

Medizinische Fakultät  
der  
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Neurologie

**Modulation der trigeminalen Schmerzverarbeitung durch transkranielle  
Gleichstromstimulation: eine fMRT-Studie**

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
durch die Medizinische Fakultät  
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von  
Josephine Biermann  
aus Pasewalk  
2020

# DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT  
DUISBURG  
ESSEN

*Offen im Denken*

ub | universitäts  
bibliothek

Diese Dissertation wird über DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

**DOI:** 10.17185/duepublico/72837

**URN:** urn:nbn:de:hbz:464-20201029-112650-7

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer  
1. Gutachter: Frau Prof. Dr. med. D. Holle-Lee  
2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. G. Nelles

Tag der mündlichen Prüfung: 14. August 2020

## **Publikation:**

Naegel, S.; Biermann, J.; Theyson, N.; Kleinschnitz, C.; Diener, H.-C.; Katsarava, Z.; Obermann, M.; Holle-Lee, D. (2018): Polarity-specific modulation of pain processing by transcranial direct current stimulation – a blinded longitudinal fMRI study. *The Journal of Headache and Pain*.

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	6
1.1	Schmerz.....	7
1.1.1	Definition von Schmerz und Nozizeption .....	7
1.1.2	Das spinale nozizeptive System .....	8
1.1.3	Das supraspinale nozizeptive System .....	8
1.1.4	Endogene Schmerzkontrollsysteme.....	10
1.2	Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) .....	11
1.2.1	Physiologische Veränderungen durch tDCS.....	12
1.2.2	Durchführung der tDCS .....	14
1.2.3	Sicherheit des Verfahrens.....	15
1.2.4	Nebenwirkungen .....	15
1.2.5	Vorteile der tDCS .....	16
1.3	Schmerzstimulation.....	16
1.4	Funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT) .....	17
1.4.1	EPI-Sequenz.....	18
1.4.2	MP-RAGE Sequenz .....	18
1.5	Fragestellung der Arbeit.....	19
2	Material und Methoden.....	20
2.1	Probanden .....	20
2.2	Datenerhebung/MR Parameter .....	20
2.3	TMS, Schmerz- und tDCS.....	21
2.4	Experimentelles fMRT-Design .....	24
2.5	fMRT-Studienparadigma .....	25

2.6	Datenanalyse .....	26
2.6.1	Statistische Analyse der klinischen und demographischen Daten ..	26
2.6.2	Datenvorverarbeitung .....	27
2.6.3	Analyse .....	28
3	Ergebnisse .....	31
3.1	Klinische und demographische Daten .....	31
3.2	Funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT) .....	31
3.2.1	Hirnaktivierungen bei nozizeptivem, visuellem und motorischem Stimulationsparadigma .....	31
3.2.2	BOLD-Modulation durch DC-Stimulation .....	33
4	Diskussion .....	39
4.1	Modulation nach nozizeptiver Stimulation .....	39
4.2	Modulation der Kontrollbedingungen .....	43
4.2.1	Motorische Stimulation .....	43
4.2.2	Visuelle Stimulation .....	44
4.3	Limitation .....	44
5	Zusammenfassung .....	45
6	Literaturverzeichnis .....	46
7	Anhang .....	55
7.1	Abkürzungsverzeichnis .....	55
7.2	Abbildungsverzeichnis .....	57
7.3	Tabellenverzeichnis .....	58
8	Danksagung .....	59
9	Lebenslauf .....	60

## **1 Einleitung**

Die Schmerztherapieforschung verfolgt in jüngster Zeit vermehrt Therapieansätze alternativ zu einer rein medikamentösen Therapie, da viele Patienten insbesondere mit chronischen Schmerzsyndromen trotz leitliniengerechter Medikation weiterhin unter einer beeinträchtigenden Schmerzsymptomatik leiden. Dabei stellen vor allem neuromodulative Verfahren einen vielversprechenden Therapieansatz dar. In der Vergangenheit wurden dabei häufig invasive Verfahren wie die tiefe Hirnstimulation (z.B. bei Clusterkopfschmerzen) oder die Spinal Cord Stimulation (z.B. beim Complex Regional Pain Syndrom, CRPS) angewendet. Diese Behandlungsoptionen zeigen zwar häufig eine gute Wirksamkeit, sind aber aufgrund ihrer Invasivität oftmals auch mit Nebenwirkungen und Risiken verbunden, die den Einsatz dieser Verfahren beschränken.

Einen weiteren Behandlungsansatz stellen nun nicht-invasive neuromodulative Verfahren dar, die ein ähnlich gutes Therapieansprechen zeigen, aber in ihrer Anwendung deutlich besser vertragen werden. Ein im Fokus der Forschung stehendes neuromodulierendes Verfahren ist die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS; engl.: transcranial direct current stimulation), deren antinozizeptive Mechanismen im menschlichen Gehirn bisher sehr unvollständig verstanden sind. Neben der Schmerztherapie wird das Verfahren auch bei anderen Indikationen erfolgreich angewandt. In Studien zeigten sich z.B. positive Effekte bei Depression (Fregni et al. 2006b), Epilepsie (Fregni et al. 2006f), traumatischen Rückenmarksverletzungen (Fregni et al. 2006a) und in der Schlaganfalltherapie (Fregni et al. 2005; Hummel et al. 2005).

Die in dieser Arbeit durchgeführte Studie basiert auf Vorarbeiten von Hansen et al. aus der hiesigen Arbeitsgruppe (Hansen et al. 2011). Diese konnten in einer elektrophysiologischen Untersuchung zeigen, dass tDCS über dem Motorkortex die trigeminale und extrakranielle Schmerzverarbeitung bei gesunden Probanden moduliert. Dabei führte eine anodale Stimulation, verglichen mit einer kathodalen Stimulation, zu einer Fazilitierung der Schmerzverarbeitung. In der hier vorgelegten Arbeit wurde untersucht, ob sich mittels funktioneller Magnetresonanztomographie eine stimulationsabhängige Modulierbarkeit der zerebralen Aktivierungsmuster, vergleichbar mit den elektrophysiologischen Veränderungen, nachweisen lässt und

inwieweit sich weitere Hinweise auf die physiologischen Grundlagen der tDCS ableiten lassen. Ein besseres Verständnis der Technik ist für die zukünftigen methodischen Verbesserungen für diesen therapeutischen Ansatz von Schmerzen zwingend erforderlich.

## **1.1 Schmerz**

### **1.1.1 Definition von Schmerz und Nozizeption**

Die internationale Schmerzgesellschaft definiert Schmerz als eine unangenehme Sinneswahrnehmung, welche durch periphere Schmerzrezeptoren wahrgenommen und durch das zentrale Nervensystem verarbeitet und interpretiert wird. Der einwirkende Reiz ist dabei tatsächlich oder potenziell gewebsschädigend. Die Gesamtheit der objektiven Schmerzverarbeitung, d.h. die Aufnahme, Weiterleitung und Verarbeitung eines mechanischen, thermischen oder chemischen Reizes wird als Nozizeption bezeichnet (Schmidt et al. 2007).

Die Schmerzempfindung ist immer subjektiv. Schmerzskalen können verwendet werden, um die Schmerzstärke sowie Reizschwellen zu normieren. Verwendung findet hier z.B. die numerische Ratingskala (NRS), die auch in der vorliegenden Studie angewendet wurde. Die NRS definiert Schmerz durch Zahlen von 0 bis 10, wobei 0 keinem Schmerz und 10 dem stärksten vorstellbaren Schmerz entspricht (Hawker et al. 2011).

Die sensorischen Endigungen der Nozizeptoren sind dünne unmyelinisierte Fasern, die teilweise von Schwannzellen bedeckt sind und deren Perykarien als pseudounipolare Nervenzellen in den Spinalganglien liegen. Für den Kopf- und Gesichtsbereich liegen diese im Ganglion trigeminale (Gasseri). Wirkt eine thermische, chemische oder mechanische Noxe auf das Gewebe, wird dieser Reiz von freien Nervenendigungen, den sogenannten Nozizeptoren, registriert und durch Aktivierung von Ionenkanälen und Rezeptoren in ein elektrisches Potenzial (Generatorpotenzial) umgewandelt. Dieser Vorgang wird als Transduktion bezeichnet. Die Nozizeptoren werden auch als hochschwellige und polymodale Rezeptoren bezeichnet. Hochschwellig bedeutet in diesem Zusammenhang, dass nur ein intensiver Reiz ein Aktionspotenzial auslösen kann, wobei die Qualität des Reizes nicht relevant ist (polymodal). Nach der Transduktion erfolgt die

Umwandlung des Generatorpotenzials in ein Aktionspotenzial, die sogenannte Transformation (Schmidt et al. 2007; Trepel 2017).

Der in ein elektrisches Signal umgewandelte Reiz wird dann über die Axone der Nozizeptoren nach zentral weitergeleitet und mündet im Hinterhorn des Rückenmarks bzw. im Nucleus spinalis nervi trigemini im Hirnstamm und wird dort auf das zweite Neuron umgeschaltet. Über inhibitorische und exzitatorische Interneurone wird die Erregung moduliert (Schmidt et al. 2007; Trepel 2017).

### ***1.1.2 Das spinale nozizeptive System***

Nach der Verschaltung auf das zweite Neuron kreuzen die Fasern für Schmerz, Temperatur und grobes Druck- und Tastempfinden auf Segmentebene auf die Gegenseite und verlaufen im kontralateralen Vorderseitenstrang zum Thalamus. Dieses Faserbündel wird durch seinen Verlauf auch als Tractus spinothalamicus bezeichnet und ist somatotop geordnet, d.h., dass sich die Fasern der höheren Segmente von medial anschließen. Dieser verläuft dorsolateral der Hinterstrangbahn durch das Hirnstammtegmentum und endet am Nucleus ventralis posterior thalami. Er besteht aus einem medialen und einem lateralen Teil. Im Nucleus ventralis posteromedialis enden die afferenten Fasern aus dem Trigeminiusbereich, wohingegen die Fasern für den Nucleus ventralis posterolateralis aus dem Rückenmarksbereich stammen. Im Thalamus erfolgt die Umschaltung auf das dritte Neuron der Schmerzbahn (Schmidt et al. 2007; Trepel 2017).

### ***1.1.3 Das supraspinale nozizeptive System***

Nach der Umschaltung auf das dritte Neuron der Schmerzbahn im Thalamus teilen sich die Fasern in einen medialen und einen lateralen Trakt, die zu unterschiedlichen höheren Kortexarealen verlaufen. Die Aktivierung des thalamokortikalen Schmerzsystems ist für eine bewusste Schmerzempfindung erforderlich (Schmidt et al. 2007; Trepel 2017). Dabei spielt es keine Rolle, ob es sich um experimentellen oder nicht-experimentellen Schmerz handelt, beide führen zur Aktivierung einer so genannten Schmerzneuromatrix. Diese ist ein komplexes neuronales Netzwerk, bestehend aus mehreren Gehirnarealen, die das multidimensionale Phänomen Schmerz widerspiegeln (Iannetti, Mouraux 2010). Es



wird vermutet, dass einige Schmerzerkrankungen auf einer Dysbalance der Netzwerkzusammenarbeit des schmerzverarbeitenden Systems basieren (Naegel et al. 2014).

### **1.1.3.1 Laterales Schmerzsystem**

Die Axone des lateralen Traktes, welche vor allem der sensorisch-diskriminativen Schmerzverarbeitung dienen, verlaufen durch die Capsula interna zum Gyrus postcentralis des Parietallappens. Dieser stellt die primäre somatosensible Rinde (S1) dar und liegt dem Sulcus centralis direkt von hinten an. Nach Brodmann gehören zu S1 die Areale 1,2 und 3. Diese reichen von der Medialseite über die Mantelkante nach lateral hinunter bis zum Sulcus lateralis. Dieses Kortexareal ist somatotop angeordnet und empfängt die somatosensiblen Afferenzen der kontralateralen Körperhälfte, wobei einige Körperregionen in Abhängigkeit von der peripheren Rezeptordichte überproportional repräsentiert sind. Vor allem das Areal 3b bildet das Schmerz- und Temperaturempfinden ab und ermöglicht eine Lokalisation sowie Differenzierung von Art und Stärke des Schmerzes (Schmidt et al. 2007; Trepel 2017). Zusätzlich verlaufen vom Gyrus postcentralis efferente Fasern zum Thalamus. Dort können die aus dem Nucleus ventralis posterior abgehenden sensorischen Afferenzen bereits vor Erreichen des Kortex moduliert werden (Curry 1972). Des Weiteren verlaufen Fasern zum posterioren Teil der Insel (Chen et al. 2013).

Nach der Wahrnehmung des Schmerzes in S1, wird dieser in den ipsi- und kontralateralen sekundär somatosensiblen Kortex S2 (Area 40 und 43 nach Brodman) weitergeleitet. Dieser ist für die Interpretation der zuvor verschalteten Informationen zuständig und integriert sie in das Gesamtbild (Schmidt et al. 2007; Trepel 2017).

### **1.1.3.2 Das mediale Schmerzsystem**

Der mediale Trakt dient der Bewertung der affektiv-emotionalen Schmerzkomponente, der Gedächtnisbildung sowie der Aufmerksamkeitsreaktion. Die Axone projizieren vor allem in folgende assoziative Kortexareale und sind nicht somatotop angeordnet (Schmidt et al. 2007):

- Insula (anteriorer Teil)
- Gyrus cinguli anterior (ACC; anterior cingulate cortex)
- Präfrontaler Kortex

Auf kortikaler Ebene sind diese weiter mit anderen Gehirnarealen verschaltet.

Die **Insula** projiziert unter anderem in das limbische System, dort vor allem zur Amygdala sowie zum Hippocampus und erhält zusätzlich Afferenzen aus dem lateralen Schmerzsystem. Sie ist daher eine entscheidende Schaltstelle für die Integration von sensorisch-diskriminativen und affektiv-emotionalen Schmerzkomponenten (Schmidt et al. 2007; Greenspan et al. 1999; Peyron et al. 2000; Bornhövd et al. 2002).

Dem **Gyrus cinguli anterior (ACC)** werden Funktionen bei der Verarbeitung von Schmerzen, Aufmerksamkeit und von Affekten zugeordnet (Schmidt et al. 2007).

Die Aufmerksamkeit wird zusätzlich durch den **präfrontalen Kortex** beeinflusst. Ihm wird ebenfalls Bedeutung bei der Antizipation sowie der kognitiven Modulation von Schmerzreizen zugeschrieben, das heißt, er ermöglicht eine aktive kognitive Kontrolle des Schmerzerlebens (Schmidt et al. 2007; Lorenz et al. 2003).

#### **1.1.4 Endogene Schmerzkontrollsysteme**

Die Schmerzwahrnehmung kann durch verschiedene Systeme beeinflusst werden, wobei deszendierende, inhibitorisch wirkende Bahnen sowie endogene Opiode wie Enkephaline, Endomorphine, Endorphine und Dynorphine eine wichtige Rolle spielen (Schmidt et al. 2007).

Die absteigenden Bahnen entspringen vor allem dem periaquäduktalen Grau (PAG), dem Raphe-Kern in der rostroventralen Medulla oblongata sowie dem Locus coeruleus in der Formatio reticularis des Rhombencephalons. Der Kortex beeinflusst die Schmerzverarbeitung zu einem großen Teil über das PAG. Von dort ziehen Fasern über den Nucleus raphe magnus im dorsolateralen Funiculus zum Rückenmark und enden dort vor allem an spinalen Interneuronen (Schmidt et al. 2007).

Die endogenen Opiode stellen wichtige Mediatoren des antinozizeptiven Systems dar. Ihre Wirkung erfolgt durch eine reduzierte Freisetzung exzitatorischer

Transmitter und über eine Hyperpolarisation postsynaptischer Neurone (Schmidt et al. 2007).

## **1.2 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)**

Transkranielle Gleichstromstimulation (engl.: transcranial direct current stimulation (tDCS)) ist ein nicht-invasives, neuromodulierendes Verfahren, welches die kortikale Exzitabilität bzgl. unterschiedlicher Modalitäten (z.B. motorisch, somatosensibel, visuell, affektiv und kognitiv) durch Applikation eines schwachen Gleichstroms beeinflussen kann. Dysbalancen in der Schmerzverarbeitung können durch dieses Verfahren positiv beeinflusst werden (Nitsche et al. 2008).

In den letzten Jahren konzentrierte sich die Forschung vor allem auf den therapeutischen Nutzen der tDCS bei diversen neurologischen und psychiatrischen Krankheitsbildern, wie z.B. Fibromyalgie (Fregni et al. 2006d; Fagerlund et al. 2015), Tinnitus (Fregni et al. 2006e), Depression (Fregni et al. 2006b), Epilepsie (Fregni et al. 2006f; Nitsche, Paulus 2009), Morbus Parkinson (Fregni et al. 2006c), Rückenmarksverletzungen (Fregni et al. 2006a), menstruelle Migräne (Wickmann et al. 2015) und in der Schlaganfalltherapie (Fregni et al. 2005; Hummel et al. 2005). Im Folgenden soll anhand von drei Studien ein Auszug der klinischen Fortschritte dargestellt werden. Zum Beispiel konnte eine Verbesserung der motorischen Leistungen nach anodaler Stimulation bei Schlaganfallpatienten nachgewiesen werden (Hummel et al. 2006). Fregni und Kollegen zeigten eine Verminderung der epileptischen Entladungen um 64,3% durch kathodale tDCS bei therapierefraktären Epilepsiepatienten. In der Plazebogruppe zeigte sich hingegen eine Verminderung um nur 5,8% (Fregni et al. 2006f). Ebenfalls konnte eine signifikante Schmerzreduktion bei Patienten mit zentralem Schmerzsyndrom nach Rückenmarksverletzungen durch tDCS nachgewiesen werden. Dafür wurden die Patienten an fünf Folgetagen anodal mit 2 mA für 20 Minuten oder sham über M1 stimuliert (Fregni et al. 2006a).

Die transkranielle Gleichstromstimulation ist also ein wirksames nicht-invasives Verfahren zur Therapie von Schmerzen sowie verschiedener neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen.

### **1.2.1 Physiologische Veränderungen durch tDCS**

Bereits in den 1960er-Jahren gab es erste Experimente zur zerebralen Erregbarkeitsveränderung mittels schwachen Gleichstroms an Tieren. Bindmann et al. zeigten an narkotisierten Ratten, denen epidural und intrazerebral Reizelektroden implantiert wurden, dass die neuronale Aktivität des sensomotorischen Kortex durch anodale Stimulation erhöht und durch kathodale Stimulation gehemmt werden kann (Bindman et al. 1964). Weitere Studien zeigten, dass ein ähnlicher Effekt auch durch eine elektrische Stimulation mit Oberflächenelektroden erreichbar ist (Rush, Driscoll 1968).

Nitsche und Paulus wiesen 2000 die bereits im Tierversuch gewonnenen Beobachtungen der Erregungsveränderung der Neuronen auch beim Menschen nach, indem sie die kortikale Exzitabilität mittels motorisch evozierter Potentiale (MEP) untersuchten. Die Erregbarkeit des motorischen Kortex unter tDCS stieg durch anodale Stimulation an und verminderte sich durch kathodale Stimulation (Nitsche, Paulus 2000; Nitsche, Paulus 2001).

Diese Ergebnisse ließen sich auch in einer Studie bei 16 gesunden Probanden mittels PET (Positronen-Emissions-Tomographie) nachweisen, die zeigte, dass sich der zerebrale Blutfluss während tDCS verändert. Es zeigte sich eine Zunahme des zerebralen Blutflusses während der anodalen Stimulation, wohingegen dieser durch kathodale Stimulation abnahm. Somit existiert vermutlich ein Zusammenhang zwischen der Alteration des zerebralen Blutflusses und der neuronalen Aktivitätsveränderung (Lang et al. 2005).

#### **1.2.1.1 Direkte Effekte der tDCS**

Heute ist es unumstritten, dass die tDCS das Membranpotential modulieren kann, indem das neuronale Ruhemembranpotential verschoben, aber kein Aktionspotential ausgelöst wird (Nitsche et al. 2008). Eine homogene Verschiebung entsteht, wenn der Stromfluss entlang der Längsachse des Neurons verläuft (Nitsche, Paulus 2000). Dabei verschiebt die anodale Stimulation das Ruhemembranpotential in Richtung Depolarisation und es kommt zu einer Zunahme spontaner neuronaler Entladungen. Die kathodale Stimulation führt zu einer Hyperpolarisation mit verminderter neuronaler Entladung (Nitsche et al. 2002; Priori et al. 1998; Marshall et al. 2004; Nitsche et al. 2005). Obwohl die

Stimulationen das Membranpotential in unterschiedliche Richtungen verschieben, wird vermutet, dass sie beide in der Lage sind, antinozizeptiv zu wirken (Fregni et al. 2006a; Antal et al. 2008).

Wie ausgeprägt die neuromodulativen Veränderungen sind, ist unter anderem von der Stromdichte abhängig. Diese ist definiert als Stromstärke pro Elektrodenfläche. Je größer die Stromdichte ist, desto tiefer dringt die Stimulation in das Gehirn ein (Nitsche, Paulus 2000). Prinzipiell ist die Modulation der spontanen neuronalen Aktivität von folgenden Parametern abhängig (Nitsche, Paulus 2000; Nitsche, Paulus 2001; Nitsche et al. 2003b; Priori 2003):

- Stromflussrichtung
- Art des Neurons
- Räumliche Ausrichtung des Neurons
- Polarität
- Stimulationsdauer
- Elektrodenposition
- Elektrodengröße
- Gesamtladung

#### **1.2.1.2 Langzeitpotenzierung**

Der Wirkung der tDCS, insbesondere auch über die eigentliche Stimulationsdauer hinaus, liegt eine sogenannte Langzeitpotenzierung zugrunde (Nitsche, Paulus 2000). Unter Langzeitpotenzierung (long-term-potential, LTP) versteht man eine langandauernde Verstärkung der synaptischen Übertragung. Sie folgt auf eine vermehrte Bildung von Aktionspotentialen und gilt als synaptische Plastizität (Klinke et al. 2005). Die Langzeitpotenzierung ist ein erwünschter Nacheffekt der tDCS und ist abhängig von der Dauer und der Stärke der Stimulation sowie dem zu stimulierenden Areal (Nitsche, Paulus 2001).

Bindmann konnte 1964 bereits zeigen, dass es nach kurzer Stimulation (unter fünf Minuten) zu keinem erkennbaren Nacheffekt kommt (Bindman et al. 1964). Erst bei Stimulationen über mehrere Minuten bleibt eine Veränderung über eine Stunde bestehen (Nitsche, Paulus 2000; Nitsche, Paulus 2001; Nitsche et al. 2003b; Priori 2003; Nitsche et al. 2003d). Genauer zeigt sich zum Beispiel bei einer Stimulation

von sieben Minuten nur ein Nacheffekt von wenigen Minuten, wobei sich bei anodaler Stimulation über dreizehn und bei kathodaler Stimulation über neun Minuten Nacheffekte von mehr als sechzig Minuten nachweisen ließen (Nitsche, Paulus 2000; Nitsche, Paulus 2001).

Um eine Überlagerung der Nacheffekte zu vermeiden, sollte zwischen den verschiedenen Stimulationen mindestens eine Woche liegen (Hansen et al. 2011).

Die Physiologie der Langzeitpotenzierung ist in den letzten Jahren immer besser verstanden worden. Unter Anderem hängt der Nacheffekt von NMDA-Rezeptoren ab (Nitsche et al. 2003a; Nitsche et al. 2004a; Nitsche et al. 2004b). Dieser Rezeptor ist in Ruhe durch Magnesiumionen blockiert. Wird zum Beispiel durch die anodale Stimulation das Ruhemembranpotenzial in Richtung Depolarisation verschoben, lösen sich nach Aktivierung durch Glutamat die Magnesiumionen und der Rezeptor öffnet sich (Klinke et al. 2005). Dadurch steigt das intrazelluläre Kalzium an (Islam et al. 1995). Weiterhin haben eine Noradrenalin vermittelte cAMP-Erhöhung (Hattori et al. 1990), eine Steigerung der lokalen Proteinsynthese (Gartside 1968), sowie Veränderungen im adrenergen, dopaminergen und GABAergen Transmittersystem Auswirkungen auf die Erregbarkeit (Nitsche et al. 2004a; Nitsche et al. 2006; Nitsche et al. 2004b).

### **1.2.2 Durchführung der tDCS**

Insgesamt sind zwei verschiedene Stimulationsarten (anodal, kathodal) sowie ein Scheinstimulationsverfahren (sham) möglich, wobei sich die Position der Elektroden jeweils unterscheidet (Nitsche, Paulus 2000; Nitsche, Paulus 2001).

Für die tDCS werden zwei Elektroden benötigt, die für besseren Hautkontakt mit feuchten Cellulose-Schwämmen umhüllt und mittels EEG-Haube am Kopf befestigt werden. Dabei wird die Stimulationselektrode (Anode) über dem zu stimulierenden Kortexareal positioniert, da die Stromflussrichtung entscheidend für die Verschiebung des Ruhemembranpotenzials ist. Die Kathode wird an der kontralateralen Hemisphäre platziert und dient als Referenzelektrode. Mittels eines Gleichstromgenerators werden konstante Stromstärken über die Elektroden an den Kortex abgegeben (Hansen et al. 2011).

Indem die Elektroden auf beiden Kopfhälften positioniert werden, können ca. 45% des Stroms durch die Schädelknochen das Gehirn erreichen (Rush, Driscoll 1968). Der Rest des Stroms wird über den Schädel abgeleitet (Hansen et al. 2011).

### **1.2.3 Sicherheit des Verfahrens**

Es gibt zahlreiche Studien, die die Sicherheit der transkraniellen Gleichstromstimulation untersucht haben. So konnten bei gesunden Probanden im MRT (Magnet-Resonanz-Tomographen) kein Hirnödem, keine Veränderungen der Blut-Hirn-Schranke sowie des Hirngewebes nach tDCS über 30 und 60 Minuten nachgewiesen werden (Nitsche et al. 2004c). Nitsche fand bei anderen Untersuchungen zusätzlich heraus, dass es nicht zu Veränderungen im EEG oder der neuronenspezifischen Enolase (NSE) im Serum kommt. Die NSE stellt einen Schädigungsmarker für Nervenzellen dar (Nitsche et al. 2003c; Nitsche et al. 2003b).

Derzeit gelten eine Stromstärke von 1-2 mA, Elektrodengrößen von 25-35 cm<sup>2</sup> und eine Stromdichte von 0,03-0,08 mA/cm<sup>2</sup> als sichere Stimulationsparameter. Die Stimulationsdauer sollte dabei 10-20 min nicht überschreiten (Iyer et al. 2005; Nitsche, Paulus 2001; Nitsche et al. 2003c).

Eine Stimulation des Hirnstamms sollte vermieden werden, da hierdurch eine Atemdepression entstehen könnte (Agnew, McCreery 1987).

Eine weitere potenzielle Komplikation ist die Auslösung eines epileptischen Krampfanfalls (Nitsche, Paulus 2000). Werden allerdings die von Nitsche und Paulus 2001 definierten sicheren Stimulationsparameter eingehalten, liegt die Stimulationsladung weit unter der für die Auslösung eines Krampfanfalls nötigen Ladung (Nitsche, Paulus 2001).

### **1.2.4 Nebenwirkungen**

Anhand eines Fragebogens untersuchte Poreisz 2007 mögliche Nebenwirkungen während und nach tDCS (Poreisz et al. 2007). Dafür wurden 102 Probanden nach 567 tDCS-Behandlungen befragt. An der Untersuchung nahmen Tinnitus-, Schlaganfall- und Migränepatienten sowie gesunde Probanden teil. Während der Stimulation gaben die Probanden am häufigsten folgende Nebenwirkungen an:

leichte Müdigkeit (35,3 %), leichtes Kribbeln (70,6 %) sowie Jucken (30,4 %) der Haut unter der Elektrode, wohingegen sich nach der Stimulation vor allem Kopfschmerzen (11,8 %), Übelkeit (2,9 %) und Schlaflosigkeit (0,98 %) zeigten. Eine im Fragebogen nicht berücksichtigte Nebenwirkung ist die mögliche Hautrötung unter der Elektrode. Hierbei handelt es sich vermutlich um eine einfache Vasodilatation durch Erregung der Nerven (Nitsche et al. 2008).

### **1.2.5 Vorteile der tDCS**

Die transkranielle Gleichstromstimulation bietet einen Vorteil gegenüber anderen nicht invasiven Stimulationsverfahren, da es sich um eine nebenwirkungsarme und sichere Methode handelt (Nitsche, Paulus 2001).

Ein weiterer entscheidender Vorteil ist die Möglichkeit einer Placebostimulation „sham“. Bei dieser Stimulation erfolgt lediglich eine kurze Stimulation, die von den Probanden zu Beginn als leichtes Kribbeln bzw. Jucken der Haut unter der Elektrode wahrgenommen wird. Dasselbe Gefühl geben die Probanden auch zu Beginn der anodalen bzw. kathodalen Stimulation an. Diese Sensationen enden bei allen Stimulationsarten nach einigen Sekunden gleichermaßen. Bei der sham-Stimulation wird zunächst 30 Sekunden anodal stimuliert und dann ohne Manipulation ausgestellt. Für den Patienten ist eine Unterscheidung der verschiedenen Stimulationen somit nicht möglich (Hansen et al. 2011).

## **1.3 Schmerzstimulation**

Zur Schmerzstimulation wurde eine speziell angefertigte konzentrische Kupfer-Platin-Schmerzelektrode verwendet (Walter Graphtek, Luebeck, Germany, <http://www.walter-graphtek.com/>). Diese Elektrode ist in der Lage, C-Fasern zu depolarisieren und ist damit schmerzspezifisch (Kaube et al. 2000). Sie besteht aus einem zentralen Metallring, welcher als Kathode fungiert und einen Durchmesser von 0,5 mm aufweist, einem Isolationsstück von 5 mm und einem äußeren Anodenring mit 6 mm Durchmesser. Insgesamt ergibt sich dadurch eine Stimulationsfläche von 19,6 mm<sup>2</sup> (Hansen et al. 2011). Der Strom für die Schmerzimpulse wurde über einen Hochspannungs-Konstantstromstimulator (DS7AH, Digitimer Ltd, Welwyn Garden City, England, UK) generiert (monopolar, Dauer 0,5 ms, Impulsintervall 5 ms, Impulslänge 1000 µs, V<sub>max</sub> 400 V). Dieser



generiert Impulse, die nicht aus einem einzelnen Reiz, sondern aus drei Einzelreizen bestehen, welche zu einem gemeinsamen Reiz zusammengeführt werden (Hansen et al. 2011).

#### **1.4 Funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT)**

Die funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie ist ein bildgebendes, nicht invasives Diagnostikverfahren, welches in der Lage ist, neuronale Aktivität anhand der entstehenden physiologischen Begleitprozesse zu untersuchen (Freyer et al. 2006). Dabei können aktive von nicht-aktiven Gehirnarealen unterschieden werden (Schneider; Fink 2007).

Wird zum Beispiel der motorische Kortex zur Initiierung einer Bewegung aktiviert, kommt es in diesem Bereich zu einem gesteigerten Metabolismus, dessen Folge zum einen eine erhöhte Sauerstoffextraktion mit vermindertem Anteil an oxygeniertem Hämoglobin ist (Fox, Raichle 1986). Im Weiteren strömen Kalium, Wasserstoff und Adenosin im interstitiellen Gewebe ein und führen zu einer Dilatation der Gefäße, was zu einer Veränderung des Gefäßwiderstandes führt (Rosengarten et al. 2001). Etwas zeitverzögert (nach etwa vier bis sechs Sekunden) kommt es zu einer reaktiven Zunahme des Blutflusses und des Blutvolumens und damit auch zu einem Anstieg des oxygenierten Hämoglobins. Hierbei steigt der zerebrale Blutfluss sogar stärker an, als es für die Versorgung des umliegenden Gewebes mit Sauerstoff nötig wäre, d.h., paradoxerweise ist während der verstärkten Gehirnaktivität der lokale Sauerstoffgehalt höher als in Ruhe. Dieser Zustand bleibt über die Stimulation hinaus bestehen und fällt anschließend nach Abnahme des Oxyhämoglobins nach einer kurzen Phase der Deaktivierung auf das Ausgangsniveau zurück. Dieser Ablauf kann durch MR-Bildgebung nachvollzogen werden und wird als hämodynamische Antwortfunktion (HRF, „hemodynamic response function“) bezeichnet (Schneider; Fink 2007; Fox, Raichle 1986).

Die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften sowie die Verhältnisverschiebung (Suszeptibilitätsdifferenz) der Hämoglobinmoleküle führen zu Signalveränderungen im Magnet-Resonanz-Tomographen. Dieser sogenannte BOLD-Effekt (blood oxygen level dependency) wurde von Ogawa et. al. zum ersten Mal beschrieben und kann mit EPI-Sequenzen (Echo Planar Imaging-Sequenzen) gemessen werden (Ogawa et al. 1990). Durch Abnahme des desoxygenierten

Hämoglobins verringern sich die Magnetfeldinhomogenitäten und es folgt eine Zunahme des MRT-Signals (Schneider; Fink 2007).

Um die Aktivierung der Hirnareale zu identifizieren, werden Messungen unter Ruhebedingungen mit Messungen während der Aktivität verglichen und die Daten statistisch ausgewertet. Daher ist es entscheidend, vor der Datenakquisition ein zeitliches Paradigma festzulegen, um anschließend die Daten einem zeitlichen Intervall zuzuordnen (Schneider; Fink 2007; Turner et al. 1998).

#### **1.4.1 EPI-Sequenz**

Eine sehr schnelle und somit zeitlich hochauflösende MR-Bildgebungstechnik ist die sogenannte EPI-Sequenz. Sie eignet sich besonders gut für die fMRT, da sie im Gegensatz zur konventionellen Pulssequenz, die ein einziges Bild erzeugt, in derselben Zeit eine Serie von Bildern aufnimmt, also die Gehirnaktivität mit einer hohen zeitlichen Auflösung abbilden kann. Als sogenanntes „Single Shot“-Verfahren wird für die echoplanare Bildgebung nur ein einziger Anregungspuls benötigt. Unvermeidbar ist dadurch allerdings eine Verminderung der Bildqualität (räumliche Auflösung). Große Vorteile für fMRT sind jedoch, dass die Bilder im Idealfall frei von Bewegungsartefakten sind (bzw. hierfür später korrigiert werden können) und sich dynamische Vorgänge darstellen lassen (Schneider; Fink 2007; Siemens AG 2003).

#### **1.4.2 MP-RAGE Sequenz**

Die MP-RAGE Sequenz (magnetization prepared rapid acquisition gradient echo) ist eine dreidimensionale, hochauflösende MR-Aufnahme. Hochauflösende anatomische Sequenzen werden in der Regel standardmäßig, zusätzlich zu den funktionellen EPI-Daten aufgenommen, da sie zum einen in der weiteren Bildbearbeitung benötigt werden, um Abbildungsfehler in der EPI-Sequenz zu korrigieren, zum anderen um anatomische Strukturen exakt abzubilden. Sie dient der Zuordnung von Aktivitätsmustern der fMRT zu anatomischen Strukturen. Anhand der gewonnenen Daten ist anschließend eine dreidimensionale Rekonstruktion des Gehirns möglich (Schneider; Fink 2007).

## **1.5 Fragestellung der Arbeit**

Die hier vorliegende Studie untersucht den Einfluss von transkranieller Gleichstromstimulation auf die zerebrale Verarbeitung trigeminaler Schmerzreize, mittels funktioneller Magnetresonanztomographie. Folgende Fragestellungen wurden in dieser Arbeit untersucht:

1. Inwieweit ist die transkranielle Gleichstromstimulation in der Lage, die trigeminale Schmerzverarbeitung des Gehirns zu modulieren?
2. Unterscheidet sich das Modulationsmuster der sensorischen Verarbeitung der verschiedenen Stimulationsarten der tDCS (anodal, kathodal, sham)?
3. Lassen sich durch die gewonnenen Ergebnisse Rückschlüsse auf eine potenzielle Wirksamkeit und den Wirkmechanismus des Verfahrens in der Schmerztherapie gewinnen?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Probanden**

An dieser Studie nahmen 13 gesunde, rechtshändige Probanden (6♀, 7♂) teil. Voraussetzung zur Teilnahme an dieser Studie war ein Alter zwischen 18 und 40 Jahren. Alle Probanden hatten keine neurologischen, psychiatrischen und somatischen Erkrankungen, insbesondere keine Erkrankungen, die mit regelmäßiger Schmerzsymptomatik einhergehen (z.B. Migräne). Sie standen nicht unter dem Einfluss des zentralen oder peripheren Nervensystems beeinflussender Medikamente und hatten sich vier Wochen vor, sowie während der Messperiode keine schmerzhaften Verletzungen zugezogen. In den 24 Stunden vor der Messung sollten die Probanden folgende Empfehlungen befolgen:

- ausreichend zu schlafen
- keinen Alkohol zu trinken
- keine Schmerzmittel oder Psychostimulantien einzunehmen

Das hier verwendete Studienprotokoll wurde durch die Ethik-Kommission der Universität Duisburg-Essen genehmigt und entspricht den ethischen Grundsätzen zur Forschung am Menschen gemäß der Deklaration von Helsinki.

### **2.2 Datenerhebung/MR Parameter**

Die Datenakquisition erfolgte mithilfe eines 3 Tesla Magnetom Skyra der Firma Siemens Healthcare (Erlangen, Deutschland). Es wurde eine 20 Kanal-Schädel Spule (CP Head Array) verwendet.

Jede Messung bestand aus einer MP-RAGE-Sequenz und einer funktionellen Epi-Sequenz.

Für die MP-RAGE-Sequenz wurden folgende Parameter verwendet: Repetitionszeit (TR) 1900 ms, Echozeit (TE) 2,22 ms, Inversionszeit (TI) 900 ms, Flip angle 9°, Schichtzahl 160 mit 1 mm Schichtdicke und Field of View (FoV) 240 mm.

Anschließend wurde eine funktionelle Epi-Sequenz mit 335 Bildern durchgeführt. Diese bestand aus 52 Schichten mit einer Schichtdicke von 3 mm. Es wurde

folgendes Protokoll verwendet: Repetition time (TR) 3020 ms, Echozeit (TE) 26 ms, Flip angle 90° und Field of View (FoV) 240 mm.

### **2.3 TMS, Schmerz- und tDCS**

Eine Stunde vor jeder Messung erfolgte, zur bestmöglichen Positionierung der DC-Stimulationselektroden, die Bestimmung des motorischen Kortex mittels MEPs, wobei das Handareal (Musculus interosseus dorsalis 1 = IOD1) gewählt wurde. Die MEPs wurden mit Hilfe eines transkraniellen Magnetstimulators (TMS; MagPro X100, MagVenture Inc., Atlanta, GA, USA) ausgelöst und mit einem hautverträglichen Stift markiert.

Anschließend erfolgte die Detektion der Berührungs- und Schmerzschwelle. Dafür erfolgte die Schmerzstimulation über die oben beschriebene Schmerz elektrode rechts supraorbital, zehn Millimeter über dem Austritt des ersten Trigeminusastes. Diese wurde mit einem speziellen Klebeband und unter einem dünnen Stirnband aus Gummi fixiert. Den Probanden wurden dann zur Identifikation der Berührungs- und Schmerzschwelle unterschiedlich starke elektrische Reize über die Schmerz elektrode appliziert. Nach jedem Reiz legten die Probanden ihr subjektives Schmerzempfinden anhand der NRS dar. Ziel war es, das elektrische Potenzial so einzustellen, dass alle Probanden den elektrischen Reiz mit einer Schmerzstärke von 5 auf der NRS bewerteten. Dafür wurde der Schmerzreiz in 0,2 mA Schritten erhöht, bis das optimale Ergebnis gefunden wurde. Die Schmerzeinstellung wurde vor jeder Messung wiederholt.

Im Anschluss wurde im MRT die MP-RAGE Sequenz aufgenommen. Anknüpfend wurden die Probanden im Vorraum des MRT mithilfe des transkraniellen Gleichstromstimulators anodal, kathodal oder sham stimuliert. Abbildung 1 stellt den beschriebenen Ablauf der Messvorbereitungen dar.

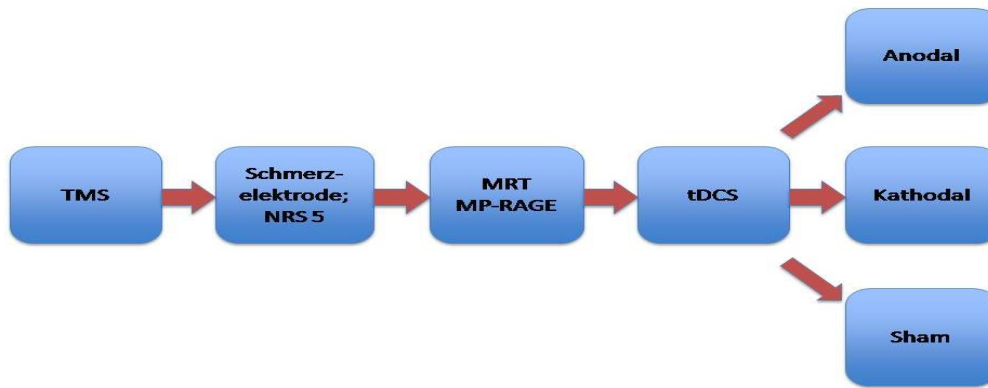


Abbildung 1: **Ablauf der Messvorbereitungen:** TMS = transkranielle Magnetstimulation, NRS 5 = Numerische Ratingskala 5/10, MRT = Magnet-Resonanz-Tomographie, MP-RAGE = magnetization prepared rapid acquisition gradient echo, tDCS = transcranial direct current stimulation.

In dieser Studie wurde ein DC-Stimulator der Firma Newronika s.r.l. (Mailand, Italien) verwendet. Das System (HDCkit) besteht aus dem Programmierer (HDCprog), dem Stimulator (HDCstim) und einem Elektrodenset (HDCel) (Abbildung 2).



Abbildung 2: **DC-Stimulationssystem (HDCkit):** Von rechts nach links; Programmierer (HDCprog), Stimulator (HDCstim) und Elektrodenset (HDCel) bestehend aus zwei Silikonelektroden, zwei Celluloseschwämmen und Gel zum befeuchten (The Magstim Company Ltd - UK 2018).

Durch den Programmierer lassen sich im Stimulator die Stromstärke, Stimulationsart sowie die Stimulationsdauer einstellen. Der Stimulator ist eine batteriebetriebene, mikroprozessorgesteuerte Konstantstromquelle und eignet sich daher auch nach medizinischer Einweisung für eine Nutzung zu Hause. Die maximale Stromstärke beträgt 5 mA, meist werden aber nur Stromstärken von 1-2 mA benötigt. Für die Stimulation werden zwei Silikonelektroden mit folgenden Größen verwendet:

- große Elektrode: 6 cm x 8,4 cm
- kleine Elektrode: 5 cm x 5 cm

Um während der Stimulation die Haut nicht zu irritieren und den Widerstand so gering wie möglich zu halten, wurden die Elektroden mit feuchten Cellulose-Schwämmen umhüllt und mittels EEG-Haube befestigt.

In unserer Studie wurde für die anodale Stimulation die Anode als positiver Stimulationspol über dem zuvor markierten motorischen Kortex M1, der dominanten linken Hemisphäre und die Kathode als negativer Pol kontralateral supraorbital mit Hilfe des 10-20 Systems für das EEG platziert. Für die kathodale Stimulation wurde die Position der Elektroden vertauscht, d.h., die aktive, positiv stimulierende Elektrode befand sich rechts supraorbital (Hansen et al. 2011). Die Anordnung für die sham-Stimulation entsprach der Anordnung der anodalen Stimulation. In dieser Studie wurde ein dreiarmliges Cross-over-Design verwendet. Jeder Proband wurde dreimal (anodal, kathodal oder sham) in einer pseudorandomisierten Ordnung für zwanzig Minuten mit einer Intensität von 1,5 mA mit einem Stromanstieg von sieben Sekunden stimuliert, wobei die Probanden über die Art der Stimulation verblindet waren. Abbildung 3 zeigt das Studiendesign mit seinen drei Stimulationsarmen: anodal, kathodal und sham.

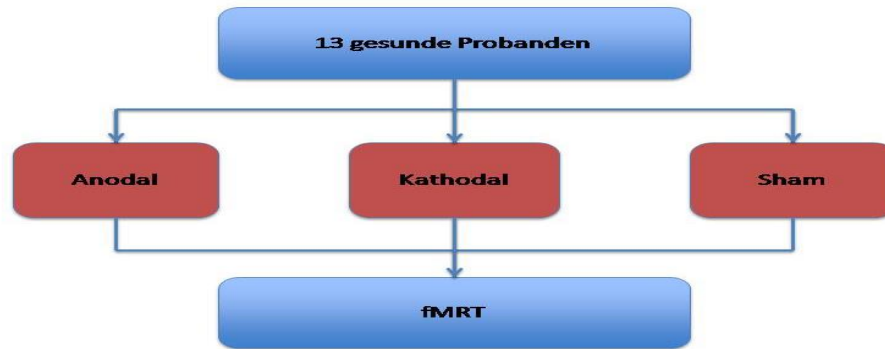


Abbildung 3: **Studiendesign:** fMRT = funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie.

Um Überlagerungseffekte zwischen den Untersuchungen zu vermindern, wurde zwischen den einzelnen Messungen ein Abstand von mindestens zwei Monaten festgelegt.

Kurz vor Ende der Stimulation wurden den Probanden ihre Aufgaben während des Studienparadigmas erklärt und anschließend die Elektroden des DC-Stimulators wieder entfernt.

## **2.4 Experimentelles fMRT-Design**

Nach der Einweisung in das Studienparadigma folgte die Aufnahme der funktionellen Daten im MRT. Die Schmerz elektrode wurde über eine Filterplatte mit dem Schmerzstimulator außerhalb des Magnetfeldes verbunden. Im MRT sollten die Probanden entspannt, mit ausgestreckten Beinen auf dem Rücken liegen und wurden instruiert, sich so wenig wie möglich zu bewegen. Vor allem Bewegungen des Kopfes sollten vermieden werden. Der Kopf wurde daher rechts und links durch zwei Schaumstoffkeile zusätzlich fixiert. Die Arme sollten entspannt neben dem Körper platziert werden, wobei in der rechten Hand ein nicht-magnetischer Stift gehalten wurde. Unter dem Stift befand sich ein Blatt Papier, auf dem die Probanden nach jedem Schmerzblock während der Messung ihre subjektive Schmerzwahrnehmung mit Hilfe der NRS dokumentieren sollten. Vor Beginn jedes Durchlaufs wurde den Probanden ein Probeschmerzreiz appliziert, um die Funktion des Versuchssystems zu überprüfen. Während der Messung sollten die Probanden die Augen geschlossen halten.



## **2.5 fMRT-Studienparadigma**

Nach jeder Stimulation wurde ein fMRT mit Block-Design genutzt. Insgesamt wurden mit der funktionellen Epi-Sequenz pro Durchlauf 3 x 335 Bilder (3 x = anodal, kathodal und sham) aufgenommen. Dabei waren die einzelnen Blöcke (sieben fMRT-Bilder pro Block = 21,14 sec.) genau einer Bedingung zugeordnet. Das Studienparadigma bestand aus sechzehn Aktionsblöcken, deren Abfolge bei allen Messungen identisch war. Dazwischen lagen Ruhephasen (Baseline; 13 fMRT-Bilder = 39,26 sec.) in denen keine Stimulation stattfand. Bei den Aktionsblöcken wurden drei verschiedene Kategorien unterschieden, wobei es sich bei den letzten beiden um Kontrollbedingungen handelte, da ihr kortikales Aktivierungsmuster bereits zuvor gut charakterisiert war:

- nozizeptive Stimulation
- motorische Stimulation (Fingertapping)
- visuelle Stimulation (Checkerboard)

Die **nozizeptiven Stimulationsblöcke** bestanden jeweils aus sieben elektrischen Schmerzreizen, die je einem MRT-Bild zugeordnet waren. Die Reize wurden über die Schmerz elektrode rechts supraorbital appliziert. Insgesamt gab es elf nozizeptive Stimulationsblöcke. Nach jedem Schmerzblock sollten die Probanden mit dem Stift in der rechten Hand die subjektive Intensität des Schmerzreizes dokumentieren. Dafür wurde eine Bewertungsperiode von sechs Sekunden (= zwei Bilder) festgelegt.

Während der **motorischen Stimulation** sollten die Probanden für sieben fMRT-Bilder mit der linken Hand öffnende und schließende Bewegungen mit Daumen und Zeigefinger mit einer Frequenz von 1 Hz durchführen. Die Fingerkuppen sollten sich beim Schließen berühren. Es gab während eines Durchlaufes drei Blöcke mit dem so genannten „Fingertapping“, die durch eine Aktivierung des motorischen Kortex der Kontrolle der Motorik dienen sollten.

Während der beiden **visuellen Stimulationsblöcke**, wurde die visuelle Komponente durch Aktivierung des Okzipitalkortex kontrolliert. Die Probanden fixierten mit den Augen ein Schachbrettmuster auf der Leinwand im MRT, welches aus 20 x 15 Feldern bestand, wobei die schwarzen und weißen Felder ihre Position mit einer Frequenz von 4 Hz für sieben fMRT-Bilder wechselten.

Generell sollten die Augen während der Messung geschlossen sein. Die Aufgaben wurden den Probanden über eine Leinwand im MRT angezeigt, die über einen Spiegel in der Kopfspule gesehen werden konnten. Sie wurden instruiert, dass sie bei Wahrnehmung eines deutlichen Helligkeitsunterschiedes ihre Augen öffnen durften und wie folgt verfahren sollten: Wenn auf der Leinwand das Wort „Fingertapping“ erschien, sollten die Augen wieder geschlossen werden und mit der Bewegung des Zeigefingers und Daumens gestartet werden. Diese visuelle Instruktion wurde ihnen für sieben fMRT-Bilder angezeigt. Beim erneuten Abdunkeln sollte die motorische Aktivität beendet werden. Erschien allerdings das Schachbrettmuster, sollten sie dieses mit den Augen fixieren. Anschließend sollten die Augen wieder geschlossen werden. Die Fehlerfreiheit der Abläufe wurde aus dem Vorraum des Scanners kontrolliert. Abbildung 4 stellt den Ablauf der Aktionsblöcke und die dazugehörigen Bildnummern der Epi-Sequenzen des Studienparadigmas dar.

<b>fMRT -Bilder</b>	Nr. 14-20	Nr. 34-40	Nr. 54-60	Nr. 74-80	Nr. 94-100	Nr. 114-120	Nr. 134-140	Nr. 154-160
<b>Aktionsblöcke</b>	NRS 5	FT	NRS 5	FT	NRS 5	CB	NRS 5	NRS 5

<b>fMRT -Bilder</b>	Nr. 174-180	Nr. 194-200	Nr.214-220	Nr. 234-240	Nr. 254-260	Nr. 274-280	Nr 294-300	Nr. 314-320
<b>Aktionsblöcke</b>	NRS 5	FT	NRS 5	CB	NRS 5	NRS 5	NRS 5	NRS 5

Abbildung 4: **Studienparadigma:** fMRT-Bilder = funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie-Bilder, NRS 5 = Schmerz mit Numerische Ratingskala 5/10, FT = Fingertapping, CB = Checkerboard (Schachbrettmuster).

## 2.6 Datenanalyse

Vor der Analyse wurden alle Bilder bezüglich ihrer Qualität und möglichen Pathologien überprüft. Dies wurde nochmals durch einen erfahrenen Neuroradiologen beurteilt. Die Bilder waren bei allen Probanden frei von Pathologien und Artefakten.

### 2.6.1 Statistische Analyse der klinischen und demographischen Daten

Für die Analyse der klinischen und demographischen Daten, wurde mit der Software SPSS Statistics Version 22 von IBM (International Business Machines Corporation, Amonk, New York, USA) eine ANOVA (Analysis of Variance) mit post-hoc

Bonferroni Analyse durchgeführt. Dabei wurde das Signifikanzlevel  $p < 0,05$  gewählt. Des Weiteren wurden die Schmerzbewertung und applizierte Stimulationsintensität der Probanden verglichen.

### **2.6.2 Datenvorverarbeitung**

Die akquirierten funktionellen Daten wurden mit der statistischen Software SPM8 (statistical parametric mapping software; Wellcome Trust Centre of Neuroimaging, UCL, London, UK, [<https://fil.ion.ucl.ac.uk/spm>]) eingebunden und in MATLAB (Matlab 7.6.0.324, R2008a, The MathWorks, Natick, MA, USA) vorverarbeitet und analysiert. Vorher wurden mithilfe des Programms MRIconvert version 2.0.7 (Jolinda Smith, Lewis Center for Neuroimaging, University of Oregon) die vorhandenen DICOM-Rohdatensätze in ein SPM-lesbares Format (NIFTI) umgewandelt. Die Datenvorverarbeitung erfolgte bei allen Probanden nach folgendem Schema (Schneider; Fink 2007; Ashburner et al. 2013).

#### 1. Realignment

Bewegungsartefakte können durch diesen Schritt eliminiert werden. Dazu werden die Bilder neu angeordnet und durch Translations- und Rotationsbewegungen („rigid-body“-Transformationen) deckungsgleich adjustiert. Zusätzlich wird ein gemittelttes Bild erstellt, welches für den nächsten Schritt, die „Coregistrierung“ benötigt wird. Zur Korrektur der Beeinflussung durch Bewegung im Scanner werden die Parameter der Bewegungskorrektur zusätzlich gespeichert.

#### 2. Coregistrierung

Das im ersten Schritt aus den fMRT-Daten (EPI-Sequenz) gemittelte Referenzbild wird mit dem räumlich hochauflösenden 3D Datensatz der MP-RAGE-Sequenz in Bezug gesetzt.

#### 3. Normalisierung

Im Rahmen der Normalisierung wird die individuelle Hirnanatomie der Probanden in das “Standardkoordinatensystem“ des Montreal Institute of Neurology (sog. MNI-Space) transformiert. Für eine optimale Genauigkeit wurden hierfür die hochauflösenden MP-RAGEs genutzt und die Transformation auf die coregistrierten EPI-Bilder übertragen. Dadurch kann

jeder Koordinate eine definierte morphologische Struktur zugewiesen werden. Die Normalisierung erfolgte mittels sogenannter "unified segmentation", einem iterativen Prozess, der es erlaubt, eine Segmentierung der Bilder (in z.B. graue, weiße Substanz und Liquorraum) mit einer räumlich exakten Normalisierung zu kombinieren. Die segmentierten Bilder sind hierbei nur ein Nebenprodukt. Insgesamt ist das Verfahren der alleinigen Normalisierung überlegen, da z.B. durch Feldinhomogenitäten entstandene Artefakte besser korrigiert werden können und die Genauigkeit der Ergebnisse verbessert ist (Friston et al. 1995; Ashburner, Friston 2005).

#### 4. Smoothing/Glättung

Die Normalisierung unterliegt immer gewissen Limitationen. Zur Vermeidung von Artefakten müssen die Bilder vor der statistischen Analyse räumlich geglättet werden, um weitere Inhomogenitäten innerhalb der Datensätze zu eliminieren. Dadurch verbessert sich das Signal-Rausch-Verhältnis („signal-to-noise-ratio“; SNR). In dieser Studie wurde dafür ein isotopischer Gauß Filter mit FWHM (volle Breite bei halbem Maximum = full width at half maximum) von 8 mm verwendet (Ashburner, Friston 2005).

### **2.6.3 Analyse**

Die statistische Aufarbeitung der vorverarbeiteten Daten wurde mittels Allgemeinem Linearem Modell (ALM) getätigt. Das ALM ist ein abstraktes statistisches Modell, welches im Rahmen der funktionellen Bildgebung häufig genutzt wird. Hierfür werden multiple Regressionsanalysen genutzt (Friston et al. 1995). In diesem Fall ermöglicht es die statistische Prüfung bezüglich der im Experiment induzierten Aktivierungen. Die statistische Berechnung erfolgte in zwei Ebenen, wobei die erste Ebene (=First-Level) die individuelle und die zweite Ebene (=Second-Level) die Gruppenanalyse beinhaltet (Schneider; Fink 2007).

#### **2.6.3.1 First-Level-Analyse**

In der First-Level-Analyse wurden, für jede Versuchsperson und Messung die individuellen Aktivierungskontraste berechnet und ausgewertet. In das ALM, welches zur Berechnung der Aktivierungen genutzt wurde, wurden die Informationen zu den verschiedenen Aktivierungsblöcken (nozizeptive, visuelle und

motorische Stimulation) eingesetzt (=Designmatrix). Zur Korrektur von Bewegungsartefakten wurden zusätzlich, die im Rahmen des Realignments ermittelten Bewegungsparameter als Kovariante inkludiert. Zudem wurde die sechs Sekunden Schmerzbewertungsperiode als weitere Bedingung berücksichtigt.

Anschließend wurden anhand der Designmatrix sogenannte Parameterbilder, auch  $\beta$ -Images genannt, erstellt. Das Programm bestimmt für jeden Voxel den tatsächlichen zeitlichen Verlauf und ermittelt den Beta-Wert anhand der vorgegebenen Designmatrix, welche mit der in der Software enthaltenen hämodynamischen Antwortfunktion moduliert wird. Durch z.B. t-Tests lassen sich dann die Signifikanz und Effektstärke der Aktivierungen für die einzelnen Bedingungen ermitteln. Da die Statistik für jeden Bildpunkt einzeln gerechnet wird, muss zur Verhinderung von falsch positiven Ergebnissen eine Korrektur für multiple Vergleiche genutzt werden. Hierzu wurde die sogenannte family wise error correction (FWE-corr.) als Abwandlung der Bonferroni-Korrektur genutzt.

Diese Analyse wurde für jeden Probanden und für jeden Messzeitpunkt (= DC-Stimulationsart (anodal, kathodal und sham)) durchgeführt.

### **2.6.3.2 Second-Level-Analysen**

Anschließend wurde zur Kontrolle des angewandten Studienparadigmas eine erste Gruppenanalyse für alle drei Konditionen (nozizeptive, visuelle und motorische Stimulation) unter Anwendung einer FWE-corr. mit einem Signifikanzlevel von  $p < 0,05$  durchgeführt.

#### **2.6.3.2.1 Modulation der Aktivierungen durch DC-Stimulation**

Um die Effekte der tDCS auf die zerebrale Schmerzverarbeitung zu untersuchen, wurde eine weitere Second-Level-Analyse durchgeführt. Hierzu wurde ein within-subject-ANOVA-Modell für nozizeptive, visuelle und motorische Stimulation verwendet, um die Modulation durch die tDCS in allen untersuchten Systemen zu ermitteln. Zur Ermittlung der maximalen BOLD-Signal-Veränderungen durch die applizierte Stimulation wurde ein direkter Vergleich zwischen den post-anodalen und den post-kathodalen Aktivierungen berechnet. Um falsch positive Ergebnisse zu reduzieren wurde ein unkorrigierter Signifikanzwert von  $p_{unc} < 0,0005$  verwendet. Sekundär wurde dann eine FWE-korrigierte Small Volume Correction (SVC)

Analyse ( $p_{FWE} < 0,05$ ) für Areale durchgeführt, welche allgemein als schmerzverarbeitende Areale akzeptiert sind (May 2009). Diese entsprechenden Karten/ROIs (Regions-of-Interest) wurden dem SPM-Tool „marsbar“ entnommen (Tzourio-Mazoyer et al. 2002; Brett et al. 2002): Thalamus, Amygdala, Basalganglien (Pallidum, Putamen, Nucleus Caudatus), dorsolateraler präfrontaler Kortex (DLPFK), Insula, supplementär-motorischer Cortex, primärer somatosensibler Kortex, Gyrus cinguli und das Cerebellum. Zusätzlich wurde die SVC für den linken primär motorischen Kortex angewendet, weil dieser durch die tDCS stimuliert wurde.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Klinische und demographische Daten**

Das Gesamtdurchschnittsalter der 13 Probanden war  $23,92 \pm 1,98$  Jahre (20-28 Jahre), wobei das Durchschnittsalter der weiblichen Teilnehmer  $22,5 \pm 1,2$  Jahre (20-23 Jahre) und das der männlichen Teilnehmer  $25,14 \pm 1,9$  Jahre (23-28 Jahre) war.

Die Analyse der klinischen Daten zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Schmerzbewertung anhand der numerischen Ratingskala (NRS) von 0-10 ( $p=0,377$ ; anodal NRS  $6,81/10 \pm 1,58$ ; kathodal NRS  $5,99/10 \pm 1,53$  und sham NRS  $6,55/10 \pm 1,43$ ). Es zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied in der applizierten Stromstärke/Reizintensität ( $p=0,995$ ; anodal  $1,31 \pm 0,97$  mA; kathodal  $1,28 \pm 0,98$  mA und sham  $1,28 \pm 0,98$  mA).

### **3.2 Funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT)**

#### **3.2.1 Hirnaktivierungen bei nozizeptivem, visuellem und motorischem Stimulationsparadigma**

Die Analyse des fMRT zeigte für die drei untersuchten Bedingungen (nozizeptive, visuelle und motorische Stimulation) typische zerebrale Aktivierungsmuster, sowohl in der Einzel- (=First-Level) als auch in der Gruppenanalyse (=Second-Level). Die aktivierten Areale sind mit den aus der Literatur bekannten Strukturen für diese Konditionen vereinbar (Tabelle 1).

Seite	Regionen	Koordinaten im MNI X Y Z	T	K <sub>E</sub>
-------	----------	--------------------------------	---	----------------

Nozizeptiv				
L	Cerebellum	-30-58-26	10.22	6763
R	Cerebellum	26-58-24	9.47	
BL	Vermis cerebelli	6-64-16	9.47	
L	Motorcortex	-38-12 56	9.09	11,434 <sup>1)</sup>
L	Supplementär-motorischer Cortex/SMA	-2 2 56	9.02	
L	Somatosensorischer Cortex	-62-20 18	8.94	
R	Somatosensorischer Cortex	64-16 20	8.82	7887 <sup>2)</sup>
R	Operculum	60 12 0	8.80	
R	Gyrus frontalis inferior pars opercularis	58 12 18	7.03	
R	Dorsolateraler präfrontaler Cortex	42 46 18 36 50 24	5.67 5.24	331
L	Dorsolateraler präfrontaler Cortex	-34 44 28	5.08	45
L	Gyrus cinguli	-10-22 48	5.07	48
R	Insula posterior	40-14-6	4.95	35
R	Gyrus temporalis superior	46-26-4	4.90	
R	Gyrus temporalis medius	52-38-16	4.89	46
R	Gyrus temporalis inferius	56-48-18	4.83	

Visuell				
BL	Gyrus calcarinus	-8-88 0	18.86	32,000 <sup>3)</sup>
BL	Gyrus lingualis	4-88-2 6-80-2	17.93 17.31	
BL	Vermis cerebelli	0-54-36	7.34	
R	Gyrus frontalis medius	50-4 54	5.30	53

Motorisch				
R	Gyrus precentralis (M1)	-38-18 58 50-16 52	20.67 12.48	2438
L	Cerebellum	-16-50-20	15.62	1502
L	Gyrus pre- und postcentralis	-58-18 48	6.61	113



R	Supplementär-motorischer Cortex	8-4 54 6 0 66	6.52 5.39	226
BL	Gyrus calcarinus	-8-88 0 8-98-4 10-82 4	6.47 5.82 5.23	800
R	Thalamus	16-20 6	5.77	42

Tabelle 1: **Hirnaktivierungen bei nozizeptivem, visuellem und motorischem (inkl. visuellen Instruktionen) Stimulationsparadigma:** (alle drei tDCS Stimulationsparadigmen wurden zu 1/3 berücksichtigt); MNI = Montreal Neurological Institute, T= Effektstärke (effect size), K<sub>E</sub> = Cluster Extend, alle Ergebnisse sind whole brain Family-Wise-Error corrected (pFWE < 0.05); 1) inkl. Aktivierungen im Thalamus, Insula anterior und posterior; 2) inkl. Thalamus, Insula anterior und Basalganglien, 3) inkl. bilateraler primärer visueller Cortex, visueller Thalamus und tieferer visuelle Cortices; R = rechts, L = links, BL = bilateral.

### 3.2.2 BOLD-Modulation durch DC-Stimulation

Der Vergleich der Aktivierungen zwischen den drei verschiedenen DC-Stimulationsmodalitäten (anodal, kathodal, sham) zeigt in der Within-subject-Analyse Veränderungen der Aktivierungen bzw. der BOLD-Antwort sowohl für die nozizeptive, die motorische, als auch die visuelle Stimulation. Die im Vergleich zwischen anodaler und kathodaler Stimulation gefundenen Unterschiede waren für die Schmerzstimulation und die Kontrollbedingungen gegensätzlich.

#### 3.2.2.1 Modulation der Schmerzverarbeitung

Für die nozizeptive Stimulation zeigten sich stärkere Aktivierungen bzw. ein stärkeres BOLD-Signal in vielen Teilen des schmerzverarbeitenden Systems im direkten Vergleich von anodaler und kathodaler Stimulation (post-anodal > post-kathodal). Tabelle 2 und Abbildung 5 geben einen Überblick zu den Arealen mit signifikanten Aktivierungsunterschieden, welche im Bereich der bilateralen Amygdala, dem linksseitigen Thalamus, den Basalganglien, dem linken Gyrus cinguli, dem linken prämotorischen und Motorcortex sowie im rechtseitigen dorsolateralen präfrontalem Kortex zu finden waren. Es konnten keine Unterschiede für die BOLD-Antwort im entgegengesetzten Kontrast detektiert werden (post-anodal < post-kathodal).

Seite	Regionen	Koordinaten im MNI X Y Z	T	K <sub>E</sub>	FWE small volume correction p<0,05	FWE peak
L	Amygdala	-22 8-16	4.48	107	0.005	0.001
L	Basalganglien	-12 2 4	4.24	208	0.033	0.006
R	Amygdala	26 0-20	4.18	125	0.002	0.001
L	Motor- and Prämotorkortex	-10-28 70	4.11	162	0.010	0.012
L	Thalamus	-14-10 18	3.99	39	0.015	0.008
R	Basalganglien	14 4 6	3.93	94	0.027	0.029
R	Gyrus postcentralis	66-8 18	3.81	24	0.042	0.025
L	Gyrus cinguli	-6-4 44	3.77	47	0.03	0.027
R	Nucleus Caudatus	4 14 0	3.68	59	0.027	0.032
R	Dorsolateraler präfrontaler Cortex (DLPF)	38 2 54	3.67	44	0.044	0.047

Tabelle 2: **Signifikante Modulation der Areale der trigeminalen Nozizeption nach DC-Stimulation:** Vergleich von anodaler vs. kathodaler Stimulation (post anodal > post kathodal); MNI = Montreal Neurological Institute, T= Effektstärke (effect size), K<sub>E</sub> = Cluster Extend, Analyse der ROI's (Regions of interest) durch Family-Wise-Error correction (pFWE < 0.05), Signifikanzlevel: p<sub>unc</sub>< 0,0005; R = rechts, L = links, BL = bilateral.

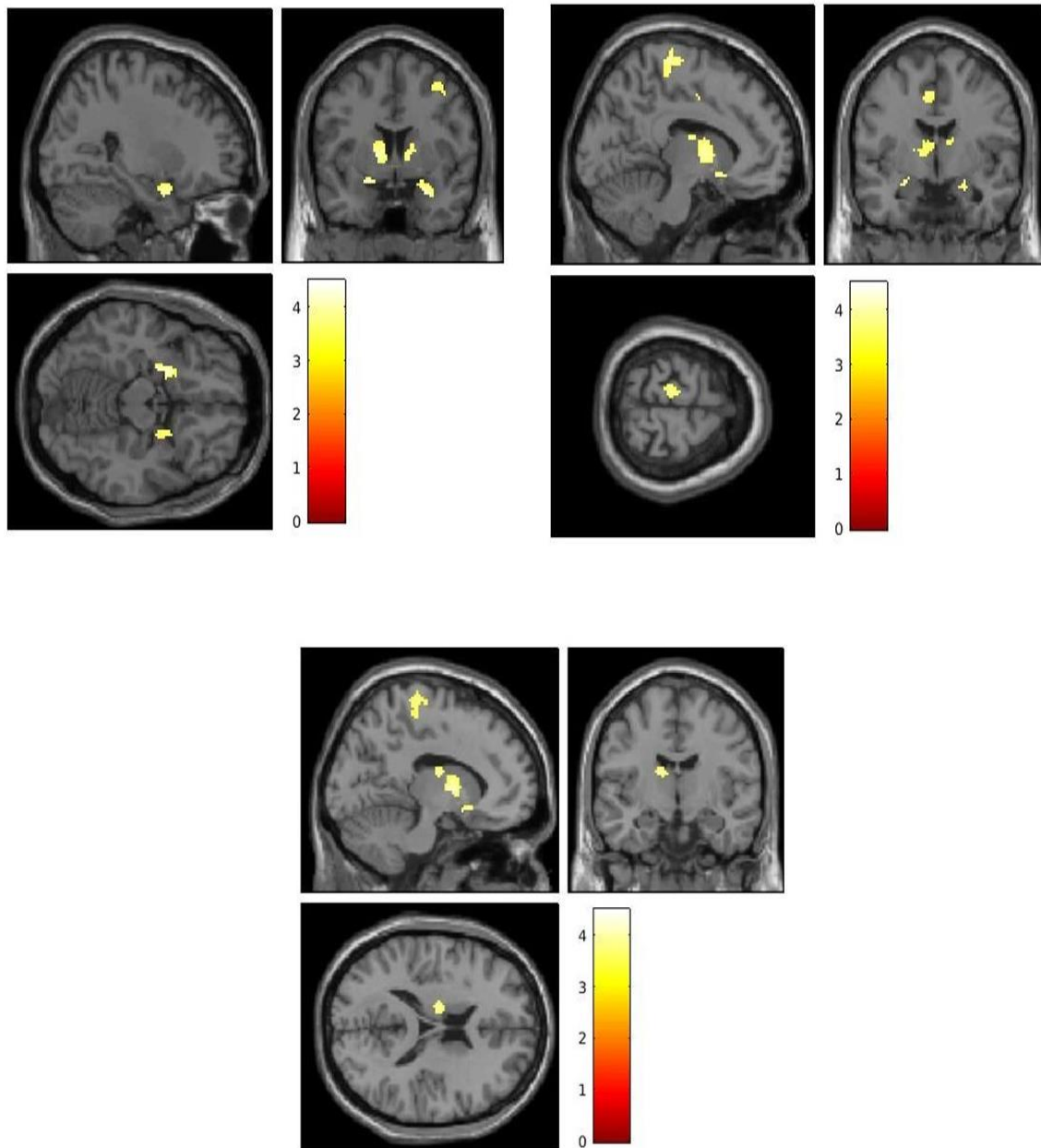


Abbildung 5: **Aktivierungs- bzw. BOLD-Signalveränderungen in der fMRT nach nozizeptiver Stimulation im Vergleich von post-anodal > post-kathodal**, Signifikanzlevel:  $p_{unc} < 0,0005$ .

Die BOLD-Signalveränderungen zeigten sich auch in der FWE-korrigierten small volume correction (SVC) für die zuvor genannten anatomischen Regionen der Schmerzverarbeitung signifikant.

Die kathodale Stimulation führt demnach zu einem Abfall und die anodale Stimulation zu einer Zunahme der BOLD-Antwort in den zu untersuchenden schmerzverarbeitenden Regionen, während die BOLD-Signal-Intensität nach sham-

Stimulation mittig zwischen den beiden anderen Stimulationen liegt. Die Abbildung 6 zeigt dies anhand von zwei Beispielen.

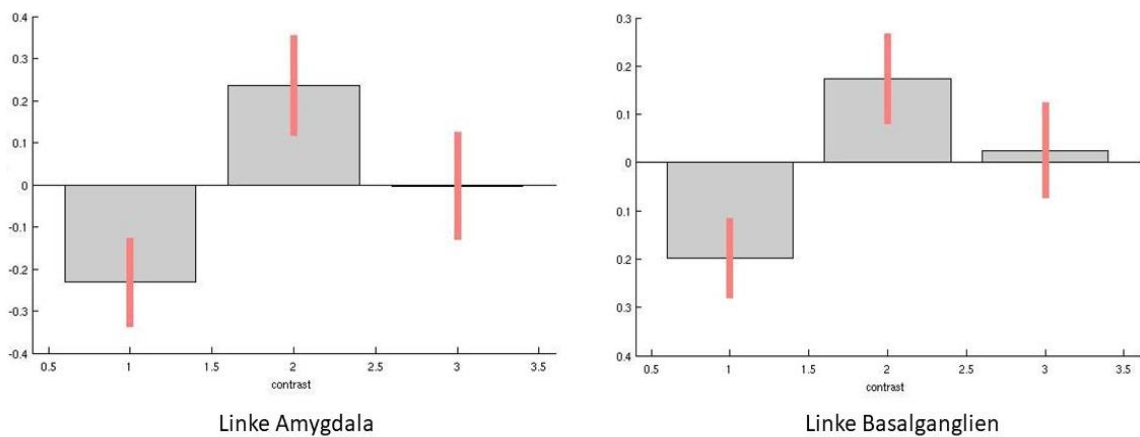


Abbildung 6: **BOLD-Signalveränderungen in der linken Amygdala und den linken Basalganglien nach 1. kathodaler, 2. anodaler und 3. sham-Stimulation:** Abnahme nach kathodaler Stimulation, Zunahme nach anodaler Stimulation und dazwischen sham-Stimulation; Signifikanzlevel:  $p_{unc} < 0,0005$ .

### 3.2.2.2 Modulation der Kontrollbedingungen durch DC Stimulation

Im Vergleich zwischen anodaler und kathodaler Stimulation zeigten sich für die visuellen und motorischen Aktivierungen nach anodaler Stimulation reduzierte Signale. Die Signalalterationen des visuellen Systems waren beidseits im Gyrus calcarinus und die des motorischen Systems im rechtsseitigen Gyrus precentralis lokalisiert (post-anodal < post-kathodal). Die gesehenen Effekte der DC-Stimulation sind also für die Kontrollbedingungen gegenläufig zur beobachteten Modulation der nozizeptiven Stimulation. Für die Kontrollbedingungen ergaben sich für den Kontrast post-anodal > post-kathodal keine signifikanten Änderungen der BOLD-Antwort. Tabelle 3 und Abbildung 7 zeigen die Modulation der visuellen und motorischen Verarbeitung.

Seite	Regionen	Koordinaten im MNI X Y Z	K <sub>E</sub>	T
-------	----------	--------------------------------	----------------	---

Visuelles-System/Paradigma				
BL	Gyrus calcarinus	20-64 4	1848	6.62
L	Gyrus lingualis	-14-40-4	15	4.74
R	Gyrus lingualis	18-62-10	6	4.47
Motorisches-System/Paradigma				
R	Gyrus precentralis	40-18 62	15	4.82

Tabelle 3: **Signifikante Modulation der Areale der visuellen und motorischen Verarbeitung:**  
MNI = Montreal Neurological Institute, K<sub>E</sub> = Cluster Extend, T= Effektstärke (effect size),  
alle Ergebnisse sind whole brain Family-Wise-Error corrected (p<sub>FWE</sub> < 0.05); R = rechts,  
L = links, BL = bilateral.

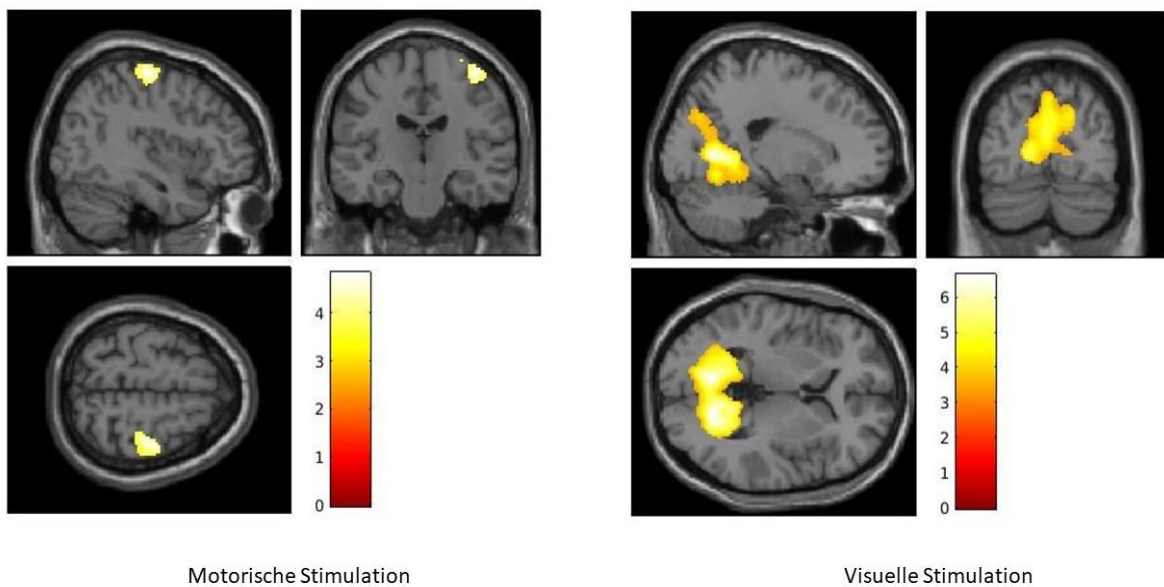


Abbildung 7: **Aktivierungs- bzw. BOLD-Signalveränderungen in der fMRT nach motorischer und visueller Stimulation (post-anodal < post kathodal):** Signifikanzlevel:  $p_{unc} < 0,0005$ .

Demnach führt bei den Kontrollbedingungen die kathodale Stimulation zu einer Zunahme und die anodale Stimulation zu einer Abnahme des BOLD-Signals. Die sham-Stimulation lag auch hier zwischen den beiden. Abbildung 8 stellt diesen Sachverhalt dar.

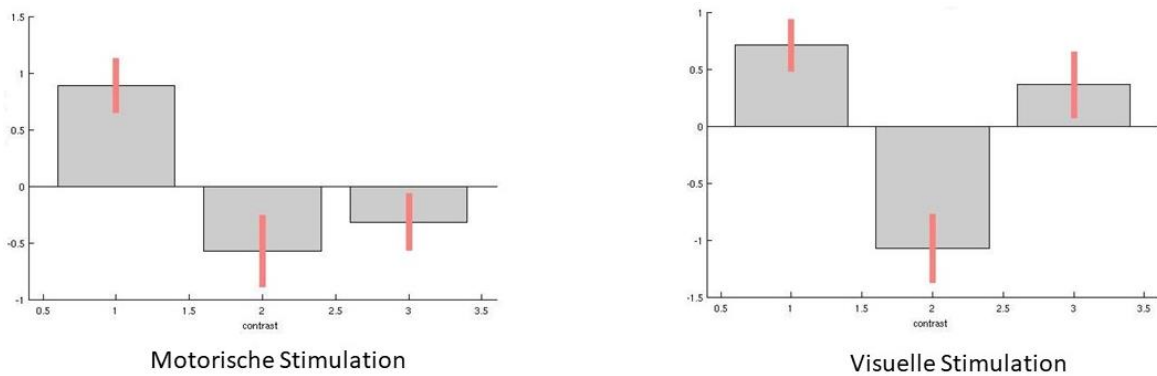


Abbildung 8: **BOLD- Signalveränderungen für die Kontrollbedingungen im rechten Gyrus precentralis (für motorische Stimulation) und im linken Gyrus calcarinus (für visuelle Stimulation) nach je 1. kathodaler, 2. anodaler und 3. sham-Stimulation:** Zunahme nach kathodaler Stimulation, Abnahme nach anodaler Stimulation; Signifikanzlevel:  $p_{unc} < 0,0005$ .

## **4 Diskussion**

In der hier vorliegenden Studie wurden die polaritätsspezifischen Schmerzmodulationseffekte der tDCS auf die Gehirnregionen der experimentellen trigeminalen Schmerzverarbeitung bei 13 gesunden und jungen Probanden untersucht. Die anodale tDCS führte zu einer Zunahme der BOLD-Antwort im Thalamus, den Basalganglien, dem Gyrus cinguli, dem dorsolateralen präfrontalen Cortex und der Amygdala, wohingegen die kathodale tDCS zu einer Abnahme der Aktivierung in diesen Regionen führte. Diese Areale sind an der trigeminalen Schmerzverarbeitung des Menschen beteiligt. Sie spielen in diversen Studien eine Rolle bezüglich verschiedener Schmerzerkrankungen und werden in experimentellen Schmerzstudien untersucht. Die Kontrollbedingungen (visuelle und motorische Stimulation) zeigten in unserer Studie die erwarteten Veränderungen der Aktivität in den erwarteten Gehirnregionen.

### **4.1 Modulation nach nozizeptiver Stimulation**

Wir beschäftigten uns initial mit der Frage, inwieweit die tDCS in der Lage ist, die sensorische Schmerzverarbeitung des Gehirns zu modulieren. Derzeit existieren nur wenige Daten zur Schmerzverarbeitung nach tDCS und den spezifischen Gehirnarealen der Schmerzverarbeitung mittels funktioneller Bildgebung. Zum Beispiel untersuchten Ihle et al. bei 16 gesunden Teilnehmern in einer doppelblind, randomisierten, cross-over sham kontrollierten Studie ein akutes Kopfschmerzparadigma mittels funktioneller Bildgebung (Ihle et al. 2014). Sie konnten dabei keine polaritätsspezifischen Veränderungen der Gehirnaktivität im Vergleich zwischen der aktiven- und der sham-Stimulation feststellen. Im direkten Vergleich der anodalen zur kathodalen Stimulation, ohne Korrektur für multiple Vergleiche, zeigte sich eine Abnahme der Aktivität im Hypothalamus, im inferioren parietalen Kortex, im inferioren parietalen Lobus, der vorderen Insel und dem Gyrus precentralis vorwiegend auf der nicht stimulierten Seite (rechte Hemisphäre, linksseitige tDCS und rechtsseitige Unterarmhitzestimulation;  $p_{unc} < 0,001$ ). Diese anatomischen Areale überlappen mit denen unserer Studie. Interessanterweise zeigen sich jedoch im Gegensatz zu unseren Ergebnissen umgekehrte polaritätsspezifische Veränderungen dieser Areale im Sinne einer Abnahme der Aktivität nach anodaler Stimulation. Da die Dauer und Seite der Stimulation bei

beiden Studien vergleichbar waren, könnten die unterschiedlichen Ergebnisse durch die verschiedenen Stromintensitäten und Schmerzreize (Hitze stimulation vs. elektrische Stimulation) begründet sein. Es ist evidenzbasiert, dass verschiedene Stimulationsintensitäten zu einer Veränderung der kortikalen Erregbarkeit führen können (Batsikadze et al. 2013). Des Weiteren sind die Modulationen der Erregungen richtungsabhängig, d.h., dass anodale Stimulation über dem linken M1 in einer kathodalen Stimulation der rechten frontalen Hemisphäre resultiert und umgekehrt. Dies ist vor allem der Fall, wenn die beiden Elektroden gleich groß sind, wie es in der Studie von Ihle et al., aber nicht in unserer Studie der Fall war.

In den meisten tDCS Studien für Schmerzmodulation, wie auch in unserer Studie, wurde M1 als effiziente Zielstruktur ausgewählt (Vaseghi et al. 2015b). M1 gehört wie S1 und der DLPFC zu den Arealen des schmerzverarbeitenden Systems. Auch pathophysiologisch stellt sich M1 als geeignete Zielstruktur dar, da er direkte Verbindungen zu S1 und dem Thalamus hat (Coghill et al. 1999). Unter Berücksichtigung der bekannten Verbindung zwischen M1 und dem Thalamus wurde angenommen, dass anodale tDCS über M1 zu Aktivitätsveränderungen im Thalamus und tieferen Strukturen der Schmerzverarbeitung führt, wie z.B. im Gyrus cinguli und im PAG (Vaseghi et al. 2015b). Unsere Ergebnisse zeigen eine Zunahme des BOLD-Signals (post-anodal > post-kathodal) in verschiedenen Bereichen des schmerzverarbeitenden Systems wie z.B. M1, Gyrus cinguli und dem Thalamus und stimmen daher mit den vorbeschriebenen Studien überein. Demnach ist die tDCS in der Lage die sensorische Schmerzverarbeitung des Gehirns zu modulieren.

Wir beschäftigten uns ebenfalls mit der Unterscheidung der Modulationsmuster der sensorischen Verarbeitung durch die verschiedenen Stimulationsarten. Obwohl es kaum Zweifel bezüglich der physiologischen Effekte der tDCS gibt, sind die genauen Mechanismen bisher kaum verstanden. Es ist bekannt, dass die tDCS zu einer richtungsabhängigen Modulation der kortikalen Erregbarkeit führt, wobei anodale Stimulation die Neuronen depolarisiert und erregende Effekte auf den darunter liegenden Kortex hat und kathodale Stimulation die kortikale Erregbarkeit durch Hyperpolarisation senkt (Nitsche, Paulus 2000). Vaseghi et al. untersuchten daher die Effekte der tDCS mittels motorisch evozierter Potentiale und zeigten, dass die anodale Stimulation über M1 die Erregbarkeit des Gehirns für bis zu 30 Minuten



erhöht (Vaseghi et al. 2015b). Außerdem untersuchten Vaseghi et al., wie die Modulation der Erregbarkeit von M1 den Schmerz an sich beeinflusst (Vaseghi et al. 2015a). Schmerz kann durch Schlüsselvariable operationalisiert werden, wie z.B. durch den sensorischen Grenzwert (STh), den Schmerzgrenzwert (PTh) und das Schmerzlevel (PL) (Fernández de Las Peñas et al. 2010; Bornhövd et al. 2002; Giesecke et al. 2005; Antal et al. 2011). In ihrer Studie konnten Vaseghi et al. einen signifikanten Anstieg von STh und PTh nach anodaler tDCS über M1, S1 und dem DLPFC, im Sinne einer verminderten Schmerzwahrnehmung detektieren (Vaseghi et al. 2015b; Vaseghi et al. 2015a). Generell sind jedoch die Daten bezüglich der veränderten Schmerzwahrnehmung nach tDCS uneinheitlich. Eine Metaanalyse, die acht Studien mit einbezog, zeigte, dass kathodale tDCS über dem primären Motorkortex zu signifikanten sensorischen Grenzwertveränderungen, aber nicht zu Schmerzgrenzwertveränderungen bei gesunden Probanden führt. Bei chronischen Schmerzen wurde das Schmerzlevel signifikant reduziert (Vaseghi et al. 2015a). Passend zu unserer Studie, wurde auch in anderen Studien keine Veränderung der Schmerzbewertung durch tDCS detektiert (Csifcsak et al. 2009; Ihle et al. 2014). Die Heterogenität der Studien resultiert am ehesten aus den unterschiedlichen tDCS Paradigmen und deren unterschiedlichen Schmerzstimulationen. Auch wenn wir in unserer Studie keine Veränderungen der Schmerzbewertung, sondern lediglich eine Zunahme des BOLD-Signals nach anodaler Stimulation feststellen konnten, scheint ein Zusammenhang wahrscheinlich. Daher lässt sich nicht abschließend klären, inwieweit sich die sensorische Verarbeitung der verschiedenen Stimulationsarten unterscheidet.

Es existieren mittlerweile zahlreiche Studien, die die Effekte der tDCS auf die Schmerzverarbeitung bei gesunden Personen und bei Schmerzpatienten untersuchen. Daher beschäftigten wir uns ebenfalls mit der Frage, ob sich durch unsere gewonnenen Erkenntnisse weitere Rückschlüsse über eine potenzielle Wirksamkeit des Verfahrens in der Schmerztherapie gewinnen lassen. Unter anderem beobachteten Bae et al. die Effekte der tDCS bei Schlaganfallpatienten mit zentralem Post-Stroke-Schmerz. Sie konnten für die Gruppe der Patienten, die anodal stimuliert wurden, eine signifikante Abnahme des Scores auf der VAS (Visuelle Analog Skala) detektieren (Bae et al. 2014). Weitere Verbesserungen der Schmerzwahrnehmung zeigten sich zum Beispiel bei Patienten mit Fibromyalgie.

Foerster et al. wiesen eine signifikante Abnahme des Clinical-Pain-Scores sowie eine Modulation des GABA-, Glutamin- und N-Acetylaspartat Levels durch anodale tDCS nach (Foerster et al. 2015). Eine weitere chronische Schmerzerkrankung, bei der positive Effekte der tDCS vermutet werden, ist das myofasziale Schmerzsyndrom. Sakrajai et al. bestätigten ihre Vermutung, dass eine Kombination von anodaler DC-Stimulation mit Standardbehandlung effektiver als eine alleinige Standardtherapie ist. Dies zeigte sich durch eine Verbesserung des Schmerzes und durch eine Zunahme des Bewegungsumfanges des betroffenen Gelenkes der Patienten (Sakrajai et al. 2014). All diese Studien zeigen eine Verbesserung der Schmerzsymptomatik durch anodale tDCS. Wir konnten mit unserer Studie keine Veränderungen der Schmerzbewertung detektieren, dafür aber eine Zunahme der BOLD-Antwort nach anodaler Stimulation. Gegebenenfalls besteht ein Zusammenhang zwischen dem analgetischen Effekt der anodalen tDCS und der Zunahme des BOLD-Signals. Allerdings handelt es sich in unserer Studie um gesunde Probanden, die einem künstlichen Schmerzreiz ausgesetzt werden, und nicht um chronische Schmerzpatienten. Dies könnte den Unterschied in der Schmerzbewertung und deren Modulation ausmachen. Es existieren weitere Studien, die die Effekte der tDCS bei gesunden Probanden untersucht haben. Allerdings ist in diesen Studien ebenfalls nicht abschließend geklärt, warum bei gesunden Probanden und experimentellem Schmerz, die tDCS nicht immer effektiv genug ist, um zu signifikanten Veränderungen der Schmerzwahrnehmung zu führen (Ihle et al. 2014). Interessanterweise gilt dies auch für Studien mit Aspirin, die zeigen, dass experimenteller Schmerz ein Modell ist und nicht perfekt zu allen Komponenten des natürlichen Schmerzes passt (Kröger, May 2014). Die tDCS ist folglich ein potenziell wirksames Verfahren in der Schmerztherapie, auch wenn wir keine direkte Veränderung der Schmerzwahrnehmung feststellen konnten. Fasst man diese Ergebnisse zusammen, ist die tDCS vielleicht auch nur in der Lage chronischen, nicht aber akuten/experimentellen Schmerz zu modulieren. Um das Potenzial der tDCS in der Schmerztherapie weiter zu erforschen, wird eine erneute Durchführung des Studienparadigmas, jedoch mit chronischen Schmerzpatienten empfohlen.

Die genauen Pathomechanismen der tDCS sind weiterhin nicht genau verstanden und sollten daher weiter erforscht werden, um die Einsatzgebiete sowie die Evidenz in der Schmerztherapie zu steigern.

## **4.2 Modulation der Kontrollbedingungen**

### **4.2.1 Motorische Stimulation**

Unsere Ergebnisse zeigen eine Verminderung (post-anodal < post-kathodal) des BOLD-Signals für motorische Aktivität im rechten primärmotorischen Kortex (M1, rechter Gyrus precentralis), also kontralateral zur DC-Stimulation und den motorischen Aufgaben. Dieser Effekt wurde durch eine Zunahme nach kathodaler Stimulation (post-kathodal > sham) bestätigt.

Bisher wurden in anderen Studien hauptsächlich Daten bezüglich der motorischen Aufgaben publiziert, bei denen die DC-Stimulation auf den Motorkortex kontralateral zur motorischen Aufgabe appliziert wurde. Da die motorische Aufgabe in unserer Studie nur ein Kontrollparadigma darstellte, ist ein direkter Vergleich mit anderen Studien schwer darstellbar.

Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen zeigten Baudewig et al. 2001 eine Abnahme des BOLD-Signals nach kathodaler Stimulation, vor allem im supplementär-motorischen Kortex (SMA), anhand von aktivierten Pixeln (Baudewig et al. 2001). Die Daten stimmen aber mit unseren bezüglich des verminderten Effektes der BOLD-Modulation durch anodale Stimulation überein (nicht signifikanter Anstieg von 5%). Allerdings berücksichtigt diese Studie nicht die Effektstärke der BOLD-Signalveränderungen und ist daher nicht überzeugend.

Passend zu unseren Ergebnissen, demonstrierten Lang et al. 2005 eine Zunahme der bewegungskorrelierten Aktivität nach kathodaler tDCS über dem motorischen System – allerdings der linken Hemisphäre (Lang et al. 2005). Im Gegensatz dazu zeigte eine neuere Studie von Stagg et al., dass anodale tDCS zu einer Zunahme der Aktivität im Motorkortex (M1) und dem supplementär-motorischen Kortex (SMA) in der stimulierten Hemisphäre führt (Stagg et al. 2009). Außerdem zeigte sich, ähnlich wie in unserer Studie, eine Zunahme der Aktivität im kontralateralen Motorkortex und den funktionellen Verbindungen der Motorikzentren der beiden Hemisphären nach kathodaler Stimulation.

In Zusammenschau unserer Ergebnisse und denen der anderen Studien ist weiterhin unklar, wie genau der Einfluss der tDCS auf die Motorik und die Modulation der Motorikzentren aussieht. Daher sind weitere Studien erforderlich, die die Effekte der verschiedenen Stimulationsmodalitäten der tDCS auf die Motorik untersuchen.

#### **4.2.2 Visuelle Stimulation**

Zurzeit ist die Zahl der bildgebenden Studien bezüglich der Modulation des visuellen Systems sehr limitiert. Antal et al. zeigten mittels fMRT, dass das BOLD-Signal im MT+ (mediotemporaler Kortex, auch V5) nach kathodaler Stimulation im Vergleich zur sham-Stimulation zunahm. Die BOLD-Signalveränderungen wurden durch ein „Random dot Kinematogramm (RDK)“, welches aus sich einheitlich bewegenden Punkten bestand und zu zusammenhängenden visuellen Bewegungen führte, ausgelöst (Antal et al. 2012). Unsere Ergebnisse bekräftigen diese Hypothese, indem wir eine umfassende Zunahme der Aktivierungen nach kathodaler tDCS mit maximaler Intensität in V1 durch visuelle Stimulation detektieren konnten. Allerdings ist durch die geringe Anzahl an Daten derzeit noch keine abschließende Schlussfolgerung möglich, ein Zusammenhang scheint aber wahrscheinlich.

#### **4.3 Limitation**

Die Daten dieser Studie wurden durch die Teilnahme einer kleinen Gruppe von jungen, gesunden Probanden ohne Schmerzhistorie gesammelt. Der Schmerz wurde in unserer Studie künstlich erzeugt. Die Aktivierung und die Modulation bei Schmerzpatienten werden daher gegebenenfalls unterschiedlich ausfallen, da diese in anderen Studien mit einer abweichenden Schmerzbewertung auf die tDCS reagierten (Vaseghi et al. 2015a). Aus unserer Studie lassen sich keine Schlussfolgerungen auf die Wirkung durch tDCS bei längerer Anwendung ziehen, da die Probanden nur hinsichtlich der direkten Effekte nach tDCS untersucht wurden. Es wurde nur die Schmerzmodulation nach tDCS über M1 untersucht. Weitere Studien werden benötigt bezüglich der optimalen tDCS Applikationszeit, der Stimulationsseite, der Stromintensität und der Elektrodengröße.

## **5 Zusammenfassung**

Die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) stellt eine vielversprechende Alternative zur rein medikamentösen Schmerztherapie bei chronischen Schmerzsyndromen dar. Die genauen Mechanismen dieser Methode sind, obwohl sie bereits erfolgreich bei einigen Schmerzerkrankungen eingesetzt wird, derzeit noch nicht komplett verstanden.

In unserer Studie wurde, mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) die stimulationsabhängige Modulierbarkeit der zerebralen Aktivierungsmuster untersucht, um die physiologischen Grundlagen der tDCS besser zu verstehen. Dafür wurden dreizehn gesunde, rechtshändige Probanden an drei verschiedenen Tagen für zwanzig Minuten mit einer Intensität von 1,5 mA anodal, kathodal oder sham stimuliert und anschließend im fMRT die spezifische Hirnaktivierung nach nozizeptiver, motorischer und visueller Stimulation im Blockdesign detektiert.

Wir konnten zwar keine Veränderungen der subjektiven Schmerzwahrnehmung nach den unterschiedlichen Stimulationen feststellen, dafür aber einer Zunahme des BOLD-Signals (blood oxygen level dependency) nach anodaler Stimulation im Vergleich zu einer Abnahme nach kathodaler Stimulation in den Gehirnbereichen, die an der Schmerzverarbeitung beteiligt sind. Diese Zunahme des BOLD-Signals zeigte sich vorrangig bei einem Vergleich von post-anodal > post-kathodal.

Es lässt sich daher vermuten, dass die antinozizeptive Wirkung der transkraniellen Gleichstromstimulation mit Veränderungen des BOLD-Signals zusammenhängt. Es ist noch nicht abschließend geklärt, ob anodale, kathodale oder vielleicht sogar beide Stimulationen dafür geeignet sind.

## **6 Literaturverzeichnis**

1. Agnew, W. F., McCreery, D. B. (1987): Considerations for safety in the use of extracranial stimulation for motor evoked potentials. *Neurosurgery* 20, 143–147.
2. Antal, A., Brepohl, N., Poreisz, C., Boros, K., Csifcsak, G., Paulus, W. (2008): Transcranial direct current stimulation over somatosensory cortex decreases experimentally induced acute pain perception. *Clin. J. Pain* 24, 56–63.
3. Antal, A., Kovács, G., Chaieb, L., Cziraki, C., Paulus, W., Greenlee, M. W. (2012): Cathodal stimulation of human MT+ leads to elevated fMRI signal: a tDCS-fMRI study. *Restor Neurol Neurosci* 30, 255–263.
4. Antal, A., Kriener, N., Lang, N., Boros, K., Paulus, W. (2011): Cathodal transcranial direct current stimulation of the visual cortex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia* 31, 820–828.
5. Ashburner, J., Friston, K. J. (2005): Unified segmentation. *Neuroimage* 26, 839–851.
6. Ashburner, J., Moran, R., Penny, W., Rosa, M., Stephan, K., Gitelman, D., Henson, R., Hutton, C., Glauche, V., Mattout, J., Phillips, C.: SPM8 Manual 2013; [http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/doc/spm8\\_manual.pdf](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/doc/spm8_manual.pdf).
7. Bae, S.-H., Kim, G.-D., Kim, K.-Y. (2014): Analgesic effect of transcranial direct current stimulation on central post-stroke pain. *Tohoku J. Exp. Med.* 234, 189–195.
8. Batsikadze, G., Moliadze, V., Paulus, W., Kuo, M.-F., Nitsche, M. A. (2013): Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *J Physiol* 591, 1987–2000.
9. Baudewig, J., Nitsche, M. A., Paulus, W., Frahm, J. (2001): Regional modulation of BOLD MRI responses to human sensorimotor activation by transcranial direct current stimulation. *Magn. Reson. Med.* 45, 196–201.
10. Bindman, L. J., Lippold, O. C., Redfearn, J. W. (1964): The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow an (2) in the production of long-lasting after-effects. *J Physiol* 172, 369–382.

11. Bornhövd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B., Weiller, C., Büchel, C. (2002): Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study. *Brain* 125, 1326–1336.
12. Brett, M., Valabregue, R., Anton, J.-L., Poline, J.-B. (2002): Region of interest analysis using an SPM toolbox. *Neuroimage* 16, 769–1198.
13. Chen, J. L., Carta, S., Soldado-Magraner, J., Schneider, B. L., Helmchen, F. (2013): Behaviour-dependent recruitment of long-range projection neurons in somatosensory cortex. *Nature* 499, 336–340.
14. Coghill, R. C., Sang, C. N., Maisog, J. M., Iadarola, M. J. (1999): Pain intensity processing within the human brain. *J Neurophysiol* 82, 1934–1943.
15. Csifcsak, G., Antal, A., Hillers, F., Levold, M., Bachmann, C. G., Happe, S., Nitsche, M. A., Ellrich, J., Paulus, W. (2009): Modulatory effects of transcranial direct current stimulation on laser-evoked potentials. *Pain Med* 10, 122–132.
16. Curry, M. J. (1972): The effects of stimulating the somatic sensory cortex on single neurones in the posterior group (PO) of the cat. *Brain Res.* 44, 463–481.
17. Fagerlund, A. J., Hansen, O. A., Aslaksen, P. M. (2015): Transcranial direct current stimulation as a treatment for patients with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Pain* 156, 62–71.
18. Fernández de Las Peñas, C., Madeleine, P., Martínez Perez, A., Arendt-Nielsen, L., Jiménez-García, R., Pareja, J. A. (2010): Pressure pain sensitivity topographical maps reveal bilateral hyperalgesia of the hands in patients with unilateral carpal tunnel syndrome. *Arthritis Care Res* 62, 1055–1064.
19. Foerster, B. R., Nascimento, T. D., DeBoer, M., Bender, M. A., Rice, I. C., Truong, D. Q., Bikson, M., Clauw, D. J., Zubieta, J.-K., Harris, R. E., DaSilva, A. F. (2015): Excitatory and inhibitory brain metabolites as targets of motor cortex transcranial direct current stimulation therapy and predictors of its efficacy in fibromyalgia. *Arthritis Rheumatol.* 67, 576–581.
20. Fox, P. T., Raichle, M. E. (1986): Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 83, 1140–1144.

21. Fregni, F., Boggio, P. S., Lima, M. C., Ferreira, M. J. L., Wagner, T., Rigonatti, S. P., Castro, A. W., Souza, D. R., Riberto, M., Freedman, S. D., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A. (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.
22. Fregni, F., Boggio, P. S., Mansur, C. G., Wagner, T., Ferreira, M. J. L., Lima, M. C., Rigonatti, S. P., Marcolin, M. A., Freedman, S. D., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A. (2005): Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neuroreport* 16, 1551–1555.
23. Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M. A., Rigonatti, S. P., Pascual-Leone, A. (2006b): Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression. *Depress. Anxiety* 23, 482–484.
24. Fregni, F., Boggio, P. S., Santos, M. C., Lima, M., Vieira, A. L., Rigonatti, S. P., Silva, M. T. A., Barbosa, E. R., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A. (2006c): Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 21, 1693–1702.
25. Fregni, F., Gimenes, R., Valle, A. C., Ferreira, M. J. L., Rocha, R. R., Natalle, L., Bravo, R., Rigonatti, S. P., Freedman, S. D., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., Boggio, P. S. (2006d): A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 54, 3988–3998.
26. Fregni, F., Marcondes, R., Boggio, P. S., Marcolin, M. A., Rigonatti, S. P., Sanchez, T. G., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A. (2006e): Transient tinnitus suppression induced by repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation. *Eur. J. Neurol.* 13, 996–1001.
27. Fregni, F., Thome-Souza, S., Nitsche, M. A., Freedman, S. D., Valente, K. D., Pascual-Leone, A. (2006f): A controlled clinical trial of cathodal DC polarization in patients with refractory epilepsy. *Epilepsia* 47, 335–342.
28. Freyer, F., Kühnberger, K.-U., König, P., Ludewig, P.: Funktionelle Magnetresonanztomographie 2006; <https://scholar.google.de/scholar?safe=off&um=1&ie=UTF-8&lr&q=related:GPK0eeUYeSmxsM:scholar.google.com/>.



29. Friston, K. J., Ashburner, J., Frith, C. D., Poline, J.-B., Heather, J. D., Frackowiak, R. S. J. (1995): Spatial registration and normalization of images. *Hum. Brain Mapp.* 3, 165–189.
30. Gartside, I. B. (1968): Mechanisms of sustained increases of firing rate of neurones in the rat cerebral cortex after polarization. *Nature* 220, 383–384.
31. Giesecke, T., Gracely, R. H., Williams, D. A., Geisser, M. E., Petzke, F. W., Clauw, D. J. (2005): The relationship between depression, clinical pain, and experimental pain in a chronic pain cohort. *Arthritis Rheum* 52, 1577–1584.
32. Greenspan, J. D., Lee, R. R., Lenz, F. A. (1999): Pain sensitivity alterations as a function of lesion location in the parasyllian cortex. *Pain* 81, 273–282.
33. Habel, U., Fink, G. R. (2007a): Planung und Umsetzung experimenteller Paradigmen. In: Schneider, F., Fink, G. R. (Eds.): *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*, 115–132. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg.
34. Hansen, N., Obermann, M., Poitz, F., Holle, D., Diener, H.-C., Antal, A., Paulus, W., Katsarava, Z. (2011): Modulation of human trigeminal and extracranial nociceptive processing by transcranial direct current stimulation of the motor cortex. *Cephalalgia* 31, 661–670.
35. Hattori, Y., Moriwaki, A., Hori, Y. (1990): Biphasic effects of polarizing current on adenosine-sensitive generation of cyclic AMP in rat cerebral cortex. *Neurosci. Lett.* 116, 320–324.
36. Hawker, G. A., Mian, S., Kendzerska, T., French, M. (2011): Measures of adult pain. *Arthritis care & research* 63 Suppl 11, 240-252.
37. Hummel, F., Celnik, P., Giraux, P., Floel, A., Wu, W.-H., Gerloff, C., Cohen, L. G. (2005): Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain* 128, 490–499.
38. Hummel, F. C., Voller, B., Celnik, P., Floel, A., Giraux, P., Gerloff, C., Cohen, L. G. (2006): Effects of brain polarization on reaction times and pinch force in chronic stroke. *J headache pain* 7, 73.
39. Iannetti, G. D., Mouraux, A. (2010): From the neuromatrix to the pain matrix (and back). *Exp. Brain Res.* 205, 1–12.

40. Ihle, K., Rodriguez-Raecke, R., Luedtke, K., May, A. (2014): tDCS modulates cortical nociceptive processing but has little to no impact on pain perception. *Pain* 155, 2080–2087.
41. Islam, N., Aftabuddin, M., Moriwaki, A., Hattori, Y., Hori, Y. (1995): Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain. *Brain Res.* 684, 206–208.
42. Iyer, M. B., Mattu, U., Grafman, J., Lomarev, M., Sato, S., Wassermann, E. M. (2005): Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology* 64, 872–875.
43. Kaube, H., Katsarava, Z., Käufer, T., Diener, H., Ellrich, J. (2000): A new method to increase nociception specificity of the human blink reflex. *Clin. Neurophysiol.* 111, 413–416.
44. Kröger, I. L., May, A. (2014): Central effects of acetylsalicylic acid on trigeminal-nociceptive stimuli. *J. Headache Pain* 15, 59.
45. Lang, N., Siebner, H. R., Ward, N. S., Lee, L., Nitsche, M. A., Paulus, W., Rothwell, J. C., Lemon, R. N., Frackowiak, R. S. (2005): How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *Eur. J. Neurosci.* 22, 495–504.
46. Lorenz, J., Minoshima, S., Casey, K. L. (2003): Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain* 126, 1079–1091.
47. Marshall, L., Mölle, M., Hallschmid, M., Born, J. (2004): Transcranial direct current stimulation during sleep improves declarative memory. *J Neurosci* 24, 9985–9992.
48. May, A. (2009): New insights into headache. *Nat. Rev. Neurol.* 5, 199–209.
49. Meßlinger, K. (2005): Somatoviszzerale Sensibilität. In: Klinke, R., Pape, H., Silbernagl, S. (Eds.): *Physiologie*, 627–656. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG.
50. Naegel, S., Holle, D., Desmarattes, N., Theysohn, N., Diener, H.-C., Katsarava, Z., Obermann, M. (2014): Cortical plasticity in episodic and chronic cluster headache. *NeuroImage Clin.* 6, 415–423.

51. Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., Hummel, F., Boggio, P. S., Fregni, F., Pascual-Leone, A. (2008): Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulat.* 1, 206–223.
52. Nitsche, M. A., Fricke, K., Henschke, U., Schlitterlau, A., Liebetanz, D., Lang, N., Henning, S., Tergau, F., Paulus, W. (2003a): Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J. Physiol.* 553, 293–301.
53. Nitsche, M. A., Grundey, J., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F., Paulus, W. (2004a): Catecholaminergic consolidation of motor cortical neuroplasticity in humans. *Cereb Cortex* 14, 1240–1245.
54. Nitsche, M. A., Lampe, C., Antal, A., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F., Paulus, W. (2006): Dopaminergic modulation of long-lasting direct current-induced cortical excitability changes in the human motor cortex. *Eur. J. Neurosci.* 23, 1651–1657.
55. Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Antal, A., Lang, N., Tergau, F., Paulus, W. (2003b): Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation--technical, safety and functional aspects. *Suppl. Clin. Neurophysiol.* 56, 255–276.
56. Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Lang, N., Antal, A., Tergau, F., Paulus, W. (2003c): Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clin. Neurophysiol.* 114, 2220–2222.
57. Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Schlitterlau, A., Henschke, U., Fricke, K., Frommann, K., Lang, N., Henning, S., Paulus, W., Tergau, F. (2004b): GABAergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans. *Eur. J. Neurosci.* 19, 2720–2726.
58. Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Tergau, F., Paulus, W. (2002): Modulation of cortical excitability by transcranial direct current stimulation. *Nervenarzt* 73, 332–335.
59. Nitsche, M. A., Niehaus, L., Hoffmann, K. T., Hengst, S., Liebetanz, D., Paulus, W., Meyer, B.-U. (2004c): MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex. *Clin. Neurophysiol.* 115, 2419–2423.

60. Nitsche, M. A., Nitsche, M. S., Klein, C. C., Tergau, F., Rothwell, J. C., Paulus, W. (2003d): Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clin. Neurophysiol.* 114, 600–604.
61. Nitsche, M. A., Paulus, W. (2000): Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J. Physiol. (Lond.)* 527 Pt 3, 633–639.
62. Nitsche, M. A., Paulus, W. (2001): Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 57, 1899–1901.
63. Nitsche, M. A., Paulus, W. (2009): Noninvasive brain stimulation protocols in the treatment of epilepsy: current state and perspectives. *NeuroTherapeutics* 6, 244–250.
64. Nitsche, M. A., Seeber, A., Frommann, K., Klein, C. C., Rochford, C., Nitsche, M. S., Fricke, K., Liebetanz, D., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., Tergau, F. (2005): Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Physiol* 568, 291–303.
65. Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., Tank, D. W. (1990): Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 87, 9868–9872.
66. Peyron, R., Laurent, B., García-Larrea, L. (2000): Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol. Clin.* 30, 263–288.
67. Poreisz, C., Boros, K., Antal, A., Paulus, W. (2007): Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res. Bull.* 72, 208–214.
68. Priori, A. (2003): Brain polarization in humans. *Clin. Neurophysiol.* 114, 589–595.
69. Priori, A., Berardelli, A., Rona, S., Accornero, N., Manfredi, M. (1998): Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport* 9, 2257–2260.

70. Rosengarten, B., Huwendiek, O., Kaps, M. (2001): Neurovascular coupling and cerebral autoregulation can be described in terms of a control system. *Ultrasound Med Biol* 27, 189–193.
71. Rush, S., Driscoll, D. A. (1968): Current distribution in the brain from surface electrodes. *Anesth. Analg.* 47, 717–723.
72. Sakrajai, P., Janyacharoen, T., Jensen, M. P., Sawanyawisuth, K., Auvichayapat, N., Tunkamnerdthai, O., Keeratitanont, K., Auvichayapat, P. (2014): Pain reduction in myofascial pain syndrome by anodal transcranial direct current stimulation combined with standard treatment. *Clin. J. Pain* 30, 1076–1083.
73. Schaible, H.-G., Schmidt, R. F. (2007): Nozizeption und Schmerz. In: Schmidt, R. F., Lang, F., Heckmann, M. (Eds.): *Physiologie des Menschen*, 324–342. Berlin Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg.
74. Schneider, F., Fink, G. R. (2007b): Einführung. In: Schneider, F., Fink, G. R. (Eds.): *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*, 1–7. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg.
75. Siemens AG: *Magnete, Spins und Resonanzen - Eine Einführung in die Grundlagen der Magnetresonanztomographie 2003*; [https://www.healthcare.siemens.com/siemens\\_hwem-hwem\\_sxxa\\_websites-context-root/wcm/idc/groups/public/@global/@imaging/@mri/documents/download/mdaw/mtu3/~edisp/magnete\\_spins\\_und\\_resonanzen-00016931.pdf](https://www.healthcare.siemens.com/siemens_hwem-hwem_sxxa_websites-context-root/wcm/idc/groups/public/@global/@imaging/@mri/documents/download/mdaw/mtu3/~edisp/magnete_spins_und_resonanzen-00016931.pdf).
76. Stagg, C. J., O'Shea, J., Kincses, Z. T., Woolrich, M., Matthews, P. M., Johansen-Berg, H. (2009): Modulation of movement-associated cortical activation by transcranial direct current stimulation. *Eur J Neurosci* 30, 1412–1423.
77. Stöcker, T., Shah, N. J. (2007c): Grundlagen der MR-Bildgebung. In: Schneider, F., Fink, G. R. (Eds.): *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*, S. 61–78. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg.
78. The Magstim Company Ltd - UK: *tDCS stimulators and accessories 2018*; <https://www.magstim.com/product/25/hdckit>.
79. Trepel, M. (2017): *Neuroanatomie*. 7. Aufl. München: Elsevier.

80. Turner, R., Howseman, A., Rees, G. E., Josephs, O., Friston, K. (1998): Functional magnetic resonance imaging of the human brain. *Exp. Brain Res.* 123, 5–12.
81. Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., Joliot, M. (2002): Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 15, 273–289.
82. Vaseghi, B., Zoghi, M., Jaberzadeh, S. (2015a): A meta-analysis of site-specific effects of cathodal transcranial direct current stimulation on sensory perception and pain. *PLoS ONE* 10.
83. Vaseghi, B., Zoghi, M., Jaberzadeh, S. (2015b): How does anodal transcranial direct current stimulation of the pain neuromatrix affect brain excitability and pain perception? A randomised, double-blind, sham-control study. *PLoS ONE* 10.
84. Wickmann, F., Stephani, C., Czesnik, D., Klinker, F., Timäus, C., Chaieb, L., Paulus, W., Antal, A. (2015): Prophylactic treatment in menstrual migraine: A proof-of-concept study. *J Neurol Sci* 354, 103–109.
85. Wohlschläger, A., Kellermann, T., Habel, U. (2007d): Datenanalyse: Vorverarbeitung, Statistik und Auswertung. In: Schneider, F., Fink, G. R. (Eds.): *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*, S. 133–148. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg.

## 7 Anhang

### 7.1 Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anterior Cingulate Cortex
ANOVA	Analysis of Variance
BL	Bilateral
BOLD	Blood oxygen level dependency
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CB	Checkerboard
CRPS	Complex Regional Pain Syndrom
DC	Direct current
DLPFK	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
EEG	Elektroenzephalographie
EPI	Echo planar imaging
fMRT	Funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie
FoV	Field of View
FT	Fingertapping
FWE-corr.	Family wise error correction
FWHM	Full width at half maximum
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
HRF	Hämodynamische Antwortfunktion
IOD1	Musculus interosseus dorsalis 1
k <sub>E</sub>	Cluster extend
L	Links
LTP	Langzeitpotenzierung
MEP	Motorisch evozierte Potentiale
MNI	Montreal Institute of Neurology
MP-RAGE	Magnetization prepared rapid acquisition gradient echo
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NRS	Numerische Ratinskala
NSE	Neuronenspezifische Enolase
PAG	Periaquäduktale Grau
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PL	Schmerzlevel
PTh	Schmerzgrenzwert
R	Rechts
RDK	Random dot Kinematogramm
ROI	Region of interest
SMA	Supplementär-motorischer Kortex
SNR	Signal-to-noise-ratio
STh	Sensorischer Grenzwert
SVC	Small volume correction
T	Effect size
tDCS	Transkranielle Gleichstromstimulation
TE	Echozeit
TI	Inversionszeit

TMS..... Transkranieller Magnetstimulator  
TR ..... Repetitionszeit  
VAS ..... Visuelle Analog Skala



## **7.2            *Abbildungsverzeichnis***

<b>Abbildung 1:</b>	Ablauf der Messvorbereitungen .....	<b>22</b>
<b>Abbildung 2:</b>	DC-Stimulationssystem (HDCKit) .....	<b>22</b>
<b>Abbildung 3:</b>	Studiendesign .....	<b>24</b>
<b>Abbildung 4:</b>	Studienparadigma.....	<b>26</b>
<b>Abbildung 5:</b>	Aktivierungs- bzw. BOLD-Signalveränderungen in der fMRT nach nozizeptiver Stimulation im Vergleich von post-anodal > post-kathodal .....	<b>35</b>
<b>Abbildung 6:</b>	BOLD-Signalveränderungen in der linken Amygdala und den linken Basalganglien nach 1. kathodaler, 2. anodaler und 3. sham-Stimulation .....	<b>36</b>
<b>Abbildung 7:</b>	Aktivierungs- bzw. BOLD-Signalveränderungen in der fMRT nach motorischer und visueller Stimulation (post-anodal < post kathodal) .....	<b>37</b>
<b>Abbildung 8:</b>	BOLD- Signalveränderungen für die Kontrollbedingungen im rechten Gyrus precentralis (für motorische Stimulation) und im linken Gyrus calcarinus (für visuelle Stimulation) nach je 1. kathodaler, 2. anodaler und 3. sham-Stimulation.....	<b>38</b>

### **7.3 Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1:</b>	Hirnaktivierungen bei nozizeptivem, visuellem und motorischem (inkl. visuellen Instruktionen) Stimulationsparadigma .....	<b>33</b>
<b>Tabelle 2:</b>	Signifikante Modulation der Areale der trigeminalen Nozizeption nach DC-Stimulation .....	<b>34</b>
<b>Tabelle 3:</b>	Signifikante Modulation der Areale der visuellen und motorischen Verarbeitung .....	<b>37</b>

## **8 Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Dagny Holle-Lee und Dr. med. Steffen Nägel für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, die Unterstützung bei der Durchführung der experimentellen Untersuchungen, bei der Auswertung der Ergebnisse sowie während des Schreibprozesses. Danke für die sehr gute Betreuung und die Beantwortung unzähliger Fragen.

Ebenfalls danke ich Dr. med. Steffen Nägel für seine Hilfe bei der statistischen Datenanalyse.

Weiterhin möchte ich mich bei allen Probanden recht herzlich bedanken, da ohne sie diese Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Zuletzt möchte ich ganz besonders meiner Familie und meinem Freund für die umfassende Unterstützung während meines gesamten Medizinstudiums danken. Danke für euren Optimismus und eure moralische Unterstützung. Ohne euch hätte ich das nicht geschafft.

## **9 *Lebenslauf***

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.