

**Aus der Abteilung Klinische Neurophysiologie  
(Prof. Dr. med. W. Paulus)  
im Zentrum Neurologie  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen**

---

**Untersuchung der Modulierbarkeit von  
sensorischen Diskriminationsschwellen und  
Schmerzschwellen durch schwache  
transkranielle Gleichstromstimulation des  
sensorischen Kortex**

**Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät  
der Georg–August–Universität zu Göttingen**

**vorgelegt von  
Lisa Grundmann  
aus  
Hannover  
Göttingen 2011**

Dekan:

Prof. Dr. med. C. Frömmel

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. W. Paulus

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. rer. nat. Müller

3. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Crozier

Tag der mündlichen Prüfung:

11.01.2012

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>III</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Einführung in die transkranielle Gleichstromstimulation	1
1.1.1 Modulation von Membranpotentialen	4
1.1.2 Sicherheitsaspekte der tDCS	8
1.2 Anwendung und Perspektiven der tDCS	10
1.3 Die quantitative sensorische Testung (QST)	12
1.4 Somatosensorische Bahnen, afferentes System zum sensorischen Kortex	14
1.4.1 Zentrale Prozession der somatosensorischen Information	15
1.5 Ziel dieser Arbeit	17
<b>2 Material und Methoden</b>	<b>18</b>
2.1 Studienprotokoll	18
2.2 Probanden	19
2.3 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)	19
2.3.1 Durchführung der tDCS	19
2.4 Quantitative sensorische Testung (QST)	22
2.4.1 Thermische Schwellen	22
2.4.2 Taktile Detektionsschwelle (MDT)	24
2.4.3 Mechanische Schmerzschwelle für Pinprick-Stimuli (MPT)	24
2.4.4 Stimulus-Antwort-Funktion: Mechanische Schmerzsensitivität für Pinprick-Stimuli (MPS) und dynamische mechanische Allodynie (ALL) bei bewegten Reizen	25
2.4.5 Wind-up (WUR) – das wahrnehmbare Korrelat von zeitlicher Schmerzsummation für Pinprick-Stimuli	25
2.4.6 Vibrationsschwelle (VDT)	26
2.4.7 Druckschmerzschwelle (PPT)	26
2.5 Statistische Auswertung	27
2.5.1 Normalverteilung	27
2.5.2 Deskriptive Statistik	28
2.5.3 Z-Werte	28
2.5.4 Angaben in Prozent	28
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>29</b>
3.1 Allgemein	29
3.2 Darstellung der Schwellenveränderungen durch z-transformierte QST-Daten	29
3.3 Signifikante Schwellenveränderung nach verschiedenen Stimulationsarten im Vergleich der kontralateralen und der ipsilateralen Körperseite	33

---

<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>38</b>
4.1	Modulierbarkeit der somatosensorischen Funktionen durch transkranielle Gleichstromstimulation	38
4.2	Stärker ausgeprägte Effekte nach kathodaler als nach anodaler Stimulation	38
4.3	Anwendung von QST und tDCS	39
4.4	Wirkungsweise der transkraniellen Gleichstromstimulation	40
4.4.1	Primärer sensorischer Kortex (SI)	41
4.4.2	Sekundärer sensorischer Kortex (SII) / Posteriorer parietaler Kortex	42
4.4.3	Primärer motorischer Kortex (MI)	43
4.4.4	Thalamus	43
4.5	Modulation somatosensorischer Prozesse durch die Stimulation von SI	44
4.6	Beeinflussung somatosensorischer Schwellen durch die transkranielle Gleichstromstimulation	46
4.6.1	Thermische Schwellen	46
4.6.2	Kaltschwelle im Vergleich zur Warmschwelle	47
4.6.3	Vergleich nozizeptiver und nicht-nozizeptiver Schwellen	48
4.6.4	Keine signifikanten Veränderungen mechanischer Modalitäten	50
4.7	Effekte an der ipsilateralen Hand	50
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>52</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>53</b>
<b>7</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>67</b>
<b>8</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>68</b>

## Abkürzungsverzeichnis

A	Ampere
Abb.	Abbildung
ACC	anteriorer zingulärer Kortex
ALL	Allodynie
AMYG	Amygdala
anod.	anodal
ANOVA	analysis of variance
BOLD	blood oxygenation level dependent
bzw.	beziehungsweise
°C	Celsius
C	Coulomb
Ca <sup>2+</sup>	Kalzium
CBZ	Carbamazepin
CDT	Kaltschwelle (CDT, engl.: „cold detection threshold“)
CK	Kreatinkinase
cm	Zentimeter
CPT	Kälteschmerzschwelle (CPT, engl.: „cold pain threshold“)
CYC	D-Cycloserin
DFNS	Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz
DMO	Dextromethorphan
EEG	Elektroenzephalographie
fMRI	functional magnetic resonance imaging
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HPT	Hitzeschmerzschwelle (HPT, engl.: „heat pain threshold“)
hrsg.	herausgegeben
HT	Hypothalamus
Hz	Hertz

ipsilat.	ipsilateral
iTBS	intermittent Theta Burst Stimulation
kath.	kathodal
KCl	Kaliumchlorid
kg	Kilogramm
kontralat.	kontralateral
kPa	Kilopascal
li.	links
LTD	Langzeitdepression (LTD, engl.: „long term depression“)
LTP	Langzeitpotenzierung (LTP, engl.: „long term potentiation“)
MI	primärer motorischer Kortex
mA	Milliampere
MDT	Taktile Detektionsschwelle (MDT, engl.: „mechanical detection threshold“)
MDvc	Nucleus mediodorsalis
min.	Minute
Mittelw.	Mittelwert
mm	Millimeter
mN	Millinewton
MPS	Mechanische Schmerzsensitivität für Pinprick-Stimuli (MPS, engl.: „mechanical pain sensitivity“)
MPT	Mechanische Schmerzschwelle für Pinprick-Stimuli (MPT, engl.: „mechanical pain threshold“)
MRI	magnetic resonance imaging
MSAP	motorisches Summenaktionspotential
mV	Millivolt
N	Newton
Na <sup>+</sup>	Natrium
Ncl.	Nucleus
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
NMDA	N-methyl-D-Aspartat
n.s.	nicht signifikant
NSE	neuronen-spezifische Enolase
PAG	periaquäduktales Grau

PB	parabrachiale Nuclei des dorsalen Pons
PCC	posteriorer zingulärer Kortex
PF	präfrontaler Kortex
PPC	posteriorer parietaler Kortex
PPT	Druckschmerzschwelle (PPT, engl.: „pressure pain threshold“)
QST	quantitative sensorische Testung
rCBF	regionaler zerebraler Blutfluss
re.	rechts
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
s	Sekunde
SI	primärer sensorischer Kortex
SII	sekundärer sensorischer Kortex
SD	Standardabweichung
SEM	Standardfehler
SEP	somatosensibel evoziertes Potential
SMA	supplementärmotorischer Kortex
Stim.	Stimulation
Tab.	Tabelle
TBS	Theta Burst Stimulation
tDCS	transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS, engl.: „transcranial direct current stimulation“)
TMS	transkranielle Magnetstimulation
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
TSL	thermische Unterschiedsschwelle (TSL, engl.: „thermal sensory limen“)
V	Volt
v.	von
v.a.	vor allem
VDT	Vibrationsschwelle (VDT, engl.: „vibration detection threshold“)
VEP	visuell evozierte Potentiale
VP	Nucleus ventralis posterior
VPL	Nucleus ventralis posterolateralis
VPM	Nucleus ventralis posteromedialis
vs.	versus

WDT	Warnschwelle (WDT, engl.: „warm detection threshold“)
WUR	Wind-up ratio
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung in die transkranielle Gleichstromstimulation

Die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS, englisch: transcranial direct current stimulation) ist ein Verfahren, das neuronale Ruhemembranpotentiale, zerebrale Exzitabilität und Spontanaktivität modulieren kann. Ob diese Veränderungen einen Einfluss auf die sensorische Wahrnehmung haben, soll anhand dieser Arbeit untersucht werden.

Ursprünglich war die zerebrale Stimulation mit schwachem Gleichstrom ein tierexperimentelles Verfahren: Durch die epidurale oder intrazerebrale Applikation der Elektroden wurde eine Änderung des Ruhemembranpotentials erreicht (Terzuolo und Bullock 1956, Creutzfeldt und Struck 1962, Eccles et al. 1962, Bindman et al. 1964, Purpura und McMurtry 1965, Artola und Singer 1990, Malenka und Nicoll 1999). Während die anodale Stimulation durch eine neuronale Depolarisation zu einer erhöhten Erregbarkeit der Neurone führte, bewirkte die kathodale Stimulation durch eine Hyperpolarisation die Herabsetzung der neuronalen Erregbarkeit (Bindman et al. 1962, Purpura und McMurtry 1965). Die anodale Stimulation führt zu einer vermehrten spontanen neuronalen Entladung, die kathodale Polarisierung zu einer verminderten Entladung. In Analogie dazu verändern sich außerdem die Amplituden evozierter Potentiale (Bindman et al. 1964, Creutzfeldt und Struck 1962, Gartside 1968, Terzuolo und Bullock 1956).

Die Stromstärke, die effektive Elektrodenfläche, die Stromflussrichtung und die Dauer der Stimulation bestimmen die Qualität und das Ausmaß der Effekte (Bikson et al. 2004, Yuen et al. 1981). Die Dimension der Veränderung des Ruhemembranpotentials wird durch die Stromdichte (Stromstärke/Elektrodenfläche) beeinflusst. Die Stärke der De- oder Hyperpolarisierung bestimmt den Umfang der Effekte auf die Spontanaktivität und die Erregbarkeit des Neurons. Bei der depolarisierenden Stimulation ist dieser Effekt jedoch nicht unbegrenzt feststellbar: Eine überschwellige Stimulation würde zwar auch zuerst ein Aktionspotential auslösen, dann aber aufgrund der Konstanthaltung des depolarisierenden Membranpotentials zu einem Depolarisierungsblock führen. Deshalb unterliegt die Stromdichte, die zur Erzeugung von Depolarisationen genutzt wird, bestimmten Einschränkungen (Nitsche 2006).

Weiterführende Untersuchungen zeigten, dass verschiedene Neuronenpopulationen unterschiedlich stark auf eine identische Stromdichte reagieren: Eine Stromdichte, die bei kortikalen Interneuronen bereits eine Veränderung der Spontanentladung hervorruft, löst noch

keine Effekte bei Pyramidenbahnzellen aus (Purpura und McMurtry 1965). Die Stromdichte bestimmt die Intensität des elektrischen Feldes in einer bestimmten Kortextiefe, sodass mit einer größeren Stromdichte tiefer gelegene Neuronengruppen stimuliert werden können (Rush und Driscoll 1968).

Gemessen an der neuronalen Ausrichtung, bestimmt die Stromflussrichtung, ob eine Gleichstromstimulation wirksam ist und eine Erhöhung oder Erniedrigung der neuronalen Exzitabilität zur Folge hat. Nur der Stromfluss in Längsrichtung des Neurons bewirkt eine relativ gleichmäßige Potentialverschiebung und kann dadurch die neuronale Erregbarkeit effektiv modulieren (Roth 1994).

Wie lang die Effekte der transkraniellen Gleichstromstimulation anhalten ist abhängig von der Stimulationsdauer. Während eine kurze anodale Stimulation (< 5 min.) keine Effekte hat, die das Ende der Polarisierung überdauern, kann eine länger andauernde Stimulation im Tierexperiment die Erregbarkeit des sensomotorischen Kortex für bis zu 5 Stunden nach Beendigung der Stimulation steigern (Bindman et al. 1964). Eine prolongierte kathodale Gleichstromstimulation erzeugt dagegen im Tierexperiment eine lang anhaltende Verminderung der kortikalen Spontanaktivität und Erregbarkeit (Bindman et al. 1964).

Die im vorangegangenen Abschnitt beschriebenen Studien waren überwiegend tierexperimentell. Der Gleichstrom wurde gewöhnlich über epidurale oder intrazerebrale Elektroden appliziert. Aufgrund der isolierenden Wirkung des Schädelknochens hatte man lange Zeit Zweifel an der Realisierbarkeit einer nicht invasiven (transkraniellen) Gleichstromstimulation zur Erzeugung eines relevanten intrakraniellen Stromflusses. 1968 zeigten Rush und Driscoll sowohl am Kopfmodell als auch in vivo am Affen und 1975 Dymond et al. am Menschen im Rahmen der Epilepsiediagnostik, dass die Gleichstromstimulation mit Oberflächenelektroden einen relevanten intrazerebralen Stromfluss hervorrufen kann. Die Intensität dieses Stromflusses hängt unter anderem von der Elektrodenposition und der angewandten Stromstärke ab. Die beiden Elektroden müssen einen bestimmten Mindestabstand voneinander einnehmen, damit die isolierenden Wirkungen von Kopfhaut und Schädelkalotte nicht überwiegen. Die intrazerebral wirksame Stromdichte beträgt in diesem Fall 50% der insgesamt applizierten Stromdichte. Das so erzeugte elektrische Feld ist relativ gleichmäßig, die Feldstärke nimmt dagegen exponentiell mit seiner Distanz zur Stimulationselektrode ab (Rush und Driscoll 1968, Dymond et al. 1975).

In den ersten humanexperimentellen Studien wurden vorrangig die phänomenologischen Auswirkungen der tDCS auf psychiatrische Krankheitsbilder wie Depression, Manie und

Schizophrenie untersucht (Nitsche 2006). Die Auswirkungen der transkraniellen Gleichstromstimulation auf physiologische Parameter des Menschen waren kaum erforscht.

Seit der Etablierung neuer neurophysiologischer Verfahren wie der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) und der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRI) ist es möglich geworden, die tDCS-induzierten Erregbarkeitsveränderungen zu quantifizieren.

Durch die TMS wird ein starker, kurzer Magnetstimulus auf den Kortex appliziert, dieser führt zu einem kortikalen Stromfluss, durch den Aktionspotentiale ausgelöst werden können. Die Erregung von Pyramidenbahnzellen im Bereich des motorischen Kortex führt zur Entstehung von Muskelsummenaktionspotentialen (MSAP). Die Amplitude der MSAP gilt als globaler Parameter der kortikalen Exzitabilität (Rothwell 1993). So zeigten Nitsche und Paulus (2000) mittels der tDCS, dass innerhalb der ersten fünf Minuten nach einer anodalen Stimulation des primären motorischen Kortex Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit erzielt werden können, die sich in einer Zunahme der MSAP-Amplituden von bis zu 40% widerspiegeln. Außerdem untersuchten sie in dieser Arbeit verschiedene Anordnungen der Elektroden: Einzig die Kombination der stimulierenden anodalen Elektrode über dem motorischen Kortex und der Referenzelektrode über der kontralateralen Orbita resultiert in einer 25%igen Erhöhung der MSAP-Amplituden, während eine kathodale Stimulation sie etwa um denselben Betrag vermindert. Durch ein Folgeexperiment zu den Nacheffekten der tDCS konnten Nitsche und Paulus (2000) zeigen, dass Dauer und Intensität der Nacheffekte von der Stimulationsdauer und -stärke anhängig sind: Um Nacheffekte zu erzeugen, muss man mindestens eine Stimulationsdauer von 3 min. bei einer Stromstärke von 1 mA oder eine Stromstärke von 0,6 mA für 5 min. applizieren (Nitsche und Paulus 2000).

Weitere Untersuchungen sollten offenbaren, dass die Dauer der Nacheffekte mit der Verlängerung der Stimulationsdauer überproportional steigt: Während eine 5- oder 7-minütige Stimulation Nacheffekte für höchstens 5 min. hervorrufen kann, resultiert eine 9- oder 13-minütige tDCS in einer Steigerung der MEP-Amplituden für 30 (9-minütige tDCS) oder sogar 90 min. (13-minütige tDCS) (Nitsche und Paulus 2001).

Wie lang die jeweiligen Nacheffekte andauern, hängt außerdem von der Polarität der tDCS ab: Die verminderte Erregbarkeit nach kathodaler Stimulation hält länger an als die erhöhte Erregbarkeit nach anodaler Stimulation (Lang et al. 2004a, Nitsche et al. 2003a, Quartarone et al. 2004). Worin diese Tatsache begründet ist, ist allerdings noch unklar.

Mit der fMRI steht eine weitere unabhängige Methode zur Verfügung, die es möglich macht, die Modulierbarkeit der zerebralen Aktivität durch tDCS am Menschen detailliert darzustellen.

Baudewig et al. demonstrierten 2001 erstmals, dass das *blood oxygenation level dependent* (BOLD) MRI die Veränderungen der neuronalen Aktivität, hervorgerufen durch die transkranielle Gleichstromstimulation, darstellen kann.

Ihre Untersuchungen bestätigten die Abnahme der zerebralen Aktivität nach einer kathodalen Gleichstromstimulation, die mit den bisherigen neurophysiologischen Studien übereinstimmen. Überraschend war jedoch, dass sich die Effekte nicht direkt in der stimulierten Region (das Kortexareal, das die rechte Hand repräsentiert), sondern in den umliegenden Kortexarealen (prämotorischer Kortex, supplementärmotorische Kortexareale und ipsilateraler Motorkortex) zeigten. Während die Aktivität im prämotorischen Kortex und ipsilateralen Motorkortex fast vollständig aufgehoben war, verminderte sie sich in den supplementärmotorischen Kortexarealen nur um 57% (Baudewig et al. 2001). Diese Ergebnisse führten zu der Hypothese, dass die kathodale tDCS effektiv die Aktivität der assoziierten Kortexareale via kortikokortikaler Verbindungen beeinflusst, nicht aber die Areale, die den direkten sensomotorischen Input repräsentieren.

Außerdem zeigte sich auch in dieser Studie, dass die tDCS Effekte hervorrufen kann, die das Zeitintervall der Stimulation überdauern: So wurde mit einer Stromstärke von 1 mA für 5 min. der sensomotorische Kortex stimuliert. Die dadurch verursachten Veränderungen im (BOLD) MRI ließen sich noch 20 min. nach der Stimulation nachweisen. Die hier ermittelten Nacheffekte überdauerten die mittels TMS beobachteten Nacheffekte.

Im Gegensatz zu früheren elektrophysiologischen Studien konnten diesmal keine signifikanten Effekte der anodalen tDCS beobachtet werden (Baudewig et al. 2001).

Die Effekte der transkraniellen Gleichstromstimulation spielen sich wahrscheinlich auf kortikaler Ebene ab. Von dieser Tatsache muss man ausgehen, da sich sowohl die F-Wellen, als auch die H-Reflexe durch die tDCS nicht verändern (Nitsche et al. 2003a). F-Wellen repräsentieren den Erregbarkeitszustand des zweiten Motoneurons (Mesrati und Vecchierini 2004). Der H-Reflex wird durch den elektrischen Reiz eines peripheren gemischten Nerven ausgelöst und die Antwort als Muskelaktionspotential gemessen. Diese Tatsache deutet darauf hin, dass die durch die tDCS induzierten Erregbarkeitsveränderungen eher auf kortikaler als auf subkortikaler Ebene stattfinden.

### **1.1.1 Modulation von Membranpotentialen**

An der Membran der unerregten Nervenzellen besteht ein negatives Ruhepotential, das je nach Zelltyp zwischen -50 bis -100 mV beträgt. Die Ursache des Ruhemembranpotentials ist eine ungleiche Ionenverteilung zwischen der intrazellulären und der extrazellulären

Flüssigkeit. Neurone besitzen die Fähigkeit, auf einen Reiz hin die Ionenleitfähigkeit ihrer Membran stark zu verändern; so entsteht das Aktionspotential. Zur Erregung kommt es dadurch, dass sich das Membranpotential von seinem Ruhewert langsam in Richtung weniger negativer Werte entfernt (Vordepolarisation). Nähert sich das Membranpotential während der Erregung einem kritischen Wert, dem Schwellenpotential, wird ein Aktionspotential ausgelöst. Diese Regelung folgt dem „Alles- oder- Nichts- Prinzip“: Wird der Schwellenwert überschritten, kommt es zu einem Aktionspotential ohne Rücksicht darauf, wie groß der auslösende Reiz war. Die neuronale Aktivität ist kodiert in der Frequenz der Aktionspotentiale.

Das Schwellenpotential ist ein feststehender Wert, der je nachdem, wie weit das Membranpotential von ihm entfernt ist, leichter oder schwerer erreicht werden kann. Während ein weniger negatives Ruhemembranpotential das Erreichen dieser Schwelle erleichtert, wird es durch ein negativeres Potential erschwert. Exakt an dieser Stelle entfaltet die transkranielle Gleichstromstimulation ihren Einfluss. Die tDCS kann, in Abhängigkeit von der Polarität, das Membranpotential de- oder hyperpolarisieren (Bindman et al. 1962).

Durch tierexperimentelle Studien konnten die Mechanismen der Wirkungsweise der tDCS detaillierter beschrieben werden: So vermutet man, dass eine kurze Stimulation, die keine Nacheffekte erzeugt, das beschriebene Ruhemembranpotential verändert, nicht aber die Effizienz der synaptischen Übertragung modifiziert. Die Nacheffekte entstehen jedoch durch eine Veränderung der Signalübertragung an den Synapsen.

Da die Nacheffekte der tDCS den Mechanismen der LTP und LTD ähneln, und diese im motorischen Kortex NMDA-Rezeptor-abhängig sind (Bindman und Murphy 1990, Castro-Alamancos und Borrell 1995, Kitagawa et al. 2004), und auch neuroplastische Vorgänge im humanen Motorkortex mit NMDA-Rezeptor-Modifikationen einhergehen (Bütefisch et al. 2000, Stefan et al. 2002, Tegenthoff et al. 1999), ist anzunehmen, dass die NMDA-Rezeptoren an der Entstehung von Nacheffekten der tDCS beteiligt sind.

Liebetanz ging im Rahmen einer pharmakologischen Untersuchung auf die Auswirkung von Carbamazepin (CBZ) und Dextromethorphan (DMO) auf die Nacheffekte der tDCS ein. Hierbei unterdrückte DMO, ein N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptorantagonist, die Nacheffekte sowohl der anodalen als auch der kathodalen Gleichstromstimulation vollständig. Diese Ergebnisse weisen stark darauf hin, dass NMDA-Rezeptoren in die Entstehung von Neuroplastizität durch anodale und kathodale tDCS involviert sind. Im Gegensatz dazu unterdrückte CBZ, ein Natrium-Kanal-Blocker, allein die Effekte der anodalen Gleichstromstimulation. Da CBZ das Membranpotential spannungsabhängig stabilisiert,

weisen die Ergebnisse dieser Studie darauf hin, dass die Nacheffekte der anodalen tDCS die Depolarisation des Membranpotentials voraussetzen. Aufgrund dieser Ergebnisse ist davon auszugehen, dass die Nacheffekte der transkraniellen Gleichstromstimulation von einer Kombination aus glutamatergen Mechanismen und der Modulation des Membranpotentials abhängig sind. Die polaritätsabhängigen Veränderungen des Ruhemembranpotentials scheinen die ausschlaggebenden Mechanismen für die Entstehung der tDCS-induzierten Nacheffekte zu sein, indem sie zu einer Veränderung sowohl der Spontanentladungsrate als auch der NMDA-Rezeptor-Aktivierung führen (Liebetanz et al. 2002).

NMDA-Rezeptoren werden durch eine präsynaptische Glutamatfreisetzung aktiviert. Die NMDA-Rezeptor-gekoppelten Kanäle öffnen sich, es findet ein massiver  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen-Einstrom in die Zelle statt. Durch eine Zunahme der intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration werden zum einen durch sekundäre Botenstoffe und zum anderen durch Proteinveränderungen lang anhaltende Potenzierungen der synaptischen Effektivität hervorgerufen.

Nitsche und Paulus stellten 2003 weitere Untersuchungen zum NMDA-Rezeptor an. Sie verwendeten neben CBZ und DMO außerdem das Medikament Flunarizin, ein spannungsabhängiger Kalzium-Kanal-Antagonist. Nitsche und Paulus untersuchten jedoch nicht nur die Auswirkungen der genannten Medikamente auf die Nacheffekte der tDCS-Stimulation, sondern auch auf die unmittelbaren Effekte während der Stimulation. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten, dass die Erregbarkeitserhöhungen während der anodalen tDCS durch die Verabreichung von spannungsabhängig wirksamen Ionenkanalblockern (CBZ und Flunarizin) unterdrückt oder vermindert werden können. Die durch die kathodale Stimulation verursachte Erregbarkeitsverminderung blieb jedoch wieder unbeeinflusst. Diese Beobachtung lässt sich dadurch erklären, dass die verwendeten Substanzen spannungsabhängig sind und somit nicht ihre Wirkung entfalten, wenn die Membran durch die kathodale Stimulation hyperpolarisiert ist. Der NMDA-Rezeptor-Antagonist DMO zeigte keine Auswirkungen auf die Erregbarkeitsveränderungen während der tDCS. Diese Ergebnisse belegen, dass die Effekte einer kurzen tDCS, die keine Nacheffekte produziert, von der durch die Stimulation erzeugten Membranpolarisierung, nicht aber von einer Modulation der synaptischen Übertragung abhängig sind. Die Untersuchung der lang anhaltenden Nacheffekte konnte die Ergebnisse von Liebetanz bestätigen: Sie kommen durch die stimulationsbedingte Veränderung der Erregbarkeit von NMDA-Rezeptoren zustande, wobei die Ausbildung von Nachpotentialen ursprünglich auch von den Veränderungen des Ruhemembranpotentials abhängig ist (Nitsche et al. 2003b).

Die Abhängigkeit der tDCS-Nacheffekte vom NMDA-Rezeptor konnte in einer weiteren Studie bestätigt werden: Nitsche et al. (2004a) untersuchten den Einfluss des partiellen NMDA-Rezeptor-Agonisten D-Cycloserine (CYC) auf die Nacheffekte der transkraniellen Gleichstromstimulation. CYC entfaltet seine Wirkung an der Glycin-Bindestelle des NMDA-Rezeptors und erleichtert die Öffnung der NMDA-Rezeptor-gekoppelten Kanäle (Thomas et al. 1988). Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass CYC durch eine NMDA-Rezeptor-Aktivierung die durch die anodale Gleichstromstimulation entstandenen Nacheffekte verlängert. Auf die Nacheffekte der kathodalen Stimulation hatte CYC keine Auswirkung (Nitsche et al. 2004a).

Diese Ergebnisse stehen mit der Auffassung im Einklang, dass die tDCS-induzierten Nacheffekte durch eine aktivitätsabhängige synaptische Plastizität, wie Langzeitpotenzierung (LTP) und Langzeitdepression (LTD), vermittelt werden (Lang et al. 2005).

Im Gegensatz zum glutamatergen System war bislang noch nichts über eine eventuelle Beteiligung von anderen Rezeptorgruppen an der Entstehung der Effekte der transkraniellen Gleichstromstimulation bekannt. Da eine Erregung im GABA-ergen System in der Lage ist, die durch NMDA-Rezeptoren vermittelten Veränderungen der Neuroplastizität, wie z.B. die LTP (Evans und Viola-McCabe 1996, Maroun und Richter-Levin 2002), zu unterdrücken, ist anzunehmen, dass die GABA-Rezeptoren auch die durch die tDCS verursachten Nacheffekte modulieren (Nitsche et al. 2004b).

Der Einsatz des GABA<sub>A</sub>-Rezeptoragonisten Lorazepam resultierte in verspäteten, dann aber gesteigerten und verlängerten Nacheffekten der anodalen Stimulation (Nitsche et al. 2004b).

Da die in den Studien getesteten Medikamente, mit Ausnahme von DMO, nur Auswirkungen auf die Effekte der anodalen tDCS hatten (Nitsche et al. 2003b), muss es für die Effekte der kathodalen Stimulation andere Erklärungsmodelle geben. Es ist anzunehmen, dass diese, wie für das Tiermodell beschrieben, durch eine präsynaptische Verminderung der Glutamatausschüttung entstehen, die wiederum durch verminderte neuronale Aktivität verursacht wird (Bindman et al. 1964). Außerdem wird die postsynaptische Membranhyperpolarisation als ursächlich für die Effekte der kathodalen Stimulation angenommen (Bindman et al. 1964). Die Kombination dieser Faktoren verursacht im Tiermodell eine lang anhaltende Erregbarkeitsverminderung (Fregnac et al. 1990). Deshalb wird vermutet, dass die kathodale tDCS die NMDA-Rezeptoraktivität abschwächt, indem sie die afferenten Signale vermindert und die postsynaptische Membran hyperpolarisiert (Nitsche et al. 2004a).

### 1.1.2 Sicherheitsaspekte der tDCS

Aufgrund des zunehmenden Einsatzes der tDCS, sowohl im Bereich der Forschung als auch im klinischen Gebrauch, ist es von zentraler Bedeutung, einen Blick auf die Sicherheit der Methodik zu werfen.

Im Folgenden werden in der Fachliteratur beschriebene Sicherheitsaspekte zusammengetragen:

#### 1. Entstehung toxischer Produkte

An der Kontaktstelle zwischen der Elektrode und dem Gewebe können bei der elektrischen Stimulation toxische Reaktionsprodukte entstehen (Agnew und McCreery 1987). Bei der von uns durchgeführten Stimulation bestand kein direkter Kontakt zwischen der Elektrode und dem Gehirn, daher ist dieser Schädigungsmechanismus fast ausgeschlossen. Auch ein direkter Kontakt zur Kopfhaut bestand nicht, da die Elektroden von einem wassergetränkten, leitfähigen und nicht metallischen Schwamm umgeben waren. So konnte das Risiko für den Ablauf chemischer Reaktionen minimiert werden (Nitsche und Paulus 2000, Nitsche et al. 2003d).

#### 2. Schädigung durch Hitzeentwicklung

Prinzipiell kann es an der Kontaktfläche der Elektroden zu einer Gewebsschädigung durch Hitzeentwicklung kommen (Agnew und McCreery 1987). Für die von uns angewendeten Protokolle konnte eine Hitzeentwicklung allerdings ausgeschlossen werden. Dabei konnte kein Anstieg der Temperatur unter den Elektroden beobachtet werden (Nitsche und Paulus 2000, Nitsche et al. 2003d).

#### 3. Schädigung durch neuronale Hyperaktivität

Außerdem können durch eine stimulationsbedingte neuronale Hyperaktivität im Gehirngewebe Schädigungen auftreten (Agnew und McCreery 1987). Dies gilt aber nur im Falle einer hochfrequenten, überschwelliger Stimulation über Stunden (McCreery und Agnew 1983). Die tDCS hingegen ist eine unterschwellige Stimulation, die selbst keine Aktionspotentiale auslöst. Eine durch neuronale Hyperaktivität bedingte Schädigung des Gehirns scheint somit unwahrscheinlich (Nitsche und Paulus 2000, Nitsche et al. 2003d).

#### 4. Gesamtladung

Die Stromstärke (A), die Elektrodenfläche ( $\text{cm}^2$ ) und die Stimulationsdauer (s) sind die drei Parameter, die zur Bestimmung der Gesamtladung [ $(\text{A}/\text{cm}^2)\text{s}$ ] herangezogen werden (Yuen et al. 1981). Die Gesamtladung kann zur Abschätzung der Gewebeschädigung herangezogen werden. In einer Studie, bei der eine überschwellige Stimulation durchgeführt wurde, lag die

Schädigungsgrenze bei  $216 \text{ C/cm}^2$  (Yuen et al. 1981). Die von uns verwendeten tDCS-Protokolle liegen mit einer maximalen Gesamtladung von  $0,0257 \text{ C/cm}^2$  [ $(10^{-3} \text{ A} / 35\text{cm}^2)$  900s] deutlich unter diesem Wert. Bei der Gesamtladung von  $216 \text{ C/cm}^2$  konnten einige Gewebsschädigungen beobachtet werden, jedoch bleibt zu bedenken, dass es sich dabei um die 8000fache Ladung im Vergleich zu der von uns angewandten Stimulation handelt. Bezüglich der Stromdichte lag das verwendete Messprotokoll mit  $0,0286 \text{ mA/cm}^2$  ( $1\text{mA}/35\text{cm}^2$ ) deutlich unterhalb des Grenzwertes von  $25\text{mA/cm}^2$ , der von McCreery als gewebsschädigend beschrieben wurde (McCreery et al. 1990, Nitsche et al. 2003d).

#### 5. Schädigungsmarker

Die Konzentration der neuronenspezifischen Enolase (NSE) ist ein sensitiver Marker, um die Schädigung von Neuronen im zentralen Nervensystem darzustellen (Steinhoff et al. 1999). Nach der Durchführung des in unserer Abteilung verwendeten tDCS-Protokolls konnte kein Anstieg der NSE-Konzentration festgestellt werden (Nitsche und Paulus 2001).

#### 6. Mögliche MRT-Veränderungen

Im Rahmen einer MRT-Studie wurde mittels diffusionsgewichteter Bildgebung und T1-Aufnahmen mit Kontrastmittel untersucht, ob eine tDCS über dem motorischen oder frontopolaren Kortex, die lang anhaltende Nacheffekte hervorruft, Störungen der Blut-Hirn-Schranke oder ein zytotoxisches Hirnödem bewirken kann (Nitsche et al. 2004c). Die Aufnahmen wurden jeweils vor und 30 bzw. 60 min. nach einer 13-minütigen anodalen bzw. einer 9-minütigen kathodalen Stimulation angefertigt. Weder die diffusionsgewichteten noch die T1-Aufnahmen unterschieden sich nach der Stimulation von den jeweiligen Aufnahmen davor. Aufgrund dieser Ergebnisse kann man davon ausgehen, dass das von uns angewandte Protokoll keine relevanten Störungen der Blut-Hirn-Schranke und kein zytotoxisches Hirnödem verursacht (Nitsche et al. 2004c).

#### 7. Sinneseindrücke am Anfang und Ende der Stimulation

Während des An- und Ausschaltens der transkraniellen Gleichstromstimulation können bei gesunden Probanden bestimmte visuelle Phänomene in Form von Lichtblitzen auftreten (Nitsche und Paulus 2000). In dem von uns angewandten Protokoll wurde die Stromstärke von 1 mA durch ein zehnssekündiges *fade-in* bzw. *fade-out* langsam auf- bzw. abgebaut. Dadurch lässt sich die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von visuellen Phänomenen vermindern (Poreisz et al. 2007). Des Weiteren soll das langsame, rampenförmige An- und Ausschalten der tDCS Stimulationsabbruchphänomene verhindern, die die Effekte der Stimulation abschwächen könnten (Bindman et al. 1964).

## 8. Zeitlicher Abstand zwischen den Stimulationen

Stimulationsdauern, die Erregbarkeitsveränderungen von über einer Stunde hervorrufen, sollten bei gesunden Probanden nur mit Vorsicht angewandt werden, da sich eine veränderte Erregbarkeit über einen solchen Zeitraum verfestigen und stabilisieren kann (Abraham et al. 1993). Aus demselben Grund sollten lang anhaltende Erregbarkeitsveränderungen nicht mehr als einmal pro Woche durchgeführt werden. Im Tierexperiment hatte sich gezeigt, dass tägliche Stimulationen zu Erregbarkeitsveränderungen führen können, die über Wochen bis Monate bestehen bleiben (Weiss et al. 1998).

## 1.2 Anwendung und Perspektiven der tDCS

Die transkranielle Gleichstromstimulation stellt ein Verfahren dar, das in der Lage ist, im Humanexperiment noninvasiv die kortikale Erregbarkeit zu modulieren. Die gegenwärtig vorliegenden Protokolle ermöglichen sowohl die Erzeugung kurz andauernder Erregbarkeitsveränderungen, die wahrscheinlich nur durch die Veränderung des Ruhemembranpotentials zu Stande kommen, als auch die Entstehung lang andauernder Nacheffekte, die durch die Beteiligung von NMDA-Rezeptoren entstehen. Die Erregbarkeitserhöhung oder -verminderung wird polaritätsspezifisch determiniert, während die Dauer der Nacheffekte von der Stimulationsdauer abhängig ist. Die tDCS stellt einen viel versprechenden Ansatz in der Therapie von Krankheiten dar, die durch eine pathologische Veränderung der kortikalen Erregbarkeit bedingt sind. Hier wären beispielsweise die Therapie der Migräne, Epilepsie, Depression oder von Patienten nach einer cerebralen Ischämie zu nennen.

Durch eine Stimulation des primären motorischen Kortex kann implizites motorisches Lernen erleichtert werden (Nitsche et al. 2003a). Die tDCS über dem okzipitalen Kortex kann außerdem die Entstehung von VEPs (Visuell Evozierte Potentiale) beeinflussen (Antal et al. 2004). Kincses und Koautoren konnten zeigen, dass eine schwache anodale Gleichstromstimulation Lernvorgänge erleichtern kann (Kincses et al. 2004).

Die beschriebenen Ergebnisse sind durch Versuche an gesunden Probanden entstanden. Aber auch bei Patienten mit post-ischämischen Paresen und Koordinationsstörungen konnte ein Einsatz der tDCS zu einer Verbesserung der motorischen Funktion der paretischen Hand führen (Hummel und Cohen 2005). Die anodale Gleichstromstimulation über der betroffenen Hemisphäre und die kathodale Stimulation über der kontralateralen Hemisphäre verbesserten die motorische Funktion signifikant (Fregni et al. 2005).

Durch eine anodale Stimulation mit 1 mA über dem sensomotorischen Kortex können lang andauernde Amplitudenreduktionen von SEPs (Somatosensibel Evozierte Potentiale) erreicht werden, die am kontralateralen, aber nicht am ipsilateralen Nervus medianus hervorgerufen werden. Die kathodale Stimulation zeigte weder am ipsilateralen noch am kontralateralen Arm einen Effekt (Matsunaga et al. 2004). Nach einer kathodalen Stimulation des primären sensorischen Kortex kommt es zu einer lang anhaltenden Reduktion des N20-Potentials. Nach einer anodalen Stimulation von SI zeigten sich keine vergleichbaren Effekte. Aufgrund dieser Beobachtung ist davon auszugehen, dass die tDCS vor allem lokale Effekte hat, da das N20-Potential in der Area 3b des primären sensorischen Kortex abgeleitet wird (Dieckhöfer et al. 2006).

Diese Ergebnisse stehen mit denen von Rogalewski et al. (2004) im Einklang: Sie demonstrierten, dass man mittels der transkraniellen Gleichstromstimulation über dem somatosensorischen Kortex auch die Erregbarkeit des somatosensorischen Systems verändern kann. Sie konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass eine kathodale Stimulation über diesem Areal die taktile Wahrnehmung unterbrechen kann. Die anodale oder sham Stimulation zeigte keine Effekte (Rogalewski et al. 2004).

In ihrer aktuell veröffentlichten Arbeit untersuchten Bachmann et al. (2010) die Effekte der tDCS auf die thermische und mechanische Wahrnehmung mittels Quantitativer Sensorischer Testung (QST). Nach der kathodalen Stimulation waren die Kaltschwelle (CDT) und die Mechanische Detektionsschwelle (MDT) der kontralateralen Hand signifikant erhöht.

Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass kathodale tDCS zeitweise die Sensitivität der durch A- und C-Fasern vermittelten somatosensorischen Erregung herabsetzt. Die beschriebene Verminderung der somatosensorischen Wahrnehmung deutet auf eine kurzzeitige Unterdrückung von lemniskalen und supratheralämischen sensorischen Bahnen hin, die durch die kathodale tDCS ausgelöst werden (Bachmann et al. 2010).

Vorangegangene Studien hatten gezeigt, dass eine im Bereich des somatosensorischen Kortex angewandte tDCS einen antinozizeptiven Effekt hat: Durch eine kathodale Stimulation des somatosensorischen Kortex kann die Schmerzwahrnehmung signifikant herabgesetzt werden (Antal et al. 2008). Außerdem führt eine anodale Stimulation des somatosensorischen Kortex zu einer Linderung der Schmerzwahrnehmung bei Patienten mit zentralem Schmerz (Fregni et al. 2006a, 2006b).

### 1.3 Die quantitative sensorische Testung (QST)

Um die Funktionen des somatosensorischen Nervensystems zu quantifizieren, wurde eine umfassende Batterie sensorischer Tests entwickelt. Durch diese Testbatterie ist es möglich, die Eigenschaften verschiedener Submodalitäten zu testen, die von verschiedenen Nervenfasern vermittelt werden.

1997 wurde im Rahmen einer Konsensus-Konferenz in Boston festgestellt, dass durchaus hoch entwickelte Prozeduren zur Erfassung aller sensorischen Parameter zur Verfügung stünden, jedoch noch zwei Hindernisse zu überwinden wären: Zum einen gab es kein Übereinkommen über ein Standardprocedere und zum anderen würde eine zusammenfassende Anwendung der bestehenden Tests bei einem Patienten ca. 60-90 min. dauern und damit in der klinischen Routine problematisch sein (Rolke et al. 2005). In Deutschland wurde daraufhin im Rahmen eines Multicenter-Forschungsverbundes (Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz) eine standardisierte Testbatterie entwickelt, die die Erfassung aller somatosensorischen Funktionen ermöglichte. Dieses QST-Protokoll vergleicht jeweils eine Testseite mit einer Kontrollseite (z.B. linke Hand / rechte Hand) und ist innerhalb von einer Stunde durchführbar (Rolke et al. 2006a). Dieses Protokoll basiert auf dem von Dyck et al. entwickeltem CASE IV System (Akronym für computer-assisted sensory examination), welches ermöglicht, Veränderungen der somatosensorischen Funktion sowohl für Temperatur- als auch für taktile Schwellen zu untersuchen (Dyck et al. 1993a, 1993b).

Die QST ermittelt Schwellenveränderungen durch exakt kalibrierte sensorische Stimuli. Sie ist ein psychophysisches Verfahren, das auf die Kooperation der Probanden angewiesen ist. Während der sensorische Stimulus eine objektive physikalische Größe darstellt, ist die Antwort der Probanden eine subjektive Angabe.

Verschiedenen Studien zufolge basiert die verwendete QST-Batterie auf einer Zusammenstellung validierter Tests, die es ermöglichen, sämtliche Submodalitäten des somatosensorischen Systems zu erfassen. Im Vergleich zu anderen klinisch-neurologischen Sensibilitätsprüfungen findet sich bei der QST eine stärkere Formalisierung des Untersuchungsablaufs und die Verwendung von kalibrierten Reizstärken (Treede 2006). Das QST-Protokoll beinhaltet 13 Parameter in 7 Testprozeduren:

- Test der Kalt- (cold detection threshold = CDT), Warm- (warm detection threshold = WDT) und Unterschiedsschwelle (thermal sensory limen = TSL) (Fruhstorfer et al. 1976, Gray et al. 1982, Yarnitsky und Sprecher 1994): Durch computergesteuerte Peltier-Thermoden können mittels verschiedener Algorithmen die thermischen Detektionsschwellen

erfasst werden. Hierbei hat sich die Grenzwertmethode bewährt, bei der es zu einer langsamen Erhöhung oder Erniedrigung der Temperatur von einem Ausgangswert (32°C) kommt, bis der Proband die Temperaturveränderung bemerkt.

- Anzahl der paradoxen Hitzeempfindungen (paradoxical heat sensation = PHS) während der Testung der thermischen Unterschiedsschwelle (Hansen et al. 1996, Susser et al. 1999): Wird vom Probanden eine Temperaturerniedrigung als warm wahrgenommen, entspricht das einer paradoxen Hitzeempfindung.
- Test der Kälte- (cold pain threshold = CPT) und Hitzeschmerzschwelle (heat pain threshold = HPT) (Fruhstorfer et al. 1976, Granot et al. 2003, Tillman et al. 1995, Yarnitsky et al. 1995): Auch hierfür benutzt man rampenförmige Temperaturveränderungen. Bei der Bestimmung der Schmerzschwelle wird der Proband aufgefordert, erst die qualitative Änderung der Temperaturempfindung in eine Schmerzempfindung anzuzeigen. Die thermischen Schmerzschwelle sind variabler als die thermischen Detektionsschwelle; das gilt in besonderem Maße für die Kälteschmerzschwelle (Treede 2006).
- Testung der taktilen Detektionsschwelle (mechanical detection threshold = MDT) (Bove et al. 2003, Fruhstorfer et al. 2001, von Frey 1896, Weinstein et al. 1968): Als einfacher Screening-Test für Funktionsausfälle des Tastsinns kann die Reizung mit einem von-Frey-Filament benutzt werden (Perkins und Brill 2003).
- Bestimmung der mechanischen Schmerzschwelle (mechanical pain threshold = MPT) und der mechanischen Schmerzempfindlichkeit (mechanical pain sensitivity = MPS) (Chan et al. 1992, Greenspan und McGillis 1994, Magerl et al. 1998): Aufgrund ihrer oberflächlichen Endigung in der Epidermis reagieren nozizeptive Afferenzen eher auf eine Krafteinwirkung mit geringer Kontaktfläche (Greenspan und McGillis 1994). Deshalb wurden Stimulatoren entwickelt, bei denen abgestufte Kräfte auf eine konstante kleine Fläche (stumpfe Nadeln) angewandt werden (Chan et al. 1992, Ziegler EA et al. 1999).
- Prüfung der mechanischen Allodynie (dynamic mechanical allodynia = ALL) bei bewegten Reizen (Baumgärtner et al. 2002, LaMotte et al. 1991, Lindblom und Verillo 1979): Allodynie bedeutet, dass leichte Berührungsreize als schmerzhaft wahrgenommen werden, obwohl sie nur taktile A $\delta$ -Fasern aktivieren (Merskey et al. 1979). Als adäquate Reize zur Prüfung auf diese so genannte dynamische mechanische Hyperalgesie dienen über die Haut bewegte Berührungsreize mittels Wattebausch oder weichem Pinsel (Koltzenburg et al. 1992, Ochoa und Yarnitsky 1993).

- Test der zeitlichen Schmerzsummation (wind-up ratio = WUR) (Magerl et al. 1998, Price et al. 1994, Sieweke et al. 1999): Zur Ermittlung einer zeitlichen Summation bei mechanischer Hyperalgesie kann der so genannte *Wind-up* verwendet werden. Hierbei wird das Verhältnis der Schmerzstärke eines Einzelreizes zu einer 1-Hz-Reizserie (zehn Reize, stets 256 mN) bestimmt.
- Bestimmung der Vibrationsschwelle (vibration detection threshold = VDT) (Fagius und Wahren 1981, Goldberg und Linblom 1979, Hiltz et al. 1998, Rydel und Seiffers 1903): Zur Durchführung von Vibrationstests hat sich eine kalibrierte Stimmgabel als ähnlich sensitiv wie komplexe Geräte erwiesen (Pestronk et al. 2004).
- Bestimmung des Druckschmerzes über dem Muskel (pressure pain threshold = PPT) (Chesterton et al. 2003, Fischer 1987, Kilo et al. 1994, Kosek et al. 1999, Rolke et al. 2005): Mit Hilfe eines Druck-Algometers kann die Druckschmerzschwelle bestimmt werden, sie charakterisiert den Tiefenschmerz über dem entsprechenden Muskel.

#### 1.4 Somatosensorische Bahnen, afferentes System zum sensorischen Kortex

Die Fortleitung somatosensorischer Informationen über das Rückenmark zum primären sensorischen Kortex erfolgt, anatomisch gegliedert, über zwei verschiedene Systeme:

- das Hinterstrang-mediale Lemniskussystem und
- das anterolaterale System.

Die beiden Systeme unterscheiden sich durch einen unterschiedlichen Aufbau und haben verschiedene Funktionen inne. Somatosensorische Informationen, die sehr schnell und zeitlich, örtlich und in Bezug auf ihre Intensität in großer Präzision übermittelt werden müssen, werden hauptsächlich im medialen Lemniskussystem fortgeleitet. Informationen, die langsamer übermittelt werden können und die keine genaue örtliche Zuordnung und Intensitätsabstufung erfordern, werden primär im anterolateralen System fortgeleitet.

**Detaillierter Verlauf des medialen Lemniskussystems:** Die Perikarya des ersten Neurons sind im jeweiligen Spinalganglion lokalisiert. Dabei handelt es sich um pseudounipolare Nervenzellen, deren periphere Fortsätze mit den Rezeptoren der Haut bzw. Muskelspindeln und Sehnenorganen in Verbindung stehen. Ihre Axone sind stark myelinisiert ( $A\alpha$ -,  $A\beta$ -,  $A\gamma$ -Fasern). Diese zentralen Fortsätze gelangen über die hintere Radix in das Rückenmark. Hier verlaufen die Fasern im Hinterstrang und bilden den Tractus spinobulbaris. Das gesamte mediale Lemniskussystem einschließlich seiner Kerngebiete und der Projektionen im Kortex ist somatotopisch gegliedert. Die Fasern der unteren Extremität verlaufen im medial

gelegenen Fasciculus gracilis, die der oberen Extremität im lateralen Fasciculus cuneatus. Das zweite Neuron des medialen Lemniskussystems befindet sich im Bereich der Hinterstrangkern in der Medulla oblongata: das zweite Neuron des Fasciculus gracilis liegt im Nucleus gracilis und das des Fasciculus cuneatus im Nucleus cuneatus. Die Axone dieser beiden Kerne bilden den Tractus bulbothalamicus. Dieser kreuzt in der Medulla oblongata auf die Gegenseite und steigt dann im Lemniscus medialis durch den Hirnstamm bis zum Thalamus auf. Der Tractus bulbothalamicus endet im Thalamus, genauer im Nucleus ventralis posterolateralis. Hier befindet sich das dritte Neuron. Seine Axone verlaufen im Tractus thalamoparietalis zu dem primären somatosensorischen Rindenfeld im Gyrus postcentralis.

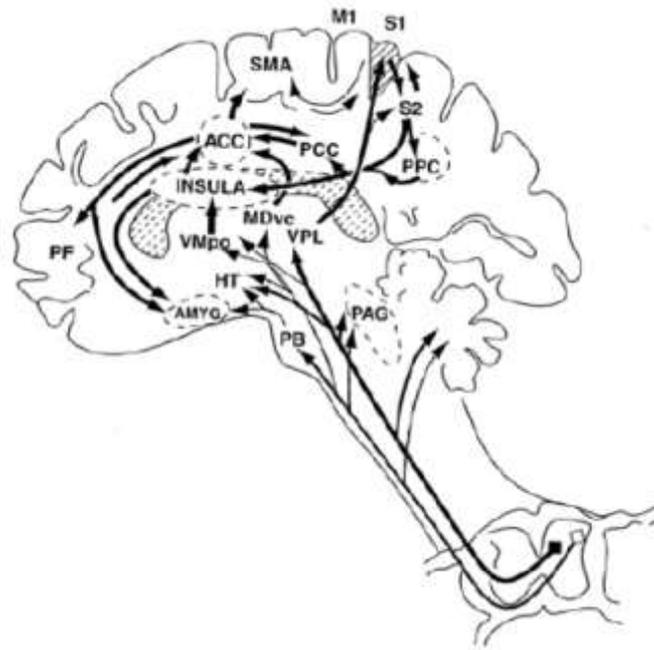
**Detaillierter Verlauf des anterolateralen Systems:** Das erste Neuron ist ebenfalls eine pseudounipolare Nervenzelle, deren Axon wiederum über die hintere Radix das Hinterhorn des Rückenmarks erreicht. Die dünnen Fasern (C, A $\delta$ ) verlaufen im lateralen Bündel, die dickeren hingegen im medialen Bündel. Hier liegt das zweite Neuron des anterolateralen Systems, dessen Axone in der Commissura alba des gleichen oder angrenzenden Segmentes zur Gegenseite kreuzen. Im Vorderseitenstrang des Rückenmarkes bilden sie den Tractus spinoreticularis und den Tractus spinothalamicus. Die Signale des Tractus spinoreticularis erreichen die Formatio reticularis des Hirnstamms, nach dortiger Verarbeitung gelangen sie zu verschiedenen, unspezifischen Thalamuskernen und enden schließlich breit gestreut im Kortex. Der Tractus spinothalamicus wird auf seinem Weg durch den Hirnstamm als Lemniscus spinalis bezeichnet, der sich im Bereich des Pons dem Lemniscus medialis anschließt. Gemeinsam verlaufen die beiden sensiblen Bahnen nun zum Nucleus ventralis posterolateralis des Thalamus. Hier befindet sich das dritte Neuron. Schließlich gelangen die Informationen des Tractus spinothalamicus zum primären sensorischen Kortex.

Die somatosensorische Verarbeitung kann die verschiedenen Qualitäten eines Reizes erfassen. Einerseits wird zum Beispiel ein Nadelreiz oder ein stärkerer Druck nicht nur als Schmerz, sondern auch als Berührung wahrgenommen. Andererseits werden Temperaturreize mit zunehmender Intensität auch als Schmerz empfunden. Qualität und Intensität der sensorischen Reize werden außerdem von Aufmerksamkeit und Stimmung beeinflusst.

#### **1.4.1 Zentrale Prozession der somatosensorischen Information**

An der Verarbeitung von sensorischen oder schmerzhaften Reizen sind viele Strukturen des ZNS beteiligt. Dazu gehören unter anderem der Thalamus, der Hypothalamus, der primäre und der sekundäre sensorische Kortex, der motorische Kortex, die Insel, der vordere zinguläre Kortex und präfrontale sowie parietale Gebiete (Almeida et al. 2004, Tracey et al. 2000).

Abb. 1.4.1



**Abb. 1.4.1: Netzwerk der Schmerzverarbeitung (Price 2000, S. 1770):**

MI = primärer motorischer Kortex, SI = primärer sensorischer Kortex, SII = sekundärer sensorischer Kortex, ACC = anteriorer zingulärer Kortex, PCC = posteriore zingulärer Kortex, PPC = posteriore parietaler Kortex, INSULA = Insel, PF = präfrontaler Kortex, AMYG = Amygdala, SMA = supplementärmotorischer Kortex, PAG = periaquäduktales Grau, PB = parabrachiale Nuclei des dorsolateralen Pons, HT = Hypothalamus, VMpo = Ncl. ventralis posterior, VPL = Ncl. ventralis posterolateralis, MDvc = Ncl. mediodorsalis.

Nahezu alle sensorischen Bahnen projizieren in den zu ihrem Ursprung kontralateralen Thalamus, um von hier zum Kortex weiterverschaltet zu werden. Der Thalamus besteht aus vielen Einzelkernen, die über zahlreiche Assoziationsfasern eng miteinander verbunden sind. Auffallend am Thalamus ist auch die intensive wechselseitige Faserbeziehung zum gesamten Kortex, weshalb man den Thalamus auch als „Tor zur Großhirnrinde“ bezeichnet. Die Funktion des Thalamus ist allerdings nicht nur die Umschaltung sensibler Impulse, sondern es finden in ihm zahlreiche Integrationsvorgänge sowohl für sensorische als auch für motorische Impulse statt.

Der primäre sensorische Kortex (SI) liegt im Gyrus postcentralis und beinhaltet die Areae 1, 2, 3a und 3b nach Brodmann. Hier terminieren die somatosensorischen Fasern der kontralateralen Körperseite (siehe Abb. 1.4.1). Der SI hat diskriminative Aufgaben: Studien an Primaten haben gezeigt, dass im primären sensorischen Kortex die Intensität von taktilen und nozizeptiven Reizen aufgeschlüsselt wird (Kenshalo et al. 1989). Diese Erkenntnis konnte von Timmermann et al. auch für den humanen primären sensorischen Kortex (SI) bestätigt werden (Timmermann et al. 2001). Die Neurone des SI sind an der Erfassung der räumlichen und zeitlichen Dimension sowie der Intensität von schmerzhaften und nicht

schmerzhaften Stimuli beteiligt (Chudler et al. 1990, Kenshalo und Isensee 1983, Kenshalo et al. 1988).

Auch der sekundäre sensorische Kortex (SII) spielt eine Rolle bei der Verarbeitung von sensorischen Reizen. Er befindet sich am basalen Ende des Gyrus postcentralis. Ihm wird ebenfalls eine Rolle bei der Prozessierung von Schmerzintensitäten zugeschrieben (Coghill et al. 1999, Sawamoto et al. 2000, Timmermann et al. 2001).

Im Gyrus praecentralis liegt der primäre motorische Kortex (MI), er entspricht der Area 4 nach Brodmann. Neben der primär motorischen Funktion nimmt er auch an der Verarbeitung kutaner Afferenzen teil. Im Tierexperiment zeigten sich Projektionen vom primären motorischen Kortex zu sämtlichen motorischen Arealen sowie zum primären und sekundären sensorischen Kortex. Schwächere Verbindungen bestanden zum posterioren parietalen Kortex und zum zingulären Kortex (Stepniewska et al. 1993). Außerdem konnten bei Patienten mit ischämischen Läsionen im MI sensorische Defizite nachgewiesen werden (Nudo et al. 2000).

## **1.5 Ziel dieser Arbeit**

Ziel dieser Arbeit ist es, die Effekte der tDCS über dem sensorischen Kortex auf die QST-Parameter zu erfassen. Das angewandte QST-Protokoll des Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz ist eine Batterie zuverlässiger und valider Tests (Geber et al. 2007) für fast alle Aspekte der somatosensorischen Wahrnehmung (Rolke et al. 2006a, Rolke et al. 2006b, Bachmann et al. 2010).

Bachmann et al. (2010) zeigten, dass die tDCS des motorischen Kortex in der Lage ist, bestimmte Aspekte der somatosensorischen Wahrnehmung zu modulieren. Da der SI den Hauptanteil der thalamokortikalen Projektionen von den rezeptiven Feldern erhält, soll in der vorliegenden Arbeit der Effekt einer direkten Stimulation von SI auf die somatosensorischen Parameter untersucht werden.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studienprotokoll

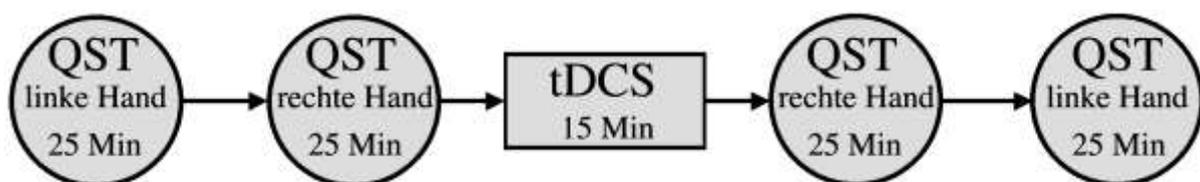
Die Untersuchungen begannen im Zeitraum zwischen 13.00 und 17.00 Uhr. Alle Testungen fanden in einem klimatisierten und lärmgeschützten Raum statt, wobei mögliche Ablenkungsfaktoren auf ein Minimum reduziert wurden. Die Probanden saßen auf einem gepolsterten Stuhl mit Kopflehne.

Die Testung der Probanden wurde von derselben Person durchgeführt. Jedes Mal wurde vor Beginn der Untersuchung die Hauttemperatur der untersuchten Hand bestimmt, diese sollte mindestens 32°C betragen. Falls die Temperatur unter 32°C lag, so wurde die Hand unter einer Wärmelampe aufgewärmt. Vor der Testung jeder einzelnen sensorischen Modalität wurde den Probanden eine standardisierte Anleitung vorgelesen. Daraufhin folgte zum Verständnis ein Probedurchlauf. Die einzelnen Untersuchungen fanden immer im Abstand von mindestens einer Woche statt.

Begonnen wurde mit der Messung der linken Hand des Probanden, dann folgte die QST der rechten Hand. Daran schloss sich die Applikation des Gleichstroms an. Dabei wurde abwechselnd einmal mit kathodalem, anodalem sowie mit sham Gleichstrom stimuliert. Danach wurde zuerst die rechte und dann die linke Hand quantitativ sensorisch getestet.

Pro Ablauf wurden alle 12 Probanden getestet. Im Folgenden wird sowohl das Vorgehen bei der QST als auch bei der transkraniellen Gleichstromstimulation erläutert.

**Abb. 2.1.1:**



**Abb. 2.1.1: Studienablauf:**

Reihenfolge und näherungsweise Dauer der Testungen. QST: quantitative sensorische Testung; tDCS: transkranielle Gleichstromstimulation.

## 2.2 Probanden

Die Testungen wurden an zwölf gesunden Probanden durchgeführt (5 weiblich, 7 männlich), wobei das Durchschnittsalter der beteiligten Personen 30,0 Jahre betrug (Altersbereich von 22 bis 42 Jahren). Einschlusskriterien für die Studie waren keine regelmäßige Medikamenteneinnahme und ein Alter zwischen 20 und 60 Jahren. Ausschlusskriterien waren Krankheitsbilder wie Depression, Mono- oder Polyneuropathie, Migräne, Epilepsie, Myelopathie, chronischer Kopfschmerz, Bandscheibenvorfälle oder frühere Frakturen oder chirurgische Eingriffe an der oberen Extremität.

Vor Beginn der Studie wurden die Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) und die somatosensorisch evozierten Potentiale (SEP) des Nervus medianus und des Nervus tibialis auf beiden Seiten gemessen. Wenn diese Ergebnisse und auch die der klinisch-neurologischen Untersuchung der Probanden unauffällig waren, wurden sie für die Studie zugelassen.

Genehmigt wurden die Experimente von der Ethikkommission der Universität Göttingen (Antragsnummer 21/3/04). Alle Probanden wurden vor ihrer Zusage über den Ablauf der Studie und mögliche Nebenwirkungen der tDCS (Hautreizungen im Bereich der Elektroden, leichter Kopfschmerz) informiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

## 2.3 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Die tDCS wurde mit einem tragbaren Gleichstromstimulator (DC-Stimulator, Eldith, Deutschland) durchgeführt. Die Stromstärke während der gesamten Stimulation betrug 1 mA. Es wurde der Single-Stimulationsmodus gewählt, der jeweils eine zehnsekündige rampenförmige An- und Abschwelphase und dazwischen eine kontinuierliche Stimulation bewirkte. Jede Applikation dauerte insgesamt 15 Minuten. Die Kautschukelektroden wurden mit speziellen Gummibändern am Kopf befestigt. Abhängig von deren Position konnte eine anodale oder kathodale Stimulation stattfinden, wobei sich diese Bezeichnung nach der Stimulationselektrode über dem sensorischen Kortex richtet. Die Probanden wurden in einer Sitzung entweder anodal, kathodal oder sham stimuliert. Für den jeweiligen Stimulationsmodus waren sie jedoch verblindet.

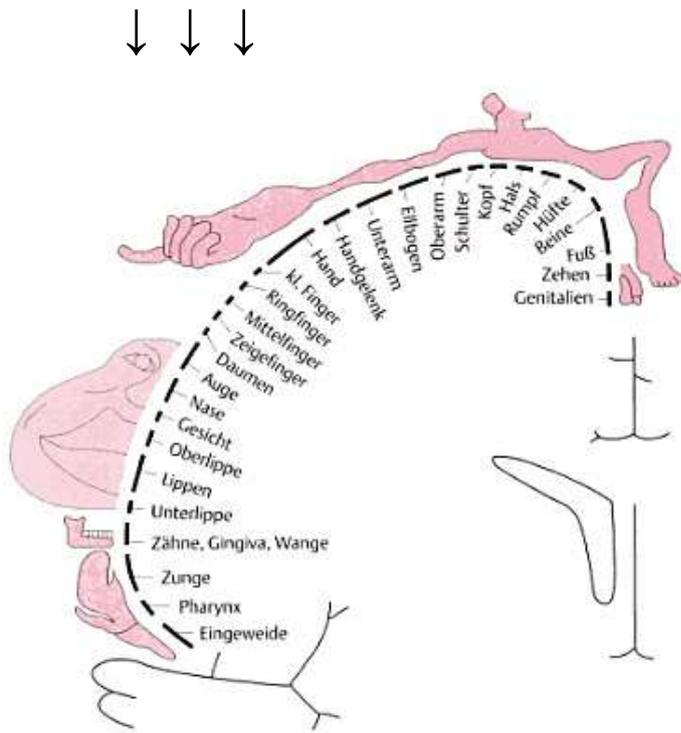
### 2.3.1 Durchführung der tDCS

Die Kautschukelektroden waren von einem dünnen, mit Wasser getränkten Schwamm umhüllt, ihre Kontaktfläche betrug 35 cm<sup>2</sup> (5x7 cm). Die Stimulationselektrode wurde über dem linken primären sensorischen Kortex befestigt, die Referenzelektrode über dem rechten frontopolen Kortex (oberhalb der Orbita). Die Elektrode, die den sensorischen Kortex

stimulierte, wurde nach dem internationalen 10-20 System für Elektroenzephalografie (EEG) 2 cm hinter dem Punkt C3 auf der Kopfhaut befestigt (Jasper 1958). Diese Anordnung der Elektroden wurde von Nitsche und Paulus als die effektivste Variante beschrieben, um die größtmögliche tDCS-induzierte Modulierbarkeit der neuronalen Erregbarkeit zu bewirken (Nitsche und Paulus 2000).

Bei der anodalen oder kathodalen tDCS wurde ein konstanter Stromfluss von 1 mA 15 min. lang appliziert. Der Gleichstrom wurde jedes Mal 10 Sekunden lang rampenförmig auf- und abgebaut. Entsteht während der Stimulation eine Spannung von über  $\sim 10$  V, so könnte diese ein Gefühl der „Kribbelns“ im Bereich der Kopfhaut unter der Elektrode hervorrufen. Spannungen unter  $\sim 10$  V lösen normalerweise keine derartigen Empfindungen mehr aus. Der Kopfhautwiderstand nahm bei der Gleichstromstimulation innerhalb von wenigen Sekunden kontinuierlich ab. Dadurch nahm auch die Spannung ab, die benötigt wurde, um die Stromstärke von 1 mA aufrechtzuerhalten. Das bedeutete wiederum, dass die Probanden, wenn überhaupt, nur in den ersten 10-20 sec. der Stimulation die beschriebenen sensorischen Empfindungen hatten, da unterschwellige Spannungen ( $< 10$  V) diese nicht provozieren konnten (Lang et al. 2005).

Bei der sham Stimulation waren die Elektrodenpositionen identisch mit denen der realen Stimulation. Wieder begann die Stimulation mit einem zehnssekündigen *fade in*. Nun wurde jedoch -vom Probanden unbemerkt- das Gerät wieder ausgeschaltet, sodass für den Rest der 15 min. kein Strom floss. Dadurch wurde während einer sham Stimulation nur 10 sec. lang Gleichstrom appliziert. Diese Stimulationsdauer ist nicht in der Lage, lang anhaltende Effekte zu erzeugen, insbesondere keine Effekte, die noch nach 15 min. Bestand haben (Nitsche und Paulus 2000). Jedoch wurden so, auch bei der sham Stimulation, dieselben anfänglichen sensorischen Empfindungen erzeugt wie bei der realen Stimulation, ohne tatsächlich eine Veränderung der Erregbarkeit der Neurone zu produzieren (Hummel und Cohen 2005, Iyer et al. 2005, Lang et al. 2004b, Lang et al. 2005, Siebner et al. 2004). Durch dieses Prozedere war es möglich, die Probanden für die Stimulationsart zu verblinden (Gandiga et al. 2006, Nitsche et al. 2003b).

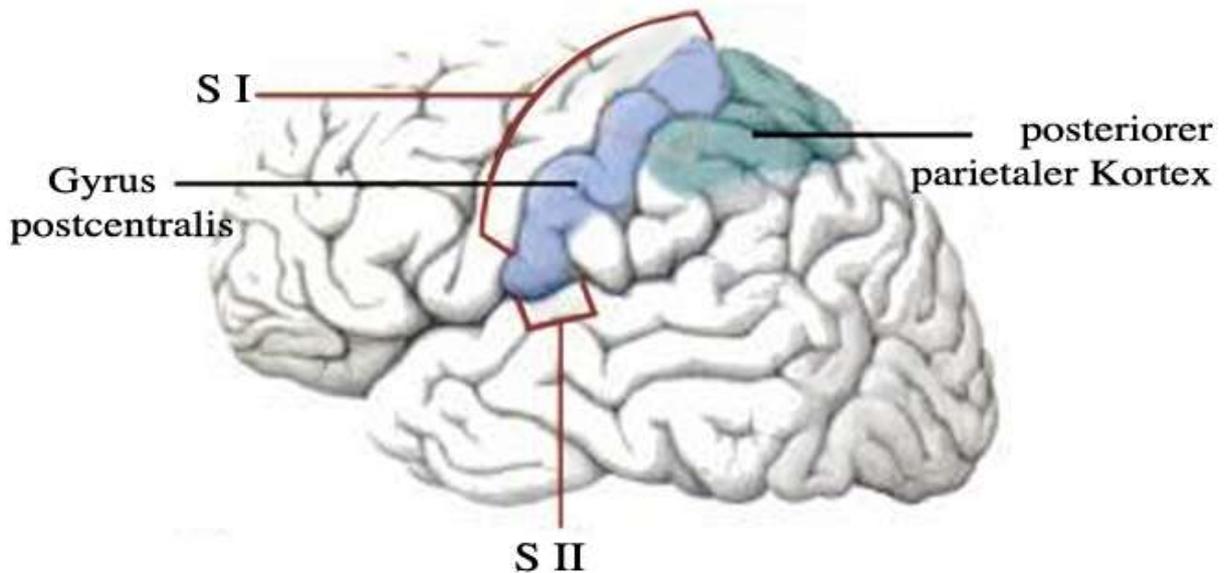


**Abb. 2.3.1:**

a): Somatosensorischer Homunkulus (modifiziert nach Huppelsberg und Walter 2005, S. 312). Die Pfeile zeigen den Sitz der Elektrode während der Gleichstromstimulation.

b): Der sensorische Kortex mit seinen Hauptanteilen (modifiziert nach Behrends 2009, S. 620).

**a**



**b**

## **2.4 Quantitative sensorische Testung (QST)**

QST ist eine vom Deutschen Forschungsverband Neuropathischer Schmerz (DFNS) entwickelte Batterie von sensorischen Tests, die die Funktionen des somatosensorischen Nervensystems quantifiziert und Eigenschaften unterschiedlicher Modalitäten testet (Rolke et al. 2006b). Durch die sieben sensorischen Testungen können dreizehn Parameter des somatosensorischen Systems erfasst werden. Die QST wurde sowohl an der linken als auch an der rechten Hand der Probanden durchgeführt. Alle thermischen Schwellen und die Druckschmerzschwelle wurden an in der Handinnenfläche über dem Thenar bestimmt. Die restlichen Schwellen wurden auf dem Handrücken im Bereich des Hautsegmentes C6 bestimmt. Die Testung dauerte ungefähr 25 min. pro Seite.

Im Folgenden werden die verschiedenen Tests im Einzelnen beschrieben:

### **2.4.1 Thermische Schwellen**

Die thermischen Testungen wurden mit dem TSA 2001-2 (MEDOC, Israel) durchgeführt (Fruhstdorfer et al. 1976, Yarnitsky et al. 1995). Primär wurde die Kaltschwelle (CDT), dann die Warmschwelle (WDT) und schließlich die thermische Unterschiedsschwelle (TSL) zur Erfassung paradoxer Hitzeempfindungen bestimmt. Im Anschluss daran wurden mit demselben Gerät die Kälte- (CPT) und Hitzeschmerzschwelle (HPT) ermittelt. Die Schwellen wurden allesamt mittels einer Rampe kontinuierlich auf- oder absteigender Temperaturstimuli ( $1^{\circ}\text{C/s}$ ) gemessen. Die Cut-off-Temperaturen waren  $0^{\circ}\text{C}$  und  $50^{\circ}\text{C}$ . Die Basistemperatur zu Beginn jeder Untersuchung lag bei  $32^{\circ}\text{C}$ . Die computergesteuerte Thermode hatte eine Kontaktfläche von  $30 \times 30 \text{ mm}^2$  ( $9 \text{ cm}^2$ ) und wurde über dem Thenar befestigt. Für jede einzelne Schwellenermittlung wurden jeweils drei Werte bestimmt, aus denen dann der Mittelwert gebildet wurde. Zum besseren Verständnis wurde für jeden der folgenden thermischen Tests ein Probedurchlauf durchgeführt. Den Probanden war es während der Messungen nicht möglich, den Computerbildschirm zu sehen.

#### **2.4.1.1 Bestimmung der Kaltschwelle (CDT)**

Zur Bestimmung der Kaltschwelle wurde die Haut mithilfe der Thermode kontinuierlich um  $1^{\circ}\text{C/s}$  abgekühlt; die Probanden wurden dabei angewiesen, mit der anderen Hand sofort eine der Maustasten zu drücken, sobald sie die geringste Temperaturveränderung nach kalt oder kühler wahrnahmen. Der Tastendruck beendete automatisch den Messvorgang. Bevor die Messung wiederholt wurde, erfolgte eine Rückkehr auf die Ausgangstemperatur. Insgesamt wurden immer drei solcher Messungen durchgeführt. Die Kaltschwelle wurde aus dem geometrischen Durchschnittswert der ermittelten Daten berechnet.

#### **2.4.1.2 Bestimmung der Warmschwelle (WDT)**

Analog hierzu wurde die Warmschwelle ermittelt, indem die Haut kontinuierlich um 1°C/s erwärmt wurde. Die Probanden waren angewiesen, sofort die Maustaste zu drücken, sobald sie die geringste Veränderung der Temperatur nach warm oder wärmer bemerkten. Vor Beginn des nächsten Durchganges kühlte sich die Thermode zunächst wieder auf die Ausgangstemperatur ab.

#### **2.4.1.3 Bestimmung der thermischen Unterschiedsschwelle (TSL)**

Zur Ermittlung der Unterschiedsschwelle veränderte sich die Temperatur nach warm **oder** kalt. Sobald die Probanden eine Temperaturveränderung wahrnahmen, sollten sie wieder sofort die Maustaste drücken und angeben, ob sie diese als warm oder kalt empfunden haben. Diesmal, ohne Rückkehr auf die Ausgangstemperatur, erfolgte die nächste Temperaturveränderung. Dieser Ablauf wurde sechsmal wiederholt. Die Unterschiedsschwelle wurde als Mittelwert aus den insgesamt drei Differenzen der jeweiligen Warm- und Kaltwerte ermittelt. Falls ein Proband das Abkühlen der Haut als „warm“, „heiß“ oder „schmerzhaft heiß“ empfand wurde dieses als paradoxe Hitzeempfindung erfasst.

#### **2.4.1.4 Bestimmung der Kälteschmerzschwelle (CPT)**

Als Nächstes wurde die CPT bestimmt. Auch hier kühlte die Thermode die Haut um 1°C/s ab. Die Probanden wurden angewiesen, sofort eine der beiden Maustasten zu drücken, sobald zur Wahrnehmung von Kälte der erste schmerzhafteste Eindruck hinzukam. Dabei wurde betont, dass es sich nicht um einen Test der Schmerztoleranz handele, sondern dass das allererste Gefühl eines „stechenden“ oder „ziehenden“ Schmerzes zählt. Anschließend erfolgte wieder eine Rückkehr auf die Basistemperatur (32°C) und dann zwei weitere Wiederholungen. Wiederum errechnet sich die Kälteschmerzschwelle aus dem Mittelwert dieser drei Messungen.

#### **2.4.1.5 Bestimmung der Hitzeschmerzschwelle (HPT)**

In gleicher Weise wurde auch die HPT ermittelt, diesmal allerdings erwärmte sich die Thermode um 1°C/s. Die Probanden wurden instruiert, die Maustaste zu drücken, wenn zur Wahrnehmung von „Wärme“ und „Hitze“ der erste schmerzhafteste Eindruck hinzukam. Nach einer Rückkehr auf 32°C erfolgte die nächste der drei Messungen aus denen wiederum der Mittelwert gebildet wurde.

### 2.4.2 Taktile Detektionsschwelle (MDT)

Die MDT wurde mit einem Set standardisierter von-Frey-Filamente (Optihair-Set, Marstock Nervtest, Germany) ermittelt, die sich lediglich in Ihrer applizierbaren Kraft von 0,25 bis 512 mN unterschieden (Fruhstorfer et al. 2001, von Frey 1896, Weinstein et al. 1968). Die Kontaktfläche der von-Frey-Filamente hatte einen einheitlichen Durchmesser von 0,5 mm und war abgerundet, um so eine Erregung von Nozizeptoren durch scharfe Kanten zu vermeiden (Rolke et al. 2005). Die von-Frey-Filamente wurden senkrecht auf die Haut aufgebracht, dabei wurde möglichst eine Berührung der Behaarung der Probanden vermieden. Beginnend mit einer applizierten Kraft von 16 mN wurde anschließend das von-Frey-Filament mit der nächst niedrigeren Intensität aufgebracht, bis der Proband die Berührung nicht mehr wahrnahm. Die jeweilige Kraft stellte den ersten Schwellenwert dar. Nun wurde die Intensität wieder schwellenweise erhöht, bis die Probanden wieder eine Berührung spürten. Diese Intensität war der zweite Schwellenwert. Darauf folgte wieder eine Umkehr zur nächst niedrigeren Intensität. Dieser Ablauf wurde insgesamt fünfmal wiederholt, sodass sich die taktile Detektionsschwelle als geometrischer Mittelwert aus fünf ersten und fünf zweiten Schwellenwerten ergab (Baumgärtner et al. 2002).

Falls die zu Beginn applizierten 16 mN nicht wahrgenommen wurden, steigerte man die Kraft bis zu einer für den Probanden wahrnehmbaren Intensität, die in diesem Fall den ersten Schwellenwert darstellte. Anschließend wurde die Kraft zum Erhalt des zweiten Schwellenwertes verringert.

### 2.4.3 Mechanische Schmerzschwelle für Pinprick-Stimuli (MPT)

Die MPT wurde mit einem Standardset von sieben Pinprick-Stimulatoren gemessen. Alle Nadelreizstimulatoren verfügten über eine flache Kontaktfläche, deren Durchmesser 0,2 mm betrug. Die Pinprick-Stimulatoren konnten Kräfte von 8 mN bis 512 mN auf die Haut aufbringen (Baumgärtner et al. 2002, Chan et al. 1992, Magerl et al. 1998, Rolke et al. 2005). Die Applikation auf die Haut hatte senkrecht und nur durch die Nadel selbst zu erfolgen. Wieder wurde die MPT durch die *method of limits* ermittelt: Beginnend mit der geringsten Intensität (8 mN) wurde die applizierte Kraft so lange gesteigert, bis bei den Probanden ein Eindruck des „geringsten bisschen Pieksen“ entstand. Die entsprechende Kraft repräsentierte den ersten Schwellenwert. Von diesem Punkt ausgehend, wurde die Intensität der Nadelreize wieder vermindert, bis die Probanden nur noch eine „stumpfe“ Berührung wahrnahmen. Dieser Pinprick-Stimulator entsprach dann dem zweiten Wert. Auch diese Prozedur wurde insgesamt fünfmal durchgeführt, sodass am Ende wieder zehn Schwellenwerte zur Verfügung standen, aus denen das geometrische Mittel errechnet wurde.

#### **2.4.4 Stimulus-Antwort-Funktion: Mechanische Schmerzsensitivität für Pinprick-Stimuli (MPS) und dynamische mechanische Allodynie (ALL) bei bewegten Reizen**

Die MPS wurde mit denselben sieben Pinprick-Stimulatoren ermittelt wie die MPT (siehe Kap. 2.4.3). Um eine Stimulus-Antwort-Funktion zu erhalten, wurden die Stimulatoren in balancierter Reihenfolge jeweils fünfmal auf das Testareal aufgebracht. Die Probanden sollten diese Berührung zwischen 0 und 100 einstufen, wobei 0 bedeutete „kein Schmerz, nur Berührung gespürt“ und 100 den „maximal vorstellbaren Schmerz“ (Rolke et al. 2005).

Die Stimulus-Antwort-Funktion für ALL wurde mit einem Set von drei Stimulatoren für leichte Berührung bestimmt (Baumgärtner et al. 2002, LaMotte et al. 1991): Einem Wattebausch zum Aufbringen einer Kraft von  $\sim 3$  mN, einem Q-Tip (fixiert auf einem elastischen Plastikstreifen) zum Aufbringen einer Kraft von  $\sim 100$  mN und einem standardisierten weichen Pinsel (Somedic, Schweden), mit dem eine Kraft von  $\sim 200-400$  mN aufgebracht wurde. Auch diese drei Stimulatoren wurden jeweils fünfmal benutzt, wobei sie in ca. 1 - 2 cm Länge über die Haut gestrichen wurden. Die leichten Berührungsreize wurden in balancierter Reihenfolge zwischen den Pinprick-Stimulatoren eingesetzt und die Probanden waren wieder angewiesen, sie auf einer Skala zwischen 0 und 100 zu bewerten (Rolke et al. 2005). Der geometrische Mittelwert wurde wiederum aus der numerischen Reizbewertung errechnet.

#### **2.4.5 Wind-up (WUR) – das wahrnehmbare Korrelat von zeitlicher Schmerzsummation für Pinprick-Stimuli**

In diesem Test wurde ein einzelner Nadelreiz mit einem Pinprick-Stimulator (256 mN) mit einer Serie von zehn Reizen derselben Intensität verglichen. Die Reizserie wurde ca. 10 sec. nach dem Einzelreiz begonnen und die einzelnen Applikationen erfolgten im Abstand von einer Sekunde, was durch die Verwendung eines Metronoms sichergestellt wurde. Die Reizserie wurde innerhalb einer  $1 \text{ cm}^2$  großen Fläche im Bereich des vorausgegangenen Einzelreizes aufgebracht. Der Proband wurde aufgefordert zuerst den Einzelreiz von 256 mN auf derselben numerischen Schmerzskala wie beim MPS (siehe Kap. 2.4.4) zu bewerten und dann die Schmerzintensität am Ende der gesamten Reizserie auf der gleichen Skala (modifiziert von Sieweke et al. 1999). Dieser Ablauf wurde insgesamt fünfmal innerhalb des Testareals auf dem Handrücken wiederholt. Aus den Werten der Empfindungsstärke für den Einzelreiz und der nachfolgenden Reizserie wurde ein Quotient gebildet. Als Wind-up wurde der geometrische Mittelwert aller fünf Quotienten berechnet (Rolke et al. 2005).

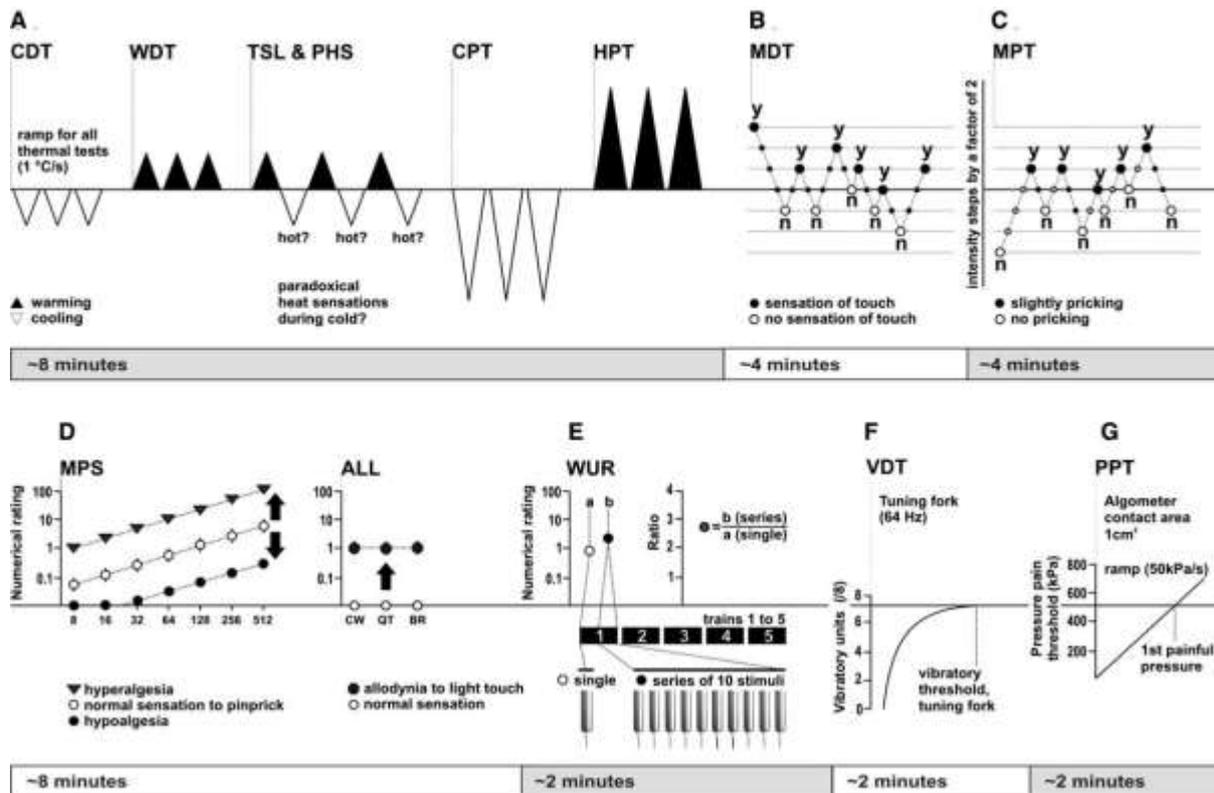
#### **2.4.6 Vibrationsschwelle (VDT)**

Dieser Test wurde mit einer Rydel-Seiffer-Stimmgabel (64 Hz, 8/8 Skala) durchgeführt. Die Stimmgabel wurde über dem Processus styloideus ulnae platziert. Die Probanden waren angewiesen mitzuteilen, wann sie keine Vibration mehr wahrnahmen. Dieser Wert stellte die Vibrationsschwelle dar. Dieser Vorgang wurde dreimal wiederholt und dann der Mittelwert aus den drei Vibrationsschwellen errechnet (Fagius und Wahren 1981, Goldberg und Lindblom 1979, Rydel und Seiffer 1903).

#### **2.4.7 Druckschmerzschwelle (PPT)**

Im letzten Test wurde mit Hilfe eines Druckmessers (FDN200, Wagner Instruments, USA) die PPT untersucht. Die stumpfe, 1 cm<sup>2</sup> große Kontaktfläche konnte einen Druck von 20 kg/cm<sup>2</sup> ~ 200 N/cm<sup>2</sup> ~ 2000 kPa applizieren (Fischer 1987, Kilo et al. 1994, Kosek et al. 1999). Der Stimulator wurde über der Muskelgruppe des Thenars senkrecht aufgebracht und der Druck kontinuierlich erhöht (ca. 0,5 kg/s entsprechend 50 kPa/s). Die Probanden waren angewiesen sofort „Jetzt“ zu sagen, sobald die Wahrnehmung von Druck ihre Qualität änderte und der Eindruck eines „ziehenden Schmerzes“ hinzukam. Diese Änderung der Qualität ergab die Druckschmerzschwelle, die sich wieder aus dem Mittelwert von drei Durchgängen errechnete (Rolke et al. 2005). Die Probanden konnten zu keinem Zeitpunkt der Messung das Ziffernblatt des Messgerätes einsehen.

**Abb. 2.4.1**



**Abb. 2.4.1: QST-Testbatterie:**

Das standardisierte QST-Protokoll erfasst 13 Parameter in 7 Untersuchungen (A-G). Die Abbildung zeigt alle Testungen inklusive des hierfür benötigten Zeitrahmens. A Thermische Sensibilitätsprüfung umfasst Detektionsschwellen für Kälte- und Wärme (CDT, WDT), die Häufigkeit paradoxer Hitzeempfindungen (PHS) während alternierender Warm- und Kaltreize (TSL) und Schmerzschwellen für Kälte und Hitze (CPT, HPT). B Bestimmung der mechanischen Detektionsschwelle (MDT) durch von-Frey-Filamente. C Bestimmung der Mechanischen Schmerzschwelle (MPT) mittels Pinprick-Stimulatoren. D Stimulus-Antwort-Funktion: Mechanische Schmerzsensitivität für Nadelreize (MPS) und dynamische mechanische Allodynie (ALL). E Wind-up (WUR): Verhältnis der Schmerzstärke eines einzelnen Nadelreizes zu einer 1-Hz-Reizserie. F Vibrationsschwelle (VDT). G Druckschmerzschwelle (PPT). (Modifiziert nach Rolke et al. 2006a, S. 32).

## 2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit der Software EXCEL (Microsoft Corporation, USA) und STATISTICA (StatSoft Corporation, USA) durchgeführt.

### 2.5.1 Normalverteilung

Die Messergebnisse der Kälte- und Hitzeschmerzschwelle sowie der Vibrationsschwelle waren normal verteilt. Die Werte der übrigen QST-Parameter waren logarithmisch normal verteilt und wurden vor der statistischen Analyse logarithmisch transformiert (Rolke et al. 2006a).

### 2.5.2 Deskriptive Statistik

Die Mittelwerte und die Dispersionsparameter (Standardabweichung und Standardfehler) wurden zur Beschreibung der Daten berechnet. Außerdem wurden die Differenzen der Messwerte im Vorher-Nachher-Vergleich bestimmt und die prozentualen Veränderungen errechnet.

### 2.5.3 Z-Werte

Um die unmittelbare Vergleichbarkeit der QST-Daten zu erreichen, wurden alle Werte nach folgender Gleichung z-transformiert:  $Z\text{-Wert} = (\text{Wert} - \text{Mittelwert}_{\text{Baseline}}) / \text{SD}_{\text{Baseline}}$ . Der Z-Wert nimmt Bezug auf Mittelwert und Standardabweichung und ermöglicht es sowohl die Schwellenänderungen der einzelnen QST-Parameter untereinander als auch die Schwellenänderungen im Vorher-Nachher-Vergleich in Beziehung zu setzen (Rolke et al. 2006a).

Positive Z-Werte bedeuten einen Funktionsgewinn (*gain of function*), negative Z-Werte dagegen einen Funktionsverlust (*loss of function*), was mit einer erhöhten bzw. geringeren Sensitivität des Probanden für den getesteten Parameter nach der Stimulation gleichzusetzen ist. Daraus geht hervor, dass Schwellenzunahmen der Kaltschwelle, Warmschwelle, thermischen Unterschiedsschwelle, Hitzeschmerzschwelle, Kälteschmerzschwelle, mechanischen Detektionsschwelle, Vibrationsschwelle und Druckschmerzschwelle mit einem negativen Z-Wert einhergehen, während Schwellenzunahmen der mechanischen Schmerzsensitivität, Allodynie und Wind-up mit einem positiven Z-Wert einhergehen (Rolke et al. 2006a).

Die Differenzen der Z-Werte vor und nach anodaler, kathodaler oder sham Stimulation, der rechten (kontralateral) und linken (ipsilateral) Hand wurden mit Hilfe einer dreifaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA, englisch: analysis of variance) mit den Faktoren „Zeiteffekt“ (Vergleich der QST-Parameter vor und nach den verschiedenen Arten der tDCS), „Stimulationsart“ und „Körperseite“ verglichen. Post hoc-Vergleiche wurden durch einen Fisher's LSD-Test (*least significant difference*) angestellt. Das Signifikanzniveau  $\alpha$  betrug 0,05. Alle Z-Werte sind als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler (SEM) angegeben.

### 2.5.4 Angaben in Prozent

Veränderungen der jeweiligen Schwellen im Vorher-Nachher-Vergleich wurden in  $\Delta\%$  angegeben. Hierbei zeigen positive Prozentwerte einen Funktionsverlust im Sinne einer verminderten Sensitivität und ein negativer Prozentwert einen Funktionsgewinn im Sinne einer höheren Sensitivität gegenüber dem getesteten QST-Parameter an.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Allgemein

Die transkranielle Gleichstromstimulation wurde von allen Probanden gut toleriert. Gelegentlich kam es zu Beginn der Stimulation zu einem Gefühl des Kribbelns oder zu Wärmeempfindungen im Bereich der Elektroden. Nie jedoch waren diese Empfindungen so unangenehm, dass eine Stimulation abgebrochen werden musste.

Die Durchführung der QST einer Seite benötigte ungefähr 25 min., die tDCS stets 15 Minuten. Insgesamt wurden für einen kompletten Testdurchlauf ca. 2 Stunden benötigt (Abb. 2.1.1).

Die Messwerte der dreizehn QST-Parameter konnten bei jedem Probanden bestimmt werden. Paradoxe Hitzeempfindungen oder eine Allodynie traten bei keinem der Probanden auf.

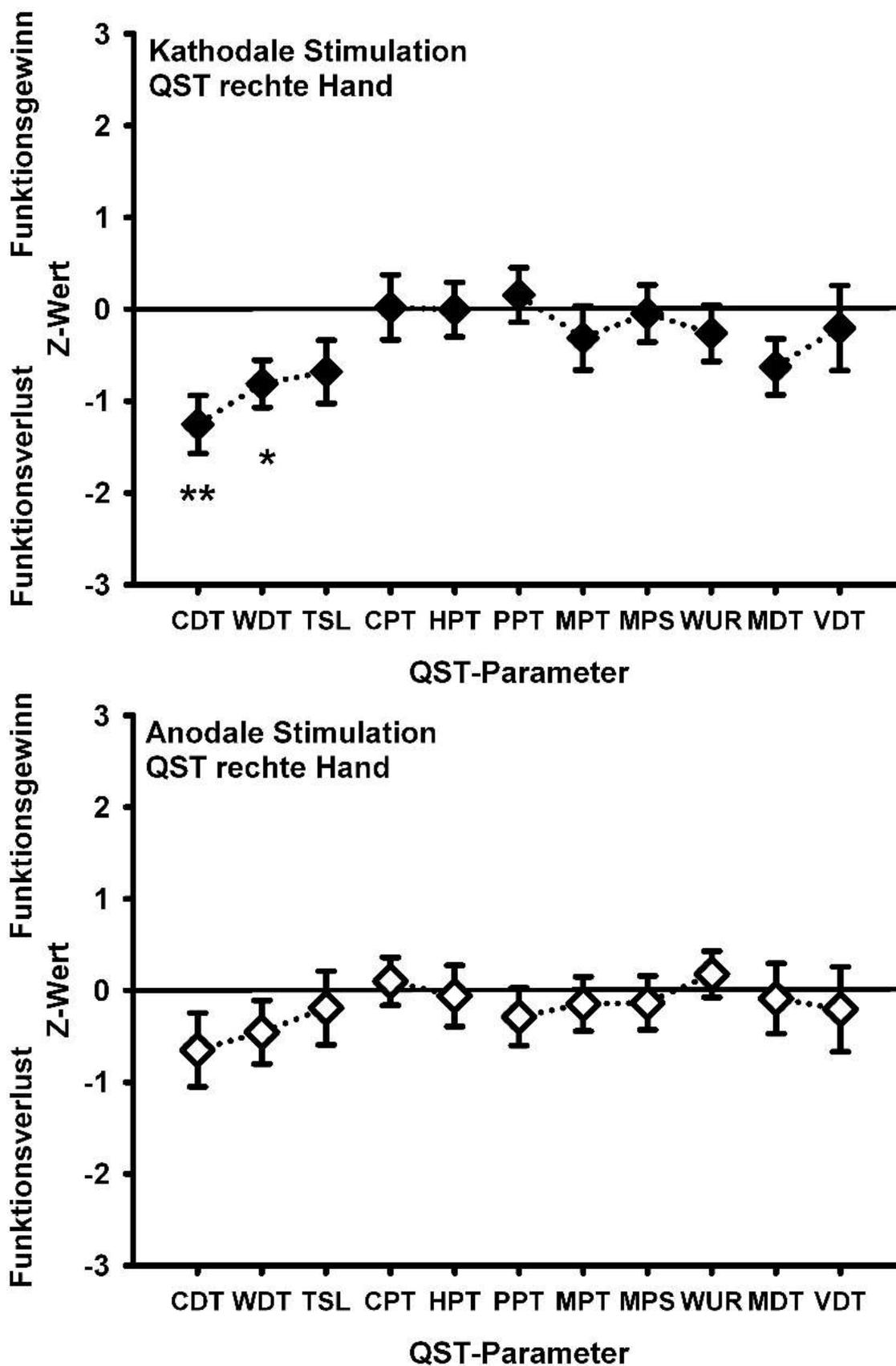
Die Tabellen 3.1.2 und 3.1.3 veranschaulichen sämtliche Daten mit Prozentangaben.

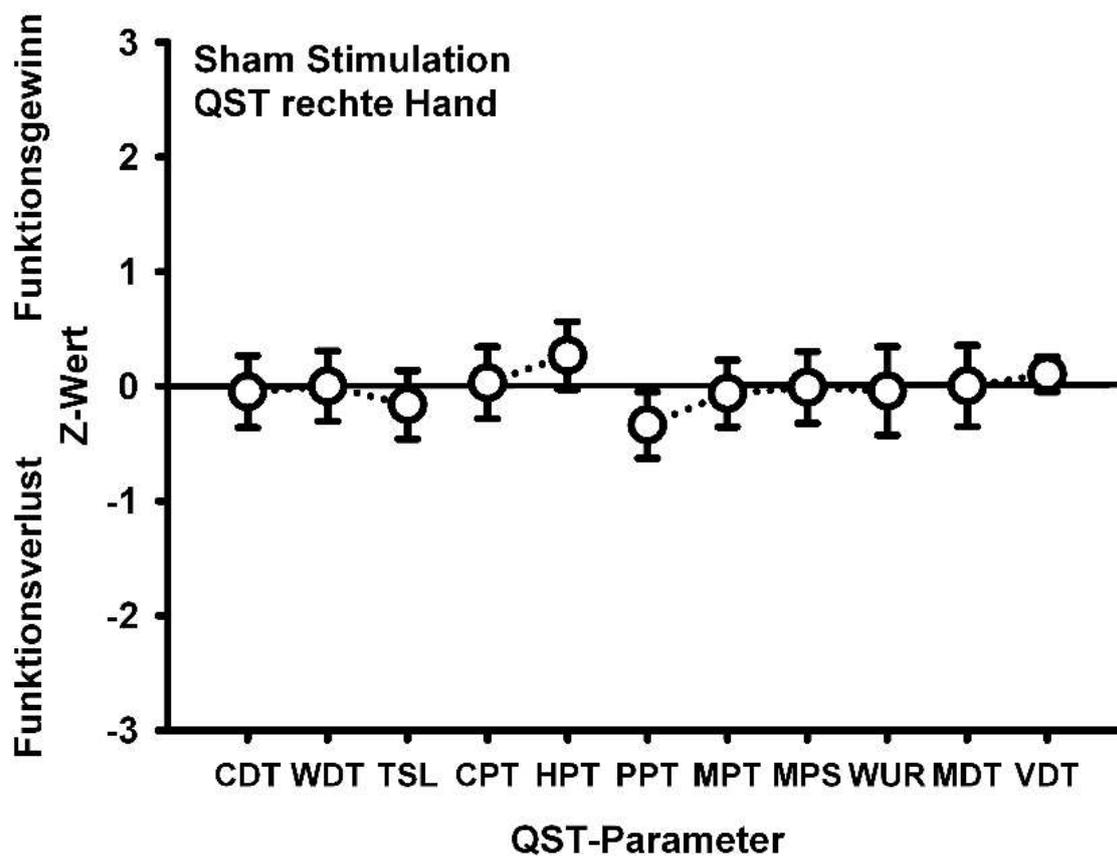
### 3.2 Darstellung der Schwellenveränderungen durch z-transformierte QST-Daten

Abbildung 3.2.1 zeigt die Darstellung der z-transformierten QST-Daten nach anodaler, kathodaler und sham Stimulation des primären sensorischen Kortex im Vergleich zur Baseline-Bedingung. Die Graphiken zeigen die Schwellenveränderung der kontralateralen (rechten) Hand. Zusammengefasst zeigte sich nach kathodaler Stimulation eine herabgesetzte Sensitivität der kontralateralen Seite für nicht-schmerzhafte Kältereize (CDT) im Vergleich zur Baseline-Bedingung (Abb. 3.2.1,  $p < 0,01$ ; ANOVA, LSD-post-hoc-test), sowie eine Zunahme der Warmschwelle an der kontralateralen Hand im Vergleich zur Baseline-Bedingung (Abb. 3.2.1,  $p < 0,05$ ; ANOVA, LSD-post-hoc-test).

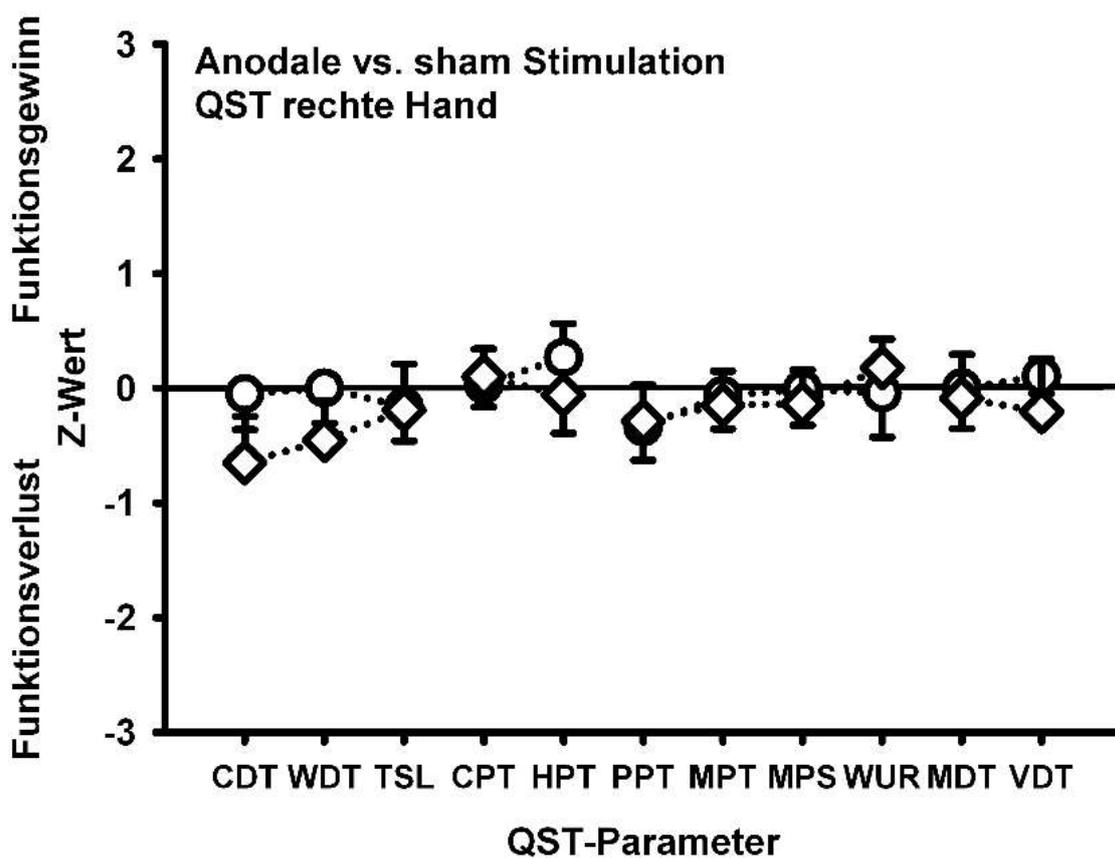
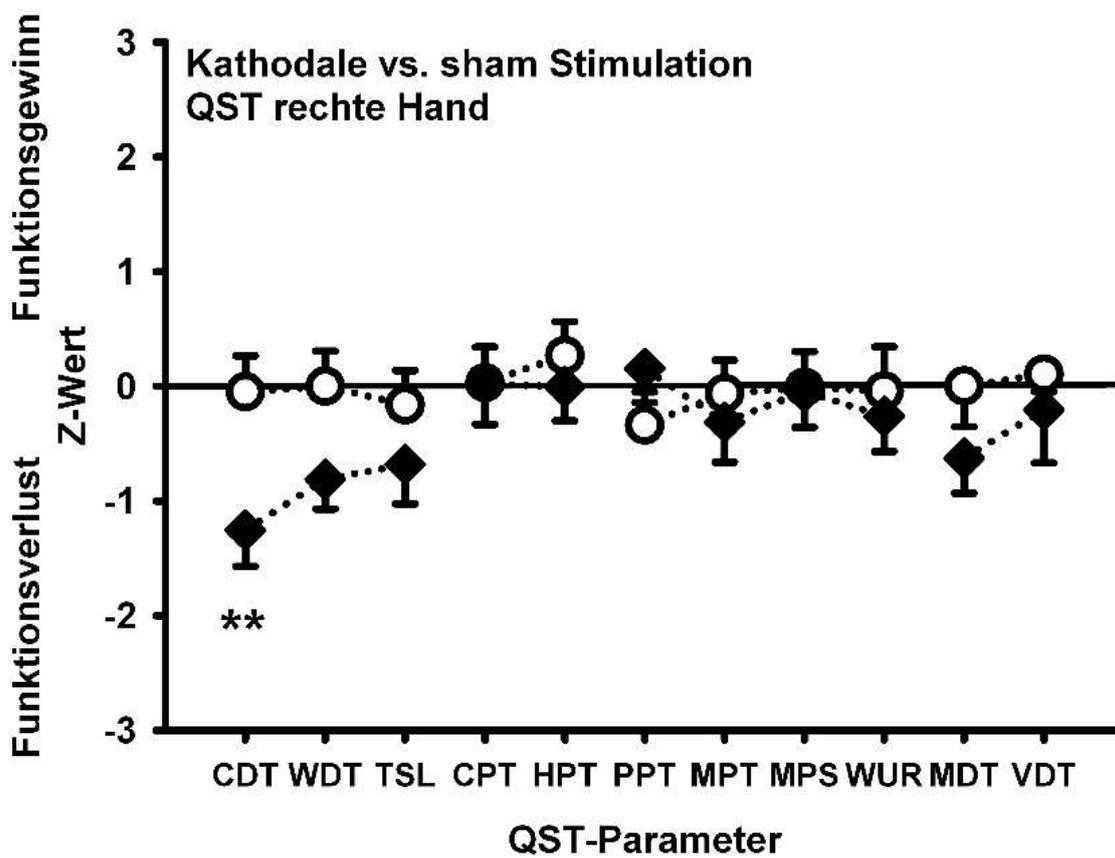
Die Abbildung 3.2.2 zeigt die vergleichende Analyse der Effekte der verschiedenen Stimulationsarten (anodal, kathodal, sham). Diese ergab eine signifikant herabgesetzte Kaltschwelle (CDT) ( $p < 0,01$ ) im Vergleich von kathodaler mit sham Stimulation. Die Warmschwelle der kontralateralen Hand ist im Vergleich zur sham Bedingung nicht signifikant verändert. Weder nach anodaler noch nach der sham Stimulation zeigten sich signifikante Schwellenveränderungen im Vergleich zu den jeweiligen Baseline-Bedingungen. Auch im Vergleich der Ergebnisse nach anodaler Stimulation zu denen nach sham Stimulation zeigten sich keine signifikanten Effekte.

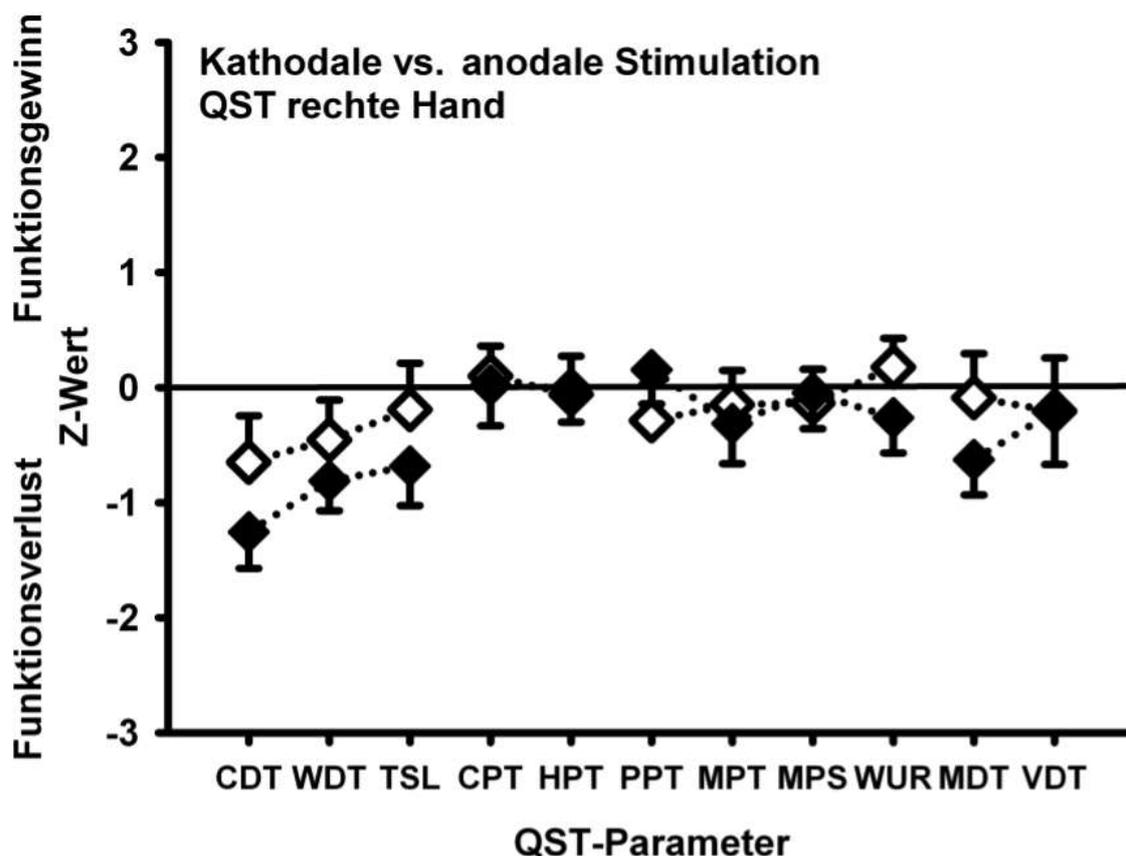
Abb. 3.2.1: Z-Werte der kontralateralen Hand





mit Standardfehler (SEM) der einzelnen QST-Parameter im Vergleich zur Baseline-Bedingung nach kathodaler, anodaler und sham Stimulation für die rechte Hand, \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$  (ANOVA, LSD-post-hoc-test).





mit Standardfehler (SEM) der einzelnen QST-Parameter im Vergleich zur Baseline-Bedingung für die kontralaterale (rechte) Hand im Vergleich der ipsilateralen Hand. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$  (ANOVA, LSD-post-hoc-test).

### 3.3 Signifikante Schwellenveränderung nach verschiedenen Stimulationsarten im Vergleich der kontralateralen und der ipsilateralen Körperseite

Die durchgeführte dreifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) ergab für die Kaltschwelle (CDT) signifikante Effekte für den ANOVA-Faktor „Zeiteffekt“ ( $F = 7,86$   $p = 0,058$ ) und für die Interaktion der Faktoren „Zeiteffekt“ und „Stimulationstyp“ ( $F = 4,43$ ,  $p = 0,0138$ ). Diese Ergebnisse bilden eine Zunahme der Kaltschwelle (CDT) kontra- und ipsilateral nach einer kathodalen Stimulation des sensorischen Kortex ab. Die kathodale Stimulation führte zu einer signifikant herabgesetzten Empfindlichkeit für Kältereize (CDT) an der kontralateralen und an der ipsilateralen Hand. Die Kaltschwelle der kontralateralen Hand wurde von  $-1,2^{\circ}\text{C}$  auf  $-2,1^{\circ}\text{C}$  (Differenz von der Ausgangstemperatur  $32^{\circ}\text{C}$ ) herabgesetzt (Abb. 3.3.1). Dieses entspricht einem Verlust des A $\delta$ -Faser Inputs von ca. 75% (LSD-post-hoc-test:  $p < 0,01$  kontralateral,  $p < 0,05$  ipsilateral).

Abb. 3.3.1: Kaltschwelle

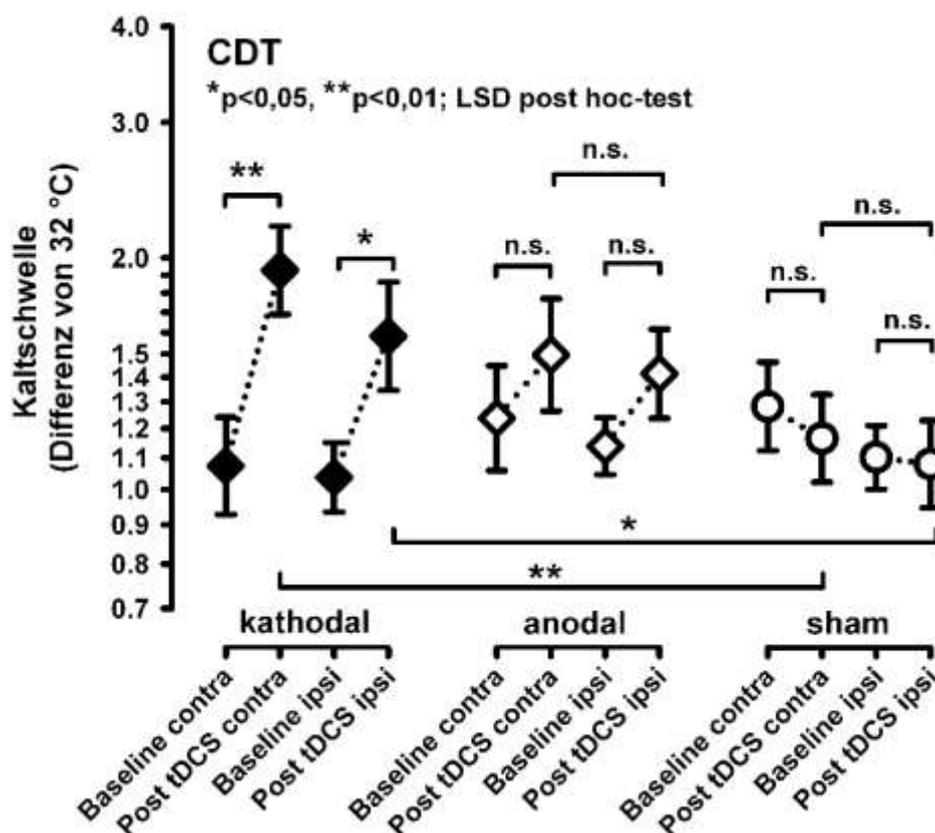


Abb. 3.3.1

Die Kaltschwelle (CDT) ist als Differenz von der Ausgangstemperatur (32°C) dargestellt. Die Baseline-Schwellen kontra- (rechts) und ipsilateral (links) werden mit den jeweiligen Schwellen nach tDCS verglichen. Alle Daten sind als Mittelwert  $\pm$  SEM dargestellt.

Für die Warmschwelle ergab die ANOVA ein signifikantes Ergebnis für den Faktor „Stimulationstyp“ ( $F = 3,16$ ,  $p = 0,0456$ ). Dieser signifikante Haupteffekt beruht auf einer Abnahme der kontralateralen Wärmeempfindlichkeit (LSD  $p < 0,05$ ) im Vergleich zur Baseline-Bedingung, nicht aber im Vergleich zur sham Bedingung.

Die dreifaktorielle Varianzanalyse der Daten der Druckschmerzschwelle (PPT) zeigte keine signifikanten Effekte für die ANOVA-Faktoren „Zeiteffekt“ und „Stimulationstyp“, jedoch für den Faktor „Körperseite“ ( $F = 4,73$ ,  $p = 0,031$ ). Diese Effekte sollten nicht überinterpretiert werden, da weder die Interaktion zweier Faktoren noch die Interaktion aller drei Faktoren Signifikanzen zeigten. Zusätzlich waren die durchgeführten post-hoc-Tests ebenfalls nicht signifikant.

Die durchgeführten ANOVAs für die Unterschiedsschwelle (TSL), Kälteschmerzschwelle (CPT), Hitzeschmerzschwelle (HPT), Mechanische Schmerzschwelle (MPT), Wind-up (WUR) und die Vibrationsschwelle (VDT) zeigten keinerlei signifikante Effekte der Faktoren „Zeiteffekt“, „Stimulationstyp“ oder „Körperseite“. Außerdem waren keine der jeweiligen Interaktionen signifikant.

Tab. 3.1.1: ANOVA – Vergleich der Effekte kathodaler vs. anodaler vs. sham Stimulation der ipsi- und kontralateralen Hand

ANOVA - Faktor	1. Stimulationstyp (kath vs. anod vs. sham)		2. Zeiteffekt der tDCS (post tDCS vs. baselline)		3. Körperseite (contra vs. ipsi)		Interaktion von 1 und 2		Interaktion von 1 und 3		Interaktion von 2 und 3		Interaktion von und 2 und 3	
	F-Wert	p-Wert	F-Wert	p-Wert	F-Wert	p-Wert	F-Wert	p-Wert	F-Wert	p-Wert	F-Wert	p-Wert	F-Wert	p-Wert
QST Parameter														
CDT	1,65	n.s.	7,86	<b>0,0058</b>	1,68	n.s.	4,43	<b>0,0138</b>	0,04	n.s.	0,02	n.s.	0,22	n.s.
WDT	3,16	<b>0,0456</b>	3,37	0,07	1,92	n.s.	2,76	n.s.	0,46	n.s.	0,09	n.s.	0,09	n.s.
TSL	0,36	n.s.	2,08	n.s.	0,65	n.s.	1,63	n.s.	0,11	n.s.	0,00	n.s.	0,15	n.s.
CPT	0,08	n.s.	0,08	n.s.	0,01	n.s.	1,01	n.s.	0,08	n.s.	0,00	n.s.	0,17	n.s.
HPT	0,58	n.s.	0,2	n.s.	0,05	n.s.	0,66	n.s.	0,75	n.s.	0,02	n.s.	0,05	n.s.
MDT	1,07	n.s.	0,1	n.s.	2,68	n.s.	0,41	n.s.	0,25	n.s.	0,14	n.s.	0,37	n.s.
MPT	0,12	n.s.	0,59	n.s.	0,19	n.s.	0,01	n.s.	0,05	n.s.	0,00	n.s.	0,25	n.s.
MPS	0,01	n.s.	0,01	n.s.	0,16	n.s.	0,12	n.s.	0,02	n.s.	0,30	n.s.	0,00	n.s.
WUR	0,28	n.s.	0,00	n.s.	0,49	n.s.	0,35	n.s.	0,41	n.s.	0,15	n.s.	0,01	n.s.
VDT	0,07	n.s.	0,00	n.s.	0,35	n.s.	0,68	n.s.	0,42	n.s.	0,35	n.s.	0,15	n.s.
PPT	1,55	n.s.	0,03	n.s.	4,73	<b>0,031</b>	0,04	n.s.	0,12	n.s.	0,00	n.s.	0,12	n.s.

Tab. 3.1.1: Dargestellt sind die Ergebnisse der dreifaktoriellen ANOVA für sämtliche QST-Parameter mit Ausnahme der paradoxen Hitzeempfindung (PHS) und der Allodymie (ALL), da diese Parameter bei keinem der Probanden ermittelt werden konnten. Die Bezeichnung der Körperseite „kontra“ meint die rechte, „ipsi“ die linke Hand. P-Werte <0,10 sind aufgeführt, alle Werte p>0,10 wurden als n.s. (=nicht signifikant) gekennzeichnet. Kath. = kathodal, anod. = anodal.

Tab. 3.1.2: Daten rechte Hand

Para	Stimulation	Zeitpunkt	Mittelwert	SD	S	D	Delta %
CDT (°C)	kathodal	vor	-1.20	0.67	0.		
		nach	-2.13	1.07	0.	-	76.54
	sham	vor	-1.41	0.66	0.		
		nach	-1.29	0.64	0.	0.	-9.08
	anodal	vor	-1.48	-1.03	0.		
		nach	-1.79	1.32	0.	-	21.23
WD T (°C)	kathodal	vor	1.30	0.44	0.		
		nach	1.82	0.59	0.	0.	39.60
	sham	vor	1.48	0.60	0.		
		nach	1.40	0.71	0.	-	-5.40
	anodal	vor	1.63	0.84	0.		
		nach	1.67	0.81	0.	0.	2.82
TSL (°C)	kathodal	vor	1.93	0.70	0.		
		nach	2.79	1.25	0.	0.	44.39
	sham	vor	2.25	0.90	0.		
		nach	2.24	0.87	0.	-	-0.44
	anodal	vor	2.36	0.97	0.		
		nach	2.42	1.45	0.	0.	2.72
CPT (°C)	kathodal	vor	9.50	5.57	1.		
		nach	9.26	6.67	1.	-	-2.49
	sham	vor	8.08	5.64	1.		
		nach	9.31	5.90	1.	1.	15.22
	anodal	vor	9.63	5.14	1.		
		nach	9.69	4.95	1.	0.	0.65
HPT (°C)	kathodal	vor	45.35	2.61	0.		
		nach	45.36	2.60	0.	0.	0.01
	sham	vor	45.71	2.75	0.		
		nach	44.67	2.57	0.	-	-2.28
	anodal	vor	45.20	2.60	0.		
		nach	45.50	2.91	0.	0.	0.65
MD T (mN)	kathodal	vor	1.74	1.45	0.		
		nach	2.13	1.24	0.	0.	22.53
	sham	vor	1.41	0.85	0.		
		nach	1.54	1.16	0.	0.	8.93
	anodal	vor	1.49	0.73	0.		
		nach	1.81	2.06	0.	0.	21.31
MP T (mN)	kathodal	vor	54.86	79.06	2		
		nach	78.61	102.84	2	2	43.28
	sham	vor	51.64	84.74	2		
		nach	59.12	94.00	2	7.	14.48
	anodal	vor	61.90	92.62	2		
		nach	58.97	79.44	2	-	-4.73
MPS (Ein schä tzun)	kathodal	vor	4.12	7.35	2.		
		nach	4.22	8.61	2.	0.	2.55
	sham	vor	3.82	5.55	1.		
		nach	3.70	5.18	1.	-	-3.05
	anodal	vor	3.02	4.22	1.		
		nach	3.07	4.90	1.	0.	1.65
WU R (Ver hält)	kathodal	vor	1.93	0.69	0.		
		nach	1.73	0.70	0.	-	-10.70
	sham	vor	1.77	0.88	0.		
		nach	2.09	0.91	0.	0.	17.98
	anodal	vor	1.80	0.70	0.		
		nach	1.91	0.67	0.	0.	6.54
VDT (x/8)	kathodal	vor	7.97	0.10	0.		
		nach	7.92	0.29	0.	-	-0.70
	sham	vor	7.94	0.20	0.		
		nach	7.98	0.10	0.	0.	0.36
	anodal	vor	7.94	0.19	0.		
		nach	7.92	0.29	0.	-	-0.35
PPT (kPa)	kathodal	vor	374.70	68.56	1		
		nach	361.38	65.67	1	-	-3.55
	sham	vor	392.08	73.56	2		
		nach	395.67	76.36	2	3.	0.92
	anodal	vor	386.34	70.13	2		
		nach	393.20	83.79	2	6.	1.78

Tab. 3.1.2: Daten rechte Hand: Dargestellt sind die Parameter der QST mit Ausnahme der PHS und ALL, da diese bei keinem der Probanden nachgewiesen wurden. SD = Standardabweichung, SEM = Standardfehler.

Tab. 3.1.3: Daten linke Hand

Stimulation	Zeitpunkt	Mittelwert	SD	SEM	Delta	Delta %
kathodal	vor	-1.10	0.43	0.12		
	nach	-1.82	0.97	0.28	-0.72	64.95
sham	vor	-1.16	0.38	0.11		
	nach	-1.19	0.56	0.16	-0.03	2.59
anodal	vor	-1.18	0.34	0.10		
	nach	-1.57	0.81	0.23	-0.39	32.65
kathodal	vor	1.27	0.49	0.14		
	nach	1.78	0.72	0.21	0.50	39.50
sham	vor	1.18	0.40	0.12		
	nach	1.25	0.65	0.19	0.08	6.60
anodal	vor	1.45	0.45	0.13		
	nach	1.65	0.87	0.25	0.20	13.48
kathodal	vor	1.98	0.78	0.22		
	nach	2.58	1.16	0.33	0.60	30.31
sham	vor	1.94	0.68	0.20		
	nach	2.22	1.44	0.42	0.28	14.32
anodal	vor	2.16	0.65	0.19		
	nach	2.24	0.94	0.27	0.07	3.44
kathodal	vor	9.12	5.72	1.65		
	nach	9.62	5.47	1.58	0.50	5.46
sham	vor	8.04	6.08	1.76		
	nach	8.30	5.32	1.54	0.26	3.24
anodal	vor	10.61	5.22	1.51		
	nach	10.23	4.73	1.37	-0.38	-3.56
kathodal	vor	44.37	2.90	0.84		
	nach	44.68	2.92	0.84	0.31	0.70
sham	vor	45.76	1.90	0.55		
	nach	45.11	2.10	0.61	-0.65	-1.43
anodal	vor	45.61	2.55	0.73		
	nach	45.64	1.95	0.56	0.02	0.05
kathodal	vor	1.37	0.86	0.25		
	nach	1.51	1.39	0.40	0.14	10.21
sham	vor	1.22	0.73	0.21		
	nach	1.05	0.64	0.18	-0.17	-14.28
anodal	vor	1.29	0.88	0.25		
	nach	1.47	0.89	0.26	0.19	14.92
kathodal	vor	60.70	98.31	28.38		
	nach	51.82	78.67	22.71	-8.87	-14.62
sham	vor	50.65	74.75	21.58		
	nach	55.21	90.49	26.12	4.56	9.00
anodal	vor	51.68	91.34	26.37		
	nach	64.06	68.19	19.69	12.38	23.96
kathodal	vor	4.19	7.79	2.25		
	nach	4.86	8.20	2.37	0.67	15.92
sham	vor	3.87	5.80	1.68		
	nach	4.36	6.05	1.75	0.4925	12.74
anodal	vor	3.00	3.56	1.03		
	nach	3.53	5.25	1.51	0.54	18.11
kathodal	vor	1.71	0.96	0.28		
	nach	2.18	1.65	0.48	0.47	27.29
sham	vor	1.90	0.91	0.27		
	nach	2.11	1.68	0.49	0.21	11.25
anodal	vor	1.94	0.81	0.23		
	nach	2.21	1.91	0.55	0.27	13.99
kathodal	vor	7.92	0.29	0.08		
	nach	7.97	0.10	0.03	0.06	0.71
sham	vor	8.00	0.00	0.00		
	nach	8.00	0.00	0.00	0.00	0.00
anodal	vor	7.94	0.19	0.06		
	nach	7.93	0.19	0.06	-0.01	-0.14
kathodal	vor	350.44	77.98	22.51		
	nach	350.14	71.23	20.56	-0.3	-0.09
sham	vor	370.58	59.59	17.20		
	nach	372.20	71.91	20.76	1.62	0.44
anodal	vor	360.18	66.84	19.30		
	nach	352.66	62.77	18.12	-7.52	-2.09

Tab. 3.1.3: Daten linke Hand: Dargestellt sind die Parameter der QST mit Ausnahme der PHS und ALL, da diese bei keinem der Probanden nachgewiesen wurden. SD = Standardabweichung, SEM = Standardfehler.

## 4 Diskussion

Die Ergebnisse der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Versuche offenbaren, dass die transkranielle Gleichstromstimulation in der Lage ist, somatosensorische Prozesse zu modulieren. Nach kathodaler tDCS des primären sensorischen Kortex ergaben sich Schwellenveränderungen insbesondere der durch A $\delta$ -Fasern vermittelten Afferenzen. Dabei kam es nach der kathodalen Stimulation zu einer Zunahme der Kaltschwelle im Vergleich zur Baseline- und zur sham Bedingung. Die Warmschwelle zeigte sich nur im Vergleich zur Baseline-Bedingung erhöht, nicht aber im Vergleich zur sham Stimulation (Grundmann et al. 2011).

Des Weiteren konnte eine Seitendifferenz der Schwellenveränderungen beobachtet werden. Die Effekte nach der kathodalen Stimulation des linken primären sensorischen Kortex waren insgesamt auf der kontralateralen (rechten) Seite stärker ausgeprägt als auf der ipsilateralen (linken). Diese Beobachtungen stehen inhaltlich mit der Studie von Rogalewski et al. im Einklang, in der es nach kathodaler Stimulation über C4 zu einer Verminderung der taktilen Wahrnehmung auf der kontralateralen Seite kam (Rogalewski et al. 2004). Auch Bachmann et al. (2010) beschrieben ausgeprägtere Effekte auf die Kaltschwelle (CDT) nach einer tDCS des kontralateralen primären motorischen Kortex im Vergleich zur ipsilateralen Seite (Bachmann et al. 2010).

### 4.1 Modulierbarkeit der somatosensorischen Funktionen durch transkranielle Gleichstromstimulation

Die tDCS induziert durch eine polaritätsabhängige Veränderung der kortikalen Erregbarkeit Neuroplastizität im humanen Kortex. Die kathodale Gleichstromstimulation vermindert die kortikale Erregbarkeit durch eine Hyperpolarisation der Neurone, während die anodale tDCS durch eine Depolarisation zu einer erhöhten Exzitabilität führt (Bindman et al. 1962, Purpura und McMurtry 1965, Nitsche und Paulus 2000).

### 4.2 Stärker ausgeprägte Effekte nach kathodaler als nach anodaler Stimulation

In dieser Arbeit wurden nach sham Stimulation bei keiner der untersuchten Modalitäten signifikante Schwellenveränderungen beobachtet. Eine signifikant erhöhte CDT wurde hingegen nach kathodaler tDCS beobachtet (siehe Abb. 3.3.1). Die kathodale tDCS kann die

kortikospinale Exzitabilität lang andauernd modulieren und motorisches Lernen beeinflussen. Nach kathodaler Stimulation des motorischen Kortex konnten noch 20 min. nach der tDCS Veränderungen im (BOLD) MRI beobachtet werden. Nach anodaler Stimulation waren keine derartigen Effekte vorhanden (Baudewig et al. 2001). Außerdem wirkt sie sich anhaltend auf bewegungsabhängige Aktivität aus; Lang und Mitarbeiter postulierten, dass kathodale tDCS effektiver die motorische Ausführung beeinflussen kann als anodale (Lang et al. 2005). Verschiedene Forschergruppen kamen zu ähnlichen Ergebnissen (Quartarone et al. 2004, Nitsche und Paulus 2001, Lang et al. 2004a, Bachmann et al. 2010). Auch unsere Beobachtungen stehen im Einklang mit diesen vorangegangenen Studien.

Allerdings unterschieden sich in unserer aktuellen Studie die Effekte der kathodalen und der anodalen tDCS nicht signifikant von einander (siehe Abb. 3.2.2). Während einer konstanten anodalen Gleichstromstimulation kommt es im Bereich der Anode zu einer Ansammlung von Anionen. Diese Ansammlung nennt man eine virtuelle Kathode. Ebenso entsteht bei einer kathodalen tDCS eine virtuelle Anode (Roth 1994). Diese Tatsache könnte als ein Erklärungsmodell für die tendenziell ähnlichen Effekte nach kathodaler und anodaler tDCS dienen. Darüber hinaus ist der Effekt der anodalen tDCS von der Ausrichtung der Neurone abhängig. Da diese nicht immer einheitlich ist, kann es während einer anodalen Stimulation zu einer Hyperpolarisation der neuronalen Membran kommen (Purpura und McMurtry 1965).

### **4.3 Anwendung von QST und tDCS**

Schwellenveränderungen eines QST-Parameters können durch Veränderungen im Bereich des gesamten somatosensorischen Systems vom Rezeptor bis zum primären sensorischen Kortex oder Assoziationskortex hervorgerufen werden (Shy et al. 2003). Weiterhin sind natürlich auch psychologische Faktoren in der Lage, die sensorische Wahrnehmung zu beeinflussen, da die Antwort des Probanden auf den objektiven physikalischen Reiz immer eine subjektive Angabe ist. So können sich die Umgebung des Testlabors, die Instruktionen, die dem Probanden gegeben werden und die persönliche Motivation des Probanden auf das Testergebnis auswirken. Durch die geschaffenen, konstanten Untersuchungsbedingungen (siehe Material und Methoden, S. 18) wurde in dieser Studie eine bestmögliche Reproduzierbarkeit der Ergebnisse sichergestellt.

Im Rahmen einer doppelt verblindeten, sham kontrollierten Studie von Gandiga et al. (2006) zur klinischen Anwendbarkeit der tDCS stellte sich heraus, dass es möglich ist, Probanden und Untersucher für die Stimulationsart zu verblinden. Weder die Probanden noch die Untersucher waren in der Lage, zwischen sham und realen tDCS-Bedingungen zu

unterscheiden. Außerdem kam es weder nach sham Bedingungen noch nach einer realen tDCS zu signifikanten Unterschieden der persönlichen Motivation und der Ermüdung der Probanden (Gandiga et al. 2006).

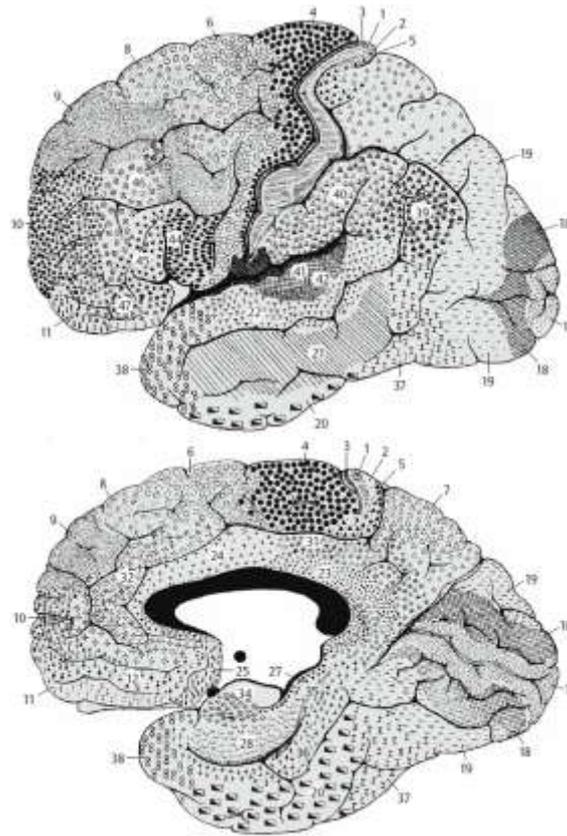
Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die in dieser Arbeit beschriebenen Schwellenveränderungen eher nicht durch eine verminderte Motivation oder gesteigerte Müdigkeit der Probanden entstanden sind. Es ist daher möglich, die Ergebnisse nach sham tDCS mit denen nach einer realen Gleichstromstimulation zu vergleichen.

#### **4.4 Wirkungsweise der transkraniellen Gleichstromstimulation**

Die tDCS führt polaritätsabhängig zu einer Erhöhung oder Verminderung der kortikalen Erregbarkeit. Man muss davon ausgehen, dass sich die Gleichstromstimulation des primären sensorischen Kortex nicht nur direkt auf dieses Areal auswirkt, sondern auch auf benachbarte und assoziierte Strukturen Einfluss hat. Des Weiteren können über kortikokortikale und kortikosubkortikale neuronale Verbindungen auch Strukturen de- oder aktiviert werden, die funktionell mit dem stimulierten Areal in Verbindung stehen (Lang et al. 2005). Das gleiche gilt für das Kortexareal unter der Referenzelektrode, welches ebenfalls durch die tDCS stimuliert wird (Nitsche et al. 2007).

Folgende Strukturen scheinen durch eine tDCS des primären sensorischen Kortex beeinflusst und werden im Folgenden diskutiert:

1. Primärer sensorischer Kortex (SI)
2. Sekundärer sensorischer Kortex (SII) / Posteriorer parietaler Kortex
3. Primärer motorischer Kortex (MI)
4. Thalamus.

**Abb. 4.4.1: Rindenfelder der Hemisphäre (nach Brodmann)****Abb. 4.4.1: Rindenfelder der Hemisphäre (nach Brodmann)**

Diese Abbildung gibt die Brodmann-Areale wieder. Die obere Graphik zeigt die Lateralansicht, die untere die Ansicht von median. Die Areale 1, 2, 3a und 3b (primärer sensorischer Kortex), die Areale 5 und 7 (posteriorer parietaler Kortex), die Area 4 (primärer motorischer Kortex) und der Thalamus werden vermutlich durch eine tDCS von SI beeinflusst (modifiziert nach Kahle und Frotscher 2002, S. 245).

#### 4.4.1 Primärer sensorischer Kortex (SI)

Der primäre sensorische Kortex (SI) nimmt die Areale 1, 2, 3a und 3b nach Brodmann ein. Hier enden die Fasern des somatosensorischen Systems. Der primäre sensorische Kortex hat diskriminative Funktionen: Hier werden die verschiedenen Formen der sensorischen Reize differenziert und deren Intensität kodiert. Außerdem findet eine lokalisatorische Zuordnung statt. Auch bei der Schmerzwahrnehmung ist SI involviert. Studien haben gezeigt, dass im primären sensorischen Kortex die Intensität von taktilen und nozizeptiven Reizen aufgeschlüsselt wird (Timmermann et al. 2001).

Afferenzen erreichen den sensorischen Kortex subkortikal über den Nucleus ventralis posterior des Thalamus und zum Teil von der Vestibulariskerngruppe. Kortikale Afferenzen kommen von der Area 4 (primärer motorischer Kortex) und von zahlreichen anderen kortikalen Arealen über Assoziations- und Kommissurenfasern.

Die Efferenzen des SI ziehen unter anderem in Areale wie in den primären motorischen Kortex, das Neostriatum, die Colliculi superiores und pontine Kerne, die in motorische Aufgaben involviert sind (Hoffer et al. 2005).

Über andere efferente Fasern, die als Bestandteil der Pyramidenbahn abwärts ziehen und im Thalamus (Ncl. ventralis posterior), im sensiblen Trigemuskern, in den Hinterstrangkernen und im Hinterhorn des Rückenmarks enden, übt der primäre sensorische Kortex eine Kontrolle den sensiblen Input dieser Kerne aus. Somatosensorische Informationen werden hier wahrscheinlich so bereits vor ihrer Weiterleitung an den Thalamus bzw. von dort zum SI geblockt, zugelassen oder sogar gebahnt.

Demnach erscheint es durchaus wahrscheinlich, dass eine Gleichstromstimulation über dem primären sensorischen Kortex zu einer Beeinflussung des somatosensorischen Systems führt, was mit den beschriebenen Schwellenveränderungen somatosensorischer Modalitäten einhergeht.

#### **4.4.2 Sekundärer sensorischer Kortex (SII) / Posteriorer parietaler Kortex**

Der sekundäre sensorische Kortex befindet sich am lateralen unteren Teil des Gyrus postcentralis und ist ebenfalls somatotopisch gegliedert. Der SII hat integrative Funktionen, wie die Eingliederung von somatosensorischer und sensomotorischer Information und von Informationen beider Körperhälften (Chen TL et al. 2008). Dorsal des Gyrus postcentralis liegen die Brodmann Areae 5 und 7, der posteriore parietale Kortex. Sie haben ebenfalls eine große Bedeutung für die interpretative Zuordnung der im primären sensorischen Kortex wahrgenommenen Reize. Der posteriore parietale Kortex erhält als Assoziationskortex Afferenzen von zahlreichen anderen Kortexarealen, vor allem von primären und sekundären Sinnesfeldern. Die Impulse werden hier integriert, um so die räumliche Vorstellung und Orientierung zu ermöglichen. Die Gruppe um Zhu untersuchte die räumlich-zeitliche Integration von taktilen Reizen innerhalb des primären sensorischen, sekundären sensorischen und ventralen parietalen Kortex. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die räumlich-zeitliche Integration von Informationen Teil der komplexen Funktionen des sekundären sensorischen und des ventralen parietalen Kortex ist (Zhu et al. 2007). Auch bei der Schmerzverarbeitung spielt der sekundäre sensorische Kortex, in Form einer sensorischen Diskriminierung der Schmerzdimension, eine bedeutende Rolle (Maihöfner et al. 2005). Der SII scheint in Wiedererkennung, Erinnerung und Lernprozesse im Zusammenhang mit schmerzhaften Ereignissen involviert zu sein. Im Anschluss an einen peripheren nozizeptiven Reiz korreliert die Reizintensität mit der Aktivierung des beidseitigen sekundären sensorischen Kortex (Timmermann et al. 2001). Sowohl der sekundäre sensorische Kortex als auch der posteriore

parietale Kortex haben eine enge anatomische Beziehung zum primären sensorischen Kortex. Außerdem bestehen ausgeprägte kortikokortikale Verbindungen zwischen den beiden Arealen und SI. Daher ist es wahrscheinlich, dass durch die Elektrode über dem primären sensorischen Kortex direkt, alternativ indirekt über Projektionen, die oben beschriebenen integrativen und interpretativen Funktionen des sekundären sensorischen und des posterioren parietalen Kortex bei der somatosensorischen Prozessierung beeinflusst werden.

#### **4.4.3 Primärer motorischer Kortex (MI)**

Der primäre motorische Kortex stellt das Areal 4 nach Brodmann dar und liegt im Gyrus praecentralis, unmittelbar ventral des primären sensorischen Kortex.

Neben seinen motorischen Funktionen bestehen auch enge Verbindungen zur Somatosensorik. So gibt es Hinweise darauf, dass die Plastizität des motorischen Kortex auch durch afferente Inputs moduliert wird (Ridding et al. 2001, Hamdy et al. 1998, Charlton et al. 2003). Ridding et al. konnten zeigen (2000), dass durch die Stimulation eines peripheren Nervens oder Muskels die Erregbarkeit im somatotopisch zugehörigen Areal des motorischen Kortex erhöht wird (Ridding et al. 2000). Interessant ist auch der Zusammenhang zwischen sensorischem Input und motorischem Output des motorischen Kortex. So konnten Rosenkranz und Rothwell zeigen, dass ein sensorischer, von der Hand ausgehender Input in Verbindung mit den neuronalen Schaltkreisen des Handareals des Motorkortex steht (Rosenkranz und Rothwell 2003). Außerdem konnten nach ischämischen Läsionen des primären motorischen Kortex sensorische Defizite nachgewiesen werden. Nudo et al. sprachen deshalb dem Motorkortex eine wichtige Rolle bei der somatosensorischen Prozessierung zu (Nudo et al. 2000). Bachmann et al. zeigten, dass eine tDCS über dem primären motorischen Kortex somatosensorische Modalitäten beeinflussen kann (Bachmann et al. 2010). Es ist wahrscheinlich, dass durch die tDCS des primären sensorischen Kortex auch die vom Motorkortex ausgehenden Einflüsse auf die sensorische Verarbeitung beeinflusst werden. Aufgrund der anatomischen Lagebeziehung ist es gut möglich, dass durch die 35 cm<sup>2</sup> große Elektrode das benachbarte Areal mitstimuliert wurde. Außerdem bestehen ausgeprägte kortikokortikale Verbindungen zwischen SI und MI.

#### **4.4.4 Thalamus**

Der Nucleus ventralis posterior (VP) des Thalamus ist die wichtigste Relaisstation für somatosensorische Informationen, die von hier aus in die entsprechenden sensorischen Kortexareale weitergeleitet werden. Vorher findet jedoch eine integrative Verarbeitung und Auslese der Information statt. Der VP steht über reziproke Verbindungen mit anderen

Kortexarealen in Kontakt und hält somit eine Schlüsselposition bei der Modulation sensorischer Afferenzen inne. Der VP kann in einen medialen und einen lateralen Abschnitt eingeteilt werden. Im Ncl. ventralis posterolateralis (VPL) werden thermische, mechanische und taktile Reize sensorisch diskriminiert. Neben den Afferenzen über den Thalamus zum Kortex gibt es circa zehnmal so viele Fasern, die vom Kortex zurück zum Thalamus ziehen (Rauschecker 1998). Ergenzinger et al. (1998) gelang es, einen NMDA-Rezeptor-Antagonisten an die Lokalisation des primären sensorischen Kortex des Affen zu applizieren, die seine Hand repräsentiert. Nach einigen Monaten der Behandlung hatten sich die zur Hand gehörigen rezeptiven Felder im VP enorm vergrößert (Ergenzinger et al. 1998). Dieses Ergebnis zeigt, dass neuronale Plastizität auch von „oben nach unten“, also vom sensorischen Kortex zum Thalamus hin initiiert werden kann (Rauschecker 1998). Diese kortikofugalen Projektionen sind an der Prozedur der afferenten sensorischen Information beteiligt, indem sie ein positives *feedback* an einen korrekten Input senden und gleichzeitig irrelevante Information unterdrücken. Dieser Prozess soll eine entscheidende Rolle bei der räumlich-zeitlichen Aufschlüsselung des sensorischen Inputs spielen. In Bezug auf die transkranielle Gleichstromstimulation kann man annehmen, dass eine Stimulation des primären sensorischen Kortex eben diese kortikofugalen Projektionen beeinflusst und somit auch die im VP stattfindenden Prozesse der somatosensorischen Verarbeitung erreicht. Hier könnte eine weitere Erklärung für die Entstehung der von uns beschriebenen Schwellenveränderungen liegen.

Auch bei der Wahrnehmung, Integration und Weiterleitung von nozizeptiven Reizen ist der Thalamus von zentraler Bedeutung. Die verschiedenen Projektionen zu seinen verschiedenen Nuclei und von ihnen zum Kortex bilden einen funktionellen Kreislauf der Schmerzprozedur (Millan 1999). Die Verbindung vom VP zum primären sensorischen Kortex vermittelt die Aspekte Schmerzintensität und -lokalisierung (Hutchison et al. 1994, Rektor et al. 2001). Weiterhin sind auch inhibitorische Interaktionen zwischen dem VPL und dem Ncl. ventralis posteromedialis (VPM) bekannt, die modulieren, welche Schmerzinformationen an höhere Zentren weitergegeben werden (Treede et al. 1999, Wang und Westlund 2001).

#### **4.5 Modulation somatosensorischer Prozesse durch die Stimulation von SI**

Die Exzitabilität des zerebralen Kortex kann neben der tDCS durch weitere transkranielle Stimulationstechniken wie die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) und die intermittierende Theta-Burst-Stimulation (iTBS) moduliert werden. Durch die rTMS ist es

möglich, die Erregbarkeit der kortikalen Neurone frequenzabhängig zu verändern. Eine niedrigfrequente repetitive Magnetstimulation ( $\leq 5$  Hz) geht normalerweise mit einer Herabsetzung der kortikalen Exzitabilität einher (Chen R et al. 1997, Muellbacher et al. 2000), während eine hochfrequente rTMS ( $\geq 5$  Hz) die kortikale Erregbarkeit steigert (Peinemann et al. 2000, Wu et al. 2000, Di Lazzaro et al. 2002, Ragert et al. 2004). Diese Effekte lassen sich mit der kathodalen und anodalen tDCS vergleichen. Während im Rahmen zahlreicher Studien über die Auswirkung einer Stimulation des primären motorischen Kortex mittels rTMS berichtet wird, gibt es relativ wenige Arbeiten, die sich mit einer Stimulation des primären sensorischen Kortex befassen. Ragert et al. (2003) konnten zeigen, dass durch eine hochfrequente rTMS über dem primären sensorischen Kortex die Erregbarkeit in diesem Areal erhöht werden kann. Somatosensorische Prozesse können ebenfalls durch eine Magnetstimulation von SI moduliert werden. Eine 5 Hz rTMS über dem primären sensorischen Kortex kann die Fähigkeit zur taktilen Diskriminierung verbessern (Tegenthoff et al. 2005). Morley et al. (2007) zeigten, dass mittels rTMS von SI die Diskriminierung sowohl von niedrig- als auch von hochfrequenten taktilen Vibrationsstimuli unterdrückt werden kann.

Huang et al. führten 2005 eine neue Methode der transkraniellen Magnetstimulation ein, die Theta-Burst-Stimulation (TBS) genannt wird. Bei der TBS werden kurze, hochfrequente (50 Hz) Impulse eingesetzt, die lang anhaltende Veränderungen der kortikalen Exzitabilität erzeugen können (Huang et al. 2005). Durch eine 190-sekündige Theta-Burst-Stimulation von SI konnte eine Verbesserung der taktilen Perzeption erreicht werden, die auf kortikaler Ebene mit einer Disinhibition oder Hyperexzitabilität des primären sensorischen Kortex zusammenhängt (Ragert et al. 2007).

Zur Beeinflussung thermischer Detektionsschwellen durch eine rTMS des primären sensorischen Kortex gibt es gegenwärtig keine Studiendaten. Eine transkranielle, sowohl mit niedriger als auch mit hoher Frequenz durchgeführte Magnetstimulation über dem primären motorischen Kortex konnte eine signifikante Erniedrigung der Temperatur der Kälte-detektionsschwelle, d.h. eine Erhöhung der Kaltschwelle, erzeugen (Summers et al. 2004). Summers et al. schreiben dem Thalamus eine wichtige Rolle bei der Entstehung dieses Effektes zu. Sie gehen davon aus, dass die rTMS den Thalamus direkt über kortikothalamische Projektionen aktiviert und dadurch die somatosensorischen Afferenzen, die im Tractus spinothalamicus zum Thalamus aufsteigen, unterdrückt. Auch den primären sensorischen Kortex verbinden intensive kortikothalamische Projektionen mit dem Thalamus.

Man kann die Hypothese aufstellen, dass die von uns beschriebene Erhöhung der Kaltschwelle ebenfalls durch diesen Mechanismus begründet ist.

Die Ergebnisse unserer Arbeit geben einen deutlichen Hinweis darauf, dass man mit einer Stimulation des primären sensorischen Kortex die Wahrnehmung von somatosensorischen Informationen beeinflussen kann. Die Mechanismen, die dem zu Grunde liegen, sind gegenwärtig noch unbekannt. Wahrscheinlich ähneln sich die zugrunde liegenden Mechanismen der durch rTMS und tDCS induzierten Effekte.

#### **4.6 Beeinflussung somatosensorischer Schwellen durch die transkranielle Gleichstromstimulation**

Im Folgenden sollen die somatosensorischen Schwellenveränderungen nach Durchführung der kathodalen transkraniellen Gleichstromstimulation diskutiert werden.

##### **4.6.1 Thermische Schwellen**

Die Ergebnisse unserer Studie weisen auf eine Beeinflussbarkeit thermischer Schwellen durch die tDCS hin. So war die Kaltschwelle nach kathodaler Stimulation im Vergleich zur Baseline-Bedingung und im Vergleich zur sham Bedingung signifikant erhöht ( $p < 0,01$ ). Außerdem zeigte sich eine im Vergleich zur Baseline-Bedingung signifikant erhöhte Warmschwelle nach einer kathodalen Stimulation des sensorischen Kortex ( $p < 0,05$ ), nicht jedoch im Vergleich zur sham Bedingung.

Der Vorgang zur Erkennung thermischer Schwellen stellt sich, genauer betrachtet, sehr differenziert dar: Der thermische Hautreiz wird über afferente Bahnen in das zentrale Nervensystem geleitet, wo er verarbeitet wird, und schließlich im primären sensorischen Kortex endet. Wird eine Veränderung des thermischen Stimulus im Vergleich zur Ausgangstemperatur erkannt, muss die motorische Antwort, in Form eines Mausclicks, vorbereitet werden. Da das Drücken der Maustaste mit der jeweils anderen Hand erfolgt, müssen zentral Verarbeitungsprozesse ablaufen, die beide Hemisphären involvieren, um schließlich eine Aktivierung des rechten motorischen Kortex zu erreichen.

Lang und Mitarbeiter demonstrierten in einer PET-Studie, dass die kathodale Stimulation des linken Motorkortex die Erregbarkeit kontralateraler motorischer Areale beeinflusst (Lang et al. 2005). Es wäre denkbar, dass auch eine Stimulation des linken primären sensorischen Kortex per kortikokortikaler Verbindungen Einfluss auf diese Strukturen nimmt. Angewandt auf unsere Studie, wäre es möglich, dass die motorische Antwort des rechten Motorkortex durch die tDCS des linken SI moduliert wird.

Des Weiteren könnte sich die tDCS neben den motorischen Prozessen auch auf andere intrakortikale Verarbeitungsvorgänge ausgewirkt haben. Die thermischen Schwellen wurden durch eine Grenzwertmethode bestimmt. Es kommt, ausgehend von einer fixen Ausgangstemperatur, zu einer kontinuierlichen Abkühlung bzw. Erwärmung der Thermode. Der Punkt, an dem erstmals eine Veränderung gespürt wurde, wurde als Kaltschwelle bzw. Warmschwelle festgelegt. Dabei musste der Proband nicht nur ständig auf den eingehenden Stimulus achten, sondern diesen auch gleichzeitig verarbeiten, um rechtzeitig die Veränderung per Mausklick zu signalisieren. Diese Prozesse laufen selbstverständlich bei der Ermittlung der thermischen Schwellen vor der tDCS ebenfalls ab. Eine Modulation dieser Vorgänge durch die kathodale tDCS erscheint möglich. Somit wäre es denkbar, dass die Verarbeitung eingehender Informationen und die Antwortgenerierung nach der kathodalen Stimulation mehr Zeit in Anspruch nehmen als vorher. Da während dieser Zeit die Temperatur weiterhin um  $1^{\circ}\text{C/s}$  abfällt oder ansteigt, könnte sich hieraus eine höhere Kaltschwelle oder Warmschwelle ergeben.

Die Studie von Marshall et al. (2005) untersuchte den Einfluss von tDCS auf die Reaktionszeit im Rahmen einer Aufgabenstellung, die die Aktivität des Arbeitsgedächtnisses überprüfen sollte. Es konnte nach kathodaler Gleichstromstimulation eine Verlängerung der Reaktionszeit nachgewiesen werden. Durch die tDCS werden neuronale Prozesse gestört, die mit der Auswahl und Vorbereitung der Antwort zusammenhängen (Marshall et al. 2005). Dies wird auch an unseren Ergebnissen deutlich: Die Ermittlung der Kalt-, Warm- und thermischen Unterschiedsschwelle wird unter anderem durch die jeweilige Reaktionszeit beeinflusst. Nach der tDCS wurde bei der Kalt- und Warmschwelle eine Zunahme beobachtet.

#### **4.6.2 Kaltschwelle im Vergleich zur Warmschwelle**

Aus den Ergebnissen dieser Studie geht hervor, dass die kathodale transkranielle Gleichstromstimulation des primären sensorischen Kortex die Kaltschwelle stärker beeinflusst als die Warmschwelle. Während die Kaltschwelle signifikant erhöht war, zeigte sich eine Anhebung der Warmschwelle nur in der Tendenz.

Die Kälteempfindung gilt als sensitiver als die Wärmeempfindung (Ziegler D et al. 1988). Beide, Kälte- und Wärmerezeptoren, enden als freie Nervenendigungen in der Dermis. Während aber die Axone der Wärmerezeptoren unmyelinisierte, langsam leitende C-Fasern sind, sind die der Kälterezeptoren myelinisierte, schneller leitende A $\delta$ -Fasern (Fowler et al. 1988, Hendry et al. 1999). Ein weiterer Grund für die höhere Sensitivität der Kaltschwelle könnte die Tatsache sein, dass Wärmerezeptoren tiefer in der Dermis liegen als Kälterezeptoren. Die Zeit, die die an der Hautoberfläche applizierte Wärme braucht, um durch

das Gewebe hindurch zum Rezeptor zu diffundieren, könnte ebenfalls die relative Verspätung der Warmschwelle bedingen (Fowler et al. 1988).

Diese Effekte wirken sich möglicherweise ebenfalls auf die thermischen Schwellen vor der Gleichstromstimulation aus (Kaltschwelle ( $1,21^{\circ}\text{C}$ ) < Warmschwelle ( $1,31^{\circ}\text{C}$ )).

Die aus der vorliegenden Arbeit resultierende Einschätzung, dass die tDCS des primären sensorischen Kortex die Kaltschwelle stärker beeinflusst als die Warmschwelle, steht in inhaltlicher Übereinstimmung mit zwei anderen Studien: Oliviero et al. (2005) konnten zeigen, dass eine Magnetstimulation des Motorkortex ebenfalls in einer Erhöhung der Kaltschwelle resultiert. Die Warmschwelle war nicht signifikant erhöht (Oliviero et al. 2005). In ihrer kürzlich veröffentlichten Studie zeigten Bachmann et al. (2010), dass die tDCS des primären motorischen Kortex ebenfalls zu einer Zunahme der Kaltschwelle führt, nicht aber der Warmschwelle.

#### **4.6.3 Vergleich nozizeptiver und nicht-nozizeptiver Schwellen**

Die Auswirkung der tDCS auf nozizeptive und nicht-nozizeptive Schwellen scheint unterschiedlich stark ausgeprägt zu sein. Während wir eine deutliche Schwellenveränderung der Kaltschwelle feststellen konnten, kam es zu keinen Schwellenveränderungen nach thermischen nozizeptiven Stimuli (Kälteschmerzschwelle, Hitzeschmerzschwelle). Summers et al. (2004) beobachteten nach einer niedrig- und hochfrequenten rTMS des motorischen Kortex eine signifikante Zunahme der Kaltschwelle bei gesunden Probanden. Sowohl die niedrig- als auch die hochfrequente Stimulation führte zu einer signifikanten Abnahme der Temperatur, bei der eine Kälteempfindung entstand, jedoch kam es nur nach einer hochfrequenten rTMS zu einer Abnahme des schmerzhaften Kälteempfindens (Summers et al. 2004). Passend zu dieser Beobachtung unterscheidet sich auch der Einfluss der tDCS auf nicht-schmerzhaft thermische Wahrnehmung einerseits und auf schmerzhaft Kälte- und Hitzeempfindung andererseits.

Diese unterschiedliche Modulierbarkeit der verschiedenen somatosensorischen Qualitäten durch tDCS und rTMS könnte auf die abweichenden Stimulationstechniken zurückzuführen sein: Die tDCS und die niedrigfrequente rTMS (1 Hz) bewirkten eine Veränderung der Kaltschwelle, während einzig die hochfrequente rTMS (20 Hz) in der Lage ist, auch die Kälteschmerzschwelle zu beeinflussen (Summers et al. 2004).

Darüber hinaus ist anzunehmen, dass die jeweiligen Stimulationstechniken Erregbarkeitsveränderungen in unterschiedlichen kortikalen und subkortikalen Hirnregionen verursachen. An der Verarbeitung von sensorischen oder schmerzhaften Reizen sind viele Strukturen des ZNS beteiligt. Dazu gehören unter anderem der Thalamus, der Hypothalamus,

der primäre und der sekundäre sensorische Kortex, der motorische Kortex, die Insel, der vordere zinguläre Kortex und präfrontale sowie parietale Gebiete (Almeida et al. 2004, Tracey et al. 2000). Von den genannten Strukturen hält der Thalamus eine Schlüsselfunktion bei der Weitergabe von somatosensorischer Information an den Kortex inne und spielt somit eine große Rolle in der Schmerzverarbeitung (Summers et al. 2004). Die transkranielle Gleichstromstimulation des primären motorischen Kortex führt zu Erregbarkeitsveränderungen in vielen kortikalen und subkortikalen Arealen, einschließlich des mediodorsalen Thalamus (Lang et al. 2005). Die Stimulation des Motorkortex durch rTMS moduliert hingegen die Erregbarkeit im venteroposterolateralen (VPL) und venroposteromedialen (VPM) Thalamuskern (Summers et al. 2004).

Die Gruppe von Craig beschrieb mittels einer PET-Studie, dass harmlose Kältereize vor allem den kontralateralen Inselkortex aktivieren (Craig et al. 2000). Währenddessen wird die Verarbeitung von thermische Schmerzreizen dem anterioren zingulären Kortex zugeordnet (Craig et al. 2000, Peyron et al. 2000). Da nach unseren Ergebnissen vor allem die Kaltschwelle, nicht aber die thermische Schmerzschwelle, durch die tDCS moduliert wurde, kann man vermuten, dass die Gleichstromstimulation die Inselregion und damit die Prozessierung nicht-schmerzhafter thermischer Reize beeinflusst. Neuroanatomische Studien an Rhesusaffen bestätigten, dass die Inselregion in enger Verbindung mit dem primären und sekundären sensorischen Kortex steht (Mesulam und Mufson 1982).

Darüber hinaus beschrieben auch Bachmann et al. (2010) eine Zunahme der Kaltschwelle nach einer kathodalen tDCS des primären motorischen Kortex, die thermischen Schmerzschwellen hingegen veränderten sich nicht. Außerdem zeigte sich neben der Zunahme der Kaltschwelle nach einer kathodalen Stimulation von MI auch eine Erhöhung der taktilen Detektionsschwelle (MDT). In der aktuellen Studie zeigte sich ebenfalls eine Zunahme der taktilen Detektionsschwelle nach einer kathodalen Stimulation von SI, jedoch erreichte diese keine statistische Signifikanz. Daher könnte die tDCS des primären motorischen Kortex ausgeprägtere Effekte auf die somatosensorische Wahrnehmung haben als eine Stimulation des primären sensorischen Kortex. Diese unterschiedlichen Ergebnisse können allerdings durch die Tatsache erklärt werden, dass sich einige der Testpersonen geändert haben. Außerdem schlossen wir in die aktuelle Studie zwölf gesunde Erwachsene ein, während an der vorangegangenen Studie nur acht Probanden teilnahmen.

Darüber hinaus zeigten Lang et al. (2005), dass eine Stimulation von MI Erregbarkeitsveränderungen in kortikalen und subkortikalen Arealen hervorruft, die von der stimulierenden Elektrode entfernt liegen. Diese Modulation entsteht wahrscheinlich durch

afferente Nervenfasern, die die primär stimulierten Areale mit diesen Strukturen verbinden. Weiterhin wird vermutet, dass die räumliche Struktur der induzierten Veränderungen komplexer ist als bisher angenommen. Die lokalen, durch die tDCS herbeigeführten Erregbarkeitsveränderungen scheinen stark von der Platzierung der stimulierenden Elektroden über der Kopfhaut und der Inhomogenität der elektrischen Leitfähigkeit des Schädels, des Liquors und des Hirngewebes abhängig zu sein (Lang et al. 2005). In Übereinstimmung mit dieser Vorstellung stellten Lefaucheur et al. (2006) dar, dass eine Schmerzlinderung durch rTMS effektiver ist, wenn nicht das korrespondierende motorische (sensorische) Kortexareal direkt stimuliert wird, sondern ein benachbartes Areal zu dem, das die schmerzhafte Region kortikal repräsentiert.

#### **4.6.4 Keine signifikanten Veränderungen mechanischer Modalitäten**

Sowohl die Testung der Kaltschwelle (CDT) als auch die der mechanischen Schmerzschwelle (MPT) ermöglichen im Rahmen des QST-Protokolls eine Aussage über die Funktion der A $\delta$ -Fasern (Rolke et al. 2006b). Daher verwundert unsere Beobachtung einer erhöhten Kaltschwelle nach kathodaler Stimulation des primären sensorischen Kortex, während die mechanische Schmerzschwelle unverändert blieb. Im Vergleich der verschiedenen Körperregionen bildet die durch Pinprick-Stimulatoren gemessene mechanische Schmerzschwelle für Nadelreize eine Ausnahme zu allen anderen QST-Parametern: Normalerweise werden die niedrigsten Schwellen über dem Gesicht beobachtet, gefolgt von den Händen und den Füßen. Die MPT ist jedoch über den Händen am höchsten (Rolke et al. 2006a). Diese Beobachtung liegt am ehesten darin begründet, dass die Hände in stärkerem Maße Umwelteinflüssen (z.B. ultravioletter Strahlung) ausgesetzt sind. Die Hände weisen eine signifikant dickere Epidermis auf, was wiederum in einem höheren mechanischen Widerstand gegen lokalisierte Scherbeanspruchung resultiert (Holbrook und Odland 1974, Plewig und Marples 1970).

Auch bei den weiteren mechanischen QST-Parametern wie der taktilen Detektionsschwelle (MDT), der mechanischen Scherzsensitivität (MPS), der Wind-up-Funktion (WUR), der Vibrationsschwelle (VDT) und der Druckschmerzschwelle (PPT) wurden keine signifikanten Schwellenveränderungen beobachtet.

#### **4.7 Effekte an der ipsilateralen Hand**

Die ausgeprägtesten Effekte konnten nach kathodaler Stimulation an der kontralateralen Seite nachgewiesen werden. Weniger ausgeprägt zeigten sich jedoch auch an der ipsilateralen (linken) Hand nach der tDCS signifikante Effekte. So war die Kaltschwelle an der

ipsilateralen Hand im Vergleich zu den Baseline-Bedingungen und zur sham Bedingung signifikant erhöht ( $p < 0,05$ ). Zur Erklärung könnte die Arbeit von Hlushchuk und Hari herangezogen werden: Sie wiesen nach, dass auf taktile Stimuli eine Deaktivierung des ipsilateralen primären sensorischen Kortex folgt. Die herabgesetzte neuronale Aktivität wird dabei als Folge von transkallosaler Inhibition angesehen (Hlushchuk und Hari 2006). Dadurch wird der ipsilaterale sensorische Input beeinflusst, was in unserem Fall zu der Schwellenveränderung auf der ipsilateralen Seite geführt haben könnte.

## 5 Zusammenfassung

In diesem Abschnitt soll eine zusammenfassende Darstellung der wichtigsten Ergebnisse dieser Studie erfolgen:

1. Nach einer kathodalen tDCS des primären sensorischen Kortex zeigte sich eine signifikant erhöhte Kaltschwelle (CDT) der kontralateralen ( $p < 0,01$ ) und der ipsilateralen Hand ( $p < 0,05$ ) im Vergleich zur Baseline-Bedingung.
2. Sowohl die kontralaterale als auch die ipsilaterale Schwelle für nicht-schmerzhafte Kältereize zeigte sich im Vergleich zur sham Stimulation signifikant erhöht.
3. Nach kathodaler tDCS von SI kam es darüber hinaus zu einer signifikanten Zunahme der Warmschwelle (WDT) im Vergleich zur Baseline-Bedingung ( $p < 0,05$ ), nicht aber im Vergleich zur sham Stimulation.
4. Die Wahrnehmung für thermische Schmerzreize, nicht-schmerzhafte und schmerzhafte mechanische Stimuli zeigte sich durch eine transkranielle Stimulation des primären sensorischen Kortex nicht signifikant beeinflusst.

Zusammenfassend weisen die Ergebnisse dieser Studie darauf hin, dass eine durch eine A $\delta$ -Fasern vermittelte Modalität, nämlich die Empfindlichkeit für nicht-schmerzhafte Kältereize, durch eine kathodale Gleichstromstimulation des primären sensorischen Kortex signifikant herabgesetzt werden kann. Die Sensitivität für nicht-schmerzhafte Wärmereize zeigte sich nur im Vergleich zur Baseline-Bedingung erniedrigt, nicht aber im Vergleich zur sham Bedingung. Folglich ist die Warmschwelle nur in der Tendenz erhöht.

Nach einer anodalen oder einer sham Stimulation haben sich keinerlei signifikante Effekte gezeigt.

Diese Beobachtungen weisen stark darauf hin, dass die kathodale tDCS supratheralische somatosensorische Nervenbahnen, die die Information nicht-schmerzhafter Kältereize weiterleiten, unterdrücken kann. In geringerem Maße scheint auch die Empfindung für nicht-schmerzhafte Wärmereize beeinflusst.

## 6 Literaturverzeichnis

- Abraham WC, Mason SE, Demmer J, Williams JM, Richardson CL, Tate WP, Lawlor PA, Dragunow M (1993): Correlations between immediate early gene induction and the persistence of long-term potentiation. *Neuroscience* 56, 717-727
- Agnew WF, McCreery DB (1987): Considerations for safety in the use of extracranial stimulation for motor evoked potentials. *Neurosurgery* 20, 143-147
- Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik S (2004): Afferent pain pathways: A neuroanatomical review. *Brain Res* 1000, 40-56
- Antal A, Varga ET, Kincses TZ, Nitsche MA, Paulus W (2004): Oscillatory brain activity and transcranial direct current stimulation in humans. *Neuroreport* 15, 1307-1310
- 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
- Artola A, Singer W (1990): The Involvement of N-Methyl-D-Aspartate Receptors in Induction and Maintenance of Long-Term Potentiation in Rat Visual Cortex. *Eur J Neurosci* 2, 254-269
- Bachmann CG, Muschinsky S, Nitsche MA, Rolke R, Magerl W, Treede RD, Paulus W, Happe S (2010): Transcranial direct current stimulation of the motor cortex induces distinct changes in thermal and mechanical sensory percepts. *Clin Neurophysiol* 121, 2083-2089
- Baudewig J, Nitsche MA, 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
- Baumgärtner U, Magerl W, Klein T, Hopf HC, Treede RD (2002): Neurogenic hyperalgesia versus painful hypoalgesia: two distinct mechanisms of neuropathic pain. *Pain* 96, 141-151
- Behrends J: In: *Duale Reihe: Physiologie*; Thieme Verlag, Stuttgart 2009, 620
- Bikson M, Inoue M, Akiyama H, Deans JK, Fox JE, Miyakawa H, Jefferys JG (2004): Effects of uniform extracellular DC electric fields on excitability in rat hippocampal slices in vitro. *J Physiol* 557, 175-190
- Bindman LJ, Lippold OCJ, Redfearn JW (1962): Long-lasting changes in the level of the electrical activity of the cerebral cortex produced by polarizing currents. *Nature* 196, 584-585

- Bindman LJ, Lippold OCJ, Redfearn JW (1964): The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production long lasting after effects. *J Physiol* 172, 369-382
- Bindman LJ, Murphy KP (1990): Delayed onset of potentiation in neocortical EPSPS during long-term potentiation (LTP) - a postsynaptic mechanism or heterogeneous synaptic inputs? *Adv Exp Med Biol* 268, 307-312
- Bove GM, Ransil BJ, Lin HC, Leem JG (2003): Inflammation induces ectopic mechanical sensitivity in axons of nociceptors innervating deep tissues. *J Neurophysiol* 90, 1949-1955
- Bütefisch CM, Davis BC, Wise SP, Sawaki L, Kopylev L, Classen J, Cohen LG (2000): Mechanisms of use-dependent plasticity in the human motor cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, 3661-3665
- Castro-Alamancos MA, Borrell J (1995): Contribution of NMDA and nonNMDA glutamate receptors to synchronized excitation and cortical output in the primary motor cortex of the rat. *Brain Res Bull* 7, 539-543
- Chan AW, MacFarlane IA, Bowsher D, Campbell JA (1992): Weighted needle pinprick sensory thresholds: a simple test of sensory function in diabetic peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55, 56-59
- Charlton CS, Ridding MC, Thompson PD, Miles TS (2003): Prolonged peripheral nerve stimulation induces persistent changes in excitability of human motor cortex. *J Neurol Sci* 208, 79-85
- Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG (1997): Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 48, 1398-1403
- Chen TL, Babiloni C, Ferretti A, Perrucci MG, Romani GL, Rossini PM, Tartaro A, Del Gratta C (2008): Human secondary somatosensory cortex is involved in the processing of somatosensory rare stimuli: an fMRI study. *Neuroimage* 40, 1765-1771
- Chesterton LS, Barlas P, Foster NE, Baxter GD, Wright CC (2003): Gender differences in pressure pain threshold in healthy humans. *Pain* 101, 259-266
- Chudler EH, Anton F, Dubner R, Kenshalo DR Jr. Chudler EH, Anton F, Dubner R, Kenshalo DR Jr. (1990): Responses of nociceptive SI neurons in monkeys and pain sensation in humans elicited by noxious thermal stimulation: effect of interstimulus interval. *J Neurophysiol* 63, 559-569
- Coghill RC, Sang CN, Maisog JM, Iadarola MJ (1999): Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. *J Neurophysiol* 82, 1934-1943

- Craig AD, Chen K, Bandy D, Reiman EM (2000): Thermosensory activation of insular cortex. *Nat Neurosci* 3, 184-191
- Creutzfeldt O, Struck G (1962): Neurophysiology and morphology of the chronically isolated cortical islet in the cat: brain potentials and neuron activity of an isolated nerve cell population without afferent fibers. *Arch Psychiatr Nervenkr Z Gesamte Neurol Psychiatr* 203, 708-731
- Dieckhöfer A, Waberski TD, Nitsche M, Paulus W, Buchner H, Gobbelé R (2006): Transcranial direct current stimulation applied over the somatosensory cortex - differential effect on low and high frequency SEPs. *Clin Neurophysiol* 117, 2221-2227
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Mazzone P, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Insola A, Tonali PA, Rothwell JC (2002): Short-term reduction of intracortical inhibition in the human motor cortex induced by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 147, 108-113
- Dyck PJ, O'Brain PC, Kosanke JL, Grillen DA, Karnes JL (1993a): A 4, 2 and 1 stepping algorithm for quick and accurate estimation of cutaneous sensation threshold. *Neurology* 43, 1508-1512
- Dyck PJ, Zimmerman I, Gillen DA, Johnson D, Karnes JL, O'Brien PC (1993b): Cool, warm, and heat-pain detection thresholds: testing methods and inferences about anatomic distribution of receptors. *Neurology* 43, 1500-1508
- Dymond AM, Coger RW, Serafetinides EA (1975): Intracerebral current levels in man during electrosleep therapy. *Biol Psychiatry* 10, 101-104
- Eccles JC, Eccles RM, Shealy CN (1962): An investigation into the effect of degenerating primary afferent fibers on the monosynaptic innervation of motoneurons. *J Neurophysiol* 25, 544-558
- Ergenzinger ER, Glasier MM, Hahm JO, Pons TP (1998): Cortically induced thalamic plasticity in the primate somatosensory system. *Nat Neurosci* 1, 226-229
- Evans MS, Viola-McCabe KE (1996): Midazolam inhibits long-term potentiation through modulation of GABAA receptors. *Neuropharmacology* 35, 347-357
- Fagius J, Wahren LK (1981): Variability of sensory threshold determination in clinical use. *J Neurol Sci* 51, 11-27
- Fischer AA (1987): Pressure algometry over normal muscles. Standard values, validity and reproducibility of pressure threshold. *Pain* 30, 115-126
- Fowler CJ, Sitzoglou K, Ali Z, Halonen P (1988): The conduction velocities of peripheral nerve fibres conveying sensations of warming and cooling. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51, 1164-1170

- Fregnac Y, Smith D, Friedlander MJ (1990): Postsynaptic membrane potential regulates synaptic potentiation and depression in visual cortical neurons. *Soc Neurosci Abstr* 16, 798
- Fregni F, Boggio PS, Mansur CG, Wagner T, Ferreira MJ, Lima MC, Rigonatti SP, Marcolin MA, Freedman SD, Nitsche MA, Pascual-Leone A (2005): Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neuroreport* 16, 1551-1555
- Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Marcolin MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A (2006a): Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar Disord* 8, 203-204
- Fregni F, Boggio PS, Lima MC, Ferreira MJ, Wagner T, Rigonatti SP, Castro AW, Souza DR, Riberto M, Freedman SD (2006b): 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
- Fruhstorfer H, Lindblom U, Schmidt WC (1976): Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 39, 1071-1075
- Fruhstorfer H, Gross W, Selbmann O (2001): von Frey hairs: new materials for a new design. *Eur J Pain* 5, 341-342
- Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG (2006): Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol* 117, 845-850
- Gartside IB (1968): Mechanisms of sustained increases of firing rate of neurons in the rat cerebral cortex after polarization: reverberating circuits or modification of synaptic conductance? *Nature* 220, 382-383
- Geber C, Klein T, Rolke R (2007): Test/Retest- and interobserver-reliability in quantitative sensory testing according to the protocol of the German network on neuropathic pain (DFNS). *Eur J Pain* 11, 87
- Goldberg JM, Lindblom U (1979): Standardised method of determining vibratory perception thresholds for diagnosis and screening in neurological investigation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42, 793-803
- Granot M, Sprecher E, Yarnitsky D (2003): Psychophysics of phasic and tonic heat pain stimuli by quantitative sensory testing in healthy subjects. *Eur J Pain* 7, 139-143
- Gray L, Stevens JC, Marks LE (1982): Thermal stimulus thresholds: sources of variability. *Physiol Behav* 29, 355-360

- Greenspan JD, McGillis SL (1994): Thresholds for the perception of pressure, sharpness, and mechanically evoked cutaneous pain: effects of laterality and repeated testing. *Somatosens Mot Res* 11, 311-317
- Grundmann L, Rolke R, Nitsche MA, Pavlakovic G, Happe S, Treede RD, Paulus W, Bachmann CG (2011): Effects of transcranial direct current stimulation of the primary sensory cortex on somatosensory perception. *Brain Stimulation*, in press
- Hamdy S, Rothwell JC, Aziz Q, Singh KD, Thompson DG (1998): Long-term reorganization of human motor cortex driven by short-term sensory stimulation. *Nat Neurosci* 1, 64-68
- Hansen C, Hopf HC, Treede RD (1996): Paradoxical heat sensation in patients with multiple sclerosis. Evidence for a supraspinal integration of temperature sensation. *Brain* 119, 1729-1736
- Hendry SH, Hsiao SS, Bushnell MC: Somatic sensation. In: *Fundamental Neuroscience*; hrsg. v. Zigmond MJ, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Squire LR; Academic Press, San Diego 1999, Chapter 26, 761-789
- Hilz MJ, Axelrod FB, Hermann K, Haertl U, Duetsch M, Neundörfer B (1998): Normative values of vibratory perception in 530 children, juveniles and adults aged 3-79 years. *J Neurol Sci* 159, 219-225
- Hlushchuk Y, Hari R (2006): Transient suppression of ipsilateral primary somatosensory cortex during tactile finger stimulation. *J Neurosci* 26, 5819-5824
- Hoffer ZS, Arantes HB, Roth RL, Alloway KD (2005): Functional circuits mediating sensorimotor integration: quantitative comparisons of projections from rodent barrel cortex to primary motor cortex, neostriatum, superior colliculus, and the pons. *J Comp Neurol* 488, 82-100
- Holbrook KA, Odland GF (1974): Regional differences in the thickness (cell layers) of the human stratum corneum: an ultrastructural analysis. *J Invest Dermatol* 62, 415-422
- Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC (2005): Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 45, 201-206
- Hummel F, Cohen LG (2005): Improvement of motor function with noninvasive cortical stimulation in a patient with chronic stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 19, 14-19
- Huppelsberg J, Walter K: In: *Kurzlehrbuch Physiologie*; Thieme Verlag, Stuttgart 2005, 312
- Hutchison WD, Lühn MA, Schmidt RF (1994): Responses of lateral thalamic neurons to algescic chemical stimulation of the cat knee joint. *Exp Brain Res* 101, 452-464

- Iyer MB, Mattu U, Grafman J, Lomarev M, Sato S, Wassermann EM (2005): Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology* 64, 872-875
- Jasper HH (1958): The ten-twenty electrode system of the international federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 10, 371-375
- Kahle W, Frotscher M: Cortical areas of the hemisphere; in: *Color Atlas and Textbook of Human Anatomy: Nervous system and sensory organs*; Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2003, 245
- Kenshalo DR Jr, Isensee O (1983): Responses of primate SI cortical neurons to noxious stimuli. *J Neurophysiol* 50, 1479-1496
- Kenshalo DR Jr, Chudler EH, Anton F, Dubner R (1988): SI nociceptive neurons participate in the encoding process by which monkeys perceive the intensity of noxious thermal stimulation. *Brain Res* 454, 378-382
- Kenshalo DR Jr, Anton F, Dubner R (1989): The detection and perceived intensity of noxious thermal stimuli in monkey and in human. *J Neurophysiol* 62, 429-436
- Kilo S, Schmelz M, Koltzenburg M, Handwerker HO (1994): Different patterns of hyperalgesia induced by experimental inflammation in human skin. *Brain* 117, 385-396
- Kincses TZ, Antal A, Nitsche MA, Bártfai O, Paulus W (2004): Facilitation of probabilistic classification learning by transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex in the human. *Neuropsychologia* 42, 113-117
- Kitagawa H, Inoue K, Nishida A, Nishimura Y, Yamamoto T, Nishimura Y (2004): NMDA receptor-dependent long-term potentiation is dependent on low-voltage-activated calcium currents in the sensorimotor cortex of cats. *Brain Res* 1008, 116-119
- Koltzenburg M, Lundberg LE, Torebjörk HE (1992): Dynamic and static components of mechanical hyperalgesia in human hairy skin. *Pain* 51, 207-219
- Kosek E, Ekholm J, Hansson P (1999): Pressure pain thresholds in different tissues in one body region. The influence of skin sensitivity in pressure algometry. *Scand J Rehabil Med* 31, 89-93
- LaMotte RH, Shain CN, Simone DA, Tsai EF (1991): Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies of underlying mechanisms. *J Neurophysiol* 66, 190-211
- Lang N, Nitsche MA, Paulus W, Rothwell JC, Lemon R (2004a): Effects of transcranial DC stimulation over the human motor cortex on corticospinal and transcallosal excitability. *Exp Brain Res* 156, 439-443

- Lang N, Siebner HR, Ernst D, Nitsche MA, Paulus W, Lemon RN, Rothwell JC (2004b): Preconditioning with transcranial direct current stimulation sensitizes the motor cortex to rapid-rate transcranial magnetic stimulation and controls the direction of after-effects. *Biol Psychiatry* 56, 634-639
- Lang N, Siebner HR, Ward NS, Lee L, Nitsche MA, Paulus W, Rothwell JC, Lemon RN, Frackowiak RS (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
- Lefaucheur JP, Hatem S, Nineb A, Ménard-Lefaucheur I, Wendling S, Keravel Y, Nguyen JP (2006): Somatotopic organization of the analgesic effects of motor cortex rTMS in neuropathic pain. *Neurology* 67, 1998-2004
- Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W (2002): Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC stimulation induced after effects of human motor cortex excitability. *Brain* 125, 2238-2247
- Lindblom U, Verillo RT (1979): Sensory functions in chronic neuralgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42, 422-435
- Magerl W, Wilk SH, Treede RD (1998): Secondary hyperalgesia and perceptual wind-up following intradermal injection of capsaicin in humans. *Pain* 74, 257-268
- Maihöfner C, Forster C, Birklein F, Neundörfer B, Handwerker HO (2005): Brain processing during mechanical hyperalgesia in complex regional pain syndrome: a functional MRI study. *Pain* 114, 93-103
- Malenka RC, Nicoll RA (1999): Long-term potentiation—a decade of progress? *Science* 285, 1870-1874
- Maroun M, Richter-Levin G (2002): Local circuit plasticity in the rat dentate gyrus: characterization and aging-related impairment. *Neuroscience* 112, 1001-1007
- Marshall L, Mölle M, Siebner HR, Born J (2005): Bifrontal transcranial direct current stimulation slows reaction time in working memory task. *BMC Neurosci* 6, 23
- Matsunaga K, Nitsche MA, Tsuji S, Rothwell JC (2004): Effect of transcranial DC sensorimotor cortex stimulation on somatosensory evoked potentials in humans. *Clin Neurophysiol* 115, 456-460
- McCreery DB, Agnew WF (1983): Changes in extracellular potassium and calcium concentration and neural activity during prolonged electrical stimulation of the cat cerebral cortex at defined charge densities. *Exp Neurol* 79, 371-396

- McCreery DB, Agnew WF, Yuen TG, Bullara L (1990): Charge density and charge per phase as cofactors in neural injury induced by electrical stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng* 37, 996-1001
- Merskey H, Albe-Fessard D, Bonica JJ, Carmon A, Dubner R, Kerr FW, Lindblom U, Mumford JM, Nathan PW, Noordenbos W et al. (1979): Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP subcommittee on taxonomy. *Pain* 6, 249
- Mesrati F, Vecchierini MF (2004): F-waves: neurophysiology and clinical value. *Neurophysiol Clin* 34, 217-243
- Mesulam MM, Mufson EJ (1982): Insula of the old world monkey. III: Efferent cortical output and comments on function. *J Comp Neurol* 212, 38-52
- Millan MJ (1999): The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol* 57, 1-164
- Morley JW, Vickery RM, Stuart M, Turman AB (2007): Suppression of vibrotactile discrimination by transcranial magnetic stimulation of primary somatosensory cortex. *Eur J Neurosci* 26, 1007-1010
- Muellbacher W, Ziemann U, Boroojerdi B, Hallett M (2000): Effects of low-frequency transcranial magnetic stimulation on motor excitability and basic motor behavior. *Clin Neurophysiol* 111, 1002-1007
- Nitsche MA: Erzeugung und Modulation von Neuroplastizität im humanen motorischen Kortex durch transkranielle Gleichstromstimulation. Med. Habil.-Schr. Göttingen 2006
- Nitsche MA, Paulus W (2000): Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 527, 633-639
- Nitsche MA, Paulus W (2001): Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 57, 1899-1901
- Nitsche MA, Nitsche MS, Klein CC, Tergau F, Rothwell J, Paulus W (2003a): Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 114, 600-604
- Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, Henning S, Tergau F, Paulus W (2003b): Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial DC stimulation. *J Physiol* 553, 293-301
- Nitsche MA, Schauenburg A, Lang N, Liebetanz D, Exner C, Paulus W, Tergau F (2003c): Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *J Cog Neurosci* 15, 619-626

- Nitsche MA, Liebetanz D, Lang N, Antal A, Tergau F, Paulus W (2003d): Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clin Neurophysiol* 114, 2220-2222
- Nitsche MA, Jaussi W, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W (2004a): Consolidation of human motor cortical neuroplasticity by D-cycloserine. *Neuropsychopharmacology* 29, 1573-1578
- Nitsche MA, 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
- Nitsche MA, Niehaus L, Hoffmann KT, Hengst S, Liebetanz D, Paulus W, Meyer BU (2004c): MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex. *Clin Neurophysiol* 115, 2419-2423
- Nitsche MA, Doemkes S, Karaköse T, Antal A, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W (2007): Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Neurophysiol* 97, 3109-3117
- Nudo RJ, Friel KM, Delia SW (2000): Role of sensory deficits in motor impairments after injury to primary motor cortex. *Neuropharmacology* 39, 733-742
- Ochoa JL, Yarnitsky D (1993): Mechanical hyperalgesias in neuropathic pain patients: dynamic and static subtypes. *Ann Neurol* 33, 465-472
- Oliviero A, Esteban MR, de la Cruz FS, Cabredo LF, Di Lazzaro V (2005): Short-lasting impairment of temperature perception by high frequency tTMS of the sensorimotor cortex. *Clin Neurophysiol* 116, 1072-1076
- Peinemann A, Lehner C, Mentschel C, Münchau A, Conrad B, Siebner HR (2000): Subthreshold 5-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the human primary motor cortex reduces intracortical paired-pulse inhibition. *Neurosci Lett* 296, 21-24
- Perkins BA, Bril V (2003): Diabetic neuropathy: a review emphasizing diagnostic methods. *Clin Neurophysiol* 114, 1167-1175
- Pestronk A, Florence J, Levine T, Al-Lozi MT, Lopate G, Miller T, Ramneantu I, Waheed W, Stambuk M (2004): Sensory exam with a quantitative tuning fork. Rapid, sensitive and predictive of SNAP amplitude. *Neurology* 62, 461-464
- Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L (2000): Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis. *Neurophysiol Clin* 30, 263-288
- Plewig G, Marples RR (1970): Regional differences of cell sizes in the human stratum corneum. I. *J Invest Dermatol* 54, 13-18

- 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
- Price DD (2000): Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science* 288, 1769-1772
- Price DD, Mao J, Frenk H, Mayer DJ (1994): The N-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan selectively reduces temporal summation of second pain in man. *Pain* 59, 165-174
- Purpura DP, McMurtry JG (1965): Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *J Neurophysiol* 28, 166-185
- Quartarone A, Morgante F, Bagnato S, Rizzo V, Sant'Angelo A, Aiello E, Reggio E, Battaglia F, Messina C, Girlanda P (2004): Long lasting effects of transcranial direct current stimulation on motor imagery. *Neuroreport* 15, 1287-1291
- Ragert P, Dinse HR, Pleger B, Wilimzig C, Frombach E, Schwenkreis P, Tegenthoff M (2003): Combination of 5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and tactile coactivation boosts tactile discrimination in humans. *Neurosci Lett* 348, 105-108
- Ragert P, Becker M, Tegenthoff M, Pleger B, Dinse HR (2004): Sustained increase of somatosensory cortex excitability by 5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation studied by paired median nerve stimulation in humans. *Neurosci Lett* 356, 91-94
- Ragert P, Franzkowiak S, Schwenkreis P, Tegenthoff M, Dinse HR (2007): Improvement of tactile perception and enhancement of cortical excitability through intermittent theta burst rTMS over human primary somatosensory cortex. *Exp Brain Res* 184, 1-11
- Rauschecker JP (1998): Cortical control of the thalamus: top-down processing and plasticity. *Nat Neurosci* 1, 179-180
- Rektor I, Kanovsky P, Bares M, Louvel J, Lamarche M (2001): Event-related potentials, CNV, readiness potential, and movement accompanying potential recorded from posterior thalamus in human subjects. A SEEG study. *Neurophysiol Clin* 31, 253-261
- Repenthin J: Untersuchungen des primären somatosensorischen Kortex des Menschen mit der funktionellen Kernspintomographie: a) funktionelle Neuroanatomie in Abhängigkeit von der Stimulationsfrequenz b) Somatotopie einzelner Finger- und Lippenrepräsentationen. Med. Diss. Berlin 2006
- Ridding MC, Brouwer B, Miles TS, Pitcher JB, Thompson PD (2000): Changes in muscle responses to stimulation of the motor cortex induced by peripheral nerve stimulation in human subjects. *Exp Brain Res* 131, 135-143

- Ridding MC, McKay DR, Thompson PD, Miles TS (2001): Changes in corticomotor representations induced by prolonged peripheral nerve stimulation in humans. *Clin Neurophysiol* 112, 1461-1469
- Rogalewski A, Breitenstein C, Nitsche MA, Paulus W, Knecht S (2004): Transcranial direct current stimulation disrupts tactile perception. *Eur J Neurosci* 20, 313-316
- Rolke R, Andrews Campbell K, Magerl W, Treede RD (2005): Deep pain thresholds in the distal limbs of healthy human subjects. *Eur J Pain* 9, 39-48
- Rolke R, Magerl W, Campbell KA, Schalber C, Caspari S, Birklein F, Treede RD (2006a): Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain* 10, 77-88
- Rolke R, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede RD, Beyer A, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Bötterfich IC (2006b): Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 123, 231-243
- Rosenkranz K, Rothwell JC (2003): Differential effect of muscle vibration on intracortical inhibitory circuits in humans. *J Physiol* 551, 649-660
- Roth BJ (1994): Mechanisms for electrical stimulation of excitable tissue. *Crit Rev Biomed Eng* 22, 253-305
- Rothwell JC (1993): Evoked potentials, magnetic stimulation studies, and event-related potentials. *Curr Opin Neurol* 6, 715-723
- Rush S, Driscoll DA (1968): Current distribution in the brain from surface electrodes. *Anesth Analg* 47, 717-723
- Rydel A, Seiffer W (1903): Untersuchungen über das Vibrationsgefühl oder die sogenannte "Knochensensibilität" (Pallästhesie). *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 37, 488-536
- Sawamoto N, Honda M, Okada T, Hanakawa T, Kanda M, Fukuyama H, Konishi J, Shibasaki H (2000): Expectation of pain enhances responses to nonpainful somatosensory stimulation in the anterior cingulate cortex and parietal operculum/posterior insula: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 20, 7438-7445
- Shy ME, Frohman EM, So YT, Arezzo JC, Cornblath DR, Giuliani MJ, Kincaid JC, Ochoa JL, Parry GJ, Weimer LH (2003): Quantitative sensory testing: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 60, 898-904
- Siebner HR, Lang N, Rizzo V, Nitsche MA, Paulus W, Lemon RN, Rothwell JC (2004): Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with

- transcranial direct current stimulation: evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex. *J Neurosci* 24, 3379-3385
- Sieweke N, Birklein F, Riedl B, Neundörfer B, Handwerker HO (1999): Patterns of hyperalgesia in complex regional pain syndrome. *Pain* 80, 171-177
- Stefan K, Kunesch E, Benecke R, Cohen LG, Classen J (2002): Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *J Physiol* 543, 699-708
- Steinhoff BJ, Tumani H, Otto M, Mursch K, Wiltfang J, Herrendorf G, Bittermann HJ, Felgenhauer K, Paulus W, Markakis E (1999): Cisternal S100 protein and neuron-specific enolase are elevated and site-specific markers in intractable temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 36, 75-82
- Stepniewska I, Preuss TM, Kaas JH (1993): Architectonics, somatotopic organization, and ipsilateral cortical connections of the primary motor area (M1) of owl monkeys. *J Comp Neurol* 330, 238-271
- Summers J, Johnson S, Pridmore S, Oberoi G (2004): Changes to cold detection and pain thresholds following low and high frequency transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurosci Lett* 368, 197-200
- Susser E, Sprecher E, Yarnitsky D (1999): Paradoxical heat sensation in healthy subjects: peripherally conducted by A delta or C fibres? *Brain* 122, 239-246
- Tegenthoff M, Witscher K, Schwenkreis P, Liepert J (1999): Pharmacological modulation of training-induced plastic changes in human motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 51, 188-196
- Tegenthoff M, Ragert P, Pleger B, Schwenkreis P, Förster AF, Nicolas V, Dinse HR (2005): Improvement of tactile discrimination performance and enlargement of cortical somatosensory maps after 5 Hz rTMS. *PLoS Biol* 3, e362
- Terzuolo CA, Bullock TH (1956): Measurement of imposed voltage gradient adequate to modulate neuronal firing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 42, 687-694
- Thomas JW, Hood WF, Monahan JB, Contreras PC, O'Donohue TL (1988): Glycine modulation of the phencyclidine binding site in mammalian brain. *Brain Res* 442, 396-398
- Tillman DB, Treede RD, Meyer RA, Campbell JN (1995): Response of C fibre nociceptors in the anaesthetized monkey to heat stimuli: correlation with pain threshold in humans. *J Physiol* 485, 767-774

- Timmermann L, Ploner M, Haucke K, Schmitz F, Baltissen R, Schnitzler A (2001): Differential coding of pain intensity in the human primary and secondary somatosensory cortex. *J Neurophysiol* 86, 1499-1503
- Tracey I, Becerra L, Chang I, Breiter H, Jenkins L, Borsook D, Gonzales RG (2000): Noxious hot and cold stimulation produce common patterns of brain activation in humans: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* 288, 159-162
- Treede RD: Quantitative sensorische Testung (QST); in: *Praktische Schmerztherapie*; hrsg. v. Baron R und Strumpf M; Springer, Berlin 2006, 75-81
- Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH, Jones AK (1999): The cortical representation of pain. *Pain* 79, 105-111
- Von Frey M (1896): Untersuchung über die Sinnesfunktion der menschlichen Haut. Erste Abhandlung: Druckempfindung und Schmerz. *Abhandlungen der mathematisch-physischen Klasse der Königlichen Sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften*. 23
- Wang CC, Westlund KN (2001): Responses of rat dorsal column neurons to pancreatic nociceptive stimulation. *Neuroreport* 12, 2527-2530
- Weinstein S, Fisher L, Richlin M, Weisinger M (1968): Bibliography of sensory and perceptual deprivation, isolation, and related areas. *Percept Mot Skills* 26, 1119
- Weiss SR, Eidsath A, Li XL, Heynen T, Post RM (1998): Quenching revisited: low level direct current inhibits amygdala-kindled seizures. *Exp Neurol* 154, 185-192
- Wu T, Sommer M, Tergau F, Paulus W (2000): Lasting influence of repetitive transcranial magnetic stimulation on intracortical excitability in human subjects. *Neurosci Lett* 287, 37-40
- Yarnitsky D, Sprecher E (1994): Thermal testing: normative data and repeatability for various test algorithms. *J Neurol Sci* 125, 39-45
- Yarnitsky D, Sprecher E, Zaslansky R, Hemli JA (1995): Heat pain thresholds: normative data and repeatability. *Pain* 60, 329-332
- Yuen TG, Agnew WF, Bullara LA, Jacques S, McCreery DB (1981): Histological evaluation of neural damage from electrical stimulation: considerations for the selection of parameters for clinical application. *Neurosurgery* 9, 292-299
- Zhu Z, Disbrow EA, Zumer JM, McGonigle DJ, Nagarajan SS (2007): Spatiotemporal integration of tactile information in human somatosensory cortex. *BMC Neurosci* 8, 21
- Ziegler D, Mayer P, Gries FA (1988): Evaluation of thermal, pain, and vibration sensation thresholds in newly diagnosed type 1 diabetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51, 1420-1424

Ziegler EA, Magerl W, Meyer RA, Treede R (1999): Secondary hyperalgesia to punctuate mechanical stimuli: central sensitization to A-fibre nociceptor input. *Brain* 122, 2245-2257

## 7 **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1.4.1:	Netzwerk der Schmerzverarbeitung	16
Abb. 2.1.1:	Studienablauf	18
Abb. 2.3.1:	a) Somatosensorischer Homunkulus	21
Abb. 2.3.1:	b) Der sensorische Kortex mit seinen Hauptanteilen	21
Abb. 2.4.1:	QST-Testbatterie	27
Abb. 3.2.1:	Z-Werte der kontralateralen Hand	30/31
Abb. 3.2.2:	Z-Werte der kontralateralen Hand im Vergleich der Stimulationsarten	32/33
Abb. 3.3.1:	Kaltschwelle	34
Abb. 4.3.1:	Rinderfelder der Hemisphäre (nach Brodmann)	41

## 8 Tabellenverzeichnis

Tab. 3.1.1:	ANOVA-Vergleich der Effekte kathodaler vs. anodaler vs. sham Stimulation der ipsi- und kontralateralen Hand	35
Tab. 3.1.2:	Daten rechte Hand	36
Tab. 3.1.3:	Daten linke Hand	37