

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

**Untersuchung
der Modulierbarkeit von sensorischen Schmerzschwellen
durch
schwache transkranielle Gleichstromstimulation**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
für Zahnheilkunde
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Ferdinand Hillers
aus
Oberhausen

Göttingen 2012

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

I. Berichterstatterin: **Prof. Dr. rer. nat. Antal**

II. Berichterstatter: **Priv.-Doz. Dr. Pavlakovic**

III. Berichterstatter: **Prof. Dr. med. Brockmann**

IV. Berichterstatter: **Prof. Dr. med. dent. Mausberg**

Tag der mündlichen Prüfung: **15. August 2012**

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
2. Schmerz	9
2.1 Formen des Schmerzes	9
2.1.1 Somatischer und viszeraler Schmerz	9
2.1.2 Akuter und chronischer Schmerz	10
2.1.3 Übertragener Schmerz.....	12
2.2 Schmerzleitung ins ZNS.....	12
2.3 Schmerzbestimmung	14
3. Die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)	15
3.1 Historische Grundlagen der tDCS	15
3.2 Neurobiologischer Wirkungsmechanismus	17
3.3 Methodik der Laser-evozierten Schmerzwahrnehmung	19
3.4 Zielsetzung	20
4. Material und Methoden	21
4.1 Probanden	21
4.2 Gleichstromstimulation	21
4.3 Laserstimulation.....	22
4.4 Versuchsaufbau und – durchführung.....	22
4.5 Statistische Auswertung	24
5. Ergebnisse der Untersuchung	25
6. Diskussion	30
6.1 Wirkung von tDCS auf LEPs und die Schmerzwahrnehmung.....	30
6.2 Wirkung von tDCS auf die Wärmesensation.....	32
6.3 Weitere Überlegungen.....	33
7. Zusammenfassung	34
8. Aussicht	35

9. Anhang	36
9.1 Aufklärungsbogen für die Teilnehmer	36
9.2 Einverständniserklärung	40
9.3 Einzelwert-Mustertabelle	42
10. Literaturnachweis	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Statistische Resultate des psychophysikalischen Experimentes	25
Tabelle 2:	Änderungen von LEP-Amplituden an der Cz-Elektrode.....	30

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:		
Schmerzleitung, Schmidt, Thews 1990: S.242.....		13
Abbildung 2:		
Größendurchschnitt der durch Stimulation der rechten Hand erzielten LEPs [vor (before) und nach (after) (A) kathodal, (B) sham, (C) anodal; 5 Elektroden Fz-T4]		28
Abbildung 3:		
Unterschiede der LEP-Amplitude der drei tDCS Stimulationsarten für die N2- und P2-Potentiale an der Cz-Elektrode beider Hände		29
Abbildung 4:		
Veränderungen der Laserenergie bei den beschriebenen Reizwahrnehmungen ([A] warm und [B] leichter Schmerz) vor und nach kathodaler, sham und anodaler tDCS im Falle der Stimulation der rechten Hand.....		29

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anterior cingulate cortex (Anteriorer cingulärer Kortex)
BA	Brodmann`s Area
EEG	Elektroenzephalographie
EMG	Elektromyographie
fMRI	Funktionelle Magnetresonanztomographie
LEP	Laser-evozierte Potentiale
LTD	Langzeit Depression
LTP	Langzeit Potenzierung
M1	primärer motorischer Kortex
MCS	Motor Cortex Stimulation
MEP	motor evoked potential
NAS	numerische Analogskala
NMDA	n-Methyl-D-Aspartat
tDCS	transkranielle Stimulation mit schwachem Gleichstrom (englisch: Transcranial direct current stimulation)
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
VAS	visuelle Analogskala

1. Einleitung

Die International Association for the Study of Pain (IASP) definiert Schmerz als ein unangenehmes Sinnes- oder Gefühlserlebnis, welches mit einer tatsächlichen oder potentiellen Gewebeschädigung einhergeht oder von betroffenen Personen in der Art beschrieben wird, als wäre eine Gewebeschädigung die Ursache. Abhängig von Ursache und Dauer des Schmerzes lassen sich dabei recht unterschiedliche Formen des Schmerzes und die ihm zugrunde liegenden Mechanismen unterscheiden.

Schmerz ist eine sehr vielschichtige Sinneswahrnehmung, welche von Menschen individuell wahrgenommen wird und auch als eigenständiges Krankheitsbild betrachtet werden kann. Somit nimmt die Erforschung der Empfindung Schmerz und vor allem das Erarbeiten neuer Therapieansätze eine wichtige Rolle ein. In Abhängig der Perspektive, von welcher man die Entstehung des Schmerzgeschehens betrachtet, gibt es unterschiedliche Ansätze für den Umgang mit diesem.

Die Schmerzwahrnehmung und das Schmerzerleben sind wichtige Aspekte bei der Bewertung medizinischer Behandlungsmaßnahmen. Sehr häufig kann Schmerz als Schlüsselsymptom neurologischer Erkrankungen gewertet werden, so dass die Untersuchung für die Entwicklung neuer Behandlungsstrategien einen hohen Stellenwert einnimmt. In den letzten Jahren sind verschiedene neue Methoden erarbeitet worden, welche die Änderungen der neuronalen Aktivität oder des Membranpotentials durch Induktion und Modulation von neuroplastischen Veränderungen ermöglichen. Ein Beispiel hierfür ist die in der vorliegenden Arbeit verwendete transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS). Hierbei handelt es sich um ein nicht-invasives Verfahren zur unterschwellig, tonischen Elektrostimulation des menschlichen Gehirns (Nitsche und Paulus 2000, 2001). Die tDCS ist im Gegensatz zur TMS (Transkranielle Magnetstimulation) ein Verfahren welches die kortikale Erregbarkeit und Spontanaktivität moduliert. Im Vergleich zur TMS handelt es sich bei der tDCS um ein technisch relativ einfach

durchzuführendes Verfahren zur akuten und anhaltenden Modulation neuronaler Aktivität. Eine sham Stimulation, ein Verfahren bei der die Stimulaion nur vorgetäuscht wird, ist mit der tDCS unproblematisch durchzuführen, da die von den Probanden wahrgenommenen Stimulationseffekte gering sind. Dagegen ist eine sham-Stimulation beim Einsatz der TMS aufgrund der gleichzeitig auftretenden akustischen und somatosensorischen Effekte wesentlich schwieriger umzusetzen. Mittels Gleichstrom, der kontinuierlich über einige Minuten appliziert wird, werden Veränderungen der regionalen kortikalen Erregbarkeit und der neuronalen Aktivität erzeugt, welche in Abhängigkeit der Dauer und der Polarität der tDCS für Minuten bis Stunden nach Beendigung der Stimulation anhalten können (Nitsche und Paulus 2001). Während die neuronalen Effekte bei der tDCS in einer Verschiebung des Membranpotentials der kortikalen Neuronenpopulationen resultieren und dieses zu einer Veränderung der regionalen neuronalen Aktivität führt, scheinen die anhaltenden Effekte über eine Veränderung der Effizienz synaptischer Übertragung vermittelt zu werden (Liebetanz et al. 2002).

Die Empfindung Schmerz stellt eine der häufigsten Ursachen dar, weshalb Patienten Hilfe bei einem Arzt suchen. Somit gilt der Erforschung und Weiterentwicklung schmerzreduzierender Verfahren ein hohes wissenschaftliches Interesse. Auch wir haben uns im Rahmen unserer Untersuchung mit dieser Frage beschäftigt. Unter anderem wird die repetitive TMS (rTMS) bei chronischen Schmerzzuständen durch die Stimulation des primären motorischen Kortex (M1) eingesetzt. In einer eigenen Studie wurde nun untersucht, ob sich dieser Effekt auch durch direkte dauerhafte elektrische Stimulation durch tDCS über M1 darstellt. Die in diesem Zusammenhang selbst konzipierte und durchgeführte Untersuchungsreihe beschäftigte sich dabei insbesondere mit der Fragestellung der veränderten Schmerzwahrnehmung durch die Verwendung eines Laserimpulses unter anodaler, kathodaler und sham Kortexstimulation.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden gesunde Personen den oben genannten Stimulationsarten über M1 unterzogen und ihr subjektives Schmerzempfinden

wurde auf einer zweistufigen Skala (Wärmeempfinden, leichter Schmerz) analysiert. Nach eigenem Wissen ist diese Studie die erste, welche den antinozizeptiven Effekt des tDCS über dem primären M1 an gesunden Probanden erforscht.

2. Schmerz

Man unterscheidet prinzipiell peripheren Projektionsschmerz, zentralen Schmerz, der im Gehirn oder Rückenmark entsteht und Übertragungsschmerz (Schmidt 2007). Jedoch muss an dieser Stelle zunächst die Funktion der Schmerzen erwähnt werden: Golenhofen sagt, dass der Schmerz dem Schutz vor Schädigungen dient. Insofern ist es wohl sinnvoll, dass es für die Schmerzrezeptoren, die Nozizeptoren, keinen ganz spezifischen adäquaten Reiz gibt. Sowohl mechanische als auch thermische Reize sind bei hinreichender Stärke in der Lage, Schmerzen auszulösen (Golenhofen 2006, S. 497). Damit ist Schmerz also sinnvoll, kann jedoch bei langem Anhalten zu einer starken Belastung des Individuums führen, welche sich nicht nur im körperlichen Wohlbefinden widerspiegelt, sondern auch psycho-soziale Folgen haben kann.

2.1 Formen des Schmerzes

Schmerzen kann man nach dem Ort seiner Entstehung, der Art des Auftretens und der Dauer klassifizieren. So unterscheidet man den somatischen vom viszeralen Schmerz und den akuten vom chronischen Schmerz.

2.1.1 Somatischer und viszeraler Schmerz

Der somatische Schmerz wird in der Literatur nochmals in einen Tiefen- und einen Oberflächenschmerz unterteilt. Während der Tiefenschmerz von Muskeln,

Knochen, Gelenken und Bindegewebe ausgeht, entsteht der Oberflächenschmerz dem Namen nach an Haut- und Schleimhautoberflächen. Der Tiefenschmerz wird als dumpf und auch ausstrahlend wahrgenommen, die Erregungsweiterleitung wird durch die A δ - bzw. die C-Fasern realisiert. Der Oberflächenschmerz wird zumeist als heller und gut abgrenzbar wahrgenommen. Er klingt zumeist schnell ab und ist gefolgt von einem dumpfen, weniger gut lokalisierbaren Schmerz (Striebel 2002). Der helle Schmerz, auch erster Schmerz genannt, wird durch A δ -Fasern übertragen. Durch die schnelle Erregungsweiterleitung sind schnelle Bewegungen, auch Fluchtreflexe möglich. Der Folgeschmerz, auch zweiter Schmerz genannt, läuft C-Faser vermittelt ab. Somatischer Schmerz erfolgt zumeist aus dem Peritoneum heraus, wobei die Erregungsweiterleitung unilateral über sensible Fasern erfolgt. Wahrgenommen wird hierbei ein dumpfer bis scharfer Dauerschmerz. Der viszerale Schmerz hingegen entstammt den Organen des Bauchraumes und ist nur schwer zu lokalisieren ist.

2.1.2 Akuter und chronischer Schmerz

Wie bereits erwähnt, kann Schmerz auch nach seiner Dauer unterschieden werden. Der akute Schmerz beruht auf der Stimulation des nozizeptiven Systems durch eine Noxe, d. h. durch eine Verletzung und/oder Erkrankung der Haut, tiefer somatischer Strukturen oder der Eingeweide, aber auch durch abnorme Funktionen der Muskeln, die nicht zur Gewebeschädigung führen (Diener 2008). Er tritt in der Regel bei allen Arten von Reizungen auf, beispielsweise auch nach Operationen. Zumeist handelt es sich aber nur um ein zeitlich begrenztes Ereignis, welches mit Ausheilung abklingt, so dass der Organismus nicht dauerhaft Schmerz ausgesetzt ist. Er erfüllt somit eine Signal- und Schutzfunktion.

Die Definition des chronischen Schmerzes ist in der Literatur recht unterschiedlich. Während einige Autoren von chronischem Schmerz sprechen, wenn dieser an mehr als 15 Tagen im Monat auftritt (Diener 2008), konstatieren andere Wissenschaftler eine Chronifizierung des Schmerzes erst bei einer Dauer von 3

bis 6 Monaten (Hänel et al. 2008) oder legen sich gar nicht auf einen konkreten Zeitraum fest und sprechen von mehreren Monaten (Aktories et al. 2009). Zusammenfassend kann man sagen, dass es sich beim chronischen Schmerz um ein langandauerndes Geschehen handelt, aber die eigentliche Schutz- bzw. Warnfunktion verloren hat. Zu erklären ist dies durch ein sogenanntes Schmerzgedächtnis (in Form einer dauerhaften Nervenschädigung) bzw. durch eine fehlerhafte Verarbeitung der Schmerzreize im Gehirn. Die Erklärung hierfür ist die so genannte Neuroplastizität des zentralen Nervensystems (Diener 2008; Striebel 2002). Hierbei handelt es sich um die Fähigkeit, sich durch Lernprozesse zu verändern und beispielsweise in Folge einer Läsion neue Verknüpfungen herzustellen. Dieses kann jedoch auch bei Verletzungen und Schmerz geschehen und negative Folgen haben. So wird beispielsweise Schmerz auch bei geringen Reizintensitäten ausgelöst bzw. tritt eine neuroplastische Veränderung auf, die einen dauerhaften Schmerz erzeugt, ohne eine erkennbare organische Beteiligung. An einem solchen Prozess ist auch der sensomotorische Kortex beteiligt.

Wird ein Organismus nun einer dauerhaften Schädigung ausgesetzt, kann ein Lernmechanismus einsetzen, welcher zu einer Reorganisation des sensomotorischen Kortex führt und ein zentrales Schmerzgedächtnis ausbilden kann (Lurito et al. 1991). Wiederholte und anhaltende Schmerzreize führen auf zellulärer Ebene zu einer Vermehrung von intrazellulärem Ca^{2+} und einer Zunahme der Second-Messenger Proteinkinase C und der Phospholipase C. Auf der molekularen Ebene werden bei anhaltenden Schmerzreizen vermehrt c-fos Gene aktiviert, die über mRNA-Ausschüttung zu einer vermehrten Bildung von Dynorphinen führen. An den Hinterhornneuronen kommt es durch vermehrte Aktivierung und Freisetzung von Neuropeptiden zu einer Vergrößerung des rezeptiven Feldes und einer Erhöhung der Erregbarkeit auf Reize der C-Fasern. Daraus resultiert eine erhöhte Expression von Genen (z.B. c-fos) mit den oben beschriebenen Folgen. Auch wenn der auslösende Reiz nachlässt, kann eine dauerhafte Schmerzleitung die Folge sein. Die Repräsentationen auf der Haut können durch diesen Lerneffekt vergrößert sein. Dabei ist eine kortikale

Reorganisation nicht zwangsläufig von andauerndem Schmerz abhängig, sondern kann auch durch vergleichsweise kurze Impulse ausgelöst werden, wie in Experimenten mit der TMS herausgestellt werden konnte (Lang et al. 2005).

2.1.3 Übertragener Schmerz

Eine Besonderheit des Schmerzes ist seine Übertragbarkeit. So ist es möglich, dass ein Schmerz an einer Stelle des Körpers lokalisiert werden kann, der Schmerz selbst jedoch aufgrund eines Reizes an ganz anderer Stelle ausgelöst wird. Ein Beispiel hierfür ist der typische ausstrahlende Schmerz des linken Armes bei einem Herzinfarkt (Golenhofen 2006). Golenhofen erklärt, dass dieser übertragende Schmerz auf einer Konvergenz von viszerale Afferenzen und Schmerzafferenzen der Haut im Rückenmark beruht. Bei unterschwelliger Stimulation der kutanen Schmerzbahnen durch viszerale Afferenzen kann es in den entsprechenden Hautarealen (Head-Zonen) zu einer Schmerzüberempfindlichkeit, einer Hyperalgesie kommen (Golenhofen 2006, S. 497).

2.2 Schmerzleitung ins ZNS

Analog der Impulsleitung, wird die Erregungweiterleitung nach den Gesetzen der Längsausbreitung von erregten zu noch nicht erregten Membranarealen durchgeführt. Auch hier gibt es Fasern, die je nach Faser- bzw. Markscheidendurchmesser oder Länge der Internodalsegmente zu einer schnellen oder langsamen Schmerzleitung fähig sind. Nozizeptoren sind freie, nicht korpuskuläre Nervenendigungen im Gewebe, welche auf gewebsschädigende oder potenziell gewebsschädigende Reize reagieren. Auslöser sind entweder thermischer, mechanischer oder chemischer Natur, also beispielsweise Reize in Form von Hitze, Quetschungen oder bestimmten Chemikalien. Erfolgt ein solcher Reiz, wird durch die in diesem Zusammenhang freigesetzten Mediatorstoffe ein

Aktionspotential ausgelöst. Die darauf folgende Erregungsweiterleitung, bzw. deren Geschwindigkeit hängt von der Art der Nervenfaser ab. Die Weiterleitung erfolgt bis zum Rückenmark, wo die nozizeptiven Afferenzen im Hinterhorn auf Neurone umgeschaltet werden, die auf segmentaler Höhe kreuzen und im Tractus spinothalamicus zum Thalamus ziehen. Vom medialen Thalamus wird die nozizeptive Information vor allem zum frontalen Kortex, zum limbischen System, zum Hypothalamus und zur Hypophyse, vom lateralen Thalamus zum somatosensorischen Kortex weitergeleitet und dort erst bewusst wahrgenommen (vgl. Abb.1).

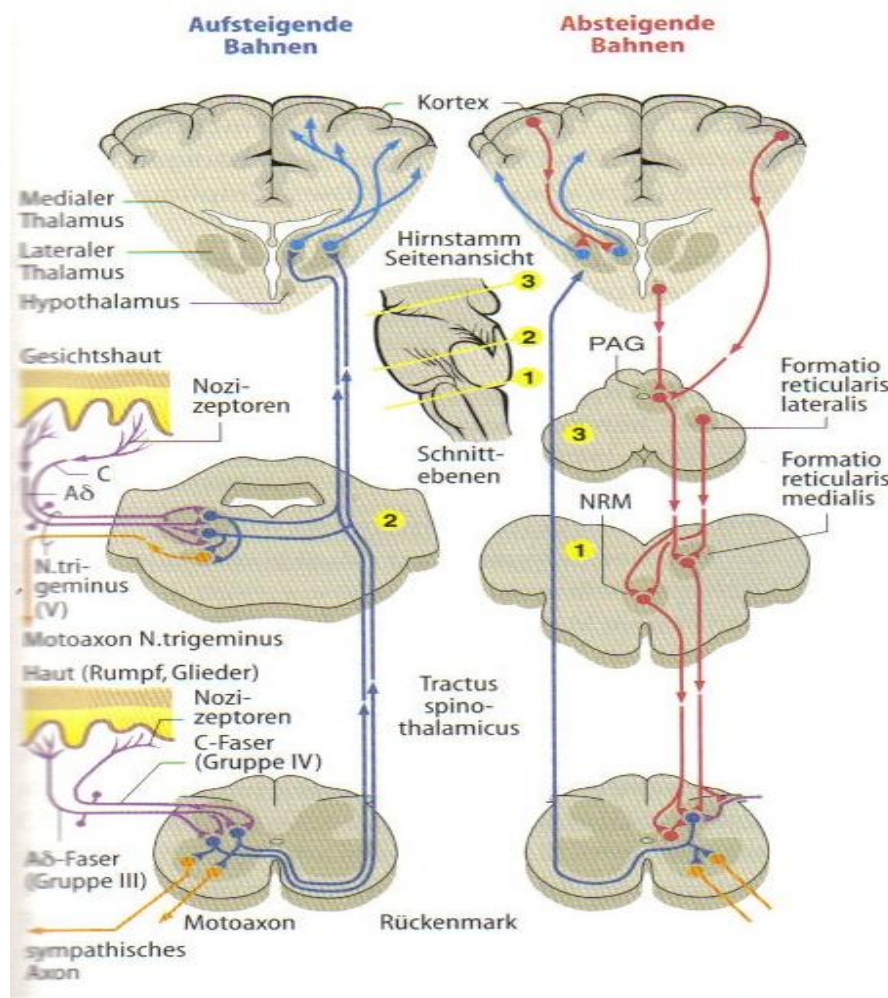


Abbildung 1:

Schmerzleitung, Schmidt, Thews 1990: S.242 (Mit freundlicher Genehmigung des Verlages)

Erst nach der bewussten Verarbeitung des Schmerzreizes kann eine motorische Reaktion, z.B. eine Fluchtreflex, des Organismus erfolgen. Ausgehend vom Kortex wird das Schmerzsignal zusätzlich auch über das limbische System emotional bewertet (Striebel 2002). Zusätzlich konnten Verbindungen zur Hypophyse und dem endokrinen System nachgewiesen werden. Hier kommt es zu einer ACTH- und β -Endorphinausschüttung, die für die so genannte Stressanalgesie verantwortlich sind. Damit sollte deutlich werden, wie viele Strukturen des zentralen Nervensystems an der Schmerzleitung beteiligt sind. Betont werden soll an dieser Stelle noch einmal die Bedeutung des Kortex und hier besonders die des Gyrus postcentralis: An dieser Stelle sind unterschiedliche rezeptive Felder repräsentiert, welche es ermöglichen, dass ein Reiz auf ein bestimmtes Hautareal auch dem entsprechenden Körperteil zugeordnet werden kann.

2.3 Schmerzbestimmung

Die Bestimmung von Schmerz ist insofern wichtig, als dass sie Aufschluss über die Lokalisation, den Charakter und die Intensität des Schmerzes gibt. Da Schmerzempfinden eine sehr subjektive Wahrnehmung ist, können verschiedene Skalen zur Abstufung von Schmerz herangezogen werden. Beispiele hierfür sind die visuelle Analogskala (VAS), die numerische Analogskala (NAS), die Smiley Analogue Scale (SAS) oder auch die Wong Baker Skala.

Bei der VAS kann auf einer Skala von „Keine Schmerzen“ bis „Am stärksten vorstellbare Schmerzen“ ein Zeiger so lange bewegt oder ein Marker gesetzt werden, bis das empfundene Schmerzempfinden repräsentiert wird (Gallacchi 2005). Analog dieser Pole kann bei der NAS dem Schmerz ein Zahlenwert zwischen 1 „Kein Schmerz“ und 10 „Am stärksten vorstellbare Schmerzen“ zugeordnet werden. Da Schmerz ein individuelles Empfinden darstellt, eignet sich dieses Vorgehen gut, um zum einen Aussagen zu quantifizieren und hierdurch

auch miteinander vergleichbar zu machen. Zum anderen werden alle Schmerzempfindungen über eine Skala und somit über einen festen Wert erfasst, so dass verbal verschieden wiedergegebene Wahrnehmungen innerhalb einer Werteskala wieder aufgegriffen werden können. Auch in der hier vorliegenden Arbeit wurde auf das beschriebene Verfahren zur Schmerzbestimmung zurückgegriffen. Allerdings wurde für die durchgeführte Versuchsreihe eine leicht abgewandelte Schmerzskala nach Vorbild der NAS erstellt, da sich diese für die Untersuchung besser zu eignen schien. Das genutzte System enthielt die Zahlenwerte 1, 2 bis 2.9, dabei entsprach die Wertung 1 lediglich einem gefühlten Wärmereiz, die Note 2 jeglichem gefühlten Schmerz, mit einer Abstufung von 2.1 (schwacher Schmerz) bis 2.9 (stärkster, noch auszuhaltender Schmerz). Somit konnten die Probanden zum einen Schmerz von Wärme differenzieren, zum anderen konnte Schmerz in seiner Intensität unterschieden werden.

3. Die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

3.1 Historische Grundlagen der tDCS

Unter transkranieller Gleichstromstimulation (Englisch: transcranial Direct Current Stimulation, tDCS) versteht man eine nicht-invasive transkranielle Applikation schwachen Gleichstroms. Die Erzeugung zerebraler Erregbarkeitsveränderungen mittels schwacher Gleichstromstimulation geht auf tierexperimentelle Untersuchungen der fünfziger und sechziger Jahre des letzten Jahrhunderts zurück (Creutzfeld et al. 1962; Bindman et al. 1964; Purpura und McMurtry 1965; Gartside 1968). Als grundlegender Effekt ist eine Verschiebung des neuronalen Ruhemembranpotentials zu betrachten, wie er in einer Reihe von neurophysiologischen Untersuchungen am Tier unter Verwendung epiduraler oder intrazerebraler Reizelektroden belegt werden konnte. Auf Grundlage von Ruhemembranpotentialverschiebungen kommt es zu einer kortikalen Erregbarkeitssteigerung bei anodaler und zu einer Erregbarkeitsverminderung bei kathodaler Stimulation. Wird ausreichend lange, d.h. länger als fünf Minuten

stimuliert, so sind Effekte noch Stunden nach Ende der Stimulation nachweisbar (Bindman et al. 1964; Gartside 1968). Analoge Erregbarkeitsveränderungen können auch nicht-invasiv durch eine transkranielle Stimulation im menschlichen Kortex erzeugt werden. Man vermutet bei diesen langfristigen Erregbarkeitsmodifikationen nach anodaler Stimulation die Beteiligung von Langzeitpotenzierungen „long-term potentiation“ (LTP), welche durch die während des Stromflusses bedingte erhöhte neuronale Spontanentladungsrate, verbunden mit einer postsynaptischen Depolarisierung, ausgelöst werden können (Gartside 1968). Eine kathodale Stimulation hingegen induziert eine „long-term depression“ (LTD).

Für die Anwendung der Gleichstromstimulation am Menschen ist es unverzichtbar, dass diese Stimulation nicht-invasiv durch den Schädelknochen gelingt. Dass es möglich ist, mit Hilfe von Oberflächenelektroden auch unterhalb des Schädelknochens ausreichende Stromstärken zu erreichen, wurde zunächst am Kopfmodell, am Affen (Rush und Driscoll 1968) und später auch am Menschen (Dymond et al. 1975) gezeigt. Zur Anwendung kamen Stromstärken bis zu 1 mA. Die verwendeten Reizdauern lagen in verschiedenen Untersuchungen zwischen einer Sekunde und mehreren Stunden (Elbert et al. 1981; Jaeger et al. 1981; Priori et al. 1998; Shelyakin et al. 1998). Bei diesen Arbeiten konnten die Auswirkungen der tDCS nur phänomenologisch gezeigt werden, da objektive Quantifizierungsmöglichkeiten fehlten. So wurde nach tDCS vereinzelt unter anderem von beschleunigten Reaktionszeiten (Elbert et al. 1981; Jaeger et al. 1987), Stimmungsaufhellung oder Lethargie (Lippold und Redfearn 1964; Redfearn et al. 1964) und klinischer Verbesserung nach infantiler Zerebralparese (Shelyakin et al. 1998) berichtet. Statistisch signifikante Ergebnisse lieferten diese Untersuchungen jedoch nicht.

3.2 Neurobiologischer Wirkungsmechanismus

Humanphysiologische Studien zum Funktionsmechanismus der tDCS wurden im Wesentlichen am M1 durchgeführt, da sich hier die durch die sie bewirkten Erregbarkeitsveränderungen über eine Aufzeichnung der motorischen evozierten Potentiale (MEP) vor und nach einer Stimulation einfach nachweisen lassen. MEPs sind elektrisch erzeugte Spannungsänderungen am Kortex mit Aktionspotenzialbildung, die zu einer motorischen Antwort des Körpers führen (Muskelkontraktionen). So konnte in den letzten Jahren gezeigt werden, dass die tDCS des M1 Handareals in Abhängigkeit von der gewählten Stromrichtung eine anhaltende, bidirektionale Veränderung der kortikomotorischen Erregbarkeit hervorrufen kann. Hierzu wurden vor und nach anodaler oder kathodaler tDCS mit einer überschwelligeren transkraniellen Einzelreizstimulation in der kontralateralen Hand motorische Antworten ausgelöst und die MEP`s mittels Oberflächen-EMG abgeleitet. Analog zu den tierexperimentellen Befunden zeigte sich, dass eine anodale tDCS die MEP-Amplituden erhöhte, während eine kathodale tDCS die MEP-Amplituden reduzierte (Nitsche und Paulus 2000). Damit scheint die tDCS eine weitere Möglichkeit darzustellen, eine nicht-invasive Schmerzmodulation zu erreichen.

Ein Vorteil der tDCS besteht darin, dass sie keine synchron extern induzierte Aktivität großer Neuronenverbände erzeugt, welche möglicherweise anfallbegünstigend wirkt. Vielmehr wird eine Spontanaktivität moduliert und dadurch unter bestimmten Bedingungen die kortikale Informationsverarbeitung optimiert. Darüber hinaus scheinen die durch sie erzeugten Erregbarkeitsveränderungen bisher stabil und länger anhaltend zu sein.

Ein Nachteil der tDCS besteht darin, dass durch die Verwendung der Referenzelektrodenstimulation möglicherweise eine funktionell aktive Referenzelektrode entstehen kann. Diese ist insbesondere bei der Stimulation gefalteter Kortizes wichtig. Je nach Beziehung der Stromflussrichtung zur

Elektrodenposition in Verbindung mit der entsprechenden Kortexgeometrie, können bei der Stimulation mit tDCS auch entgegengesetzte Effekte auftreten.

Der neurobiologische Wirkungsmechanismus kann nur dann als Grundlage der Arbeit genutzt werden, wenn man sich vor Augen führt, welche anderen Methoden zur Schmerzreduktion in der Vergangenheit Anwendung fanden. Der Gedanke, dass M1 an der Verarbeitung von Schmerzen beteiligt ist, wurde schon vor über 40 Jahren von Lende und Mitarbeitern untersucht (Lende et al. 1971). In dieser wegweisenden Arbeit konnte ein lang andauernder analgetischer Effekt für Patienten mit chronischem Schmerz nur durch die Resektion des präzentralen und des entsprechenden postzentralen Gyrus erreicht werden, welches einen massiven operativen Eingriff darstellte. Die epidurale elektrische Motorkortex-Anregung (MCS) war die erste weithin akzeptierte, weniger invasive und vergleichsweise sichere klinische Methode, um neuropathischen Schmerz zu lindern (Tsubokawa et al. 1991). Trotz seiner Wirkung bleibt MCS ein invasives Verfahren mit zahlreichen Kontraindikationen und Nebenwirkungen (Brown 2003). In den letzten Jahren sind jedoch verstärkt verschiedene neuartige nicht-invasive Techniken in experimentellen und klinischen neurowissenschaftlichen Studien verwendet worden, um Hirnfunktion manipulieren zu können. Dabei stellt unter anderem die rTMS, insbesondere bei Stimulation des M1, eine sehr viel versprechende Methode. Trotz stark diskutierter Ergebnisse hat die Mehrheit der Studien eine bedeutende Schmerzunterdrückung sowohl durch hemmende, niedrige (1 Hz) als auch durch höhere (10-Hz-)Frequenzen dokumentieren können (Pridmore et al. 2005). Entsprechend wurde nach einer nicht-invasiven Technik gesucht, welche in der Lage war, Schmerz zu modulieren bzw. zu unterdrücken, ohne die bisher in Betracht kommenden Nebenwirkungen nach sich zu ziehen.

3.3 Methodik der Laser-evozierten Schmerz Wahrnehmung

Die laser-evozierte Schmerz Wahrnehmung ist eine Methode, mit der durch entsprechende Reize Erregungspotenziale ausgelöst werden und so eine Prüfung des nozizeptiven Systems erfolgen kann.

Man differenziert bei der Erregungsweiterleitung dünne A δ - und C-Fasern, welche sich im Vergleich zu den dickeren A β -Fasern gegenüber elektrischen Reizen um einen Faktor 10-100 unempfindlicher zeigen (Stöhr et al. 2005). Um eine Überprüfung der nozizeptiven Bahnen durchzuführen, muss ein adäquater Reiz erfolgen, welcher die Reizschwelle überschreitet und so überhaupt erst eine Schmerzreaktion auslöst. Der entsprechende Reiz kann in diesem Fall entweder thermisch oder elektrisch erfolgen. Treede allerdings beschreibt, dass elektrische Reize zur Funktionsprüfung der nozizeptiven Bahnen weniger geeignet sind als Hitzereize, für welche die Empfindlichkeitsverteilung genau umgekehrt ist. In Bezug auf thermische Stimulation weisen C-Nozizeptoren den niedrigsten Schwellenwert auf, der der A δ -Nozizeptoren ist liegt geringfügig höher. A β -Faserendigungen reagieren normalerweise überhaupt nicht auf Hitzereize (Treede 2005, S. 143).

Mit einer Heizlampe oder Thermode, welche eine Temperaturänderungsrate von 1°C/s erzielt, dauert es mehrere Sekunden, bis die Schwelle der Nozizeptorerregung erreicht ist. Nach Van Hees und Gybels (1981) liegen die Entladungsraten der C-Fasernozizeptoren bei derartigen Reizen jedoch nur geringfügig über 1 Hz. Durch den Einsatz eines Infrarotlasers kann eine Temperaturänderungsrate von 300°C/s erreicht werden, welche innerhalb von Millisekunden eine hochfrequente, aber kurz anhaltende Entladung von A δ - und C-Nozizeptoren auslöst (Bromm et al. 1983).

Bei der Anwendung eines Lasers, bei welchem eine zuvor festgelegte Leistung für eine festgelegte Dauer appliziert wird, kommt es beim Probanden zu einer doppelten Schmerzempfindung: Zunächst erreicht das dem Laser ausgesetzte Hautareal die voreingestellte Maximaltemperatur. Da ein Laser jedoch nur die Cutis reizt und nicht in die Subcutis einzudringen vermag, dauert es einige

Millisekunden, bis die applizierte Temperatur auch am Nozizeptor erreicht wird. Entsprechend ist das Auslösen Laser-evozierter Potenziale in seiner zeitlichen Dimension stark von der Dauer des Laserimpulses abhängig. Ein zu kurzer Impuls führt dementsprechend zu keiner Reaktion des Nozizeptors. Als minimale Reizstärke für das Auslösen eines zumindest leichten Schmerzempfindens ist in der Literatur eine Reizstärke von 10-14 mJ/mm² angegeben, die Reizdauer wird auf 7-50 ms festgesetzt (Treede et al. 2003).

3.4 Zielsetzung

Im Gegensatz zu anderen Körpersensationen gibt es beim Schmerz keine Adaptation (Gewöhnung). Dem entsprechend ist die Wissenschaft nach wie vor auf der Suche nach geeigneten Methoden um Schmerzfreiheit zu erreichen und so die physiologische Reaktion auf äußere oder innere schmerzauslösende Reize minimieren können. Neben Möglichkeiten wie Narkosen und Anästhesien besteht auch die Möglichkeit, Schmerz und seine Wahrnehmung über die Stimulation des Kortex zu beeinflussen. Geeignet erscheinen in diesem Zusammenhang Methoden wie die TMS, welche eine kurzanhaltende Veränderung von Schmerzempfindungen bei chronischem Schmerz erreichen kann. Auch die tDCS ist eine mögliche Methode, über eine andauernde Änderung von Erregbarkeit und Aktivität, eine Verschiebung der Membranpotenziale herbeizuführen. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Fragestellung, ob und wie anodale, kathodale und sham tDCS die Schmerzwahrnehmung beeinflussen kann. Die Zielsetzung dabei war das Aufzeigen von Unterschieden bei den verschiedenen Formen der Stimulation, um hieraus Rückschlüsse auf die Modulation von Schmerz in der täglichen Praxis ziehen zu können.

4. Material und Methoden

4.1 Probanden

An der durchgeführten Studie nahmen insgesamt 16 gesunde Probanden teil (neun männliche und sieben weibliche im Alter zwischen 20-30 Jahren). Die Studie wurde bei der Ethikkommission der Georg-August-Universität Göttingen angemeldet und genehmigt. Nach Ausschluss von Kontraindikationen wurden alle Teilnehmer ausführlich in mündlicher und schriftlicher Form über den Versuchsablauf aufgeklärt. Die Probanden gaben nach Durchsicht eines standardisierten Aufklärungsbogens (siehe Anhang) ihre schriftliche Einverständniserklärung zur Untersuchung. Keiner der Teilnehmer nahm mindestens 12 Stunden vor Untersuchungsbeginn Alkohol oder zentralnervös wirksame Medikamente zu sich. Kein Proband litt unter chronischen Schmerzsyndromen und es konnten weder neurologische noch psychische Erkrankungen festgestellt werden.

4.2 Gleichstromstimulation

Die tDCS wurde mittels eines batteriebetriebenen, konstant laufenden Stimulators durchgeführt (NeuroConn, Ilmenau, Deutschland). Die Elektroden wurden mit wassergetränkten Schwämmen (jeweils 5x7cm) ummantelt am Kopf befestigt.

Bei den Probanden wurde für 15 Minuten Strom mit einer Stromstärke von 1 mA über C3 (gemäß dem internationalen 10–20-System der Elektroenzephalographie (EEG)) kathodal, anodal und sham pseudorandomisiert appliziert. Die Referenzelektrode wurde an der kontralateralen Stirn oberhalb der Orbita platziert, da dieses Vorgehen nach Nitsche und Paulus (2001) am erfolgversprechendsten zu sein scheint.

4.3 Laserstimulation

Für die schmerzinduzierten Potentiale wurde ein YAG-Laser (WaveLight Laser Technologie AG, Erlangen, Germany) verwendet. Der Thulium Laser erzeugt eine infrarotähnliche Strahlung (Wellenstrahlung 2000 nm, Stimulationsdauer 1 ms, Frequenz von 8-10 s, Laserstrahldurchmesser 7 mm) mit einer Eindringtiefe von 360 µm in das Stimulationsareal. Dieses erlaubt eine präzise Beschränkung der ausgesendeten Energie auf das betreffende Hautareal und der damit verbundenen afferenten Schmerzrezeptoren, ohne das angrenzende subkutane Gewebe zu verletzen (Treede et al. 2003).

Der Laserkopf wurde dabei exakt 30 cm vom Handrücken entfernt positioniert. Es wurden für jede einzelne Messung örtlich leicht abweichende Punkte auf einem vorher markierten 5x5cm großen Areal des Handrückens stimuliert, um eine Rezeptorermüdung, eine Gewöhnung oder eine Sensibilisierung der betroffenen Hautgebiete durch Überhitzung zu vermeiden (Treede et al. 2003). Bei 50 Prozent der Probanden wurde zuerst die rechte Hand, bei den anderen 50 Prozent zuerst die linke Hand stimuliert. Dabei wurde die Laserintensität systematisch von 200 mJ (5.2 mJ/mm²) in 50 mJ Schritten bis auf 900 mJ (23.4 mJ/mm²) erhöht oder aber bis zu jenem Punkt, an welchem die Probanden über einen extrem starken Schmerz klagten und den Versuchsabbruch forderten (2.9 auf der NAS).

4.4 Versuchsaufbau und – durchführung

Alle Versuchsteilnehmer wurden im Verlauf der Testreihe sowohl an der linken als auch an der rechten Hand stimuliert. Vor Beginn der Testreihen durchliefen die Personen eine „Testrunde“, um die anstehenden Potentiale in ihrer Wirkungsstärke und den Ablauf des Versuches klar darzustellen. Im Verlauf dieser Testrunde wurde dem Probanden die genaue Klassifizierung (1-2.9) der wahrzunehmenden Schmerzen verdeutlicht und so eine Fehlinterpretation der

anstehenden Reize ausgeschlossen (warm: 1, schmerzhaft: von 2.1 (kleinster Schmerz) bis 2.9 (größter Schmerz)).

Die Versuchsteilnehmer saßen in aufrechter Haltung in einem gepolsterten Stuhl mit Rückenlehne. Der eigentliche Versuch begann direkt im Anschluss an das Erwärmen der Haut auf exakt 37° Celsius. Nach jeder erfolgten Stimulation klassifizierte der Proband den ausgelösten Reiz nach dem bereits vorgestellten Schema. Im Anschluss erfolgte in gleicher Weise die Stimulation der linken Hand. Nach Abschluss des ersten Untersuchungsdurchgangs wurde der M1 des Probanden einer 15minütigen Gleichstromstimulation unterzogen. Hierbei wurde der Proband nicht darüber aufgeklärt, ob es sich um eine kathodale, anodale oder eine sham-Stimulation handelte. Durch eine für den Probanden nicht vorhersehbare Stimulation konnte also ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse der Stimulation durch den Probanden verfälscht bzw. wesentlich beeinflusst wurden. Im Verlauf der tDCS bemerkten einige Probanden ein leichtes Jucken unter den Elektroden, hauptsächlich beim Einschalten des Stimulators.

Im direkten Anschluss an die Stimulation durchliefen die Probanden erneut eine Versuchsreihe wie sie vor der Stimulation erfolgte.

Nach Beendigung dieses Durchlaufes wurde der Proband entlassen und nach einer Pause von mindestens fünf Tagen erneut für die noch ausstehenden Testreihen einbestellt.

Auf einem vorgefertigten Analysebogen wurden die tatsächliche abgegebene Laserintensität sowie die Klassifizierung des Reizes durch den Probanden festgehalten. Die Daten wurden für die rechte und linke Hand erhoben. Der Versuchsablauf wiederholte sich bei allen drei Stimulationsarten.

Das elektrophysiologische Experiment wurde durchgeführt, um die Richtigkeit der psychophysikalischen Daten zu bestätigen.

Das Elektroenzephalogramm (EEG) wurde durch eine Fünf-Kanal-Montage, wie bei Treede und Mitarbeitern beschrieben, aufgezeichnet (Treede et al., 2003).

Diese Montage wurde in vielen experimentellen und klinischen Studien verwendet und ermöglicht die einfache Bestimmung der LEP-Potentiale.

Es wurden drei Elektroden auf der Mittellinie (Fz, Cz und Pz) und zwei seitlich über der Temporalregion (T3 und T4), in Übereinstimmung mit dem internationalen 10/20 System, platziert. Der Widerstand wurde unter 5 kOhm gehalten. Der Prozessus mastoideus wurde als Referenz benutzt. Die Daten wurden mit einer Entnahmerate von 1000 Hz durch das BrainAmp System (Brain Products GmbH, München, Deutschland) gesammelt und indirekt analysiert. Es wurde ein 0,5 Hz Niedrig-Sperrfilter und ein 30 Hz Hoch-Sperrfilter genutzt.

Alle Aufzeichnungen bestanden aus mindestens 35 artefaktfreien Epochen. Während der Versuchsreihe wurden 30 Laserimpulse, jeder mit der 1,4 – 1,5fachen Intensität des Schwellenwertes appliziert. Um die 1,4 – 1,5fache NAS Schmerzschwellenintensität zu erreichen, variierte die Intensität des Lasers während der Stimulationen zwischen 550 und 950 mJ.

4.5 Statistische Auswertung

Die Varianzanalyse (englisch Analysis of Variance, ANOVA) ist ein strukturprüfendes statistisches Verfahren, um Varianzen und Prüfgrößen zu berechnen. Eine ANOVA - Wiederholungsmessung wurde mit der Absicht berechnet, die Werte der verbalen Klassifizierung durch die Probanden oder die AMPLITUDE der LEP Komponenten als unabhängige Variablen in Abhängigkeit von der HAND (links vs. rechts), der STIMULATION (Sham vs. Kathodal oder Sham vs. Anodal) und der ZEIT (vorher, nachher) setzen zu können. Für den post-hoc Vergleich wurde der Tukey HSD Test verwendet. Die Werte sind als signifikant zu bezeichnen, wenn $p < 0,05$.

5. Ergebnisse der Untersuchung

Für die Laserstimulation der linken Hand offenbarte die ANOVA weder in den Schmerzkategorien noch bei den tDCS-Typen bedeutende Änderungen in den Laserintensitäten vor und nach tDCS.

Im Falle der rechten Hand waren nach anodaler tDCS bedeutsam niedrigere Laserenergiewerte notwendig, um eine warme Sensation zu veranlassen ($F=4.34$, $p=0.038$; Abb. 4a). Die kathodale Stimulation vergrößerte die für das Auslösen eines milden Schmerzes erforderlichen Laserintensitäten signifikant im Vergleich zur sham-tDCS bzw. anodalen Stimulation. Dies wird in Abbildung 4b verdeutlicht ($F=4.83$, $p=0.028$ für kathodal-anodal und $F=7.63$, $p < 0.01$ für den kathodal-sham Vergleich). Die statistischen Werte für alle tDCS-Vergleichs-Paare, beide Hände und alle zwei Wahrnehmungs-Kategorien werden in Tabelle 1 präsentiert.

Tabelle 1 Statistische Resultate des psychophysikalischen Experimentes

Hand	tDCS Vergleich	Warm	Mild
RECHTE HAND	Kathodal – Sham	$F=0.75$, $p=0.38$	$F=4.83$, $p=0.02^*$
	Anodal – Sham	$F=4.34$, $p=0.038^*$	$F=0.30$, $p=0.58$
	Kathodal – Anodal	$F=1.65$, $p=0.20$	$F=7.63$, $p<0.01^*$
LINKE HAND	Kathodal – Sham	$F=1.12$, $p=0.29$	$F=1.60$, $p=0.20$
	Anodal – Sham	$F=0.30$, $p=0.58$	$F=3.63$, $p=0.057$
	Kathodal – Anodal	$F=0.22$, $p=0.63$	$F=0.41$, $p=0.51$

* signifikante Änderung zwischen den tDCS Bedingungen.

Im elektrophysiologischen Experiment wurde zu jeder Zeit ein moderater Schmerz induziert, um zuverlässige LEP-Komponenten zu erhalten. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Bedingungen, die im Hinblick auf die Laser-Intensität erforderlich gewesen wären, um moderate Schmerzen zu erzeugen. Für die Anregungen der linken und rechten Hand offenbarte die ANOVA keine bedeutende Änderung in den entsprechenden Laserintensitäten vor und nach tDCS - weder in den Schmerzkategorien noch in einigen der tDCS-Typ-Vergleiche ($F < 0.38$, $p > 0.37$ für alle Konditionen).

In Bezug auf die elektrophysiologischen Daten wurden die Grundamplituden N1, N2 und P2 definiert. Außerdem wurde ein biphasischer N2-P2-Bestandteil bei allen LEP-Potentialen klar identifiziert (Abb. 2). Im Falle des N1-Potentials wurden die Amplituden, die an T3- und T4-Kanälen registriert wurden, für jede Hand getrennt analysiert.

Es zeigte sich keine signifikante Hauptwirkung der Stimulation für den Kanal T3 (rechte Hand: $F = 2.07$, $p = 0.12$; linke Hand: $F = 1.18$, $p = 0.3$) und den Kanal T4 (rechte Hand: $F = 1.18$, $p = 0.21$; linke Hand: $F = 0.2$, $p = 0.8$). Der ZEIT-Faktor war ebenfalls nicht signifikant für den Kanal T3 (rechte Hand: $F = 0.9$, $p = 0.4$; linke Hand: $F = 0.03$, $p = 0.9$) bzw. den Kanal T4 (rechte Hand: $F = 1.47$, $p = 0.3$; linke Hand: $F = 1.82$, $p = 0.2$). Gleichmaßen gab es keine Auffälligkeiten bei der ZEIT x Stimulation-Interaktion der Kanäle T3 (rechte Hand: $F = 0.21$, $p = 0.8$; linke Hand: $F = 0.21$, $p = 0.8$) und T4 (rechte Hand: $F = 0.7$, $p = 0.6$; linke Hand: $F = 0.5$, $p = 0.6$).

Mit Bezug auf die N2-Komponente, zeigte sich eine auffallende ZEIT x STIMULATION Interaktion nur dann, wenn die rechte Hand stimuliert wurde. Im Vergleich zu einer sham oder anodalen tDCS verringerte die kathodale Stimulation die N2-Amplitude deutlich ($F = 6.02$, $p = 0.018$ für kathodal-sham und $F = 4.58$, $p = 0.038$ für kathodal-anodal).

Die ZEIT x STIMULATION x ELEKTRODE Interaktion war nicht signifikant ($F = 0.39$, $p = 0.81$ und $F = 0.42$, $p = 0.79$). Im Gegensatz zur kathodalen Stimulation zeigte die anodale Stimulation im direkten Vergleich mit der sham Stimulation nicht die gleichen Effekte auf die N2- Amplitude, ($F = 0.08$, $p = 0.77$). Die unterschiedlichen Amplituden der N2 - Komponenten für alle drei tDCS-Arten und beide Hände werden in Abb. 3a verdeutlicht.

Vergleicht man die P2-Amplituden nach sham Stimulation, kann eine größere Reduktion nach kathodalen tDCS dann dokumentiert werden, wenn die linke Hand mit dem Laser stimuliert wurde (von 18.31 mV zu 15.62 mV und von 16.26 mV zu 15.95 mV). Die ZEIT x STIMULATION Interaktion war nicht signifikant ($F = 0.01$, $p = 0.07$). Mit Bezug auf die kontralaterale rechte Hand, zeigte die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) eine signifikante regulierende Wirkung der tDCS. Die Interaktion von ZEIT und STIMULATION war für kathodal-sham statistisch signifikant ($F = 9.86$, $p < 0.01$), nicht jedoch für anodal-sham ($F = 3.00$, $p = 0.09$) und ebenso wenig für anodal-kathodal ($F = 0.78$, $p = 0.37$).

Die Datenanalyse zeigte keine signifikanten Auffälligkeiten im Zusammenhang mit der Position der Elektroden ($F = 1.08$, $p = 0.37$; $F = 0.56$, $p = 0.69$ and $F = 0.06$, $p = 0.99$). Die Amplitudenunterschiede der P2-Komponenten für alle drei tDCS-Arten und beide Hände werden in Abb. 3b dargestellt. Durchschnittswerte und die Standardabweichung für beide Hände, die LEP-Komponenten und tDCS-Paare werden in Tabelle 2 verdeutlicht.

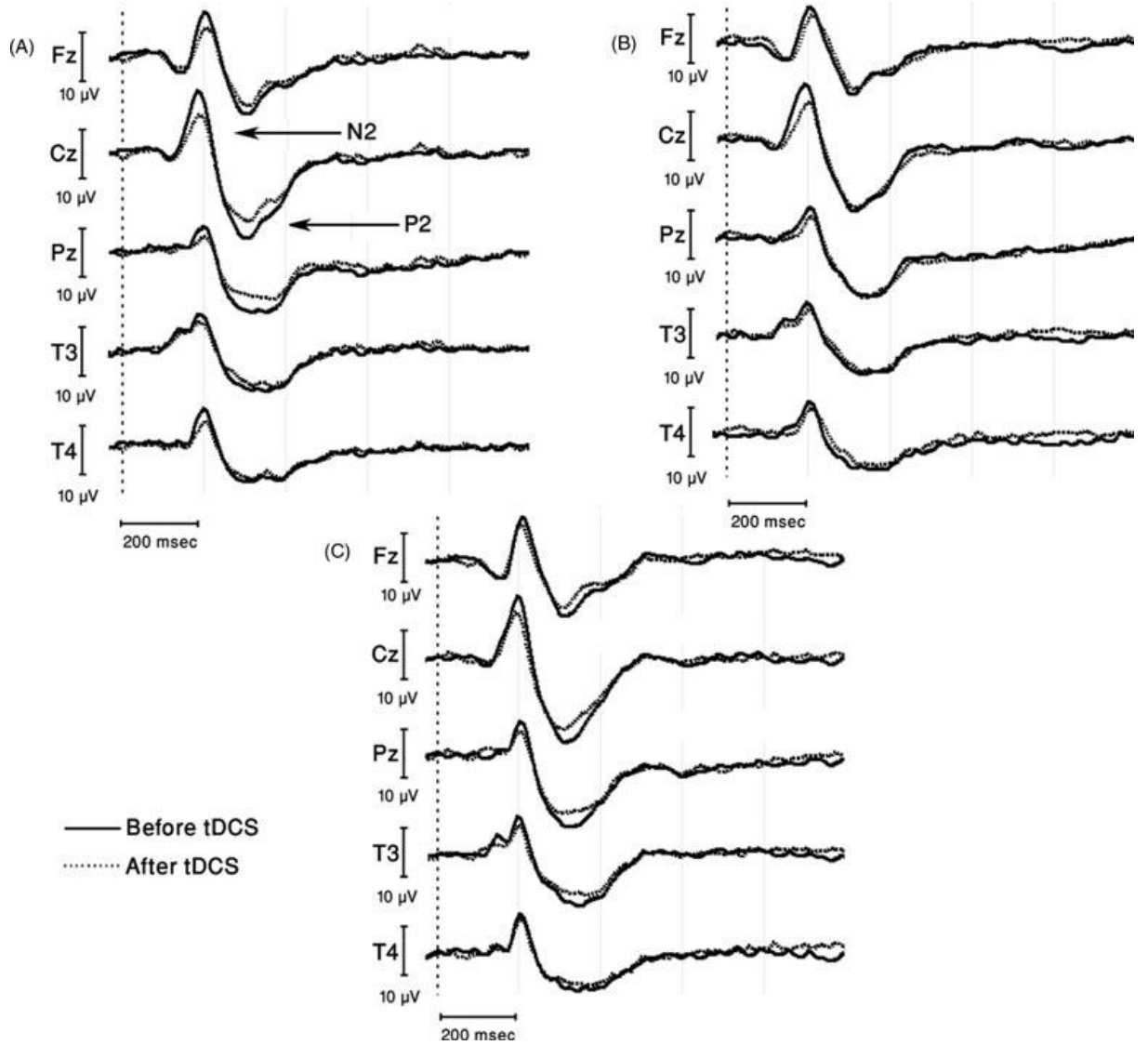


Abbildung 2:

Größendurchschnitt der durch Stimulation der rechten Hand erzielten LEPs [vor (before) und nach (after) (A) kathodal, (B) sham, (C) anodal; 5 Elektroden Fz-T4]

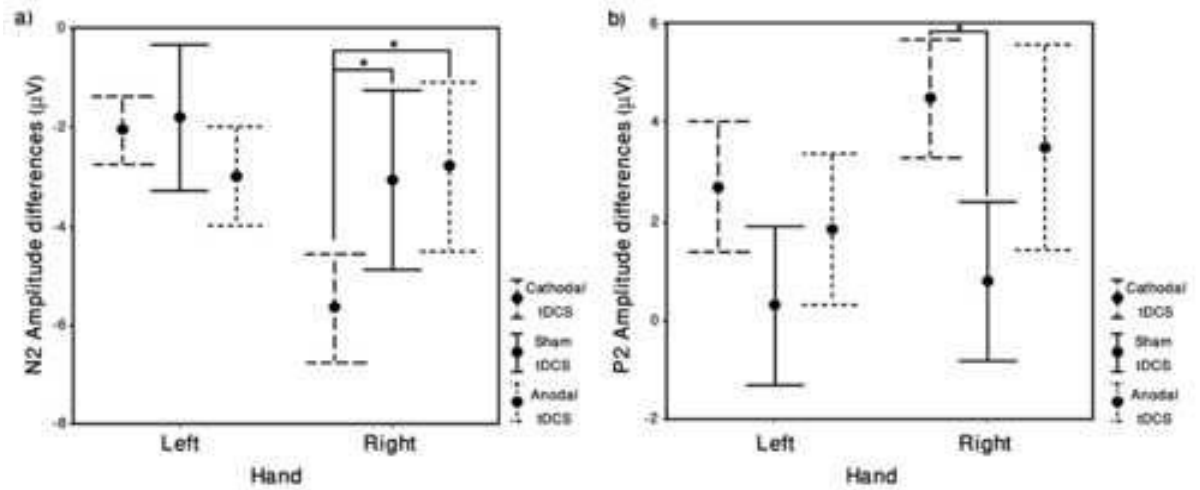


Abbildung 3:
 Unterschiede der LEP-Amplitude der drei tDCS-Stimulationsarten für die N2- und P2-Potentiale an der Cz-Elektrode beider Hände

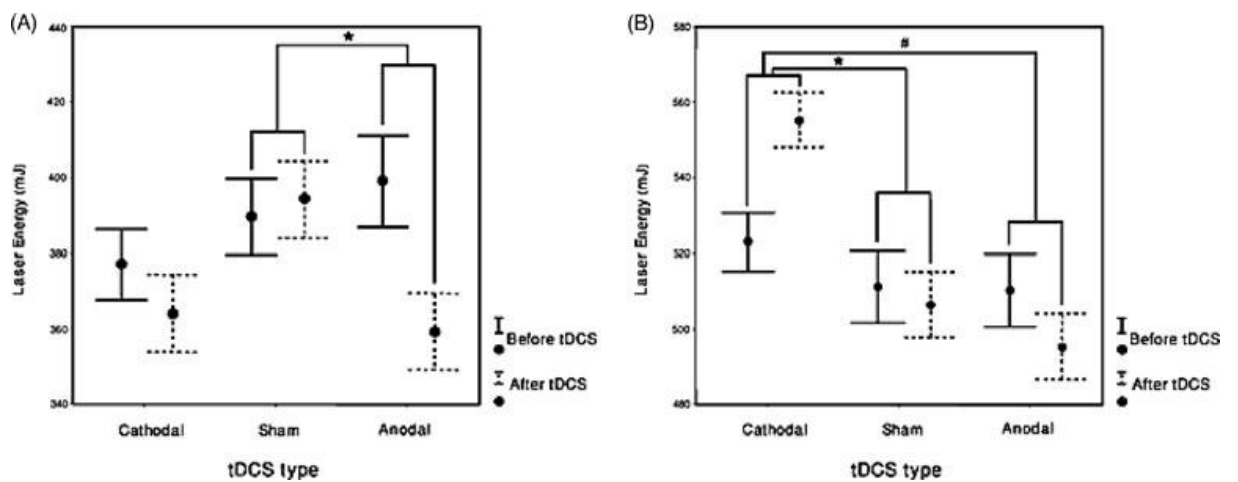


Abbildung 4:
 Veränderungen der Laserenergie bei den beschriebenen Reizwahrnehmungen ([A] warm und [B] leichter Schmerz) vor und nach kathodaler, sham und anodaler tDCS im Falle der Stimulation der rechten Hand

Tabelle 2 Änderungen von LEP-Amplituden an der Cz-Elektrode

Hand	LEP Komponenten		Kathodal		Anodal		Sham	
			Vorher	Nachher	Vorher	Nachher	Vorher	Nachher
Rechte Hand	N2 (mV)(Cz)	Mean ±	-13.9 ±	-8.2 ± 6.2	-13.3 ±	-10.6 ±	-12.24 ±	-9.1 ± 6.2
		SD	7.2		6.8	6.4	8.7	
	P2 (mV)(Cz)	Mean ±	20.04 ±	15.56 ±	19.38 ±	15.87 ±	16.03 ±	15.23 ±
		SD	9.25	7.55	8.11	6.82	6.44	5.80
Linke Hand	N2 (mV)(Cz)	Mean ±	-11.06 ±	-8.99 ±	-13.16 ±	-10.16 ±	-10.93 ±	-9.13 ±
		SD	6.77	5.89	8.00	6.40	7.86	7.06
	P2 (mV)(Cz)	Mean ±	18.31 ±	15.62 ±	18.01 ±	16.17 ±	16.26 ±	15.95 ±
		SD	9.96	6.85	10.17	7.62	5.11	5.27

6. Diskussion

Diverse Studien konnten zeigen, dass tDCS die Erregbarkeit des stimulierten kortikalen Gebiets auf verschiedene Weise modifiziert und Wahrnehmungsänderungen verursacht (Antal et al. 2006). In der durchgeführten Studie wurden die Effekte dieser nicht-invasiven Technik auf die subjektive akute Schmerzwahrnehmung und ihre elektrophysiologischen Korrelate erforscht. Die kathodale Stimulation des M1 verringerte milden Schmerz bedeutsam, wohingegen eine anodale Stimulation warme Sensationen erleichterte.

6.1 Wirkung von tDCS auf LEPs und die Schmerzwahrnehmung

Die wichtigste Erkenntnis dieser Studie war die deutliche Verminderung der Schmerzwahrnehmung nach kathodaler tDCS. Im elektrophysiologischen Experiment nahmen sowohl die N2-Amplituden als auch die P2-Amplituden bedeutsam ab. Gemäß dem Intrakortikal-EEG und verschiedenen Studien wird die N2-Komponente hauptsächlich im kontralateralen primären somatosensorischen Kortex (SI) erzeugt (Ohara et al. 2004) und sowohl bilateral im operculoinsularen Gebiet als auch im vorderen cingulären Kortex (ACC) lokalisiert (Garcia-Larrea et

al 2003). Hingegen entsteht die P2-Komponente überwiegend im dem ACC (Bromm und Chen 1995; Tarkka und Treede 1993). Zusätzlich zeigten Studien unter Verwendung der funktionellen Kernspinresonanz (fMRI), dass die hämodynamischen Antworten dieser Hirnregionen der Schmerzintensität entsprechen (Buchel et al. 2002; Coghill et al. 1999; Peyron et al. 1995).

In einer Studie von Lang et al. (2005) wurden Änderungen des Regionalgehirnblutflusses (rCBF) in verschiedenen Hirnarealen untersucht, wobei das gleiche Stimulationsprotokoll wie in der vorgelegten Untersuchung verwendet wurde. Ziel der Studie war die Modifikation der M1-Erregbarkeit von 16 Probanden. Im Hinblick auf verwandte Gebiete des Schmerzes verringerte eine kathodale tDCS den rCBF im ACC und im Thalamus bedeutsam. Da der ACC auf der mittleren Oberfläche des Gehirns relativ weit von der kortikalen Konvexität entfernt gelegen ist, ist es unwahrscheinlich, dass diese Struktur durch eine tDCS direkt modifiziert worden sein könnte. Sofern der ACC mit primären Arealen verbunden ist (Devinsky et al. 1995), könnte die sekundäre Hemmung des ACC eine mögliche Erklärung der vorliegenden Untersuchungsergebnisse sein. Außerdem könnte die antinozizeptive Wirkung durch das physiologische Experiment bzw. die N2-/P2-Amplitudenverminderung auf eine verringerte Beteiligung des ACC in der Schmerzverarbeitung hindeuten.

In der Studie von Fregni et al. reduzierte die anodale tDCS die subjektive Schmerzwahrnehmung von Patienten mit chronischen Schmerzen signifikant (Fregni et al. 2006 a). Eine kathodale Stimulation wurde in dieser Studie nicht verwendet. Diese Entdeckung scheint den vorgelegten Ergebnissen auf den ersten Blick zu widersprechen. Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz besteht darin, dass in der durchgeführten Untersuchung ein experimentell ausgelöster akuter Schmerz bei gesunden Patienten untersucht wurde, während Fregni et al. den M1 bei chronischem Schmerzsyndrom stimuliert haben. Solche chronischen pathologischen Veränderungen werden sowohl funktionell (d.h. Reorganisation der synaptischen Übertragung) (Grusser et al. 2001; Flor et al. 1995) als auch strukturell charakterisiert (Apkarian et al. 2004). Veränderungen in

kortikalen und subkortikalen Gebieten führen wahrscheinlich zusätzlich zu Erregbarkeitsänderungen (Dettmers et al. 2001; Haller et al. 2003). Ein zusätzliches Problem bei der Interpretation und Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist die Tatsache, dass Fregni et al. andauernde antinozizeptive Effekte von täglich 20-minütigen Sitzungen mit 2mA anodaler tDCS beobachteten. Dies entspricht einer zweimal so starken Anregungsbedingung wie in der durchgeführten Studie. Interessanterweise zeigten sich bei Fregni et al. nicht sofort nach der tDCS Änderung, sondern erst am darauf folgendem Tag. Dies könnte so interpretiert werden, dass sich die Wirkung von tDCS viel langsamer entwickelte, als man es in jeder anderen Modalität bei gesunden Patienten erwarten würde. Es ist nicht ausgeschlossen, dass bei dem vorgestellten Stimulationsprotokoll die Möglichkeit besteht, feine und sich langsam entwickelnde Effekte in Bezug auf die Schmerzwahrnehmung auslösen zu können.

6.2 Wirkung von tDCS auf die Wärmesensation

Durch die unterschiedliche Wirkung von anodaler tDCS auf die Warm- und Schmerzsensationen konnte bewiesen werden, dass bestimmte Hirnareale unterschiedlich an der Verarbeitung warmer und schmerzhafter Stimuli beteiligt sind. In einer Studie wurde ein vergrößerter rCBF auf leichte schmerzhaft Reize nachgewiesen, hier jedoch nicht für die Wahrnehmung auf thermische Reize im kontralateral vorderen Inselkortex, im bilateralen präfrontalen Kortex (Gebiet von Brodmann (BA) 10/46), im bilateralen parietalen Kortex (BA 39/40) oder dem ipsilateralen Prämotorgebiet (BA 6) (Derbyshire et al. 1997). So konnte bewiesen werden, dass die Modulation von allen bzw. einigen dieser Areale zu Verschiebungen der Schmerzschwelle und zur Manifestierung einer gesteigerten thermischen Erregbarkeit beiträgt. Damit zeigt sich, dass ein großer Unterschied zwischen der Schmerzwahrnehmung und thermischen Wahrnehmung besteht.

6.3 Weitere Überlegungen

Die Diskrepanz der Wirkung von anodaler tDCS auf die Wahrnehmung „Warm“ und „Schmerz“ kann vermutlich durch die unterschiedlich beteiligten Rezeptoren erklärt werden. Die Empfindung „Warm“ wird wie bereits erwähnt durch C-Fasern vermittelt (LaMotte und Campbell 1978), während eine schmerzhafteste Thermalstimulation sowohl durch afferente A δ - als auch durch C-Fasern ausgelöst wird (Treede 2003). Obgleich sie unverändert nach anodaler tDCS bleiben, konnte dies nicht für die sogenannten ultraspäten LEPs nachgewiesen werden, welche die C-Faser-Aktivierungen widerspiegeln. Im Kontext der vorliegenden Arbeit konnte dies jedoch nicht berücksichtigt werden, da die Analyse von ultraspätem LEP-Komponenten spezielle Techniken erforderlich macht.

Nachdem in zahlreichen fMRI- und PET-Studien gezeigt werden konnte, dass MCS (Garcia-Larrea et al. 2001; Peyron et al. 1995), TMS (Strafella et al. 2004) oder tDCS (Lang et al. 2005) über M1 mit einer veränderten Tätigkeit des Thalamus und des subthalamischen Kerns im Zusammenhang stehen, kann die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, dass auf Basis der vorgestellten Untersuchungsdaten auch eine Beteiligung subkortikaler Strukturen vorliegt. Im Fall der MCS erarbeiteten Garcia-Larrea et al. die Möglichkeit heraus, dass die Aktivierung des Thalamus das primäre Ereignis darstellt, welches eine Kaskade synaptischer Ereignisse auslöst und somit die Schmerzwahrnehmung reduzieren kann (Garcia-Larrea et al. 2001). Die tDCS ist ein vergleichsweise neues Instrument, das eine andauernde Modulation der kortikalen Erregbarkeit verursacht. Hier wird vermutlich eine intrazelluläre Protein-Synthese veranlasst (Gartside 1968; Hattori et al. 1990; Islam et al. 1995), wobei NMDA-Rezeptoren eine Schlüsselrolle zu spielen scheinen. Die Wirksamkeit dieser Methode ist bereits an mehreren Sinnesmodalitäten einschließlich der des chronischen Schmerzes nachgewiesen worden. Nach derzeitigem Kenntnisstand wurde seine Wirkung im Kontext der vorgelegten Arbeit zum ersten Mal im experimentell veranlassten akuten Schmerz an gesunden Freiwilligen offenbart. Es sind jedoch zusätzliche Studien erforderlich, um die antinozizeptive Wirkung im Zeitverlauf zu

erforschen. In Zukunft könnte die Methode der tDCS damit bei entsprechenden Patienten mit chronischem Schmerzleiden Anwendung finden. (Nitsche et al. 2006).

7. Zusammenfassung

Die durchgeführte Untersuchung beschäftigt sich mit der Frage, ob sich durch tDCS eine Modulierbarkeit von sensorischen Schmerzschwellen erzeugen lässt.

Wir entschieden uns für die tDCS, da dieses ein leicht anwendbares und nicht invasives Verfahren darstellt. Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass die tDCS nicht anfallbegünstigend wirkt. Die tDCS eignet sich für die unterschwellige, tonische Elektrostimulation verschiedener Hirnareale und führt zu Veränderungen bestimmter Hirnfunktionen.

In der Studie wurde das Schmerzempfinden von Probanden nach einer anodalen, kathodalen und sham-Stimulation analysiert. Die Studie konnte beweisen, dass die Aktivität des stimulierten Bereichs mittels einer Gleichstromstimulation verändert werden kann. Durch die Verschiebung des Ruhemembranpotentials kommt es zu einer Verminderung bzw. Erhöhung der Erregbarkeit. Die zusätzliche Verwendung des Elektroenzephalogramms ermöglichte die einfache Bestimmung der LEP-Komponenten.

Die Versuchsreihe wurde durch die Laserstimulation mittels YAG-Lasers der rechten und der linken Hand eröffnet. Im Anschluss fand die Gleichstromstimulation statt. Um eine Verfälschung der Ergebnisse auszuschließen, wurden die Probanden über die Art der Stimulation im unklaren gelassen.

Weiterhin zeigte diese Studie, dass durch eine kathodale Stimulation die Erregbarkeit und die neuronale Aktivität abnahmen, sie durch eine anodale Stimulation hingegen zunahmen. Bei der sham-Stimulation zeigten sich keine Unterschiede. Um Interferenzen zwischen einzelnen tDCS-Anwendungen, die lang anhaltende Nacheffekte erzeugen können, auszuschließen, wurden Pausen von mindestens fünf Tagen zwischen den Versuchen eingelegt.

Eine Einschränkung unserer Studie ist, dass der zeitliche Verlauf jeglicher After-Effekte nicht über eine suffiziente Dauer hinweg beobachtet werden konnte.

8. Aussicht

Der Übergang zu einem akzeptierten therapeutischen Verfahren ist denkbar, sofern es gelingt, die bisher verwendeten Protokolle noch wesentlich in ihrem Wirkungsausmaß und ihrer Wirkungsdauer zu erweitern und zu verbessern. Voraussetzung ist, dass keine unerwarteten Nebenwirkungen auftreten. Denkbar ist die Einbettung der Ergebnisse und der Fortschritt in diesem Arbeitsfeld möglicherweise bei Arbeitsgruppen auf Feldern wie Depression, Epilepsie, Tinnitus, M. Parkinson u.a., wobei wahrscheinlich eine Kombination verschiedener Techniken inklusive neuropharmakologischer Beeinflussung dem jeweiligen Einzelverfahren überlegen sein wird.

9. Anhang

9.1 Aufklärungsbogen für die Teilnehmer

Abteilung Klinische Neurophysiologie (Prof. Dr. W. Paulus)



Information für Teilnehmerinnen und Teilnehmer über die Untersuchung:

Einfluss schwachen transkraniell applizierten Gleichstroms auf Schmerzschnellen und sensorische Diskriminationsschnellen

Probandinnen und Probanden

Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer!

Wir möchten Sie bitten, an o.g. wissenschaftlicher Untersuchung teilzunehmen und möchten Ihnen den Ablauf der Studie anhand dieses Informationsbogens erläutern. Sie selbst werden nicht unmittelbar von dieser Studie profitieren, die Ergebnisse ermöglichen es uns jedoch, weiterführende Erkenntnisse über Ursachen und Therapiemöglichkeiten von Schmerz zu gewinnen.

Es soll überprüft werden, ob sich Schmerzschnellen, Schmerzintensität sowie die Unterscheidungsschnellen für verschiedene sensorische Modalitäten durch die Applikation schwachen Gleichstroms über die Kopfhaut verändert. Da wir für die wissenschaftliche Auswertung eine objektive Methode benötigen, um die Intensität von sensiblen Symptomen zu bestimmen, werden wir die Schmerzschnelle und die Schmerzintensität messen. Dafür werden kurze Hitzeimpulse berührungslos durch Lichtleiter auf das zu untersuchende Hautareal an der Hand appliziert. Diese Reize erzeugen einen kurzzeitigen stechenden Schmerz. Hierdurch entstehen im Gehirn bestimmte Potentialmuster, die über eine Hirnstromkurve

(EEG) schmerzlos gemessen und anschließend analysiert werden können. Zu Verletzungen oder dauerhaften Schädigungen kommt es hierbei nicht. Außerdem werden wir die von Ihnen wahrgenommenen Unterscheidungsschwellen für verschiedene sensible Modalitäten (Vibration, Druckschmerz, mechanischer Schmerz, Nadelreizstimulation) untersuchen.

Zusätzlich würden wir (einmalig) die Nervenleitgeschwindigkeit und verschiedener Nerven an der Hand untersuchen und ein somatosensibel evoziertes Potential (SEP) ableiten, um Erkrankungen der Nerven (Polyneuropathien) auszuschließen.

In den Sitzungen werden zusätzlich zu den o.g. EEG-Elektroden zwei Elektroden auf Ihrer Kopfhaut angebracht. Über diese Elektroden fließt während der Untersuchung für 15 Minuten ein schwacher Gleichstrom. Dieser Strom ist für Sie nicht oder allenfalls sehr geringfügig wahrnehmbar. Dieses nicht invasive (=nicht verletzende) und schmerzfreie Verfahren wurde bereits in mehreren Untersuchungen angewendet und hat sich als risiko- und nebenwirkungsarm erwiesen. Selten und lediglich nach kontinuierlicher Gleichstromapplikation über Stunden traten leichte Kopfschmerzen und Hautreizungen im Bereich der Elektroden auf, die sich relativ schnell vollständig zurückbildeten.

Vor, während und nach der Gleichstromstimulation sollen Sie jeweils Fragen zu der von Ihnen wahrgenommenen Schmerzintensität und den von Ihnen wahrgenommenen verschiedenen sensiblen Modalitäten (Vibration, Druckschmerz, mechanischer Schmerz, Nadelreizstimulation) beantworten, die Ihnen auf Fragebögen gestellt werden.

Zu einem Stimulationstermin werden Sie eine wirksame, zu einem anderen eine nicht wirksame Stimulation erhalten, eine sogenannte Placebo-Stimulation. Um Erwartungseffekte zu vermeiden, wird Ihnen die Art der Stimulation nicht mitgeteilt. Insgesamt sind zur Durchführung der Untersuchung von Schmerzschwellen und Schmerzintensitäten 8 Untersuchungstermine von einer Dauer von je 2 h 30 min mit jeweils einwöchigem Zwischenzeitraum, zur Untersuchung der Unterscheidungsschwellen für verschiedene sensible Modalitäten nur ein Untersuchungstermin mit einer Dauer von 2 h 15 min notwendig. Für Ihre Teilnahme an der Studie wird Ihnen eine Aufwandsentschädigung von 7 € / h

bezahlt. Selbstverständlich ist es Ihnen jederzeit möglich, ohne Angabe von Gründen und ohne daß Ihnen hieraus Nachteile entstehen, von der Teilnahme an der Studie zurückzutreten. Bei vorzeitigem Abbruch der Teilnahme erfolgt eine anteilige Auszahlung der Aufwandsentschädigung. Nachhaltige Wirkungen auf Ihre Erkrankung werden durch diese Untersuchung nicht angestrebt und sind auch nicht zu erwarten.

Falls einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft, ist eine Teilnahme an der Studie nicht möglich:

Herzschrittmacher

Metallimplantate im Kopfbereich (in den Kopfbereich eingesetztes Metall, z.B. Clips nach Operation eines intrazerebralen Aneurysmas (Gefäßaussackung im Bereich der Gehirngefäße), Implantation einer künstlichen Hörschnecke, eventuell auch Metallimplantate (Nägel, Platten, Schrauben) in anderen Körperabschnitten)

Alter < 18 oder > 60 Jahre.

Hinweise auf eine chronische oder Residuen (Reste) einer neurologischen Erkrankung (Erkrankung des Nervensystems) in der Vorgeschichte.

Intrazerebrale Ischämien (Mangeldurchblutung des Gehirns/Schlaganfall/Blutungen) in der Vorgeschichte.

Hinweise auf epileptische Anfälle in der Vorgeschichte.

Vorliegen einer gravierenden internistischen (Erkrankung der inneren Organe) oder psychiatrischen (seelische Erkrankung) Vorerkrankung, insbesondere Schizophrenie (seelische Erkrankung mit Wahn, Trugwahrnehmungen und Störungen des Denkens) oder Manie (Erkrankung des Gemütes mit gehobener Stimmung).

Schwangerschaft oder Stillperiode

Drogen-, Medikamenten- und/oder Alkoholabhängigkeit

Rezeptive oder globale Aphasie (Störung des Sprachverständnisses bzw. zusätzlich des Sprechens)

Die aus der Studie gewonnenen Daten werden anonymisiert wissenschaftlich ausgewertet. Alle Erfordernisse des Datenschutzes werden dabei beachtet. Die möglichen Risiken sind als sehr gering einzustufen, dennoch wurde eine Probandenversicherung (Versicherungsnummer 70-005125471-0, Gerling Industrie-Service GmbH, Theodor-Heuss-Allee 108, 60486 Frankfurt) abgeschlossen. Sollten Sie als Folge der Studie Gesundheitsschädigungen erleiden, bitten wir Sie, uns dies unverzüglich mitzuteilen, damit wir dies der Versicherung melden können.

Prof. Dr. med. Walter Paulus

Leiter der Abteilung

Klinische Neurophysiologie

Dr. Cornelius Bachmann

Assistenzarzt der Abteilung

Klinische Neurophysiologie

Dr. Svenja Happe

Oberärztin der Abteilung

Klinische Neurophysiologie

Dr. Michael Nitsche

Assistenzarzt der Abteilung

Klinische Neurophysiologie

9.2 Einverständniserklärung

Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Untersuchung: Einfluß transkranieller Gleichstromstimulation auf Schmerzschwellen und sensorische Diskriminationsschwellen

Frau/Herr Dr. _____ hat mir heute anhand der Hinweise auf dem Informationsbogen für Teilnehmerinnen und Teilnehmer an der o.g. Studie die Durchführung der Untersuchung erläutert. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen, und habe die Antworten verstanden und akzeptiere sie. Alle mich interessierenden Fragen wurden ausreichend beantwortet. Mein Arzt hat mich über die mit der Teilnahme an der Studie verbundenen Risiken und den möglichen Nutzen informiert.

Ich erkläre darüber hinaus, daß ich alle Angaben zur Krankengeschichte wahrheitsgemäß gemacht habe.

Mir ist bekannt, daß ich jederzeit ohne Angabe von Gründen die weitere Untersuchung ablehnen bzw. meine Einverständniserklärung widerrufen kann, ohne daß mir daraus Nachteile entstehen. Ferner ist mir bekannt, daß ich auch mein Einverständnis zur Speicherung personenbezogener Daten widerrufen kann, ohne daß mir daraus Nachteile entstehen.

Ich bin bereit, an der Studie teilzunehmen.

Ich bin damit einverstanden, daß Daten, welche sich aus der Studie ergeben, ohne Erwähnung meiner Identität anonym veröffentlicht oder an zuständige Behörden weitergeleitet werden. Alle Befunde sind vertraulich und werden unter strikter Einhaltung des Datenschutzes gehandhabt.

Eine Kopie dieser Erklärung wurde mir überreicht.

Göttingen, den _____

Name der/des aufklärenden Ärztin/Arztes (in Druckbuchstaben) und Unterschrift

Name der/des Patientin/Patienten (in Druckbuchstaben) und Unterschrift

9.3 Einzelwert-Mustertabelle

SUBJECT:		AGE:		Stimulated area: R <input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/>				Pth:		m J	
yrs				Hand <input type="checkbox"/> Foot <input type="checkbox"/>							
DATE:											
1	100	INTENSIT Y	ACTUAL INTENS.	SENSATI ON	PAIN VAS 0-10	1	100	INTENSIT Y	ACTUAL INTENSIT Y	SENSATI ON	PAIN VAS 0-10
2	150					2	150				
3	200					3	200				
4	250					4	250				
5	300					5	300				
6	350					6	350				
7	400					7	400				
8	450					8	450				
9	500					9	500				
10	550					10	550				
11	600					11	600				
12	650					12	650				
13	700					13	700				
14	750					14	750				
15	800					15	800				
16	750					16	750				
17	700					17	700				
18	650					18	650				
19	600					19	600				
20	550					20	550				
21	500					21	500				
22	450					22	450				
23	400					23	400				
24	350					24	350				
25	300					25	300				
26	250					26	250				
27	200					27	200				
28	150					28	150				

Temperature (C)
before:
after:

10. Literaturnachweis

1. Antal A, Nitsche MA, Paulus W (2006): Transcranial direct current stimulation and the visual cortex. *Brain Res Bull*; 68:459–63
2. Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S (2004): Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci*; 24: 10410–5
3. Bindman LJ, Lippold OCJ, Redfearn JWT (1964): The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *J Physiol*; 172:369-82
4. Bromm B, Chen ACN (1995): Brain electrical source analysis of laser evoked potentials in response to painful trigeminal nerve stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*; 95: 14-26
5. Bromm B, Neitzel H, Tecklenburg A, Treede RD (1983): Evoked cerebral potential correlates of c-fibre activity in man. *Neurosci Lett*; 43:109-114
6. Brown JA, Barbaro NM (2003): Motor cortex stimulation for central and neuropathic pain: Current status. *Pain*; 104:431–35
7. Buchel C, Bornhovd K, Quante M (2002): Dissociable neural responses related to pain intensity, stimulus intensity, and stimulus awareness within the anterior cingulate cortex: A parametric single-trial laser functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci*; 22:970–6
8. Coghill RC, Sang CN, Maisog JM, Iadarola MJ (1999): Pain intensity processing within the human brain: A bilateral, distributed mechanism. *J Neurophysiol*; 82:1934–43

9. Creutzfeld OD, Fromm GH, Kapp H (1962): Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. *Exp Neurol*; 5:436-52
10. Derbyshire SW, Jones AK, Gyulai F (1997): Pain processing during three levels of noxious stimulation produces differential patterns of central activity. *Pain*; 73:431–5
11. Dettmers C, Adler T, Rzanny R (2001): Increased excitability in the primary motor cortex and supplementary motor area in patients with phantom limb pain after upper limb amputation. *Neurosci Lett*; 307:109–12
12. Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA (1995): Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*; 118:279–306
13. Diener HC: Die Schmerztherapie, Interdisziplinäre Diagnose- und Behandlungsstrategien. Elsevier, Urban & Fischer: München 2008
14. Dymond AM, Cogger RW, Serafetinides, EA (1975): Intracerebral current levels in man during electrosleep therapy. *Biol Psychiatry*; 10(1):101-4
15. Elbert T, Rockstroh B, Lutzenberger W, Birbaumer N (1981): The influence of low-level, event-related DC-currents during time estimation in humans. *Int J Neurosci*; 15(1-2):103-6
16. Flor H, Elbert T, Knecht S (1995): Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature*; 375: 482–4
17. Fregni F, Boggio PS, Lima MC, Ferreira MJ, Wagner T, Rigonatti SP, Castro AW, Souza DR, Riberto M, Freedman SD, Nitsche MA, Pascual-Leone A (2006): A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain*; 122:197-209

18. Gallacchi G: Schmerzkompendium, Georg Thieme Verlag: Stuttgart 2005
19. Garcia-Larrea L, Frot M, Guenot M, Mauguiere F (2001): Responses of the supra-sylvian (SII) cortex in humans to painful and innocuous stimuli. A study using intra-cerebral recordings. *Pain*; 4:65–73
20. Garcia-Larrea L, Frot M, Valeriani M (2003): Brain generators of laser-evoked potentials: From dipoles to functional significance. *Neurophysiol Clin*; 33: 279–92
21. Gartside IB (1968): Mechanisms of sustained increases in firing rate in the rat cerebral cortex after polarization: Reverberating circuits or modification of synaptic conductance? *Nature*; 220:383–4
22. Golenhofen K: Basislehrbuch Physiologie: Lehrbuch, Kompendium. Fragen und Antworten, Elsevier, Urban & Fischer: München 2006
23. Grusser SM, Winter C, Muhlneckel W (2001): The relationship of perceptual phenomena and cortical reorganization in upper extremity amputees. *Neurosci*; 102:263–72
24. Haller H, Leblhuber F, Trenkler J, Schmidhammer R (2003): Treatment of chronic neuropathic pain after traumatic central cervical cord lesion with gabapentin. *J Neural Transm*; 110:977–81
25. Hänel J, Enders A, Davis S: Basics Psychosomatik und Psychotherapie, Elsevier, Urban & Fischer: München 2008
26. Hattori Y, Moriwaki A, Hori Y (1990): Biphasic effects of polarizing current on adenosine-sensitive generation of cyclic AMP in rat cerebral cortex. *Neurosci Lett*; 116, 320-324
27. IASP Classification of Chronic Pain, ISAP Press Seattle; 3-8, 1994

28. Islam N, Aftabuddin M, Moriwaki A, Hattori Y, Hori Y (1995): Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain. *Brain Res*; 684: 206-208
29. Jaeger D, Elbert T, Lutzenberger W, Birbaumer N (1987): The effects of externally applied transcephalic weak direct currents on lateralization in choice reaction task. *J. Psychophysiol*; 1:127-133
30. Jaeger R, Stöhr J, Feldhaus J, Brennan S, Menzel D (1981): Somatosensory evoked potentials following tibial nerve stimulation in multiple sclerosis and space-occupying spinal cord diseases. *Phys Rev*; 23: 2102–2110
31. LaMotte RH, Campbell JN (1978): Comparison of responses of warm and nociceptive C-fiber afferents in monkey with human judgments of thermal pain. *J Neurophysiol*; 41:509–28
32. Lang N, Siebner HR, Ward NS (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
33. Lende RA, Kirsch WM, Druckman R (1971): Relief of facial pain after combined removal of precentral and postcentral cortex. *J Neurosurg*; 34: 537–43
34. Liebetanz D, Nitsche MA, Teragau F, Paulus W (2002): Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*; 125:1-10
35. Lippold OC, Redfearn JW (1964): Mental changes resulting from the passage of small direct currents through the human brain. *Br J Psychiatry*; 110:768-72
36. Lurito JT, Georgakopoulos T, Georgopoulos AP (1991): Cognitive spatial-motor processes. 7. The making of movements at an angle from a stimulus

direction: studies of motor cortical activity at the single cell and population levels. *Exp Brain Res*; 87(3):562-80

37. Nitsche MA, Paulus W (2000): Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*; 527: 633-9
38. Nitsche MA, Paulus W (2001): Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*; 57:1899-1901
39. Nitsche MA, Lampe C, Antal A (2006): Dopaminergic modulation of long-lasting direct current induced cortical excitability changes in the human motor cortex. *Eur J Neurosci*; 23: 1651–7
40. Ohara S, Crone NE, Weiss N, Treede RD, Lenz FA (2004): Cutaneous painful laser stimuli evoke responses recorded directly from primary somatosensory cortex in awake humans. *J Neurophysiol*; 91: 2734–46
41. Paintal AS, Iggo A (1977): The metabolic dependence of primate cutaneous cold receptors [proceedings]. *J Physiol*; 272(1):40P-41P
42. Parnas I, Dudel J (1982): Transmitter release in crayfish neuromuscular junction. *J Neurobiol*; 13(1):75-7
43. Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L (2000): Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis. *Neurophysiol Clin*; 30:263–88
44. Pridmore S, Oberoi G, Marcolin M, George M (2005): Transcranial magnetic stimulation and chronic pain: current status. *Austr Psychiatry*; 13:258–265
45. Priori A, Berardelli A, Rona S, Accornero N, Manfredi M (1998): Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport*; 9:2257–2260

46. Purpura DP, McMurtry JG (1965): Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *J Neurophysiol*; 28:166-185
47. Redfearn JW, Lippold OC, Costain R (1964): A preliminary account of the clinical effects of polarizing the brain in certain psychiatric disorders. *Br J Psychiatry*; 110:773-85
48. Rush S, Driscoll DA. (1968): Current distribution in the brain from surface electrodes. *Anesth Analg*; 47(6):717-723
49. Schmidt RF: *Physiologie des Menschen*, Springer: Berlin 2007
50. Schmidt RF, Thews G: *Physiologie des Menschen*, Springer: Berlin 1990
(Mit freundlicher Genehmigung des Verlages)
51. Shelyakin AM, Preobrazhenskaya IG, Pissar'kova EV, Pakhomova ZhM, Bogdanov OV (1998): Effects of transcranial micropolarization of the frontal cortex on the state of motor and cognitive functions in extrapyramidal pathology. *Neurosci Behav Physiol*; 28(4):468-71, 1998
52. Stöhr M, Dichhans J, Buettner UW: *Evozierte Potenziale*, Springer: Berlin 2005
53. Strafella AP, Vanderwerf Y, Sadikot AF (2004): Transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex influences the neuronal activity of subthalamic nucleus. *Eur J Neurosci*; 20:2245–9
54. Striebel HW: *Therapie chronischer Schmerzen*, Schattauer Verlag: Stuttgart 2002
55. Tarkka IM, Treede RD (1993): Equivalent electrical source analysis of pain-related somatosensory evoked potentials elicited by a CO₂ laser. *J Clin Neurophysiol*; 10(4):513-519

56. Treede RD (2003): Neurophysiological studies of pain pathways in peripheral and central nervous system disorders. *J Neurol*; 250: 1152-1161
57. Treede RD: Funktionsprüfung der nozizeptiven Bahnen durch SEP nach schmerzhaften Laser-Hitzereizen, Berlin: Springer 2005
58. Treede RD, Lorenz J, Baumgartner U (2003): Clinical usefulness of laser-evoked potentials. *Neurophysiol Clin*; 33:303–14
59. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S (1991): Treatment of thalamic pain by chronic motor cortex stimulation. *Pacing Clin Electrophysiol*; 14:131–4
60. Van Hees J, Gybels J (1981): C nociceptor activity in human nerve during painful and non painful skin stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry Jul*; 44(7):600-7
61. Weiss T, Kumpf K, Ehrhardt J, Gutberlet I, Miltner WH (1997): A bioadaptive approach for experimental pain research in humans using laserevokedbrain potentials. *Neurosci Lett*; 227: 95–8

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Paulus bedanken, der mir freundlicherweise durch diese Arbeit die Möglichkeit gegeben hat, einen kleinen Einblick in die Welt der Neurophysiologie zu erhalten.

Ein besonderer Dank gilt Frau Prof. Antal, welche durch Ihre gute Betreuung diese Arbeit ermöglichte, mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand und bei Problemen immer ein offenes Ohr hatte.

Auch bei Herrn Dr. Csifcsák möchte ich mich für seine Unterstützung während der Untersuchungen bedanken.

Weiterhin möchte ich mich bei allen Probanden bedanken, die sich freundlicherweise für die Experimente zur Verfügung gestellt haben.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinem guten Freund und Kommilitonen Maik Levold, der mir viele Stunden hilfreich zur Seite stand.

Lebenslauf

Mein Name ist Ferdinand Hillers. Ich wohne in der Kempenerstr. 25, in 46147 Oberhausen. Geboren wurde ich als erstes von zwei Kindern am 10. Februar 1977 ebenfalls in Oberhausen. Meine Eltern sind Ferdinand Franz-Ludwig Hillers, geboren am 24.11.1952 in Dülmen, und Angelika Hillers, geborene Pasler, geboren am 18.01.1953 in Oberhausen. Mein Bruder ist Daniel Hillers, geboren am 23.06.1980 in Oberhausen.

Von 1983 bis 1987 besuchte ich die Grundschule Schwarze-Heide, von 1987 bis 1991 das Abtei-Gymnasium in Duisburg-Hamborn, danach von 1991 bis 1997 die Privaten Gymnasien Schloß Buldern.

Nach meiner Schulzeit leistete ich meinen Ersatzdienst bei der Kontakt- und Beratungsstelle für psychisch Kranke Caritas in Oberhausen. Vor und während meines Studiums der Zahnheilkunde, das ich von 1998 bis 2005 an der Georg-August-Universität Göttingen belegte, arbeitete ich in einem Dentallabor in Bochum. Im Jahr 2007 bildete ich mich auf dem Gebiet der Implantologie fort und besuchte das Curriculum des BDIZ/EDI. Seit 2009 belege ich den Masterstudiengang Implantologie an der Donau-Universität

Krems. Zurzeit arbeite ich in meiner eigenen Zahnarztpraxis in Oberhausen.

Im Juni 2010 musste ich mich einer Lebertransplantation unterziehen, welche durch eine Autoimmunhepatitis mit kompletter Leberzirrhose nötig geworden war.

Nach dem Tod meines Vaters 2011, übernahm ich die Firma fh dental GmbH in Oberhausen.