

Aus dem
CharitéCentrum 13 für Innere Medizin mit Gastroenterologie und Nephrologie
Medizinische Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie (einschl.
Arbeitsbereich Ernährungsmedizin)
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Britta Siegmund

Habilitationsschrift

„Der motorische Kortex als Vermittler von Schmerzreduktion und Zielstruktur zur Einschätzung von Krankheitsstadien“

Zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Experimentelle Medizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Magdalena Sarah Prüß geb. Volz

Eingereicht: 04/2019

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. Frank Padberg, München

2. Gutachter: Prof. Dr. Carla Nau, Lübeck

Für meine Kinder Theodor und Margarethe

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	IV
1. Einleitung.....	1
1.1 Schmerz.....	1
1.2 Chronischer Schmerz.....	2
1.3 Nicht-invasive Gehirnstimulation	7
1.4 Fragestellungen	10
2. Eigene Arbeiten.....	12
2.1 Mentale Vorstellungs-induzierte Aufmerksamkeit verändert die Schmerzwahrnehmung und die kortikale Exzitabilität	12
2.2 Die Beziehung zwischen kortikaler Exzitabilität und der Schmerz- Katastrophisieren-Skala bei myofaszialen Schmerzen	24
2.3 Veränderte Plastizität des Motorkortex nach gepaarter assoziativer Stimulation in Patienten mit anti-NMDA-Rezeptor Enzephalitis.	34
2.4 Reduktion von chronisch abdominellen Schmerzen bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen mittels transkranieller Gleichstromstimulation.....	49
2.5 Transkranielle Gleichstromstimulation bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen verändert die funktionelle Konnektivität im Ruhezustands-MRT	60
3. Diskussion.....	65
4. Zusammenfassung	74
5. Literaturangaben.....	75
Danksagung	83
Erklärung.....	83

Abkürzungen

bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankungen
cMRT	kranielle Magnetresonanztomographie
CSP	kortikale Ruhephase
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
ICF	intrakortikale Faszilitation
MEP	motorische evozierte Potential
NIBS	nicht-invasive Gehirnstimulation
NMDAR	anti- <i>N-Methyl-D-Aspartat</i> -Rezeptor
PAS	gepaarte assoziative Stimulation
RMT	motorische Ruheschwelle
SICI	intrakortikale Inhibition
tDCS	transkranielle Gleichstromstimulation
TMS	transkranielle Magnetstimulation
u.a.	unter anderem
VAS	visuelle Analogskala
z. B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Schmerz

Es liegen wenig gesicherte Daten zur Prävalenz von Schmerzen in der Bevölkerung vor. In Deutschland gibt es Schätzungen, die davon ausgehen, dass bis zu 25% der deutschen Bevölkerung an chronischen Schmerzen leiden [3,4]. Weiter wird vermutet, dass bei bis zu 30% der gesamten Weltbevölkerung akute oder chronische Schmerzen vorliegen [5,6]. Schmerzen stellen ein überlebenswichtiges und physiologisches Warnsignal für den Körper dar [3,4]. Die *International Association for the Study of Pain* (IASP®) definiert Schmerz wörtlich als „*ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird*“ [3,4].

Die Nozizeption beschreibt den Mechanismus der Detektion von Schmerz(-reizen) an peripheren Schmerzrezeptoren und dessen Weiterleitung zu höher gelegenen Nervenstrukturen [7,8]. Die Schmerzreize werden mittels peripherer Schmerzfasern der Klasse C oder A-delta zunächst ins Rückenmark weitergeleitet, wo eine Verschaltung stattfindet [7,8]. Danach erfolgt die Weiterleitung zu weiter höher gelegenen Anteilen des zentralen Nervensystems (ZNS). Der als „Pfortner“ bezeichnete Thalamus dient als Eintrittspforte für alle Sinnesreize aus dem Körper [9]. Vom Thalamus aus gelangen die Schmerzreize bis zu subkortikalen Arealen wie Teile des limbischen Systems und zu kortikalen Gehirnarealen wie dem primär somatosensorischen oder motorischen Kortex [9,10]. Erst dort wird der Schmerz bewusst, gleichzeitig emotional bewertet und eine Antwort generiert, welche eine motorische Abwehrreaktion oder ein geändertes Verhalten sein kann [11,12].

Schmerz ist ein vielschichtiges, multidimensionales und stark subjektives Erlebnis [13], welches sich oftmals schwierig objektivieren und quantifizieren lässt [13], da Schmerz von Personen unterschiedlich stark wahrgenommen wird. Ebenso unterliegt er edukativen Einflüssen und wird in verschiedenen ethnischen Gruppen anders bewertet [14]. Dies spiegelt wider, dass Schmerz nicht nur ein rein somatisches Geschehen darstellt, sondern auch einen Erziehungsaspekt besitzt und sowohl erlernt als auch wieder verlernt werden

kann [14,15]. Die Schmerzempfindung ist demnach ein sehr plastischer Prozess. Dies erklärt auch, warum eine Vielzahl von Faktoren Schmerzen reduzieren können: Hierzu gehören: i) mechanische/physikalische Faktoren wie Kälte, Wärme, Bewegung, Gegenreiz/Gegenschmerz, ii) psychologische Faktoren wie Meditation, Ablenkung und Aufmerksamkeit sowie iii) pharmakologische Interventionen mit (Co-) Analgetika (z. B. Opioide, Nicht-Opioide, nichtsteroidale Antirheumatika, Antidepressiva, Antiepileptika) [10,15,16]. Die genannten Faktoren greifen sowohl peripher als auch zentral in die Nozizeption ein. Die physiologische Antwort des Körpers auf diese Reize und Faktoren sind u. a. Desensibilisierung und Habituation [17,18]. Dies verdeutlicht die Plastizität der Nozizeption.

In der medizinischen Praxis stellt Schmerz ein sehr häufiges Symptom und eine Begleiterscheinung bei einer Vielzahl von Erkrankungen dar [8]. Zudem ist es ein Symptom, welches oft therapieresistent ist. Eine völlige Schmerzfreiheit wird nur selten erreicht, besonders wenn es sich um chronifizierten Schmerz handelt. Die leitliniengerechte Therapie ist pharmakologisch. Es stehen bislang Opioide, Nicht-Opioide sowie multimodale Ansätze inklusive Psycho- und Physiotherapie zur Verfügung [19]. Medikamente haben zum Teil gravierende Nebenwirkungen wie z. B. Atemdepression, Darmparalyse oder Übelkeit und führen nach längerer Einnahme zur Herunterregulation der Opioidrezeptoren, was eine Medikamentenabhängigkeit begünstigt [16,18]. Daher erscheint es notwendig, nicht-pharmakologische Schmerztherapien für die Mono- oder Kombinationstherapie zu entwickeln.

1.2 Chronischer Schmerz

Chronischer Schmerz wird in der Literatur unterschiedlich definiert, gilt jedoch als gegeben, wenn Schmerzen länger als drei bzw. sechs Monate andauern [3,8]. Je nach Erkrankung handelt es sich um kontinuierlichen Schmerz oder um schub- oder Attacken förmig auftretenden, zum Teil täglichen Schmerz. Patienten mit chronischen Schmerzen leiden daher unter persistierenden Schmerzen oder rezidivierenden Akutschmerzen, was zu einem verstärkten Krankheitsgefühl, einer reduzierten Lebensqualität und zu erhöhter Invalidität führt [8]. Weiter steigt das Risiko für Komorbiditäten wie z. B. depressive Symptome, Angststörungen oder Substanzabhängigkeiten [20]. Die genauen Ursachen für die Entstehung von chronifiziertem Schmerz und insbesondere die Aufrechterhaltung

von chronischen Schmerzen sind nicht vollständig verstanden [10,21-23]. Es wurde jedoch gezeigt, dass chronische Schmerzen zu maladaptiven Veränderungen sowohl im zentralen als auch im peripheren Nervensystem führen, insbesondere durch rezidivierende, akute Schmerzepisoden [10,23-25] (**Abbildung 1**). Maladaptiv beschreibt in diesem Zusammenhang plastische Adaptationsprozesse des Körpers als Antwort auf wiederkehrenden Schmerz, welche keinen höheren Nutzen (wie bspw. eine schnellere Abwehrreaktion), sondern ganz im Gegenteil eher schädlich für den Körper sind (wie bspw. eine unnatürliche Schonhaltung). Diese maladaptiven Veränderungen wiederum sorgen für die Aufrechterhaltung des chronischen Schmerzempfindens [10].

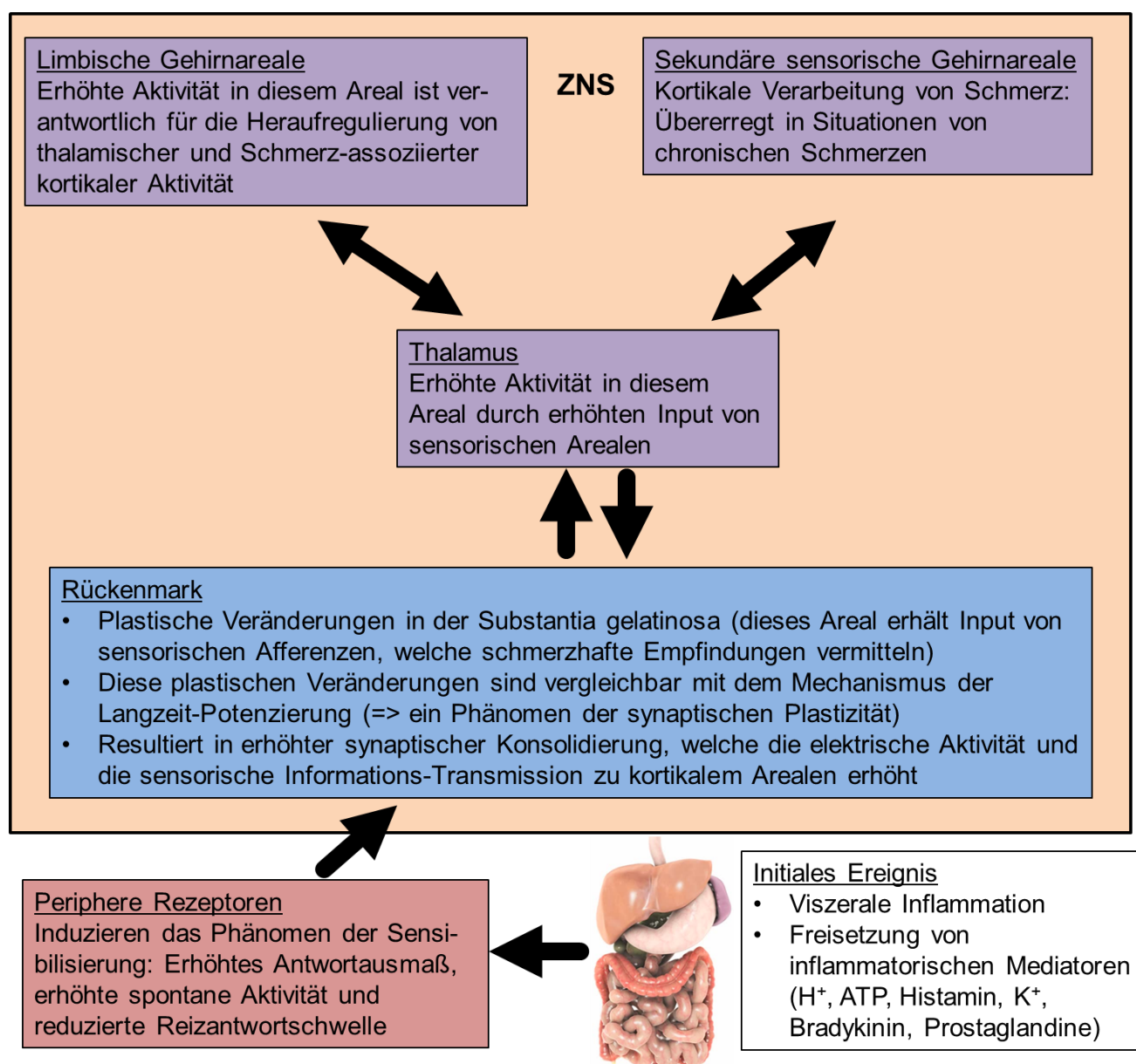


Abbildung 1: Veränderungen im zentralen und peripheren Nervensystem durch chronische Schmerzen am Beispiel von viszeraler Inflammation.

Zunächst besteht ein initiales Ereignis, welches Schmerzen verursacht. Auf der Abbildung ist dies anhand einer Entzündung im Darm dargestellt. Dies führt zu spezifischen Veränderungen an peripheren Rezeptoren. Dies wiederum induziert eine plastische Adaptation auf Rückenmarksebene. Die erhöhte Leitungsaktivität steigert ebenfalls die Aktivität des Thalamus. Vom Thalamus aus folgen weitere Veränderungen auf kortikaler Ebene. Diese gesamte Aktivitätssteigerung führt im nächsten Schritt zur Aufrechterhaltung von chronischen Schmerzen (übersetzt und modifiziert von: Fregni et al. 2007) [36].

Quelle der Zeichnung Magen-Darm-Trakt: Internet:

<http://footage.framepool.com/de/shot/914903864-milz-gallenblase-bauchspeicheldruese-magen-darm-trakt>

ATP: Adenosintriphosphat; ZNS: zentrales Nervensystem; K⁺: Kaliumion; H⁺: Wasserstoffion

Die rezidivierende Aktivierung der Schmerzleitungsbahnen führt zu einer Konsolidierung mit einem synaptischen Umbau wie bei einem Lernprozess [7,8,26]. Anhand von Bildgebungsstudien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit chronischen Schmerzen sowohl strukturelle als auch funktionelle Veränderungen im Gehirn aufweisen, die Ausdruck dieser maladaptiven Vorgänge sind (**Abbildung 1**) [10,22,27-33].

Die Veränderungen treten krankheitsübergreifend auf, wie an einer Reihe unterschiedlicher, chronischer Schmerzerkrankungen bestätigt werden konnte [34,35]. Erstens besteht eine funktionelle Übererregbarkeit (= Hyperexzitabilität) in bestimmten Schmerz-assoziierten Gehirnarealen, wie z. B. im Thalamus, im primär und sekundär sensorischen Kortex und im supplementär-motorischen Kortex [36]. Zweitens bildet sich dadurch ein sogenanntes Schmerzgedächtnis aus [10,37]. Das Schmerzgedächtnis umfasst die Gesamtheit von funktionell veränderten Gehirnprozessen und strukturell veränderten Gehirnarealen auf Grundlage von chronischen Schmerzen [1,26,30,37]. Das Schmerzgedächtnis wird im Zusammenhang mit strukturellen Veränderungen im zingulären Kortex, somatosensorischen Kortex, Inselkortex und weiteren Hirnstrukturen gesehen, welche somatosensorische Stimuli erhalten, diese prozessieren, mit den

dazugehörigen Emotionen verbinden und denen gegebenenfalls ein Abwehrverhalten folgt [21,22,25,30,37,38].

Auch in der Peripherie führen chronische Schmerzen zu definierten Veränderungen. So findet bspw. durch eine Entzündung oder rezidivierende akute Schmerzergebnisse sowohl eine strukturelle als auch eine funktionelle Adaptation auf den beteiligten Schmerzleitungsebenen statt (**Abbildung 1**). Das Ergebnis dieser maladaptiven Veränderungen ist die sogenannte viszerale Hypersensitivität. Diese führt dazu, dass ein Stimulus als schmerzhaft empfunden wird, der von gesunden Personen noch nicht als schmerzhaft wahrgenommen wird, also vergleichbar mit dem Phänomen der Allodynie, welches ein Schmerzempfinden darstellt bei normalerweise nicht-scherzhafte Reizen (das bekanntestes Beispiel hierfür ist der Berührungsschmerz bedingt durch Sonnenbrand geschädigte Haut) [12,28,29,31].

Viszerale Schmerzen werden von Afferenzen über das enterische Nervensystem zum ZNS weitergeleitet [25,29]. Im Falle von chronisch abdominellen Schmerzen, wie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) oder einer chronischen Pankreatitis, führt die mukosale/viszerale Inflammation dazu, dass die Stimulation der Schmerzafferenzen persistiert und sich sowohl das beteiligte periphere und zentrale Nervensystem als auch die Nozizeptoren an diese erhöhte Reizfrequenz adaptieren [12,28,29]. Durch diese Mechanismen wird rekurrerender akuter Schmerz sekundär chronifiziert. Weiterhin führt die Schmerzwahrnehmung zu Verhaltensänderungen, im Falle der Pankreatitis beispielsweise zu einem Stopp der Nahrungsaufnahme (**Abbildung 2**) [12]. Die beteiligten ZNS-Strukturen adaptieren ebenfalls, vorrangig über die Stärkung bestehender synaptischer Verbindungen oder die Ausbildung von neuen Synapsen [12,28,39]. Diese weitreichenden Prozesse sorgen für eine erschwerte Behandlung von chronischen (viszerale) Schmerzen, da es nach einer Weile zu einer Schmerzpersistenz kommt, obwohl das viszerale Korrelat (in diesem Beispiel die Inflammation) ausgeheilt ist [12,29]. Dies ist auch der Grund, warum bei Schmerzen aufgrund einer chronischen Pankreatitis selbst invasive Interventionen wie eine Truncus-coeliacus-Nervenblockade oder eine Pankreatektomie oftmals nicht zu einer vollständigen Schmerzfreiheit führen [12].

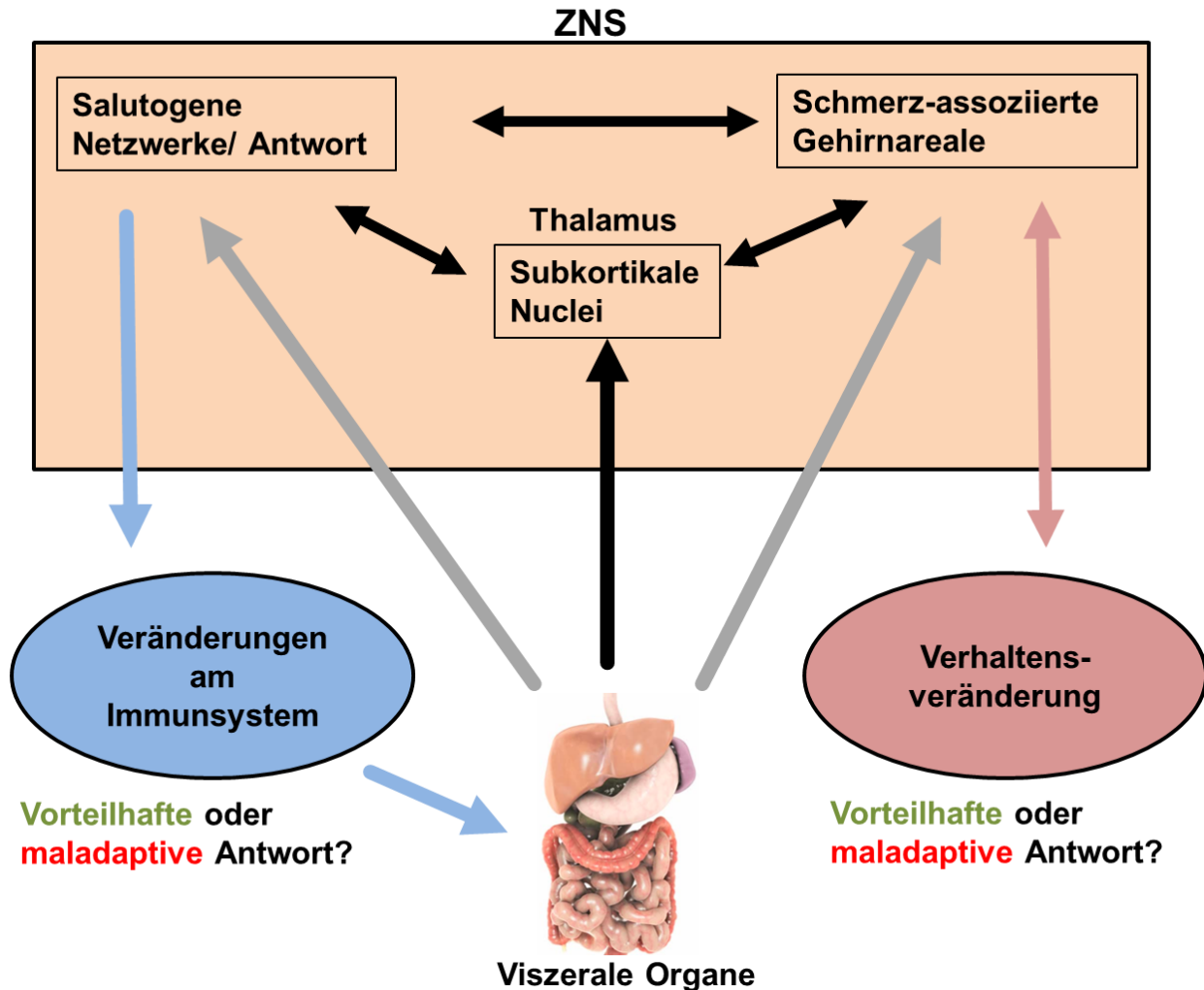


Abbildung 2: Viszerale Inflammation und Schmerz am Beispiel einer Darmentzündung oder Pankreatitis. Lokale Nozizeptoren leiten Afferenzen an den Thalamus. Dieser aktiviert Schmerz-assoziierte Netzwerke, es resultieren verhaltensbezogene Antworten (übersetzt und modifiziert nach Fregni et al. 2007) [36].

Quelle der Zeichnung Magen-Darm-Trakt: Internet: <http://footage.framepool.com/de/shot/914903864-milz-gallenblase-bauchspeicheldruese-magen-darm-trakt>

ZNS: zentrales Nervensystem

Aus diesen Erkenntnissen und den Ergebnissen aus Bildgebungsstudien, in denen eine Hyperexzitabilität in bestimmten Schmerz-assoziierten Gehirnarealen festgestellt wurde,

wird geschlussfolgert, dass vom verursachenden Organ unabhängige Mechanismen zur Schmerzpersistenz führen [21,22,27,36,37].

Wie bereits erwähnt, existieren sehr viele, zum Teil gegensätzliche Therapien und Ansätze, die jeder für sich in der Lage sind in gewissen Situationen und Erkrankungskonstellationen das Schmerzempfinden zu reduzieren: i) physikalische Therapien (Bewegung, Kälte, Wärme), ii) psychologische Faktoren wie Ablenkung und Emotionen sowie iii) die Pharmakotherapie [10,15]. Als Beispiel für gegensätzliche Verfahren kann die Kälte- oder Wärmeapplikation genannt werden. Die Kältetherapie hilft bei rheumatologischen Beschwerden wie Arthralgien, wohingegen Wärme zur Lösung von Muskelverspannungen und die damit einhergehenden Schmerzen dient [40,41]. Dabei ist nur inkomplett verstanden, wodurch diese sehr unterschiedlichen Methoden Zugriff auf eine Schmerzreduktion haben. Gemeinsam ist jedoch, dass die analgetische Wirkung zu unterschiedlichen Anteilen über das ZNS vermittelt wird und auch direkt dort zur Wirkung gelangt.

In diesem Kontext stellt sich die Frage, ob Therapien, Anforderungen oder Aufgaben, die direkt die Exzitabilität in Schmerz-bezogenen Gehirnarealen verändern können, ebenfalls die Wahrnehmung von Schmerzreizen reduzieren können. Diese Überlegungen ergaben die Fragestellungen für mehrere Arbeiten im Rahmen der vorliegenden kumulativen Habilitationsschrift. Es sollte geprüft werden, welche Funktion der motorische Kortex bei der Schmerzwahrnehmung besitzt und ob dieser als Vermittler einer Schmerzreduktion dienen kann. Diese Frage wurden in mehreren Studien aus verschiedenen Blickwinkeln adressiert.

1.3 Nicht-invasive Gehirnstimulation

Die nicht-invasive Gehirnstimulation (NIBS) ist seit drei Jahrzehnten ein wachsendes Forschungsfeld [42,43]. Die NIBS umfasst viele Techniken, die entweder als Therapiewerkzeug oder als Methodik zur Quantifizierung von regionaler Gehirnexzitabilität verwendet werden können. Ersteres umfasst z. B. die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) oder die repetitive transkranielle Magnetstimulation (TMS) [43]. Mit deren Hilfe ist es möglich bestimmte Gehirnareale in der Exzitabilität zu steigern oder zu reduzieren [44,45]. Bei der tDCS ist dies von der Stimulationspolarität

(Lokalisation der anodalen oder kathodalen Elektrode) abhängig, bei der repetitiven TMS ist der klinische Effekt frequenzabhängig [43]. Weiteres umfasst die Einzelpuls- oder Doppelpuls-TMS [43-45]. Hiermit kann man anhand motorisch evozierter Potentiale (MEP) Rückschlüsse auf den Aktivitätsgrad des primär motorischen Kortex ziehen. Dies geschieht anhand der Ausmessung der Amplituden und Integrale der MEPs. Eine Größenzunahme ist dabei gleichbedeutend mit einer Steigerung der Exzitabilität. Eine Reduktion der MEP-Größe spiegelt eine reduzierte Exzitabilität im motorischen Kortex wider. Somit kann der Exzitabilitätsgrad des Motorkortex bzw. der kortikospinalen Bahn nicht-invasiv gemessen werden [43,46].

Eine Sonderstellung nimmt das Protokoll der gepaarten assoziativen Stimulation (PAS) ein. Das Protokoll beinhaltet zwei Impulse, die zeitlich eng gekoppelt werden [47,48]. Der erste Puls ist ein elektrischer Puls, der peripher auf einem Nerven appliziert wird, üblicherweise auf einen der Handnerven [47,48]. Der zweite Puls ist ein magnetischer Puls, der mithilfe der konventionellen TMS Spule ausgelöst wird [47,48]. Er wird über dem korrespondierenden Bereich auf den Motorkortex appliziert [49-52]. Dieser entspricht dem Bereich der zugeordneten Handmuskeln des gewählten Handnerven. Die zeitliche Versetzung erreicht damit eine zeitliche Summation von Aktionspotentialen auf Ebene der Synapsen, sodass diese abhängig vom Stimulationsintervall entweder in Richtung eines inhibitorischen postsynaptischen Potentials oder exzitatorischen/erregenden postsynaptischen Potentials versetzt werden [47,48,53]. Somit ist das PAS-Protokoll eine Methode, um synaptische Plastizität zu induzieren [53]. Dies entspricht den Grundlagen des Langzeit-Potenzierungs-Mechanismus [54]. Deshalb wird beim PAS-Protokoll von „*Langzeit-Potenzierungs-ähnlicher Plastizität*“ gesprochen [51,52,54].

Diese Methoden, also die Quantifizierung mittels der TMS, die Induktion von synaptischer Plastizität mittels des PAS-Protokolls und die Therapie der tDCS fanden in den hier vorliegenden Arbeiten Anwendung.

Basierend auf den Arbeiten der Arbeitsgruppe um Tsubokawa aus den 1990iger Jahren, welche herausfanden, dass eine dauerhafte, invasive, elektrische Stimulation des motorischen Kortex zu einer signifikanten und dauerhaften Schmerzreduktion bei Patienten mit zentralen Schmerzsyndromen führte [55-57], entstand das Bestreben, gleichartige Effekte auch mit einer nicht-invasiven Therapiemethode zu erzielen. Es

existieren Vorarbeiten, die den Hinweis für eine schmerzreduzierende Wirkung der NIBS liefern [22,58,59]. Es wurden bislang unterschiedliche chronische Schmerzsyndrome wie neuropathischer Schmerz, zentraler Schmerz und Schmerz nach Rückenmarksverletzung untersucht [21,22,58-62]. Als mögliche „Eintritts-Pforte“ für diesen Therapieansatz wurde der Motorkortex als geeignete Zielstruktur benannt, da Studien, die verschiedene Gehirnregionen miteinander verglichen, die beste Wirksamkeit über dem Motorkortex zeigten und nicht etwa über dem prämotorischen Kortex, supplementär-motorischen Arealen oder dem dorsolateralen präfrontalen Kortex [22,63-65]. Weiter führten diese und auch die Arbeiten von Tsubokawa zu der Annahme, dass die Aktivitätsveränderung im motorischen Kortex zu einer geänderten Schmerzverarbeitung und -wahrnehmung beitragen könnte. Welchen Einfluss der motorische Kortex und seine gesteigerte Exzitabilität in der Induktion und Vermittlung von analgetischen Effekten hat, war nicht abschließend und vollständig geklärt. Ebenfalls noch unbekannt war, ob auch andere Therapien, die eine veränderte Exzitabilität des motorischen Kortex herbeiführen können, gleiche Effekte im Sinne einer Schmerzreduktion haben.

Im Rahmen der Dissertation wurden verschiedene Aufgaben entwickelt, um diese auf eine Veränderung in der Exzitabilität des Motorkortex und eine geänderte Druckschmerzschwelle zu untersuchen [66-68]. Dabei wurden unterschiedlich komplexe motorische Aufgaben, somatosensorische Stimulation und die Beobachtung von Bewegungen getestet. Die Arbeiten lieferten den Hinweis, dass bei gesunden Probanden eine gleichförmige Veränderung der Motorkortex-Exzitabilität und der Druckschmerzschwelle besteht [66-68]. Aufbauend auf diesen Arbeiten wurden weitere Studien entwickelt, die den Motorkortex genauer auf seine Beteiligung und Wirkung bei der Schmerzreduktion untersuchten.

1.4 Fragestellungen

Die zentrale Aufgabe für die Schmerztherapie besteht in der Entwicklung neuer Therapieansätze gegen chronische Schmerzen. Insbesondere die Identifikation von nicht-pharmakologischen und nicht-invasiven Ansätzen wäre eine kritische Weiterentwicklung für das Feld. **Die Kernfragestellung der vorliegenden Arbeit war, ob der primär motorische Kortex als Zielstruktur dienen kann, um einerseits eine Schmerzreduktion zu vermitteln sowie andererseits eine Einschätzung des Erkrankungsstadiums bei definierten Krankheiten treffen zu können.** Dies wurde in drei Fragen bearbeitet, die schematisch in **Abbildung 3** dargestellt sind:

1. Kann die mentale Vorstellung von Bewegung die Exzitabilität des motorischen Kortex und die Schmerzwahrnehmung verändern? Hierzu wurde eine mentale Aufgabe entwickelt, in der sich Fingerbewegungen vorgestellt werden mussten. Es wurde der Effekt auf die Schmerzwahrnehmung untersucht sowie mittels der TMS geprüft, ob die Aufgabe die Exzitabilität des motorischen Kortex verändert.
2. Stehen neurophysiologische TMS-Parameter, die die Motorkortex-Exzitabilität messen, in Beziehung zu klinischen Skalen zweier Modell-Erkrankungen? Hierzu wurde der motorische Kortex bei Patienten mit i) einer anti-*N-Methyl-D-Aspartat*-Rezeptor- (NMDAR) Enzephalitis oder ii) mit chronisch myofaszialen Schmerzen mithilfe der TMS untersucht und dies zu krankheitsspezifischen, klinischen Skalen und Schmerzmessungen korreliert.
3. Reduziert die Applikation von tDCS die Schmerzwahrnehmung bei CED-Patienten mit chronisch abdominellen Schmerz und bestehen strukturelle/funktionelle Gehirnveränderungen in der MRT nach der Therapie? Es wurde die nicht-invasive Intervention der tDCS über dem motorischen Kortex appliziert und auf analgetische Effekte bei chronisch abdominellen Schmerzen bei Patienten mit einer CED geprüft. In einer Pilotstudie wurde zunächst die Wirksamkeit der tDCS getestet. In einer anschließenden klinischen Phase-III-Studie wurde mittels struktureller und funktioneller Magnetresonanztomographie ((f)MRT) die zerebralen Auswirkungen der gefundenen Schmerzlinderung bei CED-Patienten mit chronisch abdominellen Schmerzen untersucht.

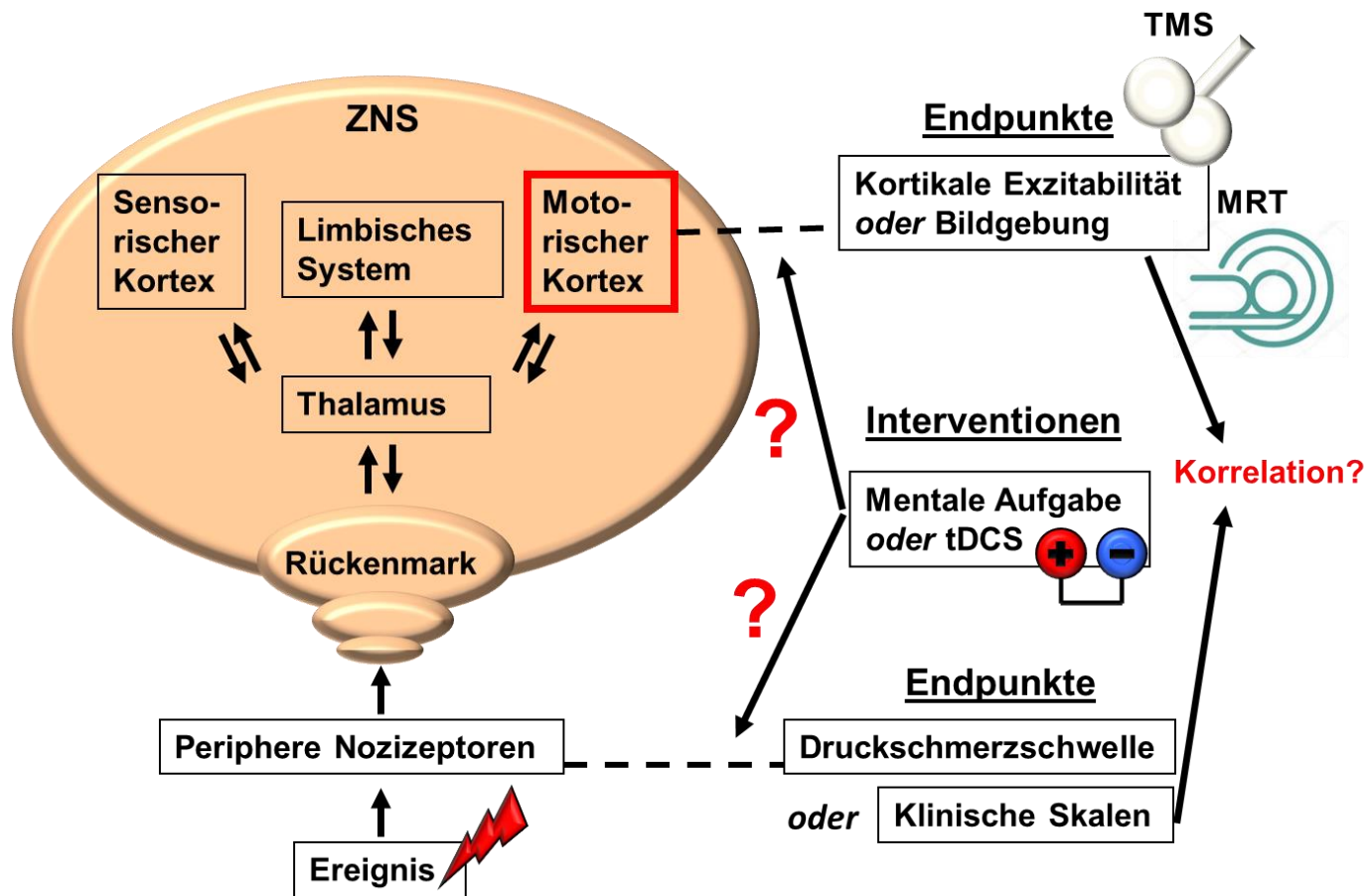


Abbildung 3: Zusammenfassung der verwendeten Interventionen, Methoden und Endpunkte der vorliegenden Arbeiten im Kontext des Motorkortex. Die roten Fragezeichen symbolisieren die Fragestellungen, ob die verwendeten Interventionen (i) die kortikale Exzitabilität bzw. die MRT-Messwerte und (ii) die Schmerzwahrnehmung verändern. Weiter wird analysiert, ob verschiedene Endpunkte miteinander korrelieren (rot: „Korrelation?“) (Abbildung modifiziert nach Flor [1]; Volz et al. [2]).

ZNS: zentrales Nervensystem; tDCS: transkranielle Gleichstromstimulation; TMS: transkranielle Magnetstimulation; MRT: Magnetresonanztomographie

2. Eigene Arbeiten

2.1 Mentale Vorstellungs-induzierte Aufmerksamkeit verändert die Schmerz Wahrnehmung und die kortikale Exzitabilität

Volz MS, Suarez-Contreras V, Portilla AL, Fregni F. Mental imagery-induced attention modulates pain perception and cortical excitability. BMC Neurosci. 2015 Mar 15;16:15. doi: 10.1186/s12868-015-0146-6. PMID: 25887060

<https://doi.org/10.1186/s12868-015-0146-6>

Hintergrund: In Anlehnung an vorangegangene, eigene Arbeiten [66-68], wurde in dieser Studie geprüft, ob eine mentale Aufgabe die Schmerz Wahrnehmung und die kortikale Exzitabilität verändern kann. Dabei wurde getestet, ob die Fokussierung auf eine Körperstelle und die gleichzeitige Erwartungshaltung von Schmerzen die Druckschmerzschwelle beeinflussen kann. Hierfür wurde Schmerz an der Hand ausgelöst.

Es wurde bereits gezeigt, dass die mentale Vorstellung eine Methode darstellt, die zu einer veränderten Gehirnaktivität führt [69,70]. Frühere Daten belegen, dass schon die Vorstellung einer motorischen Übung eben diese in der Praxis signifikant verbessern kann [69,70]. Weiter ist bekannt, dass gezielte Aufmerksamkeit ebenso wie Ablenkung die Schmerz Wahrnehmung verstärken bzw. reduzieren können [10,71,72], was über Aktivitätsänderungen in Schmerz-assoziierten Nervenbahnen vermittelt wird.

Fragestellung: Die Studie untersuchte, ob eine mentale Aufgabe die Schmerz Wahrnehmung und die kortikale Exzitabilität verändert.

Methodik: Es wurden dreißig gesunde männliche Rechtshänder eingeschlossen (Alter [Mittelwert und Standardabweichung]: 38,1 ± 13,24 Jahre; Spannweite: 18-62 Jahre), die entweder mentale Handbewegungen mit Fokussierung auf die Hand oder als Kontrollgruppe einfache Rechenaufgaben durchführten. Die Studie war randomisiert, verblindet und im Parallel-Design konzipiert. Primärer Endpunkt war die Druckschmerzschwelle. Zusätzlich wurden die Exzitabilität des motorischen Kortex mittels

der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) untersucht. Die statistische Auswertung umfasste explorative Varianzanalysen für die Druckschmerzschwelle und die TMS-Ergebnisse sowie Pearson´s Korrelationsanalysen, um eine Assoziation zwischen der Druckschmerzschwelle und der Exzitabilität des motorischen Kortex zu untersuchen.

Ergebnisse: In einer explorativen Analyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen: in der Zielhand der mentalen Vorstellungsübung reduzierte sich die Druckschmerzschwelle signifikant, was auf eine Schmerzsensibilisierung hinweist [2]. In der anderen Gruppe zeigte sich dagegen eine (nicht signifikante) Druckschmerzerhöhung. Weiter ergab sich eine signifikante, positive Korrelation zwischen Druckschmerzschwelle und Ergebnissen der TMS-Messung. Die mentale Vorstellungsübung und die Fokussierung der Aufmerksamkeit auf eine Körperstelle führte in der vorliegenden Studie dazu die Schmerzwahrnehmung zu erhöhen.

Schlussfolgerung: Die gefundenen Ergebnisse könnten einen Teil des Mechanismus erklären, der zur Schmerzchronifizierung beiträgt, da die verwendete mentale Aufgabe die Konzentration auf eine Körperstelle legte, welche sich dann als schmerzsensitiver darstellte. Die Erwartungshaltung von Schmerz lässt diesen scheinbar stärker empfinden. Die Ergebnisse zeigen darüber hinaus, dass sich die Exzitabilität des motorischen Kortex in derselben Weise verändert wie die Druckschmerzschwelle. Diese Ergebnisse sind zudem ein Hinweis für die Annahme, dass das Schmerzempfinden durch eine veränderte neuronale Aktivität beeinflusst werden kann.

2.2 Die Beziehung zwischen kortikaler Exzitabilität und der Schmerz-Katastrophisieren-Skala bei myofaszialen Schmerzen

Volz MS, Medeiros LF, Tarragô Mda G, Vidor LP, Dall'Agnol L, Deitos A, Brietzke A, Rozisky JR, Rispolli B, Torres ILS, Fregni F, Caumo W. *The relationship between cortical excitability and pain catastrophizing in myofascial pain. Journal of Pain.* 2013 Oct;14(10):1140-7. doi: 10.1016/j.jpain.2013.04.013. Epub 2013 Jun 27. PMID: 23810270
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.04.013>

Hintergrund: Basierend auf den eigenen Arbeiten mit gesunden Versuchspersonen [2,66-68] wurden in den nachfolgenden Studien nun Schmerzpatienten untersucht. Es wurden Patienten mit myofaszialen Schmerzen sowie Patienten mit chronisch abdominellen Schmerzen aufgrund chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED) getestet. In einer weiteren Studie wurden Patienten mit einer Enzephalitis eingeschlossen.

In dieser Studie wurde geprüft, ob es einen Zusammenhang zwischen der Exzitabilität des Motorkortex von Patienten mit myofaszialen Schmerzen und einer Skala gibt, die den Grad an Schmerz-Katastrophisieren erfasst.

Das myofasziale Schmerzsyndrom ist eine Erkrankung, welche auf definierten, klinischen Kriterien beruht und sich dadurch von der Fibromyalgie abgrenzt. Zu den Diagnosekriterien gehören ein lokal begrenztes Schmerzareal, ein palpables angespanntes Muskelbündel innerhalb der Skelettmuskulatur, das Vorhandensein spezifischer hypersensitiver Punkte innerhalb des Muskels und die Reproduzierbarkeit einer Schmerzauslösung bei manueller Stimulation der Punkte [73,74]. Vor ca. 50 Jahren wurde der Begriff „Katastrophisieren“ beschrieben, der das Verweilen der Gedanken auf dem schlimmsten Ausgang einer Situation und das darauffolgende tatsächliche Eintreten dieser Situation beschreibt [75,76]. Die Schmerz-Katastrophisieren-Skala erfasst drei verschiedene Bereiche: Rumination („Wiederkäuen“), Überbewertung (erhöhte Schwere und Wichtigkeit des Schmerzes) sowie Hilflosigkeit [77,78]. Die Skala misst somit die Erkrankungsstärke im Sinne von Schmerz-Katastrophisieren. Die bisherige Forschung

fokussierte dabei auf Zusammenhänge zwischen Schmerz-Katastrophisieren und psychologischen, sozialen, emotionalen und funktionellen Aspekten von Schmerzen. Ob es auch neurophysiologische Korrelate, z. B. im Motorkortex gibt, war bisher unbekannt.

Fragestellung: Da chronische Schmerzsyndrome wie myofasziale Schmerzen mit spezifischen neuronalen Veränderungen einhergehen, u. a. mit einer gestörten Inhibition des motorischen Kortex [59], war das Ziel der vorliegenden Arbeit, neue Mechanismen und Zusammenhänge zwischen Schmerz-Katastrophisieren und der Motorkortex-Exzitabilität am Beispiel des myofaszialen Schmerzsyndroms zu identifizieren.

Methodik: Es wurden 24 Patientinnen mit einem myofaszialen Schmerzsyndrom eingeschlossen (Alter [Mittelwert und Standardabweichung]: $47,96 \pm 12,60$ Jahre; Schmerz-Katastrophisieren-Skala: $34,22 \pm 9,22$ Punkte; visuelle Analogskala (VAS): $6,70 \pm 2,57$ Punkte). Die Motorkortex-Exzitabilität wurde mittels Parameter der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) bestimmt. Zusätzlich wurden weitere Schmerz-Fragebögen, Druckschmerzmessungen und die VAS erhoben. Die statistische Auswertung umfasste Analysen von multiplen linearen Regressionsmodellen.

Ergebnisse: Der TMS-Parameter der intrakortikalen Faszilitation war signifikant mit der Schmerz-Katastrophisieren-Skala assoziiert ($p=0,001$; β -Koeffizient: 0,627) [79]. Dieser Zusammenhang war nicht von Kofaktoren wie Alter, Geschlecht, funktionellen Beschwerden oder Medikamenteneinnahme beeinflusst. Weiter zeigte ein weiterer TMS-Parameter, die intrakortikale Inhibition, eine signifikante Assoziation mit der Druckschmerzschwelle ($p=0,039$; β -Koeffizient: 0,443).

Schlussfolgerung: Wir konnten zeigen, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Schmerz-Katastrophisieren-Skala und TMS-basierten neurophysiologischen Parametern der Motorkortex-Exzitabilität gibt. Die Ergebnisse deuten einerseits auf eine Beteiligung des motorischen Kortex bei den Mechanismen von Schmerz-Katastrophisieren hin. Weiter liefert die Studie den Hinweis, dass der Motorkortex eine geeignete Zielstruktur sein könnte, um mit dessen Hilfe Aussagen über die Erkrankungsschwere zu treffen.

2.3 Veränderte Plastizität des Motorkortex nach gepaarter assoziativer Stimulation in Patienten mit anti-NMDA-Rezeptor Enzephalitis.

Volz MS, Finke C, Harms L, Jurek B, Paul F, Flöel A, Prüss H. Altered paired associative stimulation-induced plasticity in NMDAR encephalitis. Ann Clin Transl Neurol. 2016 Jan 16;3(2):101-13. doi: 10.1002/acn3.277. eCollection 2016 Feb. PMID: 26900584

<https://doi.org/10.1002/acn3.277>

Hintergrund: Wie in den vorangegangenen Arbeiten gezeigt werden konnte, ist die transkranielle Magnetstimulation (TMS) eine geeignete Methode, um einerseits Aktivitätsveränderungen im Motorkortex zu detektieren. Andererseits könnte die Messung des Motorkortex dazu dienen, krankheitsspezifische Aussagen hinsichtlich Schweregrad und Verlauf zu treffen. Auch in der folgenden Studie wurden die Ergebnisse der TMS-Messungen mit einer klinischen Skala für das Krankheitsstadium korreliert. Untersucht wurden Patienten mit einer anti-*N-Methyl-D-Aspartat*-Rezeptor- (NMDAR) Enzephalitis. Bei der NMDAR-Enzephalitis richten sich Autoantikörper gegen eine Untereinheit des NMDAR. Die Erkrankung geht in vielen Fällen mit chronischen Kopfschmerzen einher [80]. Führend sind jedoch klinische Symptome wie epileptische Anfälle, psychiatrische Auffälligkeiten und kognitive Störungen [81-84].

Fragestellung: In dieser Studie wurde getestet, ob und welche TMS-Parameter, die über dem Motorkortex erhoben wurden, bei Patienten mit einer NMDAR-Enzephalitis nützlich sein können, um bei der Einschätzung des Erkrankungsstadiums zu helfen [85].

Methodik: Die TMS-Messungen beinhalteten die regelhaft verwendeten Protokolle wie die Bestimmung der motorisch evozierten Potentiale (MEP). Zusätzlich wurde die gepaarte assoziative Stimulation (PAS) benutzt, die dafür bekannt ist, einen Mechanismus ähnlich der Langzeit-Potenzierung auszulösen [47,48,53]. Die Langzeit-Potenzierung ist ein neuronales Phänomen, welches an Synapsen dafür sorgt, dass es zu einer langandauernden Steigerung der synaptischen Transmission kommt, hierbei spielen NMDA-Rezeptoren eine entscheidende Rolle [49-52]. Somit ist die Langzeit-Potenzierung eine auf Zell-Ebene basierte Beschreibung von Lernprozessen [54]. Das PAS-Protokoll ahmt diese Situation nach, in dem man zwei gepaarte Reize setzt, die im

Motorkortex zeitlich etwas verzögert aufeinandertreffen. Dabei wird der erste Reiz peripher und der zweite Reiz zentral, direkt über dem Motorkortex, gesetzt [47,48]. Der erste Reiz entspricht der elektrischen Stimulation eines Handnerven. Der zweite Reiz ist ein TMS-Einzelpuls über dem Motorkortex [47,48]. Des Weiteren wurde die modifizierte Rankin-Skala als klinischer Verlaufs-Parameter erhoben, die mithilfe von Punktwerten beschreibt, ob jemand keine gesundheitlichen Einschränkungen (Punktwert „null“) bis hin zu schwerwiegenden Symptomen/Tod besitzt (Skala von „null“ bis „sechs“ Punkten) [86]. Zusätzlich wurde eine Ruhezustands-fMRT („*resting-state fMRT*“) durchgeführt.

Ergebnisse: Die Studie verlief im Parallel-Design und beinhaltete 34 Patienten mit einer NMDAR-Enzephalitis (Alter [Mittelwert und Standardabweichung]: $28,03 \pm 10,85$ Jahre; Frauen: $n=30$). Zusätzlich wurden 27 Kontrollprobanden eingeschlossen, die im Alter und Geschlecht mit den Patienten übereinstimmten (Alter [Mittelwert und Standardabweichung]: $28,48 \pm 9,76$ Jahre; Frauen: $n=25$). Es zeigten sich signifikante Unterschiede bei den TMS-Messungen zwischen den Gruppen. Bei den Gesunden erhöhten sich die MEPs im Anschluss an das PAS-Protokoll signifikant in Bezug auf die Amplitude, was die physiologische Antwort auf das PAS-Protokoll darstellt [47,48]. Im Vergleich dazu waren die MEPs nach dem PAS-Protokoll bei den Enzephalitis-Patienten signifikant reduziert. Des Weiteren fand sich eine signifikante Korrelation zwischen den Werten der PAS und der modifizierten Rankin-Skala ($p=0,0031$; β -Koeffizient: $-0,41$). Zudem zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen PAS und der funktionellen Konnektivität im motorischen Netzwerk ($p<0,001$; unkorrigiert) [85].

Bei acht Patienten wurde eine TMS-Folgeuntersuchung durchgeführt. Es bestätigte sich, dass die PAS-Messung sich gleichermaßen wie die modifizierte Rankin-Skala veränderte.

Schlussfolgerung: Die signifikanten Assoziationen zwischen einem TMS-Parameter des Motorkortex und einer klinischen Skala für die Erkrankungsschwere sowie der funktionellen Konnektivität gemessen mit der fMRT zeigen, dass mithilfe des Motorkortex klinisch wertvolle Aussagen über das Erkrankungsstadium bei bestimmten Krankheiten, hier am Beispiel der NMDAR-Enzephalitis, getroffen werden können. Somit könnten sich TMS-Messungen zukünftig als Surrogat-Parameter weiterentwickeln lassen, zumal sie deutlich weniger invasiv sind als bisherige Verlaufsparemeter inklusive der Liquoruntersuchung.

2.4 Reduktion von chronisch abdominellen Schmerzen bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen mittels transkranieller Gleichstromstimulation

Volz MS, Farmer A, Siegmund B. *Reduction of chronic abdominal pain in patients with inflammatory bowel disease via transcranial direct current stimulation: a randomized controlled trial.* *Pain.* 2016 Feb;157(2):429-37. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000386. PMID: 26469395

<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000386>

Hintergrund: In dieser und der nachfolgenden Arbeit wurde basierend auf den bereits vorgestellten Studien Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und daraus resultierenden chronisch abdominellen Schmerzen untersucht. Es wurde eine Therapie getestet, die die Aktivität im motorischen Kortex steigert und dabei geprüft, ob es daraufhin zu einer Schmerzreduktion kommt.

CED gehen in bis zu 38% der Fälle mit chronischen Schmerzen einher [87]. Besonders rezidivierende Schmerzen vermindern die Lebensqualität der Patienten und verstärken das Krankheitsgefühl [87]. Zudem erhöht sich die Prävalenz von Komorbiditäten wie Sucht-/Angsterkrankungen sowie Depression [87]. Die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) zeigte sich als eine vielversprechende Methode, um Schmerzen bei einer Vielzahl von chronischen Schmerzsyndromen zu lindern, wie Fibromyalgie, neuropathische Schmerzen, chronische Unterbauchschmerzen und Schmerzen nach Rückenmarksverletzung [21,22,45,59-61,88-90].

Fragestellung: In der vorliegenden Arbeit wurde der bereits bekannte analgetische Effekt der tDCS auf chronische abdominelle Schmerzen bei CED-Patienten untersucht.

Methodik: Die Studie wurde unter randomisierten und Placebo-kontrollierten Versuchsbedingungen mit Parallel-Design durchgeführt. Es wurden 20 Patienten (Alter [Mittelwert und Standardabweichung]: 37,5 ± 12,88 Jahre; Männer: n=7, Frauen: n=13) mit Morbus Crohn (n=14) und Colitis ulcerosa (n=6) eingeschlossen. Die Kriterien für chronische Schmerzen waren definiert als ein Wert $\geq 3/10$ auf der visuellen Analogskala

(VAS) für mindestens drei Monate innerhalb der letzten sechs Monate. Es wurde entweder eine „echte“ tDCS oder eine 30-sekündige Placebo-Stimulation auf dem primär motorischen Kortex über fünf konsekutive Tage appliziert (Intensität: 2 mA, Dauer: 20 Minuten oder 30 Sekunden). Es wurden die VAS [91], Druckschmerzschwellenmessungen, inflammatorische Biomarker (C-reaktives Protein und Blutsenkungsgeschwindigkeit im Blut, Calprotectin im Stuhl) und Fragebögen zu Lebensqualität [92-95], funktionellen Symptomen [96], Krankheitsaktivitäts-Indices [97,98] und Schmerz-Katastrophisieren [79,99] zu Beginn und nach Ende der Gleichstromstimulation erhoben. Zusätzlich wurde eine weitere Datenerhebung eine Woche nach Beendigung der fünftägigen Stimulation durchgeführt. Statistische Analysen beinhalteten Varianzanalysen und t-Tests.

Ergebnisse: Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der abdominalen Schmerzen in der tDCS-Gruppe im Vergleich zu Placebo [100]. Dieser signifikante Effekt konnte mittels der VAS und der Druckschmerzschwellenmessung in der rechten und linken Abdomenseite bestätigt werden. Zudem war noch in der weiteren Messung eine Woche nach Beendigung der Stimulation eine signifikante Schmerzreduktion in der rechten Abdomenseite in der echten tDCS-Gruppe vorhanden, was vermutlich an der höheren Zahl von Morbus-Crohn-Patienten mit charakteristischem Ileozökalbefall lag. Zudem zeigten sich signifikant reduzierte Punktwerte nach der fünftägigen Stimulation auf der Schmerz-Katastrophisieren-Skala und dem Fragebogen für funktionelle Symptome im Vergleich der Gruppen. Entzündungsmarker im Blut und Stuhl sowie die Krankheitsaktivitäts-Indices der beiden Gruppen waren zur Eingangsuntersuchung, nach der tDCS und eine Woche nach der Stimulation nicht signifikant unterschiedlich.

Schlussfolgerung: tDCS bewies sich als eine effektive und potenziell klinisch relevante Therapie, um abdominale Schmerzen bei CED-Patienten zu mildern. Die gesehenen analgetischen Effekte waren unabhängig von der Entzündungs- und Krankheitsaktivität. Dies unterstreicht die Beteiligung von zentralen Mechanismen und den Einfluss des motorischen Kortex bei chronisch abdominalen Schmerzen sowie deren Reduktion.

2.5 Transkranielle Gleichstromstimulation bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen verändert die funktionelle Konnektivität im Ruhezustands-MRT

Neeb L, Bayer A, Bayer K-E, Farmer A, Fiebach JB, Siegmund B, Volz MS. Transcranial direct current stimulation in inflammatory bowel disease patients modifies resting-state functional connectivity: A RCT. Brain Stimulation. 2019 Mar 5. pii: S1935-861X(19)30080-4. doi: 10.1016/j.brs.2019.03.001. PMID: 30905546

<https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.03.001>

Hintergrund: Basierend auf der unter 2.4 zusammengefassten Phase-II-Pilotstudie, untersuchten wir, ob es neben der erhobenen Schmerzreduktion bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und chronisch abdominellen Schmerzen nach einer Therapie mit der transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS) ebenfalls zu strukturellen und funktionellen Gehirnveränderungen kommt.

Wie bereits oben beschrieben, konnte gezeigt werden, dass die tDCS chronisch abdominelle Schmerzen reduzieren kann. Der exakte Wirkmechanismus der tDCS und die damit verbundenen analgetischen Effekte bleiben jedoch unklar. Auch der Einfluss des Motorkortex auf die gefundenen Effekte war nicht geklärt. Man weiß allerdings, dass chronische Schmerzen generell zu strukturellen und funktionellen Veränderungen im zentralen Nervensystem (ZNS) führen, welche mittels kranialer Magnetresonanztomographie (cMRT) detektiert werden können. Bis jetzt untersuchte keine Studie zuvor, ob Gehirnveränderungen bei CED-Patienten existieren nachdem sie eine effektive Schmerztherapie durch die tDCS erhielten.

Fragestellung: Diese Studie hatte zum Ziel, strukturelle und funktionelle Gehirnveränderungen mittels cMRT bei CED-Patienten zu untersuchen, nachdem eine tDCS-Therapie zur Reduktion von chronisch abdominellen Schmerzen appliziert wurde.

Methodik: Die Studie wurde als Phase-III-Studie mit einem randomisierten, Placebo-kontrollierten, Parallel-Design konzipiert und schloss 36 Patienten mit einer CED ein. Alle Patienten (Alter [Mittelwert und Standardabweichung]: 35,36 ± 12,86 Jahre; Männer: n=8, Frauen: n=28) litten unter chronisch abdominellen Schmerzen, die definiert waren durch

eine Schmerzintensität von $\geq 3/10$ auf der visuellen Analogskala (VAS) und mindestens in drei der letzten sechs Monaten vorhanden gewesen sein mussten. Eine anodale oder Placebo-tDCS-Behandlung wurde über dem Motorkortex für fünf Tage appliziert. Das cMRT beinhaltet eine Voxel-basierte Morphometrie, eine Diffusions-Tensor-Bildgebung sowie eine Ruhezustands-fMRT („*resting-state fMRT*“). Dies wurde jeweils vor und nach der tDCS durchgeführt. Des Weiteren wurde eine Druckschmerzmessung, die VAS, eine weitere Schmerzmessung mittels der Von-Frey-Monofilamente, inflammatorische Marker und verschiedene Fragebögen erhoben.

Ergebnisse: Wie in unserer Vorstudie [100] konnten wir zeigen, dass die anodale tDCS zu einer signifikanten Schmerzreduktion im Vergleich zu Placebo führte [101]. Die analgetischen Effekte waren sowohl in der VAS als auch in der Druckschmerzschwelle und der Von-Frey-Monofilament-Messung auf beiden Seiten des Abdomens nachweisbar. Dies galt nach Beendigung der Stimulation und ebenso noch bei der Folgeuntersuchung eine Woche nach Ende der Therapie. In dieser Studie konnte zum ersten Mal gezeigt werden, dass eine Assoziation bei CED-Patienten zwischen Schmerzreduktion und Plastizitätsveränderungen im Gehirn besteht. Die cMRT zeigte, dass es zu einer signifikanten Zunahme in der funktionellen Konnektivität innerhalb des visuellen medialen Netzwerkes und des rechten frontoparietalen Netzwerkes kommt. Diese Netzwerke waren bei der anodalen tDCS-Gruppe mit anderen Gehirnarealen der Schmerzverarbeitung/-wahrnehmung verbunden, wie bspw. der Amygdala, der Insel, dem primär somatosensorischen Kortex, dem Zingulum und weiteren Arealen wie dem primär motorischen Kortex, dem visuellen Kortex und dem Corpus callosum.

Schlussfolgerung: Insgesamt lieferte die Studie also den ersten Hinweis dafür, dass die tDCS nicht nur eine effektive Therapie für die Schmerzreduktion bei CED-Patienten darstellt, sondern darüber hinaus auch mit Veränderungen in der Ruhezustands-fMRT assoziiert ist. Die vorhandene Schmerzreduktion nach einer zentral applizierten Schmerztherapie legt eine zentrale Komponente bei chronisch abdominellen Schmerzen bei CED-Patienten nahe. Die Ergebnisse dieser Studie sollten für eine künftige multimodale Schmerztherapie bei CED-Patienten mit in Betracht bezogen werden. Weiter stärken die Ergebnisse die Annahme, dass die Aktivitätssteigerung im Motorkortex mit einer Schmerzreduktion assoziiert ist.

3. Diskussion

Die Kernthesen der vorliegenden Arbeit, ob der primär motorische Kortex als Vermittler von Schmerzreduktion dienen kann und ob der Motorkortex eine geeignete Zielstruktur darstellt, um Erkrankungsstadien nicht-invasiv einschätzen zu können, wurden verifiziert. Die initial aufgestellten Fragestellungen wurden wie folgt beantwortet (**Abbildung 4**):

1. Die mentale Vorstellung von Bewegung kann die Schmerzwahrnehmung und die Exzitabilität des Motorkortex verändern, was signifikant miteinander korreliert.
2. Zwei neurophysiologische Parameter der transkraniellen Magnetstimulation (TMS), die über dem Motorkortex gemessen werden, sind signifikant mit klinischen Skalen assoziiert: Dies wurde zum einen für die Schmerz-Katastrophisieren-Skala bei Patienten mit chronisch myofaszialen Schmerzen und zum anderen für die modifizierte Rankin-Skala bei Patienten mit einer anti-NMDA-Rezeptor- (NMDAR) Enzephalitis gezeigt.
3. Die Applikation der transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS) über dem Motorkortex reduzierte signifikant Schmerzen bei CED-Patienten mit chronisch abdominellem Schmerz und zeigte funktionelle Gehirnveränderungen in der MRT.

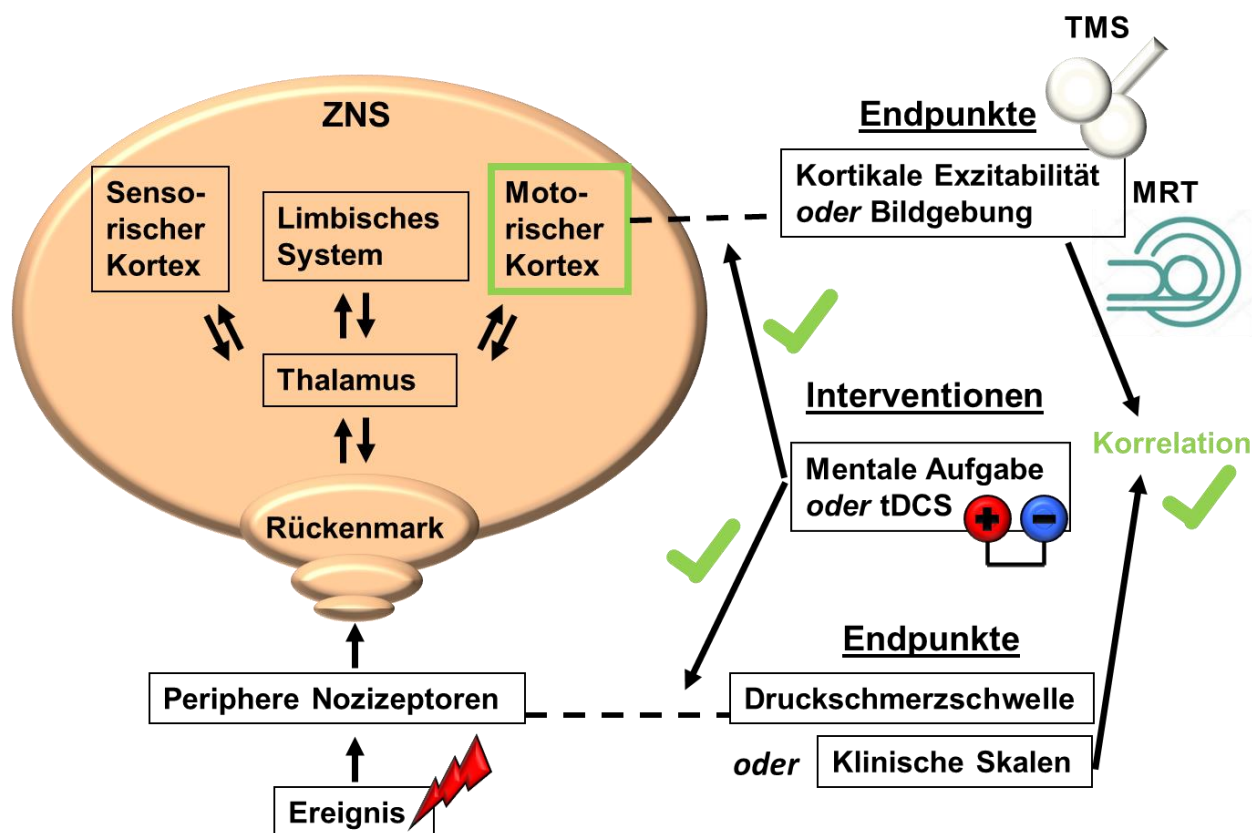


Abbildung 4: Die Abbildung zeigt die zusammengefassten Interventionen und Endpunkte. Die grünen Pfeile symbolisieren, dass diese Fragestellungen verifiziert worden sind (modifiziert nach Flor [1]; Volz et al. [2]).

ZNS: zentrales Nervensystem; tDCS: transkranielle Gleichstromstimulation; TMS: transkranielle Magnetstimulation; MRT: Magnetresonanztomographie

Die mentale Aufgabe, sich Bewegungen vorzustellen, veränderte bei gesunden Probanden die Druckschmerzschwelle, was signifikant zu einer geänderten Exzitabilität im Motokortex korrelierte [2]. Die Vorstellung von Bewegung ist eine Methode, die vielfach bei Erkrankungen mit Bewegungsstörungen wie bspw. Morbus Parkinson und bei neuropathischen Schmerzen wie bei Phantomschmerzen eingesetzt wird [102-104]. Im Kontext dieser Arbeit ist besonders der Einsatz von Bewegungsvorstellung bei Phantomschmerzen interessant, die sehr häufig nach Amputation einer Extremität auftreten [104,105]. Die Methode besitzt einen vielversprechenden klinischen Erfolg bei der Schmerzlinderung von Phantomschmerzen [104,105]. Einhergehend mit einer Schmerzreduktion zeigte sich zudem eine Steigerung der Motorkortexaktivität [105,106]. Tatsächlich zeigten wir einen gleichsam, wenn auch umgekehrten Effekt bzw. eine gleichförmige Korrelation: bei gesunden Probanden erhöhte sich die Schmerzwahrnehmung, während sich die Exzitabilität des Motorkortex reduzierte. Dies kann am unterschiedlichen Versuchsaufbau bzw. der Komplexität der Vorstellungsübung liegen sowie daran, dass es sich um Gesunde und nicht um chronische Schmerzpatienten handelte. Gleichmaßen ist jedoch in diesen Studien eine gleichförmige Veränderung der Schmerzwahrnehmung und der Aktivität im Motorkortex nachweisbar.

Bereits in weiteren eigenen Vorarbeiten [66-68] wurden unterschiedliche Aufgaben wie motorische Anforderungen/Übungen, sensorische Stimulation und Bewegungsbeobachtung bei gesunden Probanden getestet. Jede dieser Aufgaben führte zu einer signifikanten Änderung in der Druckschmerzschwelle. Damit einhergehend konnte eine signifikante Veränderung in der Exzitabilität des motorischen Kortex festgestellt werden. Die Studien liefern den Hinweis, dass die Aktivierung des primär motorischen Kortex als Schlüsselstelle des motorischen Systems im Zusammenhang zur Schmerzwahrnehmung steht. Dabei erscheint eine Schmerzreduktion mit einer

gesteigerten Exzitabilität des primär motorischen Kortex einherzugehen [66,68] und umgekehrt eine Schmerzsteigerung mit einer reduzierten Exzitabilität des primär motorischen Kortex [2]. Die Studie, die als Anforderung eine somatosensorische Aufgabe beinhaltete und somit nicht auf eine Aktivierung des motorischen Systems zielte, zeigte diese Assoziation nicht [67], was unsere Ergebnisse weiter stützt.

Im Einklang mit den Ergebnissen aus den eigenen Studien stehen auch Resultate anderer Arbeiten, die eine Motorkortexaktivierung sowohl nach Bewegungsbeobachtung [107,108] als auch bereits bei der Vorstellung von Bewegungsabläufen beschreiben [105,109]. In einer Studie von Martel et al. [110] konnte gezeigt werden, dass Schmerz einen direkten Einfluss auf den motorischen Kortex hat, dieser also in seiner Plastizität verändert wird. Darüber hinaus wird vom Motorkortex eine sekundär verschaltete, gezielte Abwehrreaktion auf einen Schmerzreiz ausgelöst. Der in der Studie induzierte Schmerz erhöhte die Aktivität im primär motorischen Kortex bei Personen, die eine reduzierte kortikospinale Antwort hatten, was mithilfe der TMS gemessen wurde. Weiter zeigten diese Personen eine erhöhte Konnektivität des motorischen Kortex mit dem Cuneus, der einen Teil des Lobus occipitalis darstellt. So führte eine erhöhte Motorkortexaktivität zu einer reduzierten motorischen Antwort [110].

Die Messung der motorkortikalen Exzitabilität wurde in den oben angeführten Studien mithilfe der TMS und den damit verbundenen evozierten motorischen Potentialen und weiterer neurophysiologischer TMS-Messparameter durchgeführt [44]. Mit der TMS und der dadurch ausgelösten kortikospinalen Antwort ist es möglich, transkraniell bzw. nicht-invasiv Aussagen über die kortikale Exzitabilität im primär motorischen Kortex zu treffen. Diese Methode wurde in einigen der oben beschriebenen Arbeiten genutzt [2,79,85]. In einer Studie wurde der TMS-Messparameter der intrakortikalen Faszilitation (ICF) auf eine Assoziation mit einem chronischen Schmerzsyndrom, dem chronisch myofaszialen Schmerz, getestet [79]. Wir konnten zeigen, dass die ICF signifikant mit der Schmerz-Katastrophisieren-Skala assoziiert war, wobei wichtige Störfaktoren wie z. B. Alter, Geschlecht, funktionelle Beschwerden oder Medikamenteneinnahme nicht interferierten und bei der Analyse ausgeschlossen werden konnten [79]. Die Schmerz-Katastrophisieren-Skala misst indirekt die Erkrankungsschwere im Sinne von Ausmaß des Leidensdruckes aufgrund chronischer Schmerzen. So wurde hier gezeigt, dass es

einen Zusammenhang zwischen (Schmerz-)Erkrankungsgrad und der Exzitabilität im primär motorischen Kortex gibt. Zusätzlich war ein weiterer TMS-Parameter, die intrakortikale Inhibition (SICI), signifikant mit der erhobenen Druckschmerzschwelle bei diesen Patienten assoziiert, was unsere Aussagen weiter kräftigt. Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit anderen Studien, die ebenfalls neurophysiologische Veränderungen bei Patienten mit chronisch myofaszialen Schmerzen fanden [111,112]. Konsistent in diesen Studien war, dass eine gestörte intrakortikale Inhibition bei dieser Erkrankung existiert. Das bedeutet, dass eine fehlerhafte Inhibition, die über kortikale Interneurone vermittelt wird, im Motorkortex besteht. Dies wurde anhand einer gesteigerten ICF und einer verringerten SICI mithilfe der TMS gemessen [79,111,112].

Die neurophysiologische Messung der Exzitabilität im Motorkortex sollte in weiteren chronischen Schmerzsyndromen untersucht werden, um auch hier Rückschlüsse auf eine gestörte Hemmung der inhibitorisch wirkenden Interneurone im motorischen Kortex ziehen zu können und Gemeinsamkeiten zwischen verschiedenen Schmerzsyndromen zu finden. So könnten diese Ergebnisse zur Weiterentwicklung von zentral applizierten bzw. zentral wirksamen Schmerztherapien führen. Eine Studie mit Fibromyalgie-Patienten zeigte in Anlehnung an unsere Ergebnisse, dass ein hoher Punktwert in der Schmerz-Katastrophisieren-Skala mit signifikanten Gehirnveränderungen in der funktionellen MRT in Arealen der Schmerzverarbeitung assoziiert war [113].

Weiter wurde in der vorliegenden Arbeit ein anderes Protokoll der TMS, die gepaarte assoziative Stimulation (PAS), in Patienten mit einer Enzephalitis verwendet [85]. Bei der PAS wird ein Mechanismus ähnlich der Langzeit-Potenzierung induziert [47,48,53]. Die Langzeit-Potenzierung beschreibt eine langanhaltende Steigerung des Aktivitätszustandes im Sinne eines exzitatorischen Potentials an der postsynaptischen Membran [49-52,54]. Bei den Enzephalitis-Patienten fand sich eine gestörte Antwort auf das PAS-Protokoll im Vergleich zu gesunden Probanden, was mit der zugrundeliegenden Störung von NMDA-Rezeptoren gut in Einklang gebracht werden kann [85]. Zudem zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen PAS und der modifizierten Rankin-Skala, einer Skala zur Klassifikation der klinischen Erkrankungsschwere bzw. des Krankheitsstadiums. Zusätzlich ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen PAS und der funktionellen Konnektivität im motorischen Netzwerk [85]. So zeigte sich die TMS

über dem Motorkortex als klinisch relevante, nicht-invasive Messmethode. Des Weiteren zeigte sich der Motorkortex als geeignete Zielstruktur, um Aussagen über das Stadium dieser Hirnerkrankung zu treffen.

Wie durch die Studien an den gesunden Probanden und die Studie mit Patienten mit chronisch myofaszialen Schmerzen deutlich wird, wirkt sich die Einflussnahme auf den motorischen Kortex auf die Schmerzwahrnehmung aus [2,66-68,79]. Basierend auf diesen Vorarbeiten testeten wir eine nicht-invasive, nicht-pharmakologische Schmerztherapie, die tDCS. Hierzu untersuchten wir CED-Patienten mit chronisch abdominellen Schmerzen. Die tDCS ist dafür bekannt, die darunter liegenden Gehirnareale in ihrer Exzitabilität zu modulieren. Abhängig von der Stimulationspolarität der tDCS wird eine Steigerung oder Reduktion der Aktivität erreicht [114]. Im Falle von unseren Studien wählten wir eine Stimulationsmodalität, welche über dem motorischen Kortex appliziert wird und diesen nachweislich in der Exzitabilität steigert („anodale Stimulation/Kathode“) [10,32,60,61,114,115]. In unseren Studien führte die tDCS zu einer signifikanten Schmerzreduktion [100,101]. Dies ließ sich sogar noch eine Woche nach Stimulationsende bei den CED-Patienten nachweisen. Zudem zeigten wir, dass die tDCS-Therapie und die einhergehende Schmerzreduktion mit funktionellen Gehirnveränderungen bei chronischen Schmerzpatienten (aufgrund einer CED) assoziiert war [101]. Hier war die funktionelle Konnektivität innerhalb des visuellen medialen Netzwerkes und des rechten frontoparietalen Netzwerkes signifikant erhöht. Dabei wies das visuell mediale Netzwerk der tDCS-Gruppe eine signifikant höhere funktionelle Konnektivität u.a. zum primär motorischen Kortex auf verglichen mit der Placebo-Gruppe, was den Einfluss des Motorkortex unterstreicht. Auch andere Studien fanden heraus, dass die anodale tDCS über dem Motorkortex zu einer signifikant erhöhten funktionellen Koppelung zwischen dem linken Thalamus und dem ipsilateralen Motorkortex führte [116,117].

Insgesamt konnten wir also in den vorliegenden Arbeiten deutliche Hinweise dafür liefern, dass der motorische Kortex stark mit der Schmerzwahrnehmung, -verarbeitung und -modulation im Zusammenhang steht und diese beeinflussen kann. Dies geht auch aus anderen Studien hervor, die zeigten, dass die Aktivierung des Motorkortex mit einer Schmerzreduktion assoziiert war [32,62,118-121]. Weiter lieferten wir Daten, die zeigen,

dass der Motorkortex eine geeignete Zielstruktur darstellt, über den man nicht-invasiv, indirekt Einschätzungen und Aussagen über das Erkrankungsstadium bei verschiedenen Erkrankungen treffen kann.

Die Studien zu dieser kumulativen Habilitationsschrift liefern damit zahlreiche Nachweise dafür, dass der motorische Kortex als Vermittler einer Schmerzreduktion dienen kann. Aber wodurch wird dieser Effekt verursacht? Was sind die zugrundeliegenden Wirkmechanismen? Es ist wahrscheinlich oder zumindest denkbar, dass die analgetischen Effekte der tDCS durch eine Aktivitätssteigerung im Motorkortex zu einer Veränderung der Thalamusaktivität führen [122]. Weitere Studien bestätigten mithilfe von Elektroenzephalogramm [123], MRT [114] oder Positronen-Emissions-Tomographie [32,124], dass eine Aktivitätssteigerung im motorischen Kortex durch die tDCS zu einer signifikanten Schmerzreduktion führt. Tatsächlich resultierte eine invasive Motorkortexstimulation in einem erhöhten regionalen Blutfluss im lateralem Thalamus [124]. Es gibt ebenso Hinweise dafür, dass tDCS zu einer direkten Erhöhung der endogenen Opioidausschüttung führt [122,125,126].

Mögliche Hinweise zur Wirkweise liefern zusätzlich zu den Humandaten auch Ergebnisse aus Tierexperimenten: diese deuteten ebenfalls auf die Beteiligung von subkortikalen Strukturen bzw. des Thalamus hin. Eine Studie mit invasiver Motorkortexstimulation bei Katzen zeigte, dass die Stimulation eine signifikante Abschwächung der Rate an Aktionspotentialen der nozizeptiven Neurone induzierte, welche im ventralen posterioren lateralen Thalamuskern liegen. Die Wiederholung der Motorkortexstimulation führte zudem zu einer Akzentuierung der gefundenen Abschwächung der Signalaktivität der Neurone im lateralen Thalamus [127]. Cha et al. zeigten, dass nach einer längeren Motorkortexstimulation die mechanische Allodynie bei neuropathischen Schmerzen reduziert war, was zudem für neuronale Veränderungen im anterioren zingulären Kortex sorgte [120]. Die Motorkortexstimulation bei Ratten zeigte neben einer Reduktion von neuropathischen Schmerzen auch eine effektive Modulation in der aufsteigenden und absteigenden Schmerzleitung. Dies geschah über Aktivitätsveränderungen u.a. im Thalamus, die mittels Positronen-Emissions-Tomographie ermittelt wurden [128]. Weiterhin wurde die Beteiligung bzw. Aktivierung des limbischen Systems festgestellt, welche wiederum das deszendierende schmerzhemmende System beeinflusst [129].

Ferner wurde im Rattenmodell festgestellt, dass die analgetischen Effekte der Motorkortexstimulation über spinale anti-neuroinflammatorische Effekte vermittelt werden [129]. Zudem erfolgt die Aktivierung des endogenen Cannabinoidsystems vermutlich über deszendierende inhibitorische Leitungen [130].

Eine weitere Studie zeigte, dass die (invasive) elektrische Stimulation des Motorkortex neurogene Schmerzen signifikant reduzierte [131]. Die besten Langzeiteffekte konnte diese Studie bei Patienten mit thalamischen Schmerzsyndromen zeigen. Dies ist ein weiterer Hinweis dafür, dass die Wirkweise der Schmerzreduktion über den motorischen Kortex und dessen Aktivitätssteigerung über subkortikal gelegene Strukturen bzw. den Thalamus abläuft [131]. Unterstützung dafür liefert auch die Studie von Kishima et. al., in der die Motorkortexstimulation neben der Schmerzreduktion auch zu einem signifikant höheren zentral-regionalen Blutfluss im posterioren Thalamus und der Insel führte. Dies könnte bedeuten, dass die Motorkortexstimulation über den Thalamus zu einer erhöhten Schmerzschwelle führt (im Sinne einer reduzierten Schmerzwahrnehmung) [121]. Weiter wird angenommen, dass es über eine kortikothalamisch vermittelte Aktivitätsänderung im medialen Thalamus zu einer weitergeleiteten Schmerzreduktion kommt und dass das herabsteigende endogene schmerzhemmende System aktiviert wird [132]. Dafür könnte das endogene Opioidsystem eine wichtige Rolle spielen. So konnte gezeigt werden, dass die Dichte an Opioidrezeptoren im Gehirn einen Prädiktor für das Ansprechen einer invasiven Motorkortexstimulation darstellt [133].

Die Ergebnisse dieser Arbeit müssen vor dem Hintergrund einiger Limitationen interpretiert werden. Zum einen können die Erkenntnisse aus der Studie mit gesunden Probanden nicht ohne Einschränkungen auf Patienten mit chronischen Schmerzen übertragen werden, da sich die Nozizeption und die Adaptation auf Schmerzreize zwischen beiden Gruppen unterscheiden. Ein direkter Vergleich und gemeinsame Rückschlüsse sind somit nicht leicht zu ziehen. Weiter kann man insbesondere in den Studien mit tDCS nicht zwischen einer primären oder sekundären Aktivitätssteigerung im Motorkortex unterscheiden, d.h. ob die tDCS zu einer Aktivitätssteigerung und dadurch zu einer Schmerzreduktion führt oder ob umgekehrt die Schmerzreduktion sekundär die Aktivitätssteigerung bedingt. Das vorhandene Wissen über die tDCS favorisiert allerdings stark Ersteres. Zudem deuten die Ergebnisse in ihrer Summe auch darauf hin, dass die

Motorkortexaktivierung zu einer Schmerzreduktion führt, auch wenn das Studiendesign hierfür nicht beweisend angelegt worden ist. Weiter untersuchten wir zwei unterschiedliche Modell-Erkrankungen, zum einen das myofasziale Schmerzsyndrom und zum anderen die NMDAR-Enzephalitis. Bei beiden konnte der Motorkortex dazu dienen, um eine Einschätzung des Erkrankungsstadiums bzw. der Krankheitsschwere zu treffen, was über TMS-Parameter und signifikante Korrelationen zu etablierten klinischen Skalen erzielt wurde. Somit konnte exemplarisch gezeigt werden, dass der Motorkortex eine geeignete Zielstruktur ist, um bei bestimmten Erkrankungen Aussagen über die Erkrankungsschwere treffen zu können. Dies gilt vor allem im Falle einer zentralen Beteiligung, also im Rahmen einer maladaptiven Veränderung von Gehirnarealen und -netzwerken. Die erhobenen Daten und die daraus getroffenen Aussagen können nicht verallgemeinert und direkt auf andere Erkrankungen übertragen werden. Dies muss anhand weiterer Studien getestet werden. Weiter liegt es in der Natur der statistischen Methode von Korrelationen, dass zwei Parameter zwar signifikant miteinander assoziiert sind, dies jedoch nicht automatisch eine Kausalität darstellt.

In Zukunft sollten Studien so angelegt werden, dass sie eine Kausalität zwischen einer Veränderung im Motorkortex und des Erkrankungsstadiums beweisen. Beispielsweise könnte das Studiendesign vorsehen, dass der Motorkortex als Prädiktor des Erkrankungsstadiums getestet wird. Der Motorkortex und dessen Veränderung könnte anhand der TMS oder MRT überprüft werden und klinische Skalen sowie etablierte Erkrankungsmarker wie z.B. Antikörpertiter oder Entzündungswerte im Blut gesammelt und auf Gemeinsamkeiten mit Messwerten des Motorkortex getestet werden.

Künftige Studien sollten sich zudem mit dem genauen Wirkmechanismus der tDCS auseinandersetzen. Denkbar wäre die Etablierung eines Mausmodells, in dem tDCS zur Behandlung von experimentell induzierten chronisch abdominellen Schmerzen appliziert wird. So könnte man Neurotransmitterveränderungen am Übergang vom ZNS zum enterischen Nervensystem bzw. vom enterischen Nervensystem (Plexus myentericus und Plexus submucosus) zu den Zielzellen detektieren. Die Quantifizierung der Neurotransmitter kann neue Erkenntnisse zur Schmerzvermittlung im Darm erbringen, woraus sich ggf. gezielte Therapien ableiten ließen, wie z. B. eine selektive Blockade der Rezeptoren für die Schmerzweitergabe [134,135]. Zudem sollten Medikamente zur

Reduktion dieser Neurotransmitter getestet werden [134,135]. Aussagen über die Bidirektionalität der „brain-gut-axis“ könnten ebenso getroffen werden [136]. Folgende Fragen erscheinen dabei besonders interessant: Wie genau verläuft der Weg der „brain-gut-axis“? Welche Neurotransmitter wirken in dieser Achse? Welche Auswirkungen haben Konzentrationsunterschiede der einzelnen Neurotransmitter? Weiter sollte adressiert werden, ob die Motorkortexaktivierung zu einer veränderten Immunzellzusammensetzung am (End-)Organ, also dem Darm führt. Da die immun-epitheliale Kommunikation eine entscheidende Rolle bei der Entstehung und Therapie von CED spielt [137], könnten Erkenntnisse dabei helfen, die multifaktorielle Genese der CED besser zu verstehen und neue Ansätze für (Immun-)Therapien zu formulieren.

Zusammenfassend liefern die vorliegenden Studien den Hinweis dafür, dass der Motorkortex eine geeignete Zielstruktur darstellen könnte, um über dessen Veränderung in neurophysiologischen Messungen Aussagen über bestimmte Erkrankungsstadien treffen zu können. Weiter wurden wichtige Erkenntnisse zur Wirkweise und Funktion des motorischen Kortex auf die Schmerz Wahrnehmung und -beeinflussung gewonnen, vor allem die Vermittlung der Schmerzreduktion durch eine Steigerung der Motorkortex-Exzitabilität. Dadurch sind diese Forschungsprojekte ein Startpunkt für neue Ansätze der gezielten, adjuvanten und multimodalen Schmerztherapie. Basierend auf den hier dargestellten Befunden sollte schon jetzt bei jeder Schmerztherapie eines CED-Patienten hinterfragt werden, ob es sich um akuten oder chronischen Schmerz handelt, da diese beiden unterschiedlichen Formen von Schmerzen einer jeweils unterschiedlichen Therapie zugeführt werden müssen. Im Falle von chronisch abdominalen Schmerzen sollten die in dieser Habilitationsschrift gewonnenen Erkenntnisse mit einbezogen werden, nach denen chronifizierter Schmerz zu Veränderungen auf zentraler Ebene führt. Nur durch diesen wichtigen Aspekt von chronischen Schmerzen wird eine gezielte Beeinflussung möglich werden, die über größtenteils peripher wirksame und entzündungshemmende Analgetika hinausgeht.

4. Zusammenfassung

Hintergrund/ Fragestellung: Schmerz wird peripher von Nozizeptoren detektiert und ins zentrale Nervensystem weitergeleitet. Hier kommt es zur Wahrnehmung, Lokalisation und Bewertung des Schmerzes. Wiederkehrender Schmerz führt zur Chronifizierung. Chronische Schmerzen führen zu spezifischen Veränderungen sowohl im zentralen als auch im peripheren Nervensystem. Ziel war es zu untersuchen, ob der Motorkortex einen Einfluss besitzt, um die Schmerzwahrnehmung bei Gesunden und Schmerzpatienten zu verändern. Zusätzlich wurde getestet, ob der Motorkortex eine geeignete Zielstruktur darstellt, um eine Einschätzung über Krankheitsstadien bei zwei Modell-Erkrankungen (Patienten mit chronischen Schmerzen oder einer Enzephalitis) zu treffen.

Methoden: Eine mentale Aufgabe sowie die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) wurden auf Veränderungen in der Druckschmerzschwelle und der kortikalen Exzitabilität (mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS)) bzw. der funktionellen Konnektivität (mittels Magnetresonanztomographie (MRT)) getestet. Es wurden gesunde Probanden und Schmerzpatienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) und chronisch myofaszialen Schmerzen untersucht. Weiter wurde geprüft, ob neurophysiologische TMS-Parameter des Motorkortex mit klinischen Skalen für Krankheitsstadien (Schmerz-Katastrophisieren-Skala oder modifizierte Rankin-Skala) korrelieren.

Ergebnisse: Die Arbeiten zeigen, dass die Aktivierung des Motorkortex im Zusammenhang mit der Schmerzwahrnehmung steht. Dabei erscheint eine gesteigerte Motorkortex-Exzitabilität mit einer Schmerzreduktion einherzugehen und umgekehrt eine reduzierte Exzitabilität mit einer Schmerzsteigerung. Die tDCS-Therapie, die die Motorkortexaktivität steigert, führte bei CED-Patienten mit chronischen Schmerzen zu einer signifikanten Schmerzreduktion. Dies war von einer Veränderung in der Ruhezustands-MRT im Sinne einer gesteigerten funktionellen Konnektivität in verschiedenen Gehirnnetzwerken begleitet. Zudem zeigten sich signifikante Assoziationen zwischen verschiedenen TMS-Parametern der Motorkortex-Exzitabilität und den gewählten klinischen Skalen.

Schlussfolgerungen: Der Motorkortex und dessen Aktivitätssteigerung haben einen bedeutenden Einfluss auf die Schmerzreduktion bzw. vermitteln diese. Die gewonnenen Erkenntnisse können für eine neue, multimodale Schmerztherapie genutzt werden. Darüber hinaus bietet der Motorkortex eine mögliche Zielstruktur, um nicht-invasiv eine Einschätzung der Erkrankungsschwere bei bestimmten Krankheiten zu treffen.

5. Literaturangaben

1. Flor H. Cortical reorganisation and chronic pain: implications for rehabilitation. *J Rehabil Med* 2003;66-72
2. Volz MS, Suarez-Contreras V, Portilla AL, Fregni F. Mental imagery-induced attention modulates pain perception and cortical excitability. *BMC Neurosci* 2015;16:15
3. https://schmerzliga.de/download/Dossier_Schmerzliga.pdf.
4. https://schmerzliga.de/was_ist_schmerz.html.
5. Ellis A. Reason and emotion in psychotherapy. New York: Lyle Stuart 1962
6. Christo PJ, Li S, Gibson SJ, Fine P, Hameed H. Effective treatments for pain in the older patient. *Curr Pain Headache Rep* 2010;15:22-34
7. Tracey WD, Jr. Nociception. *Curr Biol* 2017;27:R129-R133
8. Apkarian AV. Definitions of nociception, pain, and chronic pain with implications regarding science and society. *Neurosci Lett* 2018
9. Yen CT, Lu PL. Thalamus and pain. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2013;51:73-80
10. Garcia-Larrea L, Peyron R. Pain matrices and neuropathic pain matrices: a review. *Pain* 2013;154 Suppl 1:S29-43
11. Orenius TI, Raji TT, Nuortimo A, et al. The interaction of emotion and pain in the insula and secondary somatosensory cortex. *Neuroscience* 2017;349:185-194
12. Fregni F, Pascual-Leone A, Freedman SD. Pain in chronic pancreatitis: a salutogenic mechanism or a maladaptive brain response? *Pancreatol* 2007;7:411-422
13. Bonica JJ. The need of a taxonomy. *Pain* 1979;6:247-248
14. Kim HJ, Yang GS, Greenspan JD, et al. Racial and ethnic differences in experimental pain sensitivity: systematic review and meta-analysis. *Pain* 2017;158:194-211
15. Saper RB, Lemaster C, Delitto A, et al. Yoga, Physical Therapy, or Education for Chronic Low Back Pain: A Randomized Noninferiority Trial. *Ann Intern Med* 2017;167:85-94
16. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician* 2008;11:S105-120
17. Carman KW, Knight KL. Habituation to cold-pain during repeated cryokinetic sessions. *J Athl Train* 1992;27:223-230
18. Carter GT, Duong V, Ho S, et al. Side effects of commonly prescribed analgesic medications. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2014;25:457-470
19. Casser HR, Nagel B. [Multimodal pain therapy in Germany: structure and quality]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2016;51:56-67
20. Radat F, Swendsen J. Psychiatric comorbidity in migraine: a review. *Cephalalgia* 2005;25:165-178
21. Fregni F, DaSilva D, Potvin K, et al. Treatment of chronic visceral pain with brain stimulation. *Ann Neurol* 2005;58:971-972
22. Fregni F, Freedman S, Pascual-Leone A. Recent advances in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation techniques. *Lancet Neurol* 2007;6:188-191
23. Seminowicz DA, Moayedi M. The Dorsolateral Prefrontal Cortex in Acute and Chronic Pain. *J Pain* 2017;18:1027-1035

24. Coull JA, Beggs S, Boudreau D, et al. BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. *Nature* 2005;438:1017-1021
25. Knabl J, Witschi R, Hosl K, et al. Reversal of pathological pain through specific spinal GABAA receptor subtypes. *Nature* 2008;451:330-334
26. Horlemann J, Zieglgansberger W. [Pain processing, pain memory and quality of sleep]. *Dtsch Med Wochenschr* 2009;134 Suppl 4:S127-131
27. Mhalla A, de Andrade DC, Baudic S, Perrot S, Bouhassira D. Alteration of cortical excitability in patients with fibromyalgia. *Pain* 2010;149:495-500
28. Neumann S, Doubell TP, Leslie T, Woolf CJ. Inflammatory pain hypersensitivity mediated by phenotypic switch in myelinated primary sensory neurons. *Nature* 1996;384:360-364
29. Samad TA, Moore KA, Sapirstein A, et al. Interleukin-1beta-mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature* 2001;410:471-475
30. Wager TD, Atlas LY, Lindquist MA, et al. An fMRI-based neurologic signature of physical pain. *N Engl J Med* 2013;368:1388-1397
31. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* 2009;10:895-926
32. Garcia-Larrea L, Peyron R, Mertens P, et al. Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain* 1999;83:259-273
33. Treede RD, Apkarian AV, Bromm B, Greenspan JD, Lenz FA. Cortical representation of pain: functional characterization of nociceptive areas near the lateral sulcus. *Pain* 2000;87:113-119
34. Kong J, Spaeth RB, Wey HY, et al. S1 is associated with chronic low back pain: a functional and structural MRI study. *Mol Pain* 2013;9:43
35. Kumbhare DA, Elzibak AH, Noseworthy MD. Evaluation of Chronic Pain Using Magnetic Resonance (MR) Neuroimaging Approaches: What the Clinician Needs to Know. *Clin J Pain* 2016;33:281-290
36. Eisenberg E, Chistyakov AV, Yudashkin M, et al. Evidence for cortical hyperexcitability of the affected limb representation area in CRPS: a psychophysical and transcranial magnetic stimulation study. *Pain* 2005;113:99-105
37. Yi M, Zhang H. Nociceptive memory in the brain: cortical mechanisms of chronic pain. *J Neurosci* 2011;31:13343-13345
38. Craig AD, Reiman EM, Evans A, Bushnell MC. Functional imaging of an illusion of pain. *Nature* 1996;384:258-260
39. Flor H, Elbert T, Knecht S, et al. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 1995;375:482-484
40. Maeda T, Yoshida H, Sasaki T, Oda A. Does transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) simultaneously combined with local heat and cold applications enhance pain relief compared with TENS alone in patients with knee osteoarthritis? *J Phys Ther Sci* 2017;29:1860-1864
41. Lane E, Latham T. Managing pain using heat and cold therapy. *Paediatr Nurs* 2009;21:14-18
42. Huang YZ, Lu MK, Antal A, et al. Plasticity induced by non-invasive transcranial brain stimulation: A position paper. *Clin Neurophysiol* 2017;128:2318-2329
43. Ziemann U. Thirty years of transcranial magnetic stimulation: where do we stand? *Exp Brain Res* 2017;235:973-984

44. Paulus W, Classen J, Cohen LG, et al. State of the art: Pharmacologic effects on cortical excitability measures tested by transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimul* 2008;1:151-163
45. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul* 2008;1:206-223
46. Summers RL, Chen M, Kimberley TJ. Corticospinal excitability measurements using transcranial magnetic stimulation are valid with intramuscular electromyography. *PLoS One* 2017;12:e0172152
47. Stefan K, Kunesch E, Benecke R, Cohen LG, Classen J. Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *J Physiol* 2002;543:699-708
48. Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain* 2000;123 Pt 3:572-584
49. Frantseva MV, Fitzgerald PB, Chen R, et al. Evidence for impaired long-term potentiation in schizophrenia and its relationship to motor skill learning. *Cereb Cortex* 2008;18:990-996
50. Rioult-Pedotti MS, Friedman D, Donoghue JP. Learning-induced LTP in neocortex. *Science* 2000;290:533-536
51. Heidegger T, Krakow K, Ziemann U. Effects of antiepileptic drugs on associative LTP-like plasticity in human motor cortex. *Eur J Neurosci* 2010;32:1215-1222
52. Lucke C, Heidegger T, Rohner M, et al. Deleterious effects of a low amount of ethanol on LTP-like plasticity in human cortex. *Neuropsychopharmacology* 2014;39:1508-1518
53. Lee JC, Croarkin PE, Ameis SH, et al. Paired-Associative Stimulation-Induced Long-term Potentiation-Like Motor Cortex Plasticity in Healthy Adolescents. *Front Psychiatry* 2017;8:95
54. Korchounov A, Ziemann U. Neuromodulatory neurotransmitters influence LTP-like plasticity in human cortex: a pharmaco-TMS study. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:1894-1902
55. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S. Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1991;52:137-139
56. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S. Treatment of thalamic pain by chronic motor cortex stimulation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991;14:131-134
57. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S. Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. *J Neurosurg* 1993;78:393-401
58. Lefaucheur JP, Antal A, Ahdab R, et al. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) to relieve pain. *Brain Stimul* 2008;1:337-344
59. Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, Keravel Y, Nguyen JP. Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology* 2006;67:1568-1574
60. Fregni F, Boggio PS, Lima MC, et al. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain* 2006;122:197-209

61. Fregni F, Gimenes R, Valle AC, et al. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2006;54:3988-3998
62. Antal A, Terney D, Kuhn S, Paulus W. Anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex ameliorates chronic pain and reduces short intracortical inhibition. *J Pain Symptom Manage* 2010;39:890-903
63. Hirayama A, Saitoh Y, Kishima H, et al. Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *Pain* 2006;122:22-27
64. DaSilva AF, Truong DQ, DosSantos MF, et al. State-of-art neuroanatomical target analysis of high-definition and conventional tDCS montages used for migraine and pain control. *Front Neuroanat*;9:89
65. DaSilva AF, Volz MS, Bikson M, Fregni F. Electrode positioning and montage in transcranial direct current stimulation. *J Vis Exp* 2011
66. Volz MS, Mendonca M, Pinheiro FS, et al. Dissociation of motor task-induced cortical excitability and pain perception changes in healthy volunteers. *PLoS One* 2012;7:e34273
67. Volz MS, Suarez-Contreras V, Mendonca ME, et al. Effects of sensory behavioral tasks on pain threshold and cortical excitability. *PLoS One* 2013;8:e52968
68. Volz MS, Suarez-Contreras V, Portilla AL, et al. Movement observation-induced modulation of pain perception and motor cortex excitability. *Clin Neurophysiol* 2014;126:1204-1211
69. Boasen J, Takeshita Y, Kuriki S, Yokosawa K. Spectral-Spatial Differentiation of Brain Activity During Mental Imagery of Improvisational Music Performance Using MEG. *Front Hum Neurosci* 2018;12:156
70. Hamada H, Matsuzawa D, Sutoh C, et al. Comparison of brain activity between motor imagery and mental rotation of the hand tasks: a functional magnetic resonance imaging study. *Brain Imaging Behav* 2018
71. Heathcote LC, Jacobs K, Van Ryckeghem DML, et al. Attention bias modification training for adolescents with chronic pain: a randomized placebo-controlled trial. *Pain* 2017
72. Fardo F, Aukstulewicz R, Allen M, et al. Expectation violation and attention to pain jointly modulate neural gain in somatosensory cortex. *Neuroimage* 2017;153:109-121
73. Simons DG. Myofascial pain syndromes. *Arch Phys Med Rehabil* 1984;65:561
74. Tough EA, White AR, Richards S, Campbell J. Variability of criteria used to diagnose myofascial trigger point pain syndrome--evidence from a review of the literature. *Clin J Pain* 2007;23:278-286
75. Beck AT, Emery G, Greenberg RL. Anxiety disorders and phobias. New York: Basic Books 1985
76. Beck. Cognitive therapy and the emotional disorders. New York: The New American Library 1976
77. Sullivan MJL, Bishop S, Pivik J. The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychol Assess* 1995;7:524-532
78. Sullivan MJ, Lynch ME, Clark AJ. Dimensions of catastrophic thinking associated with pain experience and disability in patients with neuropathic pain conditions. *Pain* 2005;113:310-315

79. Volz MS, Medeiros LF, Tarrago Mda G, et al. The relationship between cortical excitability and pain catastrophizing in myofascial pain. *J Pain* 2013;14:1140-1147
80. Ma C, Wang C, Zhang Q, Lian Y. Emerging role of prodromal headache in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *J Pain Res* 2019;12:519-526
81. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2010;10:63-74
82. Finke C, Kopp UA, Scheel M, et al. Functional and structural brain changes in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol* 2013;74:284-296
83. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2013;13:167-177
84. Pruss H, Dalmau J, Harms L, et al. Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin. *Neurology* 2010;75:1735-1739
85. Volz MS, Finke C, Harms L, et al. Altered paired associative stimulation-induced plasticity in NMDAR encephalitis. *Ann Clin Transl Neurol* 2016;3:101-113
86. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J* 1957;2:200-215
87. Morrison G, Van Langenberg DR, Gibson SJ, Gibson PR. Chronic pain in inflammatory bowel disease: characteristics and associations of a hospital-based cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1210-1217
88. Lefaucheur J, Antal A, Ahdab R, et al. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) to relieve pain. *Brain Stimul* 2008;Oct;1:337-344
89. Simis M, Reidler JS, Duarte Maceia D, et al. Investigation of central nervous system dysfunction in chronic pelvic pain using magnetic resonance spectroscopy and noninvasive brain stimulation. *Pain Pract* 2014;15:423-432
90. Fenton BW, Palmieri PA, Boggio P, Fanning J, Fregni F. A preliminary study of transcranial direct current stimulation for the treatment of refractory chronic pelvic pain. *Brain Stimul* 2009;2:103-107
91. Kane RL, Bershady B, Rockwood T, Saleh K, Islam NC. Visual Analog Scale pain reporting was standardized. *J Clin Epidemiol* 2005;58:618-623
92. Hauser W, Dietz N, Grandt D, et al. Validation of the inflammatory bowel disease questionnaire IBDQ-D, German version, for patients with ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis. *Z Gastroenterol* 2004;42:131-139
93. Janke KH, Klump B, Steder-Neukamm U, Hoffmann J, Hauser W. [Validation of the German version of the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (Competence Network IBD, IBDQ-D)]. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2006;56:291-298
94. Janke KH, Steder-Neukamm U, Bauer M, et al. [Quality of life assessment in Inflammatory Bowel Disease (IBD): German version of the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ-D; disease-specific instrument for quality of life assessment) -- first application and comparison with international investigations]. *Gesundheitswesen* 2005;67:656-664
95. Rose M, Fliege H, Hildebrandt M, et al. [Validation of the new German translation version of the "Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire" (SIBDQ)]. *Z Gastroenterol* 2000;38:277-286
96. Betz C, Mannsdorfer K, Bischoff SC. [Validation of the IBS-SSS]. *Z Gastroenterol* 2013;51:1171-1176

97. Best WR. Predicting the Crohn's disease activity index from the Harvey-Bradshaw Index. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:304-310
98. Walmsley RS, Casey P. On the physician-completed and the patient-completed Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI). *J Crohns Colitis* 2013;7:930-931
99. Meyer K, Sprott H, Mannion AF. Cross-cultural adaptation, reliability, and validity of the German version of the Pain Catastrophizing Scale. *J Psychosom Res* 2008;64:469-478
100. Volz MS, Farmer A, Siegmund B. Reduction of chronic abdominal pain in patients with inflammatory bowel disease via transcranial direct current stimulation: a randomized controlled trial. *PAIN* 2016;Feb;157:429-437
101. Neeb L, Bayer A, Bayer K-E, et al. Transcranial direct current stimulation in inflammatory bowel disease patients modifies resting-state functional connectivity: A RCT. *Brain Stimul* 2019
102. Caligiore D, Mustile M, Spalletta G, Baldassarre G. Action observation and motor imagery for rehabilitation in Parkinson's disease: A systematic review and an integrative hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev*;72:210-222
103. Mizuguchi N, Kanosue K. Changes in brain activity during action observation and motor imagery: Their relationship with motor learning. *Prog Brain Res*;234:189-204
104. Herrador Colmenero L, Perez Marmol JM, Marti-Garcia C, et al. Effectiveness of mirror therapy, motor imagery, and virtual feedback on phantom limb pain following amputation: A systematic review. *Prosthet Orthot Int*;42:288-298
105. Maclver K, Lloyd DM, Kelly S, Roberts N, Nurmikko T. Phantom limb pain, cortical reorganization and the therapeutic effect of mental imagery. *Brain* 2008;131:2181-2191
106. Diers M, Kamping S, Kirsch P, et al. Illusion-related brain activations: a new virtual reality mirror box system for use during functional magnetic resonance imaging. *Brain Res* 2014;1594:173-182
107. Moriuchi T, Matsuda D, Nakamura J, et al. Primary Motor Cortex Activation during Action Observation of Tasks at Different Video Speeds Is Dependent on Movement Task and Muscle Properties. *Front Hum Neurosci* 2017;11:10
108. Heimann K, Umiltà MA, Guerra M, Gallese V. Moving mirrors: a high-density EEG study investigating the effect of camera movements on motor cortex activation during action observation. *J Cogn Neurosci* 2014;26:2087-2101
109. Sollfrank T, Hart D, Goodsell R, Foster J, Tan T. 3D visualization of movements can amplify motor cortex activation during subsequent motor imagery. *Front Hum Neurosci* 2015;9:463
110. Martel M, Harvey MP, Houde F, et al. Unravelling the effect of experimental pain on the corticomotor system using transcranial magnetic stimulation and electroencephalography. *Exp Brain Res* 2017;235:1223-1231
111. Thibaut A, Zeng D, Caumo W, Liu J, Fregni F. Corticospinal excitability as a biomarker of myofascial pain syndrome. *Pain Rep*;2:e594
112. Vidor LP, Torres IL, Medeiros LF, et al. Association of anxiety with intracortical inhibition and descending pain modulation in chronic myofascial pain syndrome. *BMC Neurosci* 2014;15:42
113. Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, et al. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain* 2004;127:835-843
114. Kwon YH, Ko MH, Ahn SH, et al. Primary motor cortex activation by transcranial direct current stimulation in the human brain. *Neurosci Lett* 2008;435:56-59

115. Garcia-Larrea L, Maarrawi J, Peyron R, et al. On the relation between sensory deafferentation, pain and thalamic activity in Wallenberg's syndrome: a PET-scan study before and after motor cortex stimulation. *Eur J Pain* 2006;10:677-688
116. Amadi U, Ilie A, Johansen-Berg H, Stagg CJ. Polarity-specific effects of motor transcranial direct current stimulation on fMRI resting state networks. *Neuroimage* 2013;88:155-161
117. Polania R, Paulus W, Nitsche MA. Modulating cortico-striatal and thalamo-cortical functional connectivity with transcranial direct current stimulation. *Hum Brain Mapp* 2011;33:2499-2508
118. Kisler LB, Weissman-Fogel I, Sinai A, et al. Bi-phasic activation of the primary motor cortex by pain and its relation to pain-evoked potentials - an exploratory study. *Behav Brain Res* 2017;328:209-217
119. Ahmed MA, Mohamed SA, Sayed D. Long-term analgic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex and serum beta-endorphin in patients with phantom pain. *Neurol Res* 2011;33:953-958
120. Cha M, Um SW, Kwon M, Nam TS, Lee BH. Repetitive motor cortex stimulation reinforces the pain modulation circuits of peripheral neuropathic pain. *Sci Rep* 2017;7:7986
121. Kishima H, Saitoh Y, Osaki Y, et al. Motor cortex stimulation in patients with deafferentation pain: activation of the posterior insula and thalamus. *J Neurosurg* 2007;107:43-48
122. Knotkova H, Nitsche MA, Cruciani RA. Putative physiological mechanisms underlying tDCS analgesic effects. *Front Hum Neurosci* 2013;7:628
123. Ngernyam N, Jensen MP, Arayawichanon P, et al. The effects of transcranial direct current stimulation in patients with neuropathic pain from spinal cord injury. *Clin Neurophysiol* 2014;126:382-390
124. Peyron R, Faillenot I, Mertens P, Laurent B, Garcia-Larrea L. Motor cortex stimulation in neuropathic pain. Correlations between analgesic effect and hemodynamic changes in the brain. A PET study. *Neuroimage* 2007;34:310-321
125. DosSantos MF, Love TM, Martikainen IK, et al. Immediate effects of tDCS on the mu-opioid system of a chronic pain patient. *Front Psychiatry* 2012;3:93
126. Maarrawi J, Peyron R, Mertens P, et al. Motor cortex stimulation for pain control induces changes in the endogenous opioid system. *Neurology* 2007;69:827-834
127. Kobaiter-Maarrawi S, Maarrawi J, Saade N, Garcia-Larrea L, Magnin M. Differential effect of motor cortex stimulation on unit activities in the ventral posterior lateral thalamus in cats. *Pain* 2017
128. Kim J, Ryu SB, Lee SE, et al. Motor cortex stimulation and neuropathic pain: how does motor cortex stimulation affect pain-signaling pathways? *J Neurosurg* 2015;124:866-876
129. Pagano RL, Assis DV, Clara JA, et al. Transdural motor cortex stimulation reverses neuropathic pain in rats: a profile of neuronal activation. *Eur J Pain* 2010;15:268 e261-214
130. Silva GD, Lopes PS, Fonoff ET, Pagano RL. The spinal anti-inflammatory mechanism of motor cortex stimulation: cause of success and refractoriness in neuropathic pain? *J Neuroinflammation* 2015;12:10
131. Sokal P, Harat M, Zielinski P, et al. Motor cortex stimulation in patients with chronic central pain. *Adv Clin Exp Med* 2015;24:289-296

132. Tazawa T, Kamiya Y, Kobayashi A, et al. Spinal cord stimulation modulates supraspinal centers of the descending antinociceptive system in rats with unilateral spinal nerve injury. *Mol Pain* 2015;11:36
133. Maarrawi J, Peyron R, Mertens P, et al. Brain opioid receptor density predicts motor cortex stimulation efficacy for chronic pain. *Pain* 2013;154:2563-2568
134. Xu JR, Luo JY, Shang L, Kong WM. Effect of change in an inhibitory neurotransmitter of the myenteric plexus on the pathogenetic mechanism of irritable bowel syndrome subgroups in rat models. *Chin J Dig Dis* 2006;7:89-96
135. Van Assche G, Collins SM. Leukemia inhibitory factor mediates cytokine-induced suppression of myenteric neurotransmitter release from rat intestine. *Gastroenterology* 1996;111:674-681
136. Moloney RD, Johnson AC, O'Mahony SM, et al. Stress and the Microbiota-Gut-Brain Axis in Visceral Pain: Relevance to Irritable Bowel Syndrome. *CNS Neurosci Ther* 2015;22:102-117
137. Lu JT, Xu AT, Shen J, Ran ZH. Crosstalk between intestinal epithelial cell and adaptive immune cell in intestinal mucosal immunity. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:975-980

Danksagung

- In der elektronischen Version entfernt -

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....
Datum

.....
Unterschrift