentiale (*peak to peak*-Amplitude) um 18 %, die durch contralateral applizierte trigeminale und periphere (Finger) Schmerzreize erzeugt wurden. Anodale tDCS erhöhte dagegen die *peak to peak*-Amplitude sowie die durch Schmerz ausgelösten evozierten Potentiale um 35 %. Es wurde keine Veränderung auf psychophysische Parameter und den Lidschlagreflex als Korrelat für die empfundene Schmerzintensität gefunden. Die ipsilaterale Seite wurde hier nicht untersucht (Hansen et al., 2011). Csifcsak zeigte in einer Studie signifikante Veränderungen durch linksseitige tDCS über M1 von bilateral abgeleiteten laserevozierter Potentiale. Kathodale tDCS reduzierte die N2 (zweites negatives Potential) und P2 (zweites positives Potential) Amplitude, allerdings nur auf der contralateralen rechten Seite (Csifcsak et al., 2008). Terney demonstrierte eine 40 Minuten andauernde Reduktion der N2 Amplitude nach einer 15 minütigen kathodalen Gleichstromstimulation mit 1 mA über dem primären motorischen Kortex (Terney et al., 2008). Auch eine dritte Studie der gleichen

Arbeitsgruppe beschrieb eine signifikante Abnahme der N2-Amplitude laserevozierter Potentiale auf der contralateralen Hand (Antal et al., 2003).

Eine Studie aus dem Jahr 2004 demonstrierte die Wirksamkeit anodaler tDCS über dem linken primären motorischen Kortex. Eine 10-minütige Applikation von tDCS führte hier zu einer signifikanten Erhöhung der P25/N33, N33/P40 und P22/N30 Amplituden der somatosensorisch evozierte Potenziale (SEPs) durch Reizung des Nervus medianus auf der contralateralen Seite über einen Zeitraum von mindestens 60 Minuten (Matsunaga et al., 2004). Nach kathodaler, nicht aber nach anodaler tDCS über dem somatosensorischen Kortex zeigte eine andere Arbeit eine Verminderung der N20-Amplituden der SEPs (Dieckhofer et al., 2006). Die aktivierende und hemmende Wirkung kathodaler und anodaler Polarität der tDCS ist auf der neurophysiologischen Ebene eindeutiger als bei den Studien, die psychophysiologische Parameter untersuchen. Kathodaler tDCS wird insgesamt eine hemmende, anodaler tDCS eine aktivierende Wirkung zu gesprochen.

4.2.1 Neuro- *versus* psychophysiologische Korrelate

Die Studienergebnisse bezüglich der evozierten Potenziale als neurophysiologische Korrelate unterscheiden sich von den heterogenen Aussagen der Studien mit psychophysiologischen Parametern. In der vorliegenden Studie wurde die Zeitspanne von 40 Minuten für Experimente nach der tDCS eingehalten, in der neurophysiologische Parameter nachhaltig verändert werden konnten. Dennoch konnte diese Arbeit keine signifikante Auswirkung auf die Empfindung von sensorischen und insbesondere schmerzhaften Reizen feststellen. Die Differenzen der neuro- und psychophysiologischen Ergebnisse müssen nicht im Widerspruch zu einander stehen. Wahrscheinlich liegt die Ursache für die Diskrepanz der Ergebnisse in einer komplexen Reizverarbeitung auf kortikaler (Netzwerk-) Ebene begründet, die durch tDCS in der angewandten Dosierung nicht erreicht werden kann.

Bei dem Design der vorliegenden Studie wurden Überhangeffekte der vorangegangenen tDCS durch mindestens 7 Tage Pause zwischen den einzelnen Sitzungen ausgeschlossen. Dadurch ist es möglich, dass die durch die einzelne Stimulation ausgelösten Effekte zu schwach sind, um auf psychophysische Prozesse nachhaltig Einfluss zu nehmen. Diese Prozesse beinhalten die subjektive Schmerzbewertung und zentrale Sensibilisierung auf die

überschwelligen Hitzeschmerzen (siehe auch 4.3) der gesunden Probanden. In den oben genannten Studien wirkten sich die Effekte der unilateralen tDCS in gesunden Menschen nicht auf neurophysiologische Parameter beider Körperseiten aus.

Eine mögliche Erklärung für die Ergebnisse neurophysiologischer *versus* psychophysiologischer Parameter ist die Beeinflussung der Schmerzwahrnehmung durch kognitive Verarbeitung höherer Hirnzentren. Diese schließt Wechselwirkungen zwischen hemisphärenübergreifenden Nervenprojektionen ein und könnte dadurch durch tDCS unbeeinflusst geblieben sein. Kathodale tDCS zeigte die stärkste Wirkung auf evozierte Potentiale in gesunden Probanden. Die subjektive Bewertung der Empfindungsintensität wurde hier nicht unbedingt beeinflusst. Csifcsak zeigte in seiner Arbeit, dass die N2 und P2 Amplituden aber nicht die für einen Schmerzreiz benötigte Laserintensität nach tDCS beeinflusst wurden (Csifcsak et al., 2008). Auch Hansen konnte trotz signifikanter Änderungen in evozierten Potentialen keine Änderung der psychophysiologischen Parameter oder des durch Schmerz ausgelösten Lidschlagreflexes belegen (Hansen et al., 2011).

Diese Studien stehen somit nicht im Widerspruch zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, in der Empfindungen von Hautreizen und die Schmerzwahrnehmung durch tDCS nicht beeinflusst wurden. tDCS könnte auf über den Hemisphären abgeleitete elektrische Signale Einfluss nehmen, ohne letztendlich das Schmerzempfinden nachhaltig zu verändern. Unter dieser Annahme stellt die Diskrepanz der neurophysiologischen und psychophysiologischen Resultate eine Erklärung für unsere Ergebnisse dar. Die Bewertung von Schmerz stellt einen komplexen Prozess dar. Dieser wird von multifaktoriellen peripheren und zentralen Wechselwirkungen bestimmt und nicht allein durch somatosensorisch evozierte Potenziale. Um die klinische Wertigkeit von tDCS besser verstehen zu können und die Bedeutung für die klinische Anwendung zu eruieren, sind weitere experimentelle und klinische Studien notwendig.

4.3 TDCS und Schmerzverhalten

4.3.1 Hitzeschmerzmodell und neuronale Plastizität

Zum ersten Mal ist in unserer Studie das Modulationsvermögen von tDCS auf wiederholte überschwellige Hitzestimuli getestet worden, um moderaten bis starken klinischen Schmerz zu simulieren. Hier konnte ebenfalls keine Veränderung durch anodale oder kathodale Stimulation über M1 festgestellt werden. Die Schmerzempfindlichkeit stieg bei der zweiten Applikation des Hitzeschmerzmodells im Vergleich zur Ausgangsmessung über alle Messungen an, unabhängig von *Verum*- oder *sham*-tDCS. Eine mögliche Erklärung dafür ist die Entwicklung einer primären Hyperalgesie durch die überschwelligeren Hitzestimuli (vgl. Raja et al., 1984).

Die primäre Hyperalgesie besteht überwiegend aus peripheren an dem Thermodenpunkt ablaufenden Prozessen. Dieser Mechanismus beruht vermutlich auf peripherer Sensibilisierung der Schmerzafferenzen (LaMotte et al., 1982). Nachgeordnet sind auch zentrale Vorgänge für die Ausbildung primärer Hyperalgesie von Bedeutung. Inwiefern eine sekundäre Hyperalgesie bei durch Hitze geschädigter Haut in den umgebenen Hautarealen existiert, wird kontrovers diskutiert (Ali et al., 1996; Raja et al., 1984; Serra et al., 1998). In einer Arbeit im eigenen Labor wurde belegt, dass das Hitzeschmerzmodell neben der primären Hyperalgesie im Stimulus-Areal auch eine sekundäre Hyperalgesie im umgebenen Hautbereich auslöst. Dazu wurden 18 gesunde Patienten an dem rechten und linken volaren Unterarm mittels ausgewählter Parameter der QST untersucht. Zum Einen wurde die Hyperalgesiefläche mittels von Frey-Haaren bestimmt, zum anderen das Schmerzempfinden auf *PinPrick* vermittelte Schmerzreize. Untersucht wurde das Hautareal in und um den Bereich der Thermode vor und nach der Durchführung des Hitzeschmerzmodells. Acht der zehn Probanden erhielten vor einer weiteren Sitzung 30 Minuten vor Applikation der Hitzeschmerzen 800 mg Paracetamol intravenös. Anhand dieser Studie wurde nachgewiesen, dass durch die Applikation des Hitzeschmerzmodells eine sekundäre Hyperalgesie im Hautbereich von bis zu ungefähr 8 cm² um die Thermodenpositionierung ausgelöst wird. Paracetamol konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe das Ausmaß der sekundären Hyperalgesie vermindern, ohne die Schmerzhaftigkeit der Hitzeschmerzstimuli nachhaltig zu beeinflussen. Demnach stößt das von uns verwendete Hitzeschmerzmodell Prozesse auf peripherer aber auch zentraler Ebene an (Jürgens et al., 2014; Sawatzki et al., 2009).

In der vorliegenden Studie wurde die zweite Serie der Hitzeschmerzen nach der tDCS Intervention 2-3 cm versetzt appliziert, sodass eine direkte Reizung des identischen Hautareals ausgeschlossen wurde. Die zwei Reizpunkte im Abstand von wenigen Zentimetern liegen dennoch relativ dicht beieinander, um im gleichen Dermatom zu stimulieren. Damit liegt das Areal der zweiten Stimulusserie nach der Intervention in dem Bereich der sekundären Hyperalgesie. Die durch das Hitzeschmerzmodell ausgelösten schmerzverstärkenden Prozesse haben einen starken Einfluss auf das Schmerzempfinden der Probanden gezeigt. Diese konnten durch Gleichstromstimulation in der angewendeten Dosierung nicht beeinflusst werden. Darin liegt möglicherweise eine Ursache für die Unwirksamkeit der tDCS begründet - weil die Sensitisierung periphere und zentrale Einflüsse hat (siehe oben) und zumindest der periphere Einfluss nicht durch eine zentrale Stimulation moduliert werden kann.

Neben der beobachteten Sensitierungsreaktion bei der kurzfristig wiederholten Durchführung des Hitzeschmerzmodells trat eine Sensitisierung bereits im Verlauf der ersten Stimulusserie auf. Dieses Sensitierungsphänomen innerhalb der 20 Minuten überschwelliger Hitzeschmerzen ist in anderen Versuchen mit dem gleichen Hitzeschmerzmodell *in summa* aufgetreten, unabhängig davon, ob die Studien an gesunden Probanden oder Patienten mit chronisch krankem Nervensystem durchgeführt wurden (May et al., 2012).

Die Hitzestimuli des Peltierelements (siehe 2.6) stimulieren bevorzugt die langsamen C-Fasern, die nach den schnellen markhaltigen A-Fasern für den zweiten länger anhaltenden Schmerz verantwortlich sind. Nach Studienlage sind diese markscheidenlosen Nervenfasern, neben Veränderungen von Rezeptoren und Transmitteraktivität auf peripherer, spinaler und zerebraler Ebene, ein wichtiges Element in der Reaktionskette von Sensitierungs- und Habituationsprozessen (Staud et al., 2007a). Kleinböhl beschreibt in seiner Arbeit über Sensitisierung und Habituation bei A-delta- und C-Faser vermitteltem Schmerz durch experimentelle Stromintensitäten verschiedene Erklärungsmodelle (Hölzl et al., 2005; Kleinböhl et al., 1999, 2006). Demnach nehmen kurzfristige reversible Sensitisierung durch aktivitätsabhängige neuronale Veränderung, temporale Summierung durch repetitiven Reizeingang (*wind-up*) sowie Langzeitpotenzierung Einfluss auf die Empfindungsintensität schmerzhafter Stimuli. *Wind up* bezeichnet ein Phänomen, das über

frequenzabhängige Stimulation zu einer Signalverstärkung und darüber hinaus zu einer anhaltenden Schmerzverstärkung führt. Entscheidend dafür sind N-methyl-D-aspartat-Rezeptoren im dorsalen Rückenmarkshorn. Diese aktivitätsabhängige neuronale Veränderung ist eine Erklärung für die homogen aufgetretene Sensitisierung innerhalb des Hitzeschmerzmodells.

Interessant wären an dieser Stelle weiterführende Studien zur Überprüfung des Zusammenhanges zwischen Frequenz der schmerzhaften Thermodenstimuli, der Intensität der kurzfristigen Sensitisierung und ob daraus eine Abhängigkeit zum Habitationsvermögen resultiert. Die Sensitierung fiel unter der Annahme einer frequenzabhängigen Sensitierungsreaktion bei einer niedrigeren Stimulusfrequenz gleicher Reizintensität der Thermode schwächer aus. Damit könnte sie gegebenenfalls mit tDCS stärker beeinflussbar sein, als es in der vorliegenden Studie der Fall war. Eine zukünftige Arbeit mit einem abgewandelten Hitzeschmerzmodell mit einer niedrigeren Stimulusfrequenz könnte Aufschluss über diese These geben. Die negativen Ergebnisse hinsichtlich aller nozizeptiven QST Variablen sprechen allerdings gegen eine rein sensitisierungsabhängige Wirkung der tDCS.

In einer weiteren Studie aus Stauds Arbeitsgruppe wurde demonstriert, dass das *wind-up* Phänomen mit der Kortexaktivität in somatosensorischen Hirnbereichen korreliert. Demnach entsteht die hyperalgetische Reaktion des Nervensystems bei der temporalen Summation in somatosensorischen Verarbeitungsarealen wie dem Thalamus, dem sekundären somatosensorische Kortex (S2) und anderen Bereichen (ACC, Inselrinde, PAG, Cerebellum), denen eine Funktion bei der Schmerzverarbeitung zugeschrieben werden (Staud et al., 2006). Eine zukünftige Studie sollte untersuchen, ob tDCS über S1 oder S2 bei gleichem Versuchsaufbau größeren Einfluss auf die Sensitierungsprozesse des Hitzeschmerzparadigmas nehmen kann.

Neben kurzfristiger Sensitisierung wird außerdem operantes Lernen als modifizierender Faktor von Langzeiteffekten der Schmerzempfindung angeführt (Hölzl et al., 2005). Die Intensität einer kurzfristigen Sensitisierung stellt daneben einen relevanten Faktor in einem Habitationsprozess dar. Die bereits oben genannte Arbeit beschäftigte sich eingehend mit dem Fragekomplex der Sensitisierung und Habituation. Es wurde das Schmerzverhalten

von 66 gesunden Probanden, 21 Patienten mit chronischen Rückenschmerzen und 22 mit Depression mittels repetitiver Anwendung des genannten Hitzeschmerzparadigma untersucht. Dazu wurde das Hitzeschmerzmodell an 8 aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt. Neben der kurzfristigen Sensibilisierung innerhalb jeder Serie an überschwelligem Hitzestimuli, kam es über alle Versuche unabhängig von der Versuchsgruppe längerfristig zu einer Habituation zwischen den Sitzungen (May et al., 2012). Mays Arbeit unterstützt die These, dass die Verarbeitung einer kurzfristigen Sensibilisierung für den Prozess der chronischen Schmerzentstehung eine wichtige Rolle spielt (vgl. Kleinböhl et al., 2006). Eine interessante Fragestellung einer zukünftigen Studie könnte sein, ob tDCS diesen Prozess der langfristigen Habituation beeinflussen kann.

4.3.2 tDCS und klinische Schmerzen

Nach aktueller Studienlage zeigt tDCS keinen überzeugenden Effekt in Hinblick auf experimentell induzierte Schmerzen bei gesunden Probanden. Hingegen postulieren einige der im Anschluss (siehe auch Tabelle 2) vorgestellten klinischen Studien tDCS als überwiegend wirksame Therapieoption bei Patienten mit chronischen Schmerzerkrankungen. Das Nervensystem gesunder Menschen ohne chronischen Schmerz unterscheidet sich signifikant von Patienten mit chronischen Schmerzen. Diese Differenzen lassen sich sowohl auf struktureller Ebene, als auch auf funktioneller Ebene in MRT-Studien nachweisen und werden zunächst beispielhaft anhand einiger Studien dargelegt.

4.3.2.1 Veränderungen bei chronischen Schmerzzuständen

Wie auch unter 1.2.3 beschrieben, gehen chronische Schmerzzustände mit Veränderungen des Schmerz verarbeitenden Systems und der Schmerzwahrnehmung einher. Hinsichtlich Hitzeschmerzen wurden bei Menschen mit chronischen Schmerzerkrankungen bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen (Rodriguez-Raecke et al., 2014), Fibromyalgiepatienten (Cagnie et al., 2014; Staud, 2011; Staud et al., 2007b, 2008), Patienten mit chronischen Schmerzen nach Rückenmarkverletzungen (Zeilig et al., 2012) sowie mit anderen chronischen Schmerzformen (Dengler-Criss et al., 2011; Heymen et al., 2010) Veränderungen in der funktionellen Bildgebung demonstriert. Zu den Veränderungen zählten veränderte Aktivierungslevel und Volumenabnahme der grauen

Substanz in bestimmten Hirnregionen in der funktionellen zerebralen Bildgebung im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe.

Bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen zeigten die anteriore Inselregion und das parietale Operculum höhere Aktivierungslevel in der funktionalen Bildgebung. Hier wurden Patienten mit chronischen Rückenschmerzen, Depressionen und gesunde Probanden im Hinblick auf ihr Schmerzverhalten auf überschwellige Hitzeschmerzen untersucht. Alle Probanden reagierten auf das Hitzeschmerzmodell, das auch in der vorliegenden Studie verwendet wurde, mit einer Sensitisierungsreaktion (siehe auch 4.3.1, Rodriguez-Raecke et al., 2014). Bei Fibromyalgie Patienten kommt es überwiegend zu niedrigeren Aktivierungslevel des anterioren cingulären und des präfrontalen Kortex (Cagnie et al., 2014; Staud, 2011). Eine weitere Studie aus dem Jahr 2008 demonstrierte anhand einer niedrigeren thermalen Schmerzschwelle bei Fibromyalgie Patienten eine größere Sensitivität auf Hitze- und Kälteschmerz. Kranke und gesunde Probandinnen zeigten einen Habituationsprozess auf die dargebotenen Stimuli. Allerdings zeigte die gesunde Gruppe stärkere Habituation auf Kälteschmerz und die Fibromyalgie-Gruppe statt Habituation, Sensitisierung auf Kälteschmerzen. Die Fibromyalgie Patienten empfanden den kalten Stimulus bereits bei höheren Temperaturen als schmerzhaft (Smith et al., 2008).

Zentrale Sensitisierungsprozesse scheinen eine bedeutende Rolle zu spielen (Basbaum et al., 2009; Bolay and Moskowitz, 2002; Zimmermann, 2004). Diese wurden auch bei Patienten nach Rückenmarkverletzungen beschrieben (Zeilig et al., 2012). Patienten mit Reizdarmsyndrom zeigten nicht nur eine Hyperalgesie und niedrigere Schmerzschwellen auf Hitzereize im Vergleich zu gesunden Probanden, sondern auch geringere zentrale Schmerzhemmung (Heymen et al., 2010). Studien über neuropathischen Schmerzen (Eide and Rabben, 1998), chronische muskulo-skelettale Schmerzen (Kleinböhl et al., 1999; Maixner et al., 1998; Staud et al., 2001) und dem komplexen regionalen Schmerzsyndrom (Seifert et al., 2009) demonstrierten eine stärkere subjektive Sensitisierung im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen.

Neben strukturellen und funktionellen Veränderungen beschrieben vereinzelte Studien genetische Unterschiede zwischen gesunden und chronisch schmerzkranken Patienten. In einer Studie für die Kodierung der Katecholamin-O-Methyltransferase (COMP) wurden

drei Genvarianten gefunden, die jeweils mit unterschiedlicher Schmerzempfindlichkeit und mit der Erkrankungswahrscheinlichkeit an schmerzhaften Erkrankungen des Kiefergelenkes, der temporo- beziehungsweise kranio-mandibularer Dysfunktion, korrelierten (Diatchenko et al., 2005). Auch Veränderungen psychophysischer Variablen und Ursachen für anhaltende Schmerzen in endogener Schmerzmodulation sind beschrieben (Millan, 2002; Seifert et al., 2009; Spicarova et al., 2011).

4.3.3 Klinische tDCS Studien

Tabelle 2 Überblick über klinische tDCS Studien

Author, Datum (Land)	Probandenzahl	Schmerzkrankung	tDCS-Ziel	tDCS	Kontrolle (Anzahl)	Intensität in mA	Dauer	Parameter zur Erfassung der Schmerzintensität	Effektive Verblindung?	Wirksamkeitsnachweis
Fregni et al, 2006a (USA, Brasilien, Deutschland)	32	Fibromyalgie	M1 DLPFC	Anodal	sham-tDCS	2	20 Min.; repetitiv, 5 Tage	VAS, Gebrauch an Schmerzmitteln, Menge der Druckpunkte	keine Aussage	ja; M1 / VAS ¹
Fregni et al, 2006b (USA, Brasilien, Spanien, Deutschland)	17	Neuropathische Schmerzen nach Rückenmarkverletzungen	M1	Anodal	sham-tDCS	2	20 Min.; repetitiv, 5 Tage	VAS	keine Aussage	ja
Mori et al, 2010 (Italien)	19	Neuropathische Schmerzen bei Multiple Sklerose	M1	Anodal	sham-tDCS	2	20 Min.; repetitiv, 5 Tage	VAS, SF-MPQ	problematisch	ja
Fenton et al, 2009 (USA, Brasilien)	7	Chronisches Schmerzsyndrom des Beckens	M1	Anodal	sham-tDCS	1	20 Min.; repetitiv, 2 Tage	VAS, RPS für FMS	keine Aussage	ja
Boggio et al, 2009a (USA, Brasilien, Australien)	8	Neuropathische Schmerzen	M1	Anodal +TENS	sham-tDCS sham-TENS	2	30 Min.	VAS	keine Aussage	ja; tDCS+TENS > tDCS ²
O'Connell et al, 2013 (Großbritannien)	8	Lumbale Rückenschmerzen	M1	Anodal Kathodal	sham-tDCS	2	20 Min.; repetitiv, 15 Tage	VAS	insuffizient	nein
Luedtke et al, 2015 (Deutschland)	153	Chronische Rückenschmerzen	M1	Anodal	sham-tDCS	2	20 Min.; repetitiv, 5 Tage	VAS	suffizient	nein

Zusammenfassung der Parameter und Ergebnisse der klinischen tDCS Studien. ¹Anodale tDCS zeigte in Fregnis Arbeit eine Schmerzreduktion bei Fibromyalgie Patienten im Hinblick auf die Schmerzbewertung mittels der VAS. Der Gebrauch an Schmerzmitteln und die Menge der Druckpunkte blieben unbeeinflusst (Fregni et al., 2006b). ²Die Kombination von tDCS mit TENS war dem Therapieversuch mit tDCS alleine im Bezug auf neuropathische Schmerzen überlegen (Boggio et al., 2009a). [M1 = primärer Motorkortex; DLPFC = dorsolateraler präfrontaler Kortex; TENS = transcutane elektrische Nervenstimulation; Min. = Minuten; VAS= Visuelle Analogskala; SF-MPQ = McGill pain questionnaire, McGill Schmerzfragebogen; RPS = regional pain scale, Regionale Schmerzskala; FMS = fibromyalgia score, Fibromyalgie-Score]

Aus theoretischen Überlegungen könnte tDCS bei chronisch schmerzgeplagten Patienten eine nachhaltigere Wirksamkeit zeigen, als bei gesunden Probanden. Die Studienlage der tDCS bei Schmerzkrankungen ist jedoch heterogen (siehe Tabelle 2).

Patienten mit klinischen Schmerzsyndromen (Fibromyalgie, Zentraler Schmerz bei spinaler Rückenmarksverletzung und neuropathischer Schmerz bei Multiple Sklerose) wurden in klinischen Studien über mindestens 5 Tage für 20 Minuten und 2 mA mit tDCS behandelt (Fregni et al., 2006a, 2006b; Mori et al., 2010). Nur eine Studie verwendete eine geringere Stimulationsstärke von 1 mA (Fenton et al., 2009b). Laut Fregni profitierten Fibromyalgie Patienten von anodaler tDCS über M1 auch noch nach 3 Wochen (Fregni et al., 2006b). Auch bei Rückenmarksverletzungen zeigte sich eine Besserung der zentralen Schmerzen nach anodaler tDCS im Vergleich zu Placebostimulation (Fregni et al., 2006a). Mori demonstrierte eine Reduktion neuropathischer Schmerzen anhand Patienten mit Multiple Sklerose nach anodaler tDCS. Auch dieser Benefit hielt über 3 Wochen an (Mori et al., 2010). In den genannten klinischen Studien wurde anodale tDCS und *sham*-Stimulation, aber keine kathodale Stimulation in ihrer potentiellen Wirkung untersucht. Anodale tDCS zeigte eine deutlichere Schmerzreduktion auf klinische Schmerzen als auf experimentell erzeugte Schmerzen in Studien an gesunden Probanden (siehe auch 4.1 und Tabelle 1). Die oben beschriebenen Veränderungen des schmerzverarbeitenden Systems könnten die Wirkungsunterschiede von tDCS auf gesunde und kranke Nervensysteme erklären. Es ist vorstellbar, dass das erkrankte Nervensystem aufgrund einer Chronifizierung von Schmerzen seine Homöostase nicht aufrechterhalten kann. Somit ist es vulnerabler hinsichtlich tDCS Interventionen und damit nachhaltiger durch tDCS beeinflussbar, als es in der vorliegenden Studie an gesunden Probanden möglich war.

4.3.3.1 Repetitive tDCS

Eine der wenigen experimentellen Studien mit repetitiv applizierter Gleichstromstimulation wies auf einen Wirkungsvorteil im Vergleich zur einzelnen tDCS Anwendung hin: Monte-Silva demonstrierte 2010 an gesunden Probanden verlängerte hemmende Effekte auf motorisch evozierte Potenziale infolge wiederholter kathodaler tDCS über dem primären Motorkortex, wenn die Stimulation mit neun Minuten tDCS (1 mA) innerhalb von drei Stunden stattfand. Bei Zeitintervallen bis 24 Stunden waren schwächere Effekte zu verzeichnen (Monte-Silva et al., 2010). Allerdings untersuchte diese Studie nicht die Auswirkungen von tDCS auf experimentell erzeugten Schmerz, sondern auf evozierte Potenziale.

Die meisten der vorgestellten klinischen Studien verwendeten tDCS repetitiv über mehrere Tage (siehe Tabelle 2). Trotz wiederholter tDCS Sitzungen an fünf aufeinanderfolgenden Tagen konnte in einer randomisierten doppelt verblindeten Pilotstudie weder für anodale noch kathodale Gleichstromstimulation ein Wirksamkeitsnachweis hinsichtlich einer signifikanten Schmerzreduktion an Patienten mit chronischen Rückenschmerzen erzielt werden. tDCS vermochte, unabhängig von ihrer Polarität, weder die Schmerzstärke noch die Bewertung der Unannehmlichkeit der empfundenen Schmerzen zu beeinflussen (O'Connell et al., 2013). Interessant an dieser Stelle wäre, ob repetitive tDCS bei kürzeren Abständen zwischen den Stimulationseinheiten einen größeren Effekt erzielen könnte, so wie es Monte-Silva anhand evozierter Potenziale in seiner experimentellen Arbeit demonstrierte.

In fast allen klinischen Studien wurde eine Gleichstromintensität von 2mA über mindestens 20 Minuten verwendet (siehe Tabelle 2). Als einschränkender Faktor konnte bei dieser tDCS Dosierung zwischen wahrer Gleichstromstimulation und dem bekannten *sham*-Programm unterschieden werden. Den Probanden der Pilotstudie sowie einer großen randomisierten doppelblinden Studie desselben Autors an 100 gesunden Probanden gelang die Differenzierung zwischen echter und falscher Stimulation (O'Connell et al., 2012, 2013). Auch wurde nach *Verum*-Stimulation mit 2 mA über 20 Minuten eine stärker ausgeprägte Hautrötung unter der Schwammelektrode beschrieben als nach der Placebostimulation (O'Connell et al., 2012). Dieses limitiert die Aussage der klinischen Studien mit ähnlicher Stimulationintensität (siehe Tabelle 2) trotz signifikanter Zahlen. Auch Mori beschrieb in seiner Arbeit Probleme mit der Verblindung der tDCS, ohne diese genauer zu benennen (Mori et al., 2010). Bei einer insuffizienten Placebokondition kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei den betroffenen Studien ein Placeboeffekt die Signifikanz der Ergebnisse positiv beeinflusst hat. In einer kürzlich erschienenen randomisierten doppelblinden klinischen Studie mit parallelen Behandlungsgruppen (*verum versus sham*) anhand insgesamt 135 Patienten mit Rückenschmerzen wurde bei repetitiver tDCS an 5 aufeinanderfolgenden Tagen (2 mA über 20 Minuten) hingegen keine überzeugende Unterscheidung zwischen *verum* und *sham* tDCS nachgewiesen. Anodale Gleichstromstimulation über dem primären Motorkortex zeigte hier keinen schmerzhemmenden Effekt auf chronische Rückenschmerzen. Gleichermäßen konnte das

Resultat eines kognitiven Verhaltenprogramms, das alle Patienten nach der Gleichstromstimulation absolvieren mussten, in der *Verum*-Gruppe im Vergleich zu der *sham*-Gruppe nicht verbessert werden (Luedtke et al., 2015). Insgesamt sind die Ergebnisse O'Connells Pilotstudie und Luedtkes großer klinischer Studie mit der vorliegenden Arbeit kongruent und unterstützen die negativen Ergebnisse der vorliegenden Studie hinsichtlich einer relevanten analgetischen Wirkung durch tDCS (Luedtke et al., 2015; O'Connell et al., 2012).

4.3.3.2 Resümee klinischer tDCS Studien

Ein Großteil der klinischen Studien (siehe Tabelle 2) postulieren einen Profit für anodale tDCS bei chronischen Schmerzen. Allerdings handelte es sich entweder um Arbeiten anhand insgesamt kleinen Fallzahlen (Boggio et al., 2009a; Fenton et al., 2009a). Oder die Repräsentativität wurde durch das Studiendesign mit Parallelgruppen, in denen die Patienten entweder *Verum*- oder *sham*-tDCS erhalten haben (Fregni et al., 2006a, 2006b; Mori et al., 2010), reduziert. Das führte zur Einschränkung der statistischen Aussagekraft dieser Studien trotz signifikanter Ergebnisse. Bemerkenswerterweise legten alle Studien, die eine signifikante Wirkung für tDCS postulieren (siehe auch Tabelle 2) keine oder nur eine unbefriedigende Aussage hinsichtlich der Effektivität der *sham*-Kondition offen (Boggio et al., 2009a; Fenton et al., 2009b; Fregni et al., 2006a, 2006b; Mori et al., 2010). Bei höherer Dosierung der tDCS (2 mA, 20 Minuten) kann eine effektive Verblindung anhand der aufgeführten klinischen Arbeiten nicht eindeutig belegt werden. Eingeschränkt wird die Aussage der klinischen Studien außerdem von dauerhafter individueller Medikamenteneinnahme der Patienten während der Studienzeit. Diese können den Einfluss von tDCS verstärkt oder auch abgemildert haben. Die eigene Wirkungspotenz der tDCS kann mit diesen Arbeiten nicht demonstriert werden. Auch bei repetitiver Anwendung konnte eine Schmerzhemmung durch anodale tDCS bei chronischen Schmerzen in aktuellen randomisierten doppelblinden Studien mit *cross-over*-Design nicht belegt werden.

Weiterhin schwächen aktuelle umfangreiche Meta-Analysen, die relevante klinische Studien zur Motorkortexstimulation beinhalten, deren Aussagekraft über eine für klinische Schmerzen relevante Wirkungspotenz von tDCS anhand der Qualität der Studien (Luedtke

et al., 2012; O'Connell et al., 2010). Luedtke und O'Connell unterstützen damit ebenso die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit. Bei unklarer Studienlage hinsichtlich Wirkungsnachweis und einer effektiven Verblindung bei repetitiver Anwendung von höherer tDCS Intensität sind weitere Studien anhand großer Fallzahlen notwendig, um ihre Wirkung und Mechanismen besser verstehen zu können.

Von besonderer Bedeutung für die Sicherung eines effektiven verblindeten Studiendesigns ist die Entwicklung einer geeigneten Placebobedingung, die eine Unterscheidung zwischen echter und *sham*-tDCS auch bei höherer Intensität und repetitiver Anwendung der Gleichstromstimulation sicher ausschließt. Dieses ist für ein hohes Maß an Qualität und dementsprechend für die Aussagekraft der Studienergebnisse obligat.

4.4 Neuartige tDCS Verfahren

Bilaterale tDCS und hochauflösende tDCS (*High-Definition*-tDCS/HD-tDCS) stellen die Weiterentwicklung der klassischen tDCS dar. Diese Verfahren arbeiten mit mehreren polarisierenden Elektroden.

4.4.1 Bilaterale tDCS

Eine der wenigen Studien mit bilateraler Gleichstromstimulation demonstrierte Vorteile dieser Anwendung hinsichtlich motorischer Leistungsfähigkeit der dominanten Hand. Dazu erhielten 16 gesunde Probanden in verschiedenen Sitzungen im Abstand von mindestens 24 Stunden 3 tDCS Konditionen: bilaterale tDCS (1 mA, 20 Minuten) über dem primären motorischen Kortex der dominanten und nicht dominanten Hemisphäre, konventionelle anodale Gleichstromstimulation (1 mA, 20 Minuten) über M1 der nicht dominanten motorischen Hirnrinde sowie *sham*-tDCS (alternierend als herkömmlicher oder bilateraler tDCS Aufbau). Die gleichzeitige Applikation von kathodaler tDCS über der dominanten Kortexhälfte und anodaler tDCS über der nicht dominanten Seite zeigte hier einen stärkeren Effekt als die herkömmliche Gleichstromstimulation und *sham*-tDCS (Vines et al., 2008). Allerdings können bei einem Abstand von 24 Stunden zwischen den Sitzungen Überhangseffekte der Stimulationen nicht sicher ausgeschlossen werden.

Eine andere randomisierte *cross-over* Studie mit ähnlichem Versuchsaufbau konnte einen Vorteil der bilateralen Stimulation im Vergleich zur unilateralen tDCS auf motorische

Leistungsfähigkeit gesunder Probanden trotz höherer tDCS Intensität (2mA, 20 Minuten) nicht bestätigen. Der Mindestabstand zwischen den Sitzungen betrug in dieser Studie mindestens 48 Stunden (Kang and Paik, 2011). Ob bilaterale tDCS stärkere Wirkung auf experimentelle und klinische Schmerzen ausüben kann als die konventionelle tDCS, muss erst noch belegt werden.

4.4.2 HD-tDCS

Bei der HD-tDCS werden als gebräuchlichste Methode 5 kleinere Schwammelektroden mittels eines standardisierten 4-1 Ring auf die Kopfhaut aufgebracht. Die zentrale Elektrode bestimmt über die Polarität des tDCS über dem Stimulationsziel, zum Beispiel dem primären motorischen Kortex. Der Radius der vier Referenzelektroden begrenzt die Ausdehnungsfläche des Stromflusses. Auf diese Weise wird eine präzisere Stimulation des unmittelbar unter der Elektrode befindlichen Rindenareals erreicht (Borckardt et al., 2012; Datta et al., 2009, 2012).

Anhand von 14 gesunden Probanden wurde für *High-Definition-tDCS* mit 2 mA anodaler Stimulation über 10 Minuten im Vergleich zu der konventionellen tDCS eine länger anhaltende Veränderung auf das Erregungsniveau des stimulierten Hirnrindenareals nachgewiesen. Die Erregbarkeit des primären motorischen Kortex wurde mittels TMS vor und nach der Intervention erhoben (Kuo et al., 2013). Die HD-tDCS zeigte in einer doppelblinden randomisierten *cross-over*-Studie an gesunden Probanden keine Nachteile hinsichtlich Verblindung und Nebenwirkungen im Vergleich zur herkömmlichen tDCS. Hier wurde anodale tDCS und HD-tDCS über dem DLPFC miteinander verglichen. Während der Anwendung kam es bei der HD-tDCS im Vergleich zur herkömmlichen tDCS zu weniger Juckreiz unter der Schwammelektrode (Gbadeyan et al., 2016).

Interessanterweise erzielte anodale HD-tDCS mit einer Stromintensität von 2 mA über 20 Minuten in einer Pilotstudie mit QST im Gegensatz zur *sham*-Stimulation eine Senkung der nicht schmerzhaften Wärme (WDT)- und Kälte (CDT)-Schwellen. Außerdem wurden bei den 24 gesunden Probanden (13 *verum* und 11 *sham*-HD-tDCS Empfänger) eine Schmerzhemmung auf repetitive Nadelstiche (*wind-up*) sowie ein marginaler analgetischer Effekt auf Kälteschmerzschwellen (CPT) beobachtet. Andere Parameter der Testatterie blieben durch die HD-tDCS unbeeinflusst. Die *Verum*-Gruppe berichtete über stärkere

lokale Unannehmlichkeiten unter den Elektroden als die *sham*-Gruppe. Dennoch gab es hinsichtlich der richtigen Erkennung, ob *verum* oder *sham* appliziert worden ist, zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied (Borckardt et al., 2012). Diese Studie demonstrierte eine analgetische Wirkung durch HD-tDCS in Bezug auf C-Fasern vermittelten Schmerz mittels *PinPrick* Anwendung. In der räumlich konzentrierteren Stimulation und Verwendung einer höheren Stimulationsintensität der HD-tDCS könnte die Ursache für einen Wirkungsnachweis im Vergleich zur vorliegenden Studie begründet liegen. Allerdings schränkt das Studiendesign, bei dem nicht alle Probanden *verum* und *sham* erhielten, die Aussagekraft der Arbeit in Bezug auf sichere Verblindung und Wirksamkeit ein. Die vorliegende Studie konnte anhand einer höheren Fallzahl für die herkömmlichen tDCS keinen Wirksamkeitsnachweis erzielen. Um die Wirkung von HD-tDCS auf klinisch relevante durch C-Faser vermittelte Schmerzen eingehender zu untersuchen, bedarf es weiterer Studien. Eine zukünftige Arbeit im *cross-over*-Design sollte anodale, kathodale und *sham*-HD-tDCS auf das in der vorliegenden Studie verwendete Hitzeschmerzmodell anwenden. Kathodale HD-tDCS wurde weder in Borckardts noch in Kuos Studie untersucht. Damit fehlt eine Aussage über die Wirkung kathodaler HD-tDCS.

Bemerkenswerterweise zeigte sich der Effekt der HD-tDCS in einer klinischen Arbeit anhand 18 Fibromyalgie Patienten unabhängig von der Stimulationspolarität. Die Studie wurde mit einer Gleichstromintensität von 2 mA über 20 Minuten durchgeführt. Für anodale sowie auch kathodale HD-tDCS über M1 wurde unmittelbar und 30 Minuten nach der *Verum*-Kondition eine Schmerzreduktion nachgewiesen. Hingegen kam es nur nach anodaler, nicht aber nach kathodaler Stimulation zu einer Erhöhung der mechanischen Schmerzschwellen auf beiden Testseiten (Villamar et al., 2013).

Diese Ergebnisse sind konkordant mit der uneinheitlichen Studienlage bei experimentellen Schmerzstudien in Bezug auf die Wirkungsweise der tDCS Polaritäten. Die Studienlage hinsichtlich der neuen weiterentwickelten tDCS Anwendungen und ihrer Wirkung auf Schmerzen ist dürftig. Ein überzeugender Wirkungsbeleg für bilaterale und HD-tDCS auf experimentell erzeugte und klinische Schmerzen konnte bis jetzt nicht erbracht werden. Unter Berücksichtigung der Sicherheitsaspekte bedarf es umfangreicher weiterer Arbeiten,

um die Mechanismen und potentielle analgetische Wirkung der bilateralen und *High-Definition* tDCS zu explorieren.

4.5 Technische Überlegungen

Methodischen Einflussfaktoren, die eine fehlende Wirkung von tDCS erklären könnten, wurden in der vorliegenden Arbeit kontrolliert: Auch wenn tDCS am somatosensorischen Kortex in einer Studie effektiv zur Hemmung von experimentellen Schmerzen eingesetzt wurde (Antal et al., 2008), stellt der Motorkortex den häufigsten und erfolgversprechendsten Zielort für tDCS bei experimentell erzeugten und klinischen Schmerzen dar. Zusätzlich gilt die von uns verwendete Methode zur Lokalisation des Motorkortex mithilfe von Einzelpuls-TMS als eine exakte Methode zur Platzierung der tDCS Elektrode. Hingegen hatten sich andere Arbeitsgruppen bei der Elektrodenposition über den Kortex auf das 10/20-Elektroden System verlassen (Boggio et al., 2008, 2009a, Fregni et al., 2006a, 2006b).

Bei gleicher Stimulusintensität und -länge sollen die Effekte auf das schmerzverarbeitende System mindestens 40 Minuten nach tDCS anhalten (Terney et al., 2008). Beide Experimente, QST und Hitzeschmerzmodell überschritten die Dauer von 40 Minuten nicht. Damit waren Wirkungsverluste der tDCS innerhalb der relevanten Versuchszeit unwahrscheinlich. Ungeachtet dessen könnten möglicherweise schwache somatosensorische Veränderungen gegen Ende der Testbatterie aufgrund einer potentiell abnehmenden Wirkung der tDCS nach einer einzelnen Stimulation unterblieben sein.

Die korrekte Position der Schwammelektroden auf der Kopfhaut wurde vor Beginn der Stimulation regelmäßig kontrolliert. Eine Verschiebung der Schwammelektroden war aufgrund der sicheren Fixierung mit kohäsiven Fixierbinden nur schwer möglich. Die verwendeten Bandagen sind mit einer dünnen Gummischicht überzogen. Dadurch wurde das Risiko einer Vergrößerung der Stimulationsfläche durch Salzwasseraufnahme auf ein Minimum reduziert. Auf diese Weise wurde verhindert, dass eine mögliche Ausweitung der Elektrodenfläche zu einer Verminderung der Stromdichte und konsekutiv zu einer Schwächung der tDCS Wirkung geführt haben könnte (vgl. Nitsche et al., 2007).

Durch die automatische kontinuierliche Impedanzmessung des batteriebetriebenen Gleichstromstimulators wurden Änderungen im Stromfluss sofort registriert. Überhangeffekte durch wiederholte tDCS wurden durch das Intervall von mindestens 7 Tagen zwischen den einzelnen Messsterminen ausgeschlossen.

5 **Fazit**

Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit weist der nicht invasiven neuromodulierenden Methode tDCS in einer Placebo kontrollierten *cross-over* Studie zur Schmerzwahrnehmung an gesunden Probanden keine signifikante Wirkung nach. Die Wirkungslosigkeit bezog sich sowohl auf die Modalitäten der QST, als auch auf die Schmerzbewertung eines repetitiven Hitzeschmerzreizes zur Simulation klinischer Schmerzen. Während eine überzeugende Beeinflussung psychophysischer Variablen bei experimentellen Schmerzmodellen durch tDCS bislang nicht gezeigt werden konnte, zeigten Studien hinsichtlich evozierter Potenziale einheitlich das Modulationsvermögen von tDCS. Eine mögliche Erklärung für diese Resultate stellt die nicht ausreichende Wirkung der Stimulation in einzelnen Sitzungen mit der angewendeten Intensität (1mA) und Dauer (15 Minuten) bei gesunden Probanden hinsichtlich psychophysikalischer Parameter dar. Diesbezüglich bildet einen weiteren Aspekt ein signifikanter Sensibilisierungsprozess durch wiederholte Simulation klinischer Schmerzen, den tDCS nicht nachweislich modifizieren konnte. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, dass eine neurophysiologische Modulation stattgefunden hat, zum Beispiel somatosensorisch evozierte Potentiale, dies wurde nicht erfasst - ist aber im klinischen Praxisalltag mit Schmerzpatienten auch bedeutungslos. Die aktuelle Datenlage favorisiert die anodale tDCS für eine effektive Reduktion von chronischem Schmerz. Hingegen zeigten tDCS Studien experimenteller Schmerzmodelle keine eindeutige Polaritätspräferenz.

Nach aktuellen umfangreichen Meta-Analysen der relevanten Studien über Gleichstromstimulation des Motorkortex ist eine für klinische Schmerzen relevante Wirkungspotenz von tDCS nicht belegbar (vgl. Luedtke et al., 2012; O'Connell et al., 2010). Dieses bestätigt die Ergebnisse unserer Arbeit. Es ist von Bedeutung, dass in zukünftigen Studien ein randomisiertes Placebo kontrolliertes Studiendesign zur Anwendung kommt, das generell anodale, kathodale tDCS und *sham*-Bedingungen sowie

einheitliche statistische Methoden zur Auswertung der Ergebnisse beinhaltet. Das Studienergebnis gibt Anstoß für weitere Untersuchungen, die eine systematische Erfassung der Effekte von tDCS auf menschliche gesunde Nervensysteme bei wiederholt täglicher Anwendung sowie höheren Stimulationsintensitäten wie zum Beispiel 2 mA über 20 Minuten beinhalten sollte. Um verblindete Durchführung zu gewährleisten, sollte ein geeignetes Placeboparadigma sichergestellt werden, bei dem auch bei höheren Intensitäten die Unterscheidung zu *Verum*-Stimulation definitiv nicht gelingt. Mittels neuer weiterführenden tDCS Verfahren mit mehreren polarisierenden Elektroden, wie die bilaterale tDCS oder HD-tDCS, könnte die Wirkungsweise der Polaritäten auf den Kortex eindeutiger geklärt werden. Beim Blick in die Zukunft stellen sie interessante Optionen für Erlangen eines tiefergehenden Verständnisses und als weitere potentielle therapeutische Anwendungen chronischer therapierefraktärer Schmerzerkrankungen dar.

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Testfelder	18
Abbildung 2 Versuchsaufbau der Experimente 1 und 2	19
Abbildung 3 Kathodale und anodale tDCS	22
Abbildung 4 <i>sham</i> -Stimulation.....	23
Abbildung 5 Das Hitzeschmerzmodell	27
Abbildung 6 Ergebnisse Experiment 1	31
Abbildung 7 QST - Prozentuale Veränderung zur <i>baseline</i> nach tDCS	32
Abbildung 8 Ergebnisse der Schmerzbewertung (log transformierte Daten)	34
Abbildung 9 Log transformierte Daten der Bewertung der Schmerzunehmlichkeit [VAS 0-100]	35

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Übersicht der experimentellen Schmerzstudien.....	36
Tabelle 2 Überblick über klinische tDCS Studien.....	51
Tabelle 3 Ergebnisse der QST	77
Tabelle 4 Ergebnisse der ANOVA für QST.....	78

8 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung	LTD	Langzeitdepression
ACC	anteriorer cingulärer Kortex	LTP	Langzeitpotenzierung
ANOVA	Varianzanalyse	MCS	Motorkortexstimulation
CDT	kalte Empfindungsschwelle	MDT	mechanische Empfindungsschwelle
CI	Konfidenzintervall	MEP	motorisch evozierte Potenziale
COMP	Katecholamin-O-Methyltransferase	MPT	mechanische Schmerzschwelle
CPT	Kälteschmerzschwelle	M1	primärer Motorkortex
DBS	tiefe Hirnstimulation	na	nicht berechenbar
DFNS	Deutsches Forschungsnetzwerk „Neuropathischer Schmerz“	NRM	Nucleus raphe magnus
DMA	dynamische mechanische Allodynie	NRS	numerische Bewertungsskala
EMG	Elektromyographie	PAG	periaquäduales Grau
FMS	Fibromyalgie-Score	PHS	paradoxe Hitzeempfindung
HD-tDCS	hochauflösende tDCS (siehe tDSC)	PPT	Druckschmerzschwelle
HPT	Hitzeschmerzschwelle	QST	Quantitative Sensorische Testung
IC	Inselkortex	RPS	Regionale Schmerzskala
ISFN	Institut für systemische Neurowissenschaften	rTMS	repetitive transcranielle Magnetstimulation
LEP	laserevozierte Potentiale	SEM	Standardfehler des Mittelwertes
LSD	kleinster signifikanter Unterschied	SEP	somatosensorisch evozierte Potenziale
		SF-MPQ	McGill Schmerzfragebogen

S1	primärer somatosensorischer Kortex	VAS	Visuelle Analogskala
S2	sekundärer somatosensorischer Kortex	VDT	Vibrationsempfindungsschwelle
tDCS	transcranielle Gleichstromstimulation	vgl.	vergleiche
TSL	thermale Unterschiedsschwellen	VLPFC	venterolateraler präfrontaler Kortex
TENS	transkutane elektronische Nervenstimulation	V1	primärer visueller Kortex
TMS	transcranielle Magnetstimulation	WDT	warme Empfindungsschwelle
		WUR	<i>wind up ratio</i>

9 Kurzfassung

Für transkranielle Gleichstromstimulation konnte in zahlreichen Studien eine Modulation der kortikalen Erregbarkeit nachgewiesen werden. Einige klinische Studien demonstrierten eine Schmerzreduktion bei chronischen Schmerzkrankungen durch anodale tDCS über dem Motorkortex. Auch experimenteller Schmerz soll nach Anwendung von tDCS abnehmen, jedoch sind die Ergebnisse hinsichtlich Stimulationsparametern und –polarität weniger einheitlich. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, die Auswirkungen anodaler und kathodaler tDCS auf die Parameter der Quantitativen Sensorischen Testung (QST) und auf repetitive überschwellige Hitzereize, die klinische Schmerzen simulieren, an gesunden Probanden zu untersuchen.

In dieser plazebokontrollierten einfach verblindeten Crossover-Studie wurden 17 gesunde Freiwillige an 6 verschiedenen Tagen mit anodaler, kathodaler und *sham*-tDCS (1 mA über 15 Minuten) über dem primären Motorkortex behandelt. Vor und nach der Stimulation erhielten sie jeweils an 3 Terminen eine standardisierte Prüfung ihres sensorischen Nervensystems (QST) und ein etabliertes Hitzeschmerzparadigma. Die *Outcome*-Parameter der Untersuchungen waren die Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen für verschiedene sensorische Qualitäten (Kälte-, Wärme-, Berührungs-, Vibrations-, Druck und mechanische Reizempfindung) sowie die empfundene Schmerzintensität auf einer visuellen Analogskala (0-100).

Es konnte in einer Varianzanalyse mit Meßwiederholungen kein statistisch signifikanter Unterschied der Schmerzintensität zwischen den verschiedenen Stimulationsmodalitäten (anodale, kathodale und *sham*-tDCS) vor und nach tDCS festgestellt werden. Die Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen blieben ebenfalls unverändert.

Die 15-minütige Stimulation mit 1 mA Gleichstrom bei gesunden Probanden stellte sich als nicht ausreichend heraus, um die Wahrnehmung von sensorischen Reizen oder überschwelligem Schmerzreizen zu beeinflussen. Eine mögliche Erklärung dafür liegt in der Sensibilisierung und damit dominanten modulierenden Wirkung der überschwelligem Hitzeschmerzreize. Aktuelle Meta-Analysen der relevanten Studien über

Gleichstromstimulation des Motorkortex bestätigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit.

Es sind weitere Studien mit wiederholter Anwendung von tDCS notwendig, sei es repetitiv über mehrere Tage, in höherer Stimulationsintensität und / oder als weiterentwickelte tDCS Anwendung (z.Bsp. HD-tDCS), um die Frage klären zu können, unter welchen Bedingungen tDCS über dem Motorkortex die Schmerzempfindung beeinflussen kann.

10 Abstract

Numerous studies proved transcranial direct current stimulation (tDCS) as an effective intervention to modulate cortical excitability. A few clinical studies demonstrated an analgesic impact by the use of anodal tDCS of the motor cortex on patients with chronic pain disorder. Experimental pain is supposed to decrease by anodal tDCS, but the results of the literature available differed regarding parameter and polarity of the stimulation. Therefore the present study shall investigate the effect of anodal and cathodal tDCS of the motor cortex on the quantitative sensory testing (QST) and suprathreshold heat pain simulating clinical pain.

This single-blind crossover study applied anodal, cathodal and *sham* tDCS (1mA for 15 minutes) on 17 healthy volunteers at 6 different days. The quantitative testing (QST) and a well-established heat pain paradigm respectively were administered at 3 sessions before and after cortical stimulation. The variables of outcome were the detection and pain thresholds of different sensory qualities (cold, warm, contact, vibration, pressure and mechanical sensation) and the assessment of repetitive suprathreshold heat pain using a visual analog scale (VAS 0-100).

There could not be detected any statistical significant effect by the intervention of tDCS using a two-way repeated measures analysis of variance. Neither was there a difference between the pain intensity across the stimulation modalities of tDCS (anodal, cathodal or *sham*), nor did the cortical stimulation modify detection or pain parameters.

15 minutes of 1 mA tDCS failed to modulate the perception of simple sensory stimuli and suprathreshold heat pain. A dominant modulation effect of the sensitization within the suprathreshold heat pain paradigm is a potential explanation for this outcome. The results

of the present study are confirmed in current meta-analysis of relevant papers about tDCS of the motor cortex.

Further studies with repetitive applications of tDCS, in higher intensity or as refined versions of tDCS (e.g. HD-tDCS), are necessary to resolve the question on which condition tDCS of the motor cortex could modulate pain perception.

11 Literaturverzeichnis

- Ali, Z., Meyer, R. A., and Campbell, J. N. (1996). Secondary hyperalgesia to mechanical but not heat stimuli following a capsaicin injection in hairy skin. *Pain* 68, 401–411.
- Antal, A., Brepohl, N., Poreisz, C., Boros, K., Csifcsak, G., and Paulus, W. (2008). Transcranial direct current stimulation over somatosensory cortex decreases experimentally induced acute pain perception. *Clin J Pain* 24, 56–63.
- Antal, A., Kincses, T. Z., Nitsche, M. A., and Paulus, W. (2003). Modulation of moving phosphene thresholds by transcranial direct current stimulation of V1 in human.
- Antal, A., and Paulus, W. (2011). A case of refractory orofacial pain treated by transcranial direct current stimulation applied over hand motor area in combination with NMDA agonist drug intake. *Brain Stimulat.* 4, 117–121.
- Ardolino, G., Bossi, B., Barbieri, S., and Priori, A. (2005). Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *J. Physiol.* 568, 653–663.
- Bachmann, C. G., Muschinsky, S., Nitsche, M. A., Rolke, R., Magerl, W., Treede, R. D., et al. (2010). Transcranial direct current stimulation of the motor cortex induces distinct changes in thermal and mechanical sensory percepts. *Clin Neurophysiol* 121, 2083–9.
- Basbaum et al, A. (2009). Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 139 (2), 267–84.
- Baumgärtner, U. (2010). [Nociceptive system: Nociceptors, fiber types, spinal pathways, and projection areas]. *Schmerz Berl. Ger.* 24, 105–113.
- Benrath, J., Hatzenbühler, M., Fresenius, M., and Heck, M. (2011). *Repetitorium Schmerztherapie: Zur Vorbereitung auf die Prüfung "Spezielle Schmerztherapie."* 3., vollst. überarb. Aufl. 2012. Berlin: Springer.
- Bindman, L. J., Lippold, O. C. J., and Redfearn, J. W. T. (1964). The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *J. Physiol.* 172, 369–382.
- Bingel, U., Schoell, E., Herken, W., Buchel, C., and May, A. (2007). Habituation to painful stimulation involves the antinociceptive system. *Pain* 131, 21–30.
- Bittar, R. G., Kar-Purkayastha, I., Owen, S. L., Bear, R. E., Green, A., Wang, S., et al. (2005). Deep brain stimulation for pain relief: a meta-analysis. *J. Clin. Neurosci. Off. J. Neurosurg. Soc. Australas.* 12, 515–519.
- Boggio, P. S., Amancio, E. J., Correa, C. F., Cecilio, S., Valasek, C., Bajwa, Z., et al. (2009a). Transcranial DC stimulation coupled with TENS for the treatment of chronic pain: a preliminary study. *Clin J Pain* 25, 691–5.

- Boggio, P. S., Ferrucci, R., Rigonatti, S. P., Covre, P., Nitsche, M., Pascual-Leone, A., et al. (2006). Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 249, 31–8.
- Boggio, P. S., Zaghi, S., and Fregni, F. (2009b). Modulation of emotions associated with images of human pain using anodal transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychologia* 47, 212–7.
- Boggio, P. S., Zaghi, S., Lopes, M., and Fregni, F. (2008). Modulatory effects of anodal transcranial direct current stimulation on perception and pain thresholds in healthy volunteers. *Eur J Neurol* 15, 1124–30.
- Bolay, H., and Moskowitz, M. A. (2002). Mechanisms of pain modulation in chronic syndromes. *Neurology* 59, S2-7.
- Borckardt, J. J., Bikson, M., Frohman, H., Reeves, S. T., Datta, A., Bansal, V., et al. (2012). A pilot study of the tolerability and effects of high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) on pain perception. *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.* 13, 112–120.
- Bridges, D., Thompson, S. W. N., and Rice, A. S. C. (2001). Mechanisms of neuropathic pain. *Br. J. Anaesth.* 87. Available at: [internal-pdf://Bridges, Thompson, Rice_2001_Mechanisms of neuropathic pain.pdf](#).
- Cagnie, B., Coppieters, I., Denecker, S., Six, J., Danneels, L., and Meeus, M. (2014). Central sensitization in fibromyalgia? A systematic review on structural and functional brain MRI. *Semin. Arthritis Rheum.* 44, 68–75.
- Cruccu, G., Aziz, T. Z., Garcia-Larrea, L., Hansson, P., Jensen, T. S., Lefaucheur, J. P., et al. (2007). EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* 14, 952–70.
- Csifcsak, G., Antal, A., Hillers, F., Levold, M., Bachmann, C. G., Happe, S., et al. (2008). Modulatory Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Laser-Evoked Potentials. *Pain Med.*
- Datta, A., Bansal, V., Diaz, J., Patel, J., Reato, D., and Bikson, M. (2009). Gyri-precise head model of transcranial direct current stimulation: improved spatial focality using a ring electrode versus conventional rectangular pad. *Brain Stimulat.* 2, 201–207, 207.e1.
- Datta, A., Truong, D., Minhas, P., Parra, L. C., and Bikson, M. (2012). Inter-Individual Variation during Transcranial Direct Current Stimulation and Normalization of Dose Using MRI-Derived Computational Models. *Front. Psychiatry* 3, 91.
- Demirci, S., and Savas, S. (2002). The auditory event related potentials in episodic and chronic pain sufferers. *Eur. J. Pain Lond. Engl.* 6, 239–244.

- Dengler-Crish, C. M., Bruehl, S., and Walker, L. S. (2011). Increased wind-up to heat pain in women with a childhood history of functional abdominal pain. *Pain* 152, 802–808.
- Diatchenko, L., Slade, G. D., Nackley, A. G., Bhalang, K., Sigurdsson, A., Belfer, I., et al. (2005). Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum. Mol. Genet.* 14, 135–143.
- Dieckhofer, A., Waberski, T. D., Nitsche, M., Paulus, W., Buchner, H., and Gobbele, R. (2006). Transcranial direct current stimulation applied over the somatosensory cortex - differential effect on low and high frequency SEPs. *Clin Neurophysiol* 117, 2221–7.
- Eide, P. K., and Rabben, T. (1998). Trigeminal neuropathic pain: pathophysiological mechanisms examined by quantitative assessment of abnormal pain and sensory perception. *Neurosurgery* 43, 1103–1110.
- Fenton, B. W., Palmieri, P. A., Boggio, P., Fanning, J., and Fregni, F. (2009a). A pilot efficacy trial of tDCS for the treatment of refractory chronic pelvic pain. *Brain Stimulat.* 2, 103–107.
- Fenton, B. W., Palmieri, P. A., Boggio, P., Fanning, J., and Fregni, F. (2009b). A preliminary study of transcranial direct current stimulation for the treatment of refractory chronic pelvic pain. *Brain Stimulat.* 2, 103–107.
- Ferrucci, R., Mameli, F., Guidi, I., Mrakic-Sposta, S., Vergari, M., Marceglia, S., et al. (2008). Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease. *Neurology* 71, 493–498.
- Field, A., and Heinrich, R. L. (2006). “Central nervous system mechanisms of pain modulation,” in *Wall and Melzack’s textbook of pain* (Philadelphia, USA: Elsevier), 125–142.
- Flor, H., and Diers, M. (2004). Peripheral and electrocortical responses to painful and non-painful stimulation in chronic pain patients, tension headache patients and healthy controls. *Neurosci Lett* 361, 147–50.
- Fontaine, D., Hamani, C., and Lozano, A. (2009). Efficacy and safety of motor cortex stimulation for chronic neuropathic pain: critical review of the literature. *J. Neurosurg.* 110, 251–256.
- Fregni, F., Boggio, P. S., Lima, M. C., Ferreira, M. J., Wagner, T., Rigonatti, S. P., et al. (2006a). A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain* 122, 197–209.
- Fregni, F., Gimenes, R., Valle, A. C., Ferreira, M. J., Rocha, R. R., Natalle, L., et al. (2006b). A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 54, 3988–98.

- García-Larrea, L., and Peyron, R. (2007). Motor cortex stimulation for neuropathic pain: From phenomenology to mechanisms. *Neuroimage* 37 Suppl 1, S71-9.
- García-Larrea, L., Peyron, R., Mertens, P., Gregoire, M. C., Lavenne, F., Le Bars, D., et al. (1999). Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain* 83, 259–273.
- Gbadeyan, O., Steinhauser, M., McMahon, K., and Meinzer, M. (2016). Safety, Tolerability, Blinding Efficacy and Behavioural Effects of a Novel MRI-Compatible, High-Definition tDCS Set-Up. *Brain Stimulat.*
- Gralow, I., Husstedt, I. W., Bothe, H.-W., Evers, Hürter, and Schilgen (2002). *Schmerztherapie interdisziplinär: Pathophysiologie - Diagnostik - therapie*. 1. Auflage. Stuttgart, Germany: Schattauer.
- Grundmann, L., Rolke, R., Nitsche, M. A., Pavlakovic, G., Happe, S., Treede, R. D., et al. (2011). Effects of transcranial direct current stimulation of the primary sensory cortex on somatosensory perception. *Brain Stimul* 4, 253–60.
- Grüner, U., Eggers, C., Ameli, M., Sarfeld, A.-S., Fink, G. R., and Nowak, D. A. (2010). 1 Hz rTMS preconditioned by tDCS over the primary motor cortex in Parkinson's disease: effects on bradykinesia of arm and hand. *J. Neural Transm. Vienna Austria* 1996 117, 207–216.
- Hansen, N., Obermann, M., Poitz, F., Holle, D., Diener, H. C., Antal, A., et al. (2011). Modulation of human trigeminal and extracranial nociceptive processing by transcranial direct current stimulation of the motor cortex. *Cephalalgia* 31, 661–70.
- Heymen, S., Maixner, W., Whitehead, W. E., Klatzkin, R. R., Mechlin, B., and Light, K. C. (2010). Central processing of noxious somatic stimuli in patients with irritable bowel syndrome compared with healthy controls. *Clin. J. Pain* 26, 104–109.
- Hözl, R., Kleinböhl, D., and Huse, E. (2005). Implicit operant learning of pain sensitization. *Pain* 115, 12–20.
- Hunt, S. P., and Mantyh, P. W. (2001). The molecular dynamics of pain control. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 83–91.
- Jensen, T. S., Gottrup, H., Sindrup, S. H., and Bach, F. W. (2001). The clinical picture of neuropathic pain. *Eur. J. Pharmacol.* 429, 1–11.
- Julius, D., and Basbaum, A. (2001). Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 413, 203–210.
- Jürgens, T. P., Sawatzki, A., Henrich, F., Magerl, W., and May, A. (2014). An improved model of heat-induced hyperalgesia--repetitive phasic heat pain causing primary hyperalgesia to heat and secondary hyperalgesia to pinprick and light touch. *PLoS One* 9, e99507.

- Kang, E. K., and Paik, N.-J. (2011). Effect of a tDCS electrode montage on implicit motor sequence learning in healthy subjects. *Exp. Transl. Stroke Med.* 3, 4.
- Kleinböhl, D., Hölzl, R., Möltner, A., Rommel, C., Weber, C., and Osswald, P. M. (1999). Psychophysical measures of sensitization to tonic heat discriminate chronic pain patients. *Pain* 81, 35–43.
- Kleinböhl, D., Trojan, J., Konrad, C., and Hölzl, R. (2006). Sensitization and habituation of AMH and C-fiber related percepts of repetitive radiant heat stimulation. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 117, 118–130.
- Kumar, K., Wyant, G. M., and Nath, R. (1990). Deep brain stimulation for control of intractable pain in humans, present and future: a ten-year follow-up. *Neurosurgery* 26, 774-781-782.
- Kuo, H.-I., Bikson, M., Datta, A., Minhas, P., Paulus, W., Kuo, M.-F., et al. (2013). Comparing cortical plasticity induced by conventional and high-definition 4×1 ring tDCS: a neurophysiological study. *Brain Stimulat.* 6, 644–648.
- Kuo, M. F., Paulus, W., and Nitsche, M. A. (2006). Sex differences in cortical neuroplasticity in humans. *Neuroreport* 17, 1703–7.
- LaMotte, R. H., Thalhammer, J. G., Torebjörk, H. E., and Robinson, C. J. (1982). Peripheral neural mechanisms of cutaneous hyperalgesia following mild injury by heat. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 2, 765–781.
- Lang, N., Nitsche, M. A., Paulus, W., Rothwell, J. C., and Lemon, R. N. (2004). Effects of transcranial direct current stimulation over the human motor cortex on corticospinal and transcallosal excitability. *Exp Brain Res* 156, 439–43.
- Lefaucheur, J. P., Drouot, X., Cunin, P., Bruckert, R., Lepetit, H., Creange, A., et al. (2009). Motor cortex stimulation for the treatment of refractory peripheral neuropathic pain. *Brain* 132, 1463–71.
- Levy, R., Deer, T. R., and Henderson, J. (2010). Intracranial neurostimulation for pain control: a review. *Pain Physician* 13, 157–165.
- Liebetanz, D., Nitsche, M. A., Tergau, F., and Paulus, W. (2002). Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain* 125, 2238–47.
- Lima, M. C., and Fregni, F. (2008). Motor cortex stimulation for chronic pain: systematic review and meta-analysis of the literature. *Neurology* 70, 2329–2337.
- Luedtke, K., Rushton, A., Wright, C., Geiss, B., Juergens, T. P., and May, A. (2012). Transcranial direct current stimulation for the reduction of clinical and experimentally induced pain: a systematic review and meta-analysis. *Clin. J. Pain* 28, 452–461.

- Luedtke, K., Rushton, A., Wright, C., Jürgens, T., Polzer, A., Mueller, G., et al. (2015). Effectiveness of transcranial direct current stimulation preceding cognitive behavioural management for chronic low back pain: sham controlled double blinded randomised controlled trial. *BMJ* 350, h1640.
- Magerl, W., Wilk, S. H., and Treede, R. D. (1998). Secondary hyperalgesia and perceptual wind-up following intradermal injection of capsaicin in humans. *Pain* 74, 257–68.
- Maixner, W., Fillingim, R., Sigurdsson, A., Kincaid, S., and Silva, S. (1998). Sensitivity of patients with painful temporomandibular disorders to experimentally evoked pain: evidence for altered temporal summation of pain. *Pain* 76, 71–81.
- Marchand, S., Beaulieu, P., Lussier, D., and Dickenson, A. H. (2010). “Applied Pain Neurophysiology,” in *Pharmacology of Pain* (Seattle, WA: IASP).
- Markenson, J. A. (1996). Mechanisms of chronic pain. *Am. J. Med.* 101, 6S–18S.
- Matsunaga, K., Nitsche, M. A., Tsuji, S., and Rothwell, J. C. (2004). Effect of transcranial DC sensorimotor cortex stimulation on somatosensory evoked potentials in humans. *Clin Neurophysiol* 115, 456–60.
- May, A., Rodriguez-Raecke, R., Schulte, A., Ihle, K., Breimhorst, M., Birklein, F., et al. (2012). Within-session sensitization and between-session habituation: a robust physiological response to repetitive painful heat stimulation. *Eur. J. Pain Lond. Engl.* 16, 401–409.
- Millan, M. J. (2002). Descending control of pain. *Prog. Neurobiol.* 66, 355–474.
- Miranda, P. C., Lomarev, M., and Hallett, M. (2006). Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 117, 1623–1629.
- Monte-Silva, K., Kuo, M.-F., Liebetanz, D., Paulus, W., and Nitsche, M. A. (2010). Shaping the Optimal Repetition Interval for Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *J. Neurophysiol.* 103, 1735–1740.
- Mori, F., Codeca, C., Kusayanagi, H., Monteleone, F., Buttari, F., Fiore, S., et al. (2010). Effects of anodal transcranial direct current stimulation on chronic neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *J Pain* 11, 436–42.
- Mylius, V., Borckardt, J. J., and Lefaucheur, J.-P. (2012). Noninvasive cortical modulation of experimental pain. *Pain* 153, 1350–1363.
- Neubert, M. J., Kincaid, W., and Heinricher, M. M. (2004). Nociceptive facilitating neurons in the rostral ventromedial medulla. *Pain* 110, 158–165.
- Nguyen, J. P., Lefaucher, J. P., Le Guerinel, C., Eizenbaum, J. F., Nakano, N., Carpentier, A., et al. (2000). Motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. *Arch. Med. Res.* 31, 263–265.

- Nguyen, J. P., Lefaucheur, J. P., Decq, P., Uchiyama, T., Carpentier, A., Fontaine, D., et al. (1999). Chronic motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. Correlations between clinical, electrophysiological and anatomical data. *Pain* 82, 245–51.
- Nguyen, J. P., Nizard, J., Keravel, Y., and Lefaucheur, J. P. (2011). Invasive brain stimulation for the treatment of neuropathic pain. *Nat Rev Neurol* 7, 699–709.
- Nitsche, M. A., Boggio, P. S., Fregni, F., and Pascual-Leone, A. (2009). Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): a review. *Exp Neurol* 219, 14–9.
- Nitsche, M. A., Doemkes, S., Karakose, T., Antal, A., Liebetanz, D., Lang, N., et al. (2007). Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Neurophysiol* 97, 3109–17.
- Nitsche, M. A., Lampe, C., Antal, A., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F., et al. (2006). Dopaminergic modulation of long-lasting direct current-induced cortical excitability changes in the human motor cortex. *Eur J Neurosci* 23, 1651–7.
- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Antal, A., Lang, N., Tergau, F., and Paulus, W. (2003a). Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation--technical, safety and functional aspects. *Suppl Clin Neurophysiol* 56, 255–76.
- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Lang, N., Antal, A., Tergau, F., and Paulus, W. (2003b). Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clin Neurophysiol* 114, 2220-2-3.
- Nitsche, M. A., and Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 527 Pt 3, 633–9.
- Nitsche, M. A., Seeber, A., Frommann, K., Klein, C. C., Rochford, C., Nitsche, M. S., et al. (2005). Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Physiol* 568, 291–303.
- Nowak, L. G., and Bullier, J. (1998). Axons, but not cell bodies, are activated by electrical stimulation in cortical gray matter. II. Evidence from selective inactivation of cell bodies and axon initial segments. *Exp. Brain Res.* 118, 489–500.
- O’Connell, N. E., Cossar, J., Marston, L., Wand, B. M., Bunce, D., De Souza, L. H., et al. (2013). Transcranial direct current stimulation of the motor cortex in the treatment of chronic nonspecific low back pain: a randomized, double-blind exploratory study. *Clin. J. Pain* 29, 26–34.
- O’Connell, N. E., Cossar, J., Marston, L., Wand, B. M., Bunce, D., Moseley, G. L., et al. (2012). Rethinking Clinical Trials of Transcranial Direct Current Stimulation: Participant and Assessor Blinding Is Inadequate at Intensities of 2mA. *PloS One* 7, e47514.

- O'Connell, N. E., Wand, B. M., Marston, L., Spencer, S., and Desouza, L. H. (2010). Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*, CD008208.
- Olds, J., and Milner, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 47, 419–427.
- Palm, U., Hasan, A., Strube, W., and Padberg, F. (2016). tDCS for the treatment of depression: a comprehensive review. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* Peyron, R., Faillenot, I., Mertens, P., Laurent, B., and Garcia-Larrea, L. (2007). Motor cortex stimulation in neuropathic pain. Correlations between analgesic effect and hemodynamic changes in the brain. A PET study. *NeuroImage* 34, 310–321.
- Priori, A., Berardelli, A., Rona, S., Accornero, N., and Manfredi, M. (1998). Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport* 9, 2257–2260.
- Purpura, D. P., and McMurtry, J. G. (1965). Intracellular Activities and Evoked Potential Changes During Polarization of Motor Cortex. *J. Neurophysiol.* 28, 166–185.
- Raja, S. N., Campbell, J. N., Meyer, A. N. D., and A, R. (1984). Evidence for different mechanisms of primary and secondary hyperalgesia following heat injury to the glabrous skin. *Brain* 107, 1179–1188.
- Rasche, D., Rinaldi, P. C., Young, R. F., and Tronnier, V. M. (2006). Deep brain stimulation for the treatment of various chronic pain syndromes. *Neurosurg. Focus* 21, E8.
- Rodriguez-Raecke, R., Ihle, K., Ritter, C., Muhtz, C., Otte, C., and May, A. (2014). Neuronal differences between chronic low back pain and depression regarding long-term habituation to pain. *Eur. J. Pain* 18, 701–711.
- Rolke, R., Magerl, W., Campbell, K. A., Schalber, C., Caspari, S., and Birklein, F. (2006). Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur. J. Pain* 10, 77–88.
- Rush, S., and Driscoll, D. A. (1968). Current distribution in the brain from surface electrodes. *Anesth. Analg.* 47, 717–723.
- Sawatzki, A., May, A., and Jürgens, T. P. (2009). Modulation der sekundären Hyperalgesie nach repetitiven Hitzereizen durch Paracetamol. *Schmerz* 23, S1:131.
- Scholz, J., and Woolf, C. J. (2002). Can we conquer pain? *Nat. Neurosci.* 5 Suppl, 1062–1067.
- Seifert, F., Kiefer, G., DeCol, R., Schmelz, M., and Maihöfner, C. (2009). Differential endogenous pain modulation in complex-regional pain syndrome. *Brain J. Neurol.* 132, 788–800.

- Serra, J., Campero, M., and Ochoa, J. (1998). Flare and hyperalgesia after intradermal capsaicin injection in human skin. *J. Neurophysiol.* 80, 2801–2810.
- Smith, B. W., Tooley, E. M., Montague, E. Q., Robinson, A. E., Cosper, C. J., and Mullins, P. G. (2008). Habituation and sensitization to heat and cold pain in women with fibromyalgia and healthy controls. *Pain* 140, 420–428.
- Spicarova, D., Nerandzic, V., and Palecek, J. (2011). Modulation of spinal cord synaptic activity by tumor necrosis factor α in a model of peripheral neuropathy. *J. Neuroinflammation* 8, 177.
- Stadler, J. A., Ellens, D. J., and Rosenow, J. M. (2011). Deep brain stimulation and motor cortical stimulation for neuropathic pain. *Curr. Pain Headache Rep.* 15, 8–13.
- Stagg, C. J., Best, J. G., Stephenson, M. C., O’Shea, J., Wylezinska, M., Kincses, Z. T., et al. (2009). Polarity-Sensitive Modulation of Cortical Neurotransmitters by Transcranial Stimulation. *J. Neurosci.* 29, 5202–5206.
- Stagg, C. J., and Nitsche, M. A. (2011). Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neurosci. Rev. J. Bringing Neurobiol. Neurol. Psychiatry* 17, 37–53.
- Staud, R. (2011). Brain imaging in fibromyalgia syndrome. *Clin. Exp. Rheumatol.* 29, S109-117.
- Staud, R., Bovee, C. E., Robinson, M. E., and Price, D. D. (2008). Cutaneous C-Fiber Pain Abnormalities of Fibromyalgia Patients are Specifically Related to Temporal Summation. *Pain* 139, 315–323.
- Staud, R., Craggs, J. G., Robinson, M. E., Perlstein, W. M., and Price, D. D. (2007a). Brain activity related to temporal summation of C-fiber evoked pain. *Pain* 129, 130–142.
- Staud, R., Price, D. D., and Fillingim, R. B. (2006). Advanced continuous-contact heat pulse design for efficient temporal summation of second pain (windup). *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.* 7, 575–582.
- Staud, R., Robinson, M. E., and Price, D. D. (2007b). Temporal Summation Of Second Pain And Its Maintenance Are Useful For Characterizing Widespread Central Sensitization Of Fibromyalgia Patients. *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.* 8, 893–901.
- Staud, R., Vierck, C. J., Cannon, R. L., Mauderli, A. P., and Price, D. D. (2001). Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain* 91, 165–175.
- Terney, D., Bergmann, I., Poreisz, C., Chaieb, L., Boros, K., Nitsche, M. A., 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, 79–91.
- Treede, R. D., Kenshalo, D. R., Gracely, R. H., and Jones, A. K. P. (1999). The cortical representation of pain. *Pain* 79, 105–111.

- Tremblay, S., Beaulé, V., Lepage, J.-F., and Théoret, H. (2013). Anodal transcranial direct current stimulation modulates GABAB-related intracortical inhibition in the M1 of healthy individuals. *Neuroreport* 24, 46–50.
- Trepel, M. (2003). *Neuroanatomie. Struktur und Funktion*. 3rd ed. München u.a.: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
- Tsubokawa, T., Katayama, Y., Yamamoto, T., Hirayama, T., and Koyama, S. (1991). Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir Suppl Wien* 52, 137–9.
- Tsubokawa, T., Yamamoto, T., Katayama, Y., and Moriyasu, N. (1982). Clinical results and physiological basis of thalamic relay nucleus stimulation for relief of intractable pain with morphine tolerance. *Appl. Neurophysiol.* 45, 143–155.
- Valeriani, M., de Tommaso, M., Restuccia, D., Le Pera, D., Guido, M., Iannetti, G. D., et al. (2003). Reduced habituation to experimental pain in migraine patients: a CO(2) laser evoked potential study. *Pain* 105, 57–64.
- Vanneste, S., and De Ridder, D. (2011). Bifrontal transcranial direct current stimulation modulates tinnitus intensity and tinnitus-distress-related brain activity. *Eur. J. Neurosci.* 34, 605–614.
- Villamar, M. F., Wivatvongvana, P., Patumanond, J., Bikson, M., Truong, D. Q., Datta, A., et al. (2013). Focal modulation of the primary motor cortex in fibromyalgia using 4×1-ring high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS): immediate and delayed analgesic effects of cathodal and anodal stimulation. *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.* 14, 371–383.
- Vines, B. W., Cerruti, C., and Schlaug, G. (2008). Dual-hemisphere tDCS facilitates greater improvements for healthy subjects' non-dominant hand compared to uni-hemisphere stimulation. *BMC Neurosci.* 9, 103.
- Wolff, H.-P., and Weihrauch, T. R. (2014). *Internistische Therapie: 2014/2015*. Elsevier, Urban&FischerVerlag.
- Wolff, R., Clar, C., Lerch, C., and Kleijnen, J. (2011). [Epidemiology of chronic non-malignant pain in Germany]. *Schmerz Berl. Ger.* 25, 26–44.
- Woolf, C. J., and Salter, M. W. (2009). Neuronal Plasticity: Increasing the Gain in Pain. *Science* 288, 1765–1768.
- Zeilig, G., Enosh, S., Rubin-Asher, D., Lehr, B., and Defrin, R. (2012). The nature and course of sensory changes following spinal cord injury: predictive properties and implications on the mechanism of central pain. *Brain J. Neurol.* 135, 418–430.
- Zimmermann, M. (2004). [Neuronal mechanisms of chronic pain]. *Orthop.* 33, 515–524.

12 Ergebnistabellen der QST

Tabelle 3 Ergebnisse der QST

A NODAL		Ipsilateral						Contralateral					
Parameter	Unit	Pre			Post			Pre			Post		
		Mean	95% CI		Mean	95% CI		Mean	95% CI		Mean	95% CI	
CDT	(°C)	30,7	31,5	- 28,9	30,5	31,5	- 27,9	30,4	31,4	- 28,1	30,0	31,4	- 25,3
WDT	(°C)	34,1	33,1	- 36,0	34,3	33,2	- 36,2	34,6	33,1	- 38,1	34,7	33,2	- 38,0
TSL	(°C)	4,10	1,96	- 8,58	4,56	2,28	- 9,10	4,85	1,89	- 12,45	5,37	1,57	- 18,36
PHS	(x/3)	0	na		0	na		0	na		0	na	
CPT	(°C)	13,9	-1,7	- 29,5	16,4	0,4	- 32,4	16,6	-3,0	- 36,1	15,6	-3,2	- 34,3
HPT	(°C)	44,9	40,1	- 49,7	44,5	39,4	- 49,6	44,2	39,8	- 48,6	43,7	37,9	- 49,5
MDT	(m N)	0,77	0,18	- 3,23	0,76	0,24	- 2,35	0,74	0,17	- 3,27	0,85	0,13	- 5,55
VDT	(x/8)	7,51	6,45	- 8,56	7,59	6,68	- 8,50	7,65	6,69	- 8,61	7,65	6,80	- 8,49
MPT	(m N)	65,1	13,8	- 307,4	55,7	11,8	- 262,4	54,1	9,1	- 321,5	58,5	12,7	- 269,2
MPS	(NRS 0-100)	1,94	0,28	- 13,52	2,10	0,26	- 17,01	2,07	0,33	- 13,02	2,34	0,27	- 20,00
WUR	(ratio)	2,95	0,88	- 9,89	3,18	0,98	- 10,31	3,01	1,00	- 9,07	3,18	1,26	- 7,97
PPT	(kPa)	840	490	- 1441	815	501	- 1328	908	575	- 1435	897	564	- 1428
DMA	(NRS 0-100)	0	na		0	na		0	na		0	na	
CATHODAL		Ipsilateral						Contralateral					
		Pre			Post			Pre			Post		
		Mean	95% CI		Mean	95% CI		Mean	95% CI		Mean	95% CI	
CDT	(°C)	31,3	31,7	- 30,1	30,7	31,5	- 28,9	30,9	31,6	- 29,3	30,8	31,5	- 28,7
WDT	(°C)	34,0	32,9	- 36,4	34,0	32,8	- 37,2	33,9	32,7	- 37,5	34,1	32,8	- 37,5
TSL	(°C)	3,29	1,24	- 8,71	3,59	1,35	- 9,58	3,18	1,05	- 9,63	3,76	1,32	- 10,70
PHS	(x/3)	0	na		0	na		0	na		0	na	
CPT	(°C)	15,1	-3,7	- 33,8	16,3	0,0	- 32,5	16,3	-1,8	- 34,3	16,1	-1,1	- 33,2
HPT	(°C)	43,3	37,6	- 48,9	42,3	36,3	- 48,2	42,6	37,5	- 47,6	42,7	38,6	- 46,8
MDT	(m N)	0,81	0,21	- 3,05	0,90	0,28	- 2,92	0,75	0,20	- 2,82	0,79	0,16	- 3,88
VDT	(x/8)	7,33	6,14	- 8,52	7,44	6,68	- 8,21	7,55	6,72	- 8,38	7,65	6,89	- 8,40
MPT	(m N)	52,8	11,7	- 238,7	43,6	8,2	- 232,3	57,6	11,7	- 282,5	50,7	9,6	- 268,8
MPS	(NRS 0-100)	2,05	0,23	- 18,56	2,41	0,23	- 25,01	2,30	0,26	- 20,67	2,07	0,22	- 19,54
WUR	(ratio)	2,94	0,80	- 10,88	2,97	0,96	- 9,16	3,32	1,15	- 9,59	3,11	0,98	- 9,81
PPT	(kPa)	918	574	- 1468	938	590	- 1491	939	578	- 1525	963	611	- 1517
DMA	(NRS 0-100)	0	na		0	na		0	na		0	na	
SHAM		Ipsilateral						Contralateral					
		Pre			Post			Pre			Post		
		Mean	95% CI		Mean	95% CI		Mean	95% CI		Mean	95% CI	
CDT	(°C)	31,0	31,5	- 30,0	30,7	31,6	- 27,8	30,8	31,5	- 29,1	30,8	31,6	- 28,4
WDT	(°C)	33,6	32,8	- 35,4	33,9	32,8	- 36,5	33,8	32,7	- 36,6	33,8	32,4	- 40,2
TSL	(°C)	3,43	1,52	- 7,71	3,62	1,40	- 9,35	3,43	1,33	- 8,81	3,56	0,96	- 13,17
PHS	(x/3)	0	na		0	na		0	na		0	na	
CPT	(°C)	15,0	-1,2	- 31,2	16,6	-0,9	- 34,0	17,2	-1,1	- 35,4	17,1	-1,3	- 35,5
HPT	(°C)	42,5	35,6	- 49,4	42,2	37,0	- 47,4	42,0	36,5	- 47,5	42,2	37,0	- 47,4
MDT	(m N)	0,76	0,20	- 2,82	1,18	0,30	- 4,71	1,05	0,37	- 2,96	1,20	0,31	- 4,66
VDT	(x/8)	7,18	6,27	- 8,08	7,30	6,27	- 8,34	7,51	6,60	- 8,42	7,69	6,87	- 8,50
MPT	(m N)	63,0	17,5	- 226,3	54,6	15,7	- 189,8	63,2	12,4	- 322,1	46,6	10,3	- 210,3
MPS	(NRS 0-100)	1,71	0,24	- 12,19	2,41	0,24	- 24,42	2,15	0,26	- 17,50	2,44	0,29	- 20,59
WUR	(ratio)	3,08	0,83	- 11,46	3,53	0,88	- 14,28	3,58	1,06	- 12,10	3,28	0,86	- 12,50
PPT	(kPa)	909	635	- 1299	865	572	- 1308	907	545	- 1510	941	566	- 1565
DMA	(NRS 0-100)	0	na		0	na		0	na		0	na	

Hier werden die Ergebnisse der Quantitativen Sensorischen Testbatterie (QST) der 17 Probanden als zurücktransformierte Mittelwerte der log-normalverteilten Daten dargestellt. Die Kälte- und Hitzeschmerzschwellen (CPT, HPT) sowie Vibrationempfindungsschwellen (VDT) werden als Originalwerte

mit dem Standardfehler der Mittelwerte (SEM) abgebildet. Im Übrigen werden hier die Mittelwerte („Mean“) und die 95 % Konfidenzintervalle für jede Gruppe (anodale, kathodale und *sham*-tDCS) angegeben. [CDT= Kälteerkennungsschwellen (*cold detection threshold*), WDT= Wärmedetektionsschwellen (*warm detection threshold*), TSL= thermale Unterschiedsschwelle (*thermal sensory limen*), CPT= Kälteschmerzschwelle (*cold pain threshold*), HPT= Hitzeschmerzschwelle (*hot pain threshold*), PPT= Druckschmerzschwelle (*pressure pain threshold*), MPT= Mechanische Schmerzschwelle auf überschwellige *PinPrick* Reize (*mechanical pain threshold*), WUR= *Wind-up Ratio*, DMA= mechanische dynamische Allodynie (*dynamic mechanical allodynia*), PHS= Paradoxe Hitzeempfindung (*paradoxical heat sensation*), QST = Quantitative Sensorische Testbatterie, *mean* = Mittelwert, *ratio* = Verhältnis der Bewertung Einzelreiz *versus* 10 repetitive *PinPrick* Reize, NRS = Numerische Bewertungsskala (numeric rating scale), CI = Konfidenzintervall, SEM = Standardfehler des Mittelwertes, na = nicht berechenbar (*not assable*)]

Tabelle 4 Ergebnisse der ANOVA für QST

QST parameter	STIM			SIDE			STIM*SIDE		
	F	df	p	F	df	p	F	df	p
CDT	0.95	2	0.399	12.51	1	0.003	4.50	2	0.019
WDT	0.18	2	0.839	0.47	1	0.503	0.72	2	0.494
TSL	0.30	2	0.744	<0.01	1	0.999	0.40	2	0.674
CPT	0.07	2	0.936	11.44	1	0.004	2.23	2	0.124
HPT	0.45	2	0.644	1.05	1	0.320	1.73	2	0.194
MPS	0.91	2	0.412	5.85	1	0.028	4.38	2	0.021
MDT	1.56	2	0.225	0.33	1	0.57	1.06	2	0.357
WUR	0.45	2	0.643	13.84	1	0.002	1.95	2	0.159
VDT	1.11	2	0.341	<0.01	1	0.967	0.911	2	0.412
PPT	0.377	2	0.689	3.52	1	0.079	2.20	2	0.128

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung (ANOVA) für QST mit dem Faktor (F) STIM (anodal, kathodal und *sham*-tDCS), Testseite = SIDE (ipsi- und contralateral) und die Interaktion STIM*SIDE. Fett gedruckte Zahlen deuten auf signifikante Ergebnisse mit $p < 0.05$ hin. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde auf die Darstellung der Ergebnisse der post-hoc Tests verzichtet. [CDT= Kälteerkennungsschwellen (*cold detection threshold*), WDT= Wärmedetektionsschwellen (*warm detection threshold*), TSL= thermale Unterschiedsschwelle (*thermal sensory limen*), CPT= Kälteschmerzschwelle (*cold pain threshold*), HPT= Hitzeschmerzschwelle (*hot pain threshold*), PPT= Druckschmerzschwelle (*pressure pain threshold*), MPT= Mechanische Schmerzschwelle auf überschwellige *PinPrick* Reize (*mechanical pain threshold*), WUR= *Wind-up Ratio*, DMA= mechanische dynamische Allodynie (*dynamic mechanical allodynia*), PHS= Paradoxe Hitzeempfindung (*paradoxical heat sensation*), QST = Quantitative Sensorische Testbatterie, F = F-Wert, df = Freiheitsgrade, p = p-Wert]

13 Danksagung

Mein Dank gilt an erster Stelle meinem Betreuer PD Dr. med. T. Jürgens (inzwischen tätig an der Universitätsklinik Rostock) und meinem Doktorvater Prof. Dr. A. May des Neurowissenschaftlichen Instituts Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf. Sie haben mich nicht nur im Rahmen der Arbeit im Institut, sondern auch durch den gesamten klinischen Abschnitt meines Medizinstudiums begleitet und mit Tat und Rat unterstützt. Vieles war nicht selbstverständlich und wird mir immer in guter Erinnerung bleiben.

Dann möchte ich mich sehr herzlich bei Herrn PD Dr. Thomas Klein (Neurophysiologie des Universitätsklinikum Mannheim) für seine Einführung in das Verfahren der Quantitativen Sensorischen Testbatterie und für seine Hilfe bei der Auswertung der Ergebnisse bedanken.

Mein Dank gilt Alexander Sawatzki für seine graphische Hilfestellung beim Visualisieren der Abläufe und Ergebnisse (siehe Abb. 1, Abb. 2, Abb. 5, Abb. 6, Abb. 8, Abb. 9).

Vielen Dank auch an Rea Rodriguez-Raecke, Kristin Ihle, Kerstin Lüdtkke und Estzi Schöll, für eine schöne gemeinsame Zeit im Institut und ihre ausnahmslose Hilfsbereitschaft bei technischen Problemen.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Eltern, meinem Ehemann sowie meinen Freundinnen Patricia und Christine bedanken, die mich während der Arbeit an der Dissertation stets motiviert und unterstützt haben.

Zuletzt möchte ich mich bei den Menschen bedanken, die sich freiwillig und jederzeit motiviert als Probanden für die Studie zur Verfügung gestellt haben. *summa summarum* wurden 68 Stunden QST, 17 Stunden Gleichstromstimulation und 8,5 Stunden Placebo-tDCS über dem Kortex, sowie 34 Stunden Hitzeschmerzen absolviert.

14 Lebenslauf

Entfällt aus Gründen des Datenschutzes.

15 Erklärung

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.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Hannover, der 20.10.2016

Amelie Ferbert