

Aus der Klinik für:
Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

„Assoziation zwischen funktionellen Gehirnveränderungen und der
Schmerzwahrnehmung bei Patienten mit chronisch entzündlicher
Darmerkrankung“

zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Arian Matheus Otto Bayer

aus Berlin

Datum der Promotion: 04.03.2022

Meinen Eltern

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

1. Neeb L*, Bayer A*, Bayer KE, 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;12(4):978-80. (1)

* = geteilte Erstautorenschaft

2. Bayer KE, Neeb L, Bayer A, Wiese JJ, Siegmund B, Pruss MS. Reduction of intra-abdominal pain through transcranial direct current stimulation: A systematic review. *Medicine*. 2019;98(39):e17017. (2)

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	III
Abkürzungsverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	VII
Zusammenfassung	VIII
Abstract	X
1. Einleitung	1
1.1 Viszerale Schmerzchronifizierung bei Patienten mit CED.....	1
1.2 Neurophysiologische Grundlagen der viszeralen Schmerzchronifizierung	2
1.2.1 Das Schmerzgedächtnis	2
1.2.2 Periphere und spinale Mechanismen der viszeralen Schmerzsensibilisierung	2
1.2.3 Zerebrale Mechanismen der viszeralen Schmerzverarbeitung: Die Schmerzmatrix	5
1.3 Gehirnveränderungen bei Patienten mit CED in der cMRT.....	10
1.3.1 Strukturelle Gehirnveränderungen in der cMRT bei Patienten mit CED	10
1.3.2 Funktionelle Gehirnveränderungen in Resting-State fMRT-Untersuchungen bei Patienten mit CED	14
1.3.3 Therapeutische Implikationen	17
1.4 Die transkranielle Gleichstromstimulation als Therapiemethode zur Reduktion chronisch abdomineller Schmerzen	18
1.5 Fragestellung und Zielsetzung	21
2. Material und Methoden	23
2.1 Studiendesign.....	23
2.1.1 Patientenrekrutierung	24
2.1.2 Einschlusskriterien.....	25
2.1.3 Ausschlusskriterien.....	25
2.1.4 Randomisierung.....	25
2.1.5 Fallzahlberechnung.....	26
2.2 Intervention und erhobene klinische Parameter.....	26
2.2.1 tDCS-Intervention	26
2.2.2 Schmerzassessment.....	27
2.2.3 Fragebögen.....	30

2.2.4 Biomarker.....	30
2.2.5 Statistische Analysen der klinischen Daten.....	30
2.3. MRT-Analyse	31
2.3.1 Datenakquisition.....	32
2.3.2 Voxel-basierte Morphometrie	32
2.3.3 Diffusions-Tensor-Bildgebung.....	34
2.3.4 Resting-State ICA.....	36
3. Ergebnisse	39
3.1 Patientencharakteristika.....	39
3.1.1 tDCS-Intervention: Nebenwirkungen	41
3.1.2 Schmerzassessment.....	42
3.1.3 Fragebögen.....	50
3.1.4 Biomarker.....	50
3.2 MRT-Ergebnisse.....	51
3.2.1 Voxel-basierte Morphometrie	51
3.2.2 Diffusions-Tensor-Bildgebung.....	51
3.3.3 Resting-State ICA.....	51
4. Diskussion	58
4.1 Interpretation der klinisch erhobenen Daten und Scores	58
4.2 Interpretation der cMRT-Analysen.....	64
4.3 Limitationen.....	68
4.4 Zusammenfassende Interpretation	69
5. Literaturverzeichnis	70
Eidesstattliche Versicherung.....	81
Anteilerklärung an erfolgten Publikationen	82
Lebenslauf.....	83
Publikationsliste	84
Danksagung	85

Abkürzungsverzeichnis

ACC.....	anteriöer cingulärer Cortex	mA	Milliampere
AD	axiale Diffusivität	MC	Morbus Crohn
ALFF	Amplitude of Low Frequency Fluctuations	MD	mittlere Diffusivität
AMPA...	α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4- Isoxazolpropionsäure	MDvc	Nucleus mediodorsalis
ANOVA.....	Analysis of Variance	MEP	motorisch evozierte Potenziale
BET	Brain Extraction Tool	MNI.....	Montreal-Neurological-Institut
BOLD .	blood oxygenation level dependent	MPR-Sequenz.....	magnetization-prepared rapid gradient echo sequence
CED	chronisch entzündliche Darmkrankheit	MRT	Magnetresonanztomographie
cMRT.....	kranielle Magnetresonanztomographie	MW	Mittelwert
CSF.....	Cerebrospinalflüssigkeit	NaCl	Kochsalzlösung
CU	Colitis ulcerosa	NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
DARTEL.....	Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra	PAG.....	periaquäduktales Grau
DMN.....	Default Mode Network	PFC	präfrontaler Kortex
DTI	Diffusions-Tensor-Bildgebung	PPC	posteriöer Parietalkortex
FA.....	fraktionelle Anisotropie	PPT.....	Druckschmerzschwellenmessung
FK.....	funktionelle Konnektivität	RD.....	radiale Diffusivität
FLAIR-Sequenz..	fluid-attenuated inversion recovery sequence	ReHo	Regional Homogeneity
FMRIB.....	Functional MRI of the Brain	ROI.....	region of interest
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie	RS.....	resting state
FOV	field of view	S1	primär sensibles Areal
FSL	functional software library	S2	sekundär sensibles Areal
FWE.....	Familywise Error Rate	SD	Standardabweichung
FWHM.....	Full Width at Half Maximum	SMA.....	supplementär-motorisches Areal
GK.....	gesunde Kontrollprobanden	SPM8.....	Statistical Parametric Mapping 8
GS.....	graue Substanz	TBSS.....	Tract-Based Spatial Statistics
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire	tDCS.....	transkranielle Gleichstromstimulation
IBS-SSS	Irritable Bowel Syndrome - Severity Scoring System	TE.....	Echozeit
ICA	Independent Component Analysis	TFCE.....	Threshold-Free Cluster Enhancement
KD	kortikale Dicke	TI.....	Inversionszeit
LTD	Langzeitdepression	TIV	totales intrakranielles Volumen
LTP.....	Langzeitpotenzierung	TR	Repetitionszeit
M1	primär motorischer Kortex	VAS.....	visuelle Analogskala
		VBM	Voxel-basierte Morphometrie
		VFM.....	Von-Frey-Monofilamente
		VMpo	Nucleus ventromedialis posterior
		VPL.....	Nucleus ventralis posterolateris
		vs.....	versus
		WBA	whole brain analysis
		WS	weiße Substanz

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Schmerzmatrix	6
Abbildung 2: Projektionen der aufsteigenden Bahnen zum Thalamus.....	7
Abbildung 3: Explorative MRT-Untersuchung	22
Abbildung 4: Studienaufbau	24
Abbildung 5: tDCS-Gerät und Utensilien des Schmerzassessments	29
Abbildung 6: eingeschlossene Patienten.....	39
Abbildung 7 A-C): VAS-Werte	43
Abbildung 8 A-F): Druckschmerzschwellenmessung	45
Abbildung 9 A-B): VFM-Werte	48
Abbildung 10: FA-Karte der Verumgruppe	51
Abbildung 11: Ruhenetzwerke aller Studienteilnehmer.....	52
Abbildung 12 A-C): Erhöhte funktionelle Konnektivität im visuellen Netzwerk I (medial) ...	54
Abbildung 13 A-C): Erhöhte funktionelle Konnektivität im frontoparietalen Netzwerk rechts.....	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Strukturelle Gehirnveränderungen bei Patienten mit CED	11
Tabelle 2: Patientencharakteristika	40
Tabelle 3: Nebenwirkungen.....	41
Tabelle 4: Scores der Fragebögen	50
Tabelle 5: Entzündungsmarker.....	51
Tabelle 6: Signifikante Voxelcluster im visuellen Netzwerk I und frontoparietalen Netzwerk rechts mit anatomischer Zuordnung	55

Zusammenfassung

Einleitung: Zahlreiche Untersuchungen zeigen das therapeutische Potenzial der transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS) zur Schmerzreduktion bei chronischen Schmerzsyndromen. Auch eine signifikante Schmerzreduktion bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und chronisch abdominellen Schmerzen konnte bereits erzielt werden. Bislang wurde jedoch noch keine Studie durchgeführt, in der untersucht wurde, ob und in welcher Art der Einsatz der tDCS bei CED auch zu strukturellen und funktionellen Gehirnveränderung führt. Diese Studie untersucht strukturelle und funktionelle Veränderungen in der Magnetresonanztomographie (MRT) nach der tDCS zur Schmerzlinderung bei Patienten mit CED und chronisch abdominellen Schmerzen.

Material und Methoden: Die Studie wurde unter verblindeten, randomisierten sowie placebo-kontrollierten Bedingungen durchgeführt. Es wurden insgesamt 36 CED-Patienten mit chronischen Bauchschmerzen eingeschlossen. Die aktive, anodale tDCS wurde über dem primär motorischen Kortex für 20 Minuten mit 2 mA an fünf aufeinanderfolgenden Tagen appliziert. Vor der ersten Stimulation sowie nach der letzten Stimulation wurde eine kraniale MRT (cMRT) durchgeführt. Primärer Endpunkt war die Messung einer Schmerzreduktion mittels Druckschmerzmessung. Sekundärer Endpunkt war die Identifizierung möglicher struktureller und funktioneller Gehirnveränderungen mittels cMRT im longitudinalen Gruppenvergleich. Analysiert wurden Veränderungen der grauen Substanz in der Voxel-basierten Morphometrie (VBM), der weißen Substanz in der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) und der funktionellen Konnektivität mittels einer Untersuchung der Ruhenetzwerke (resting state) (RS) nach der fünf-tägigen Interventionswoche.

Ergebnisse: Die vorliegende Studie zeigt eine Assoziation von Schmerzreduktion und Veränderungen der Plastizität des Gehirns bei Patienten mit CED auf. In der cMRT zeigte sich im longitudinalen Vergleich eine signifikante Zunahme der funktionellen Konnektivität innerhalb des visuell-medialen Netzwerks und des rechten frontoparietalen Netzwerks in der aktiven tDCS-Gruppe, nicht jedoch in der Placebogruppe. In Übereinstimmung mit einer bisherigen Untersuchung führte die Anwendung der tDCS zu einer reproduzierbaren signifikanten Schmerzreduktion im Vergleich zur Placebokontrollgruppe. Die schmerzreduzierende Wirkung resultierte in einer erhöhten Druckschmerztoleranz sowie in einer Verminderung des subjektiven Schmerzempfindens auf der visuellen Analogskala (VAS).

Schlussfolgerung: Diese Studie liefert erste Hinweise darauf, dass eine Reduktion abdomineller Schmerzen durch die tDCS mit funktionellen Gehirnveränderungen assoziiert ist. Die Ergebnisse unserer Studie deuten darauf hin, dass die tDCS eine wirksame Therapie zur Behandlung chronischer Bauchschmerzen bei CED-Patienten darstellt. Da es sich bei der tDCS um eine sichere und kostengünstige Therapie handelt, könnte die tDCS künftig Teil eines multimodalen Ansatzes der Schmerztherapie werden.

Abstract

Introduction: Numerous studies show the therapeutic potential of transcranial direct current stimulation (tDCS) for pain reduction in chronic pain syndromes. A significant pain reduction in patients with chronic inflammatory bowel disease (IBD => CED) and chronic abdominal pain has also been achieved. To date, however, no study has been conducted to investigate whether and in what way the use of tDCS in CED also leads to structural and functional brain changes. This study investigates structural and functional changes in magnetic resonance imaging (MRI) after tDCS for pain relief in patients with CED and chronic abdominal pain.

Material and methods: The study was conducted under blinded, randomized and placebo-controlled conditions. A total of 36 CED patients with chronic abdominal pain were included. The active, anodal tDCS was applied over the primary motor cortex for 20 minutes with 2 mA for five consecutive days. A cranial MRI (cMRI) was performed before the first stimulation and after the last stimulation. The primary endpoint was the measurement of pain reduction by means of pressure pain measurement. The secondary endpoint was the identification of possible structural and functional brain changes by cMRI in a longitudinal group comparison. Changes in gray matter were analyzed in voxel-based morphometry (VBM). Microstructural analysis of the white matter was assessed in diffusion tensor imaging (DTI). Functional connectivity was assessed by resting state (RS) examination after the five-day intervention week.

Results: The present study shows an association of pain reduction and changes in brain plasticity in patients with CED. In cMRI, a significant increase in functional connectivity within the visual-medial network and the right frontoparietal network was observed in the active tDCS group but not in the placebo group. In accordance with a previous study, the use of tDCS led to a reproducible significant reduction in pain compared to the placebo control group. The pain-reducing effect resulted in an increased tolerance to pressure pain and a reduction in subjective pain sensation on the VAS.

Conclusion: This study provides first evidence that a reduction of abdominal pain by tDCS is associated with functional brain changes. The results of our study suggest that tDCS is an effective therapy for chronic abdominal pain. As tDCS is a safe and cost-effective therapy, it could become part of a multimodal approach to pain management.

1. Einleitung

1.1 Viszerale Schmerzchronifizierung bei Patienten mit CED

Zu der Gruppe der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) gehören im Wesentlichen der Morbus Crohn (MC) sowie die Colitis ulcerosa (CU). Beiden Erkrankungen gemeinsam ist eine immunvermittelte Entzündung des Darmes. Kennzeichnend für den MC ist dabei ein transmuraler, disseminierter Befall, welcher den gesamten Gastrointestinaltrakt betreffen kann (3). Im Gegensatz dazu ist die Entzündung bei der CU auf die Mukosa und oberflächliche Submukosa des Rektums und des Kolons beschränkt, bei meist distal im Rektum beginnender Erkrankung und ascendierendem Verlauf in das proximale Kolon mit einem kontinuierlichen Ausbreitungsmuster. Typischerweise verlaufen CED schubförmig, mit Phasen einer Krankheitsremission variabler Zeitdauer. Kontinuierlich persistierende Krankheitsverläufe sind jedoch ebenso bekannt (3). Bauchschmerzen stellen ein häufiges initiales Symptom der Manifestation einer CED dar. Ein Großteil der Patienten mit CED gibt an, im Krankheitsschub unter Bauchschmerzen zu leiden (4-6). Der abdominelle Schmerz im Krankheitsschub ließe sich durch die ätiopathogenetisch zugrundeliegende Inflammation des Darmes erklären. Dementsprechend fokussiert sich eine Vielzahl von Forschungsarbeiten im Bereich der CED auf Untersuchungen der mukosalen Inflammation und deren Behandlungsmöglichkeiten. Die abdominellen Schmerzen werden im akuten Krankheitsschub als ein Epiphänomen der Inflammation eingeordnet (7, 8). Eine Untersuchung von Morrison et al. zeigt jedoch, dass bis zu 35 % der Patienten mit CED selbst im entzündungsfreien Intervall weiterhin unter abdominellen Schmerzen leiden (9). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die ätiopathogenetische Einordnung der abdominellen Schmerzen als ein reines Epiphänomen der inflammatorischen Grundkrankheit allenfalls die akute abdominelle Schmerzsymptomatik zu erklären vermag, nicht jedoch hinreichend die chronische Schmerzpersistenz begründet. Andernfalls wäre mit der Beendigung der Inflammation auch ein Sistieren der abdominellen Schmerzen zu erwarten (7-9). Vielmehr muss jedoch davon ausgegangen werden, dass es sich bei Schmerzwahrnehmung um einen adaptiven Vorgang handelt. Starke Schmerzreize, eine Schmerzpersistenz oder rekurrende Schmerzen können zu einer Schmerzchronifizierung führen, sich verselbstständigen und in Folge ein eigenständiges Krankheitsbild darstellen (10, 11). Chronische Schmerzen liegen nach der Definition der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme in der 11. Ausgabe dann vor, wenn Schmerzen länger als drei Monate persistieren oder

rekurrieren (12). Chronische Schmerzen verlieren in diesem Zusammenhang häufig die originäre physiologische Warnfunktion, den Organismus vor einem möglichen Schaden zu schützen (13). Stattdessen wirken sich chronische Schmerzen häufig negativ auf das Krankheitsgefühl aus und gehen vermehrt mit Depressionen und Angsterkrankungen einher. Dies trifft auch auf Patienten mit chronischen abdominellen Schmerzen und CED zu (5, 9, 14). Weiterhin ist bekannt, dass abdominelle Schmerzen, sowie die Angst vor rekurrierenden Schmerzen, für viele Patienten mit CED eine fundamentale Beeinträchtigung der Lebensqualität darstellen (15). Auch die Inzidenz von Abhängigkeitserkrankungen und der Substanzmissbrauch von Opiaten, einhergehend mit den damit verbundenen Komplikationen, ist in dem genannten Patientenkollektiv erhöht (9, 16). Die schwerwiegenden individuellen Folgen chronischer Schmerzen stellen sowohl die Patienten als auch das Gesundheitssystem vor eine große Herausforderung. Eine Möglichkeit dieser Herausforderung zu begegnen und ihr entgegenzusteuern, liegt in dem Verständnis der zugrundeliegenden Ätiopathogenese der Schmerzchronifizierung. Nachfolgend sollen diese Mechanismen dargestellt werden.

1.2 Neurophysiologische Grundlagen der viszeralen Schmerzchronifizierung

1.2.1 Das Schmerzgedächtnis

Die Schmerzpersistenz bei Patienten mit CED im entzündungsfreien Intervall könnte die Folge zahlreicher maladaptiver Anpassungsmechanismen des peripheren und zentralen Nervensystems darstellen. Rekurrierende sowie anhaltende Schmerzen führen dabei zu Erregbarkeitsveränderungen mit konsekutiven Plastizitätsveränderungen in schmerzassoziierten Nervenbahnen und Gehirnarealen (10, 17). Die Summe dieser Veränderungen kann bei einer Chronifizierung des Schmerzreizes unter dem Oberbegriff des Schmerzgedächtnisses zusammengefasst werden. Es ist bekannt, dass die Ausbildung eines solchen Schmerzgedächtnisses zu einer Schmerzpersistenz führen kann, trotz eines primär nicht mehr vorhandenen gefährlichen oder potenziell substanzschädigenden Stimulus (in diesem Zusammenhang wird auch vom noxischen Stimulus gesprochen) (10, 11, 17).

1.2.2 Periphere und spinale Mechanismen der viszeralen Schmerzsensibilisierung

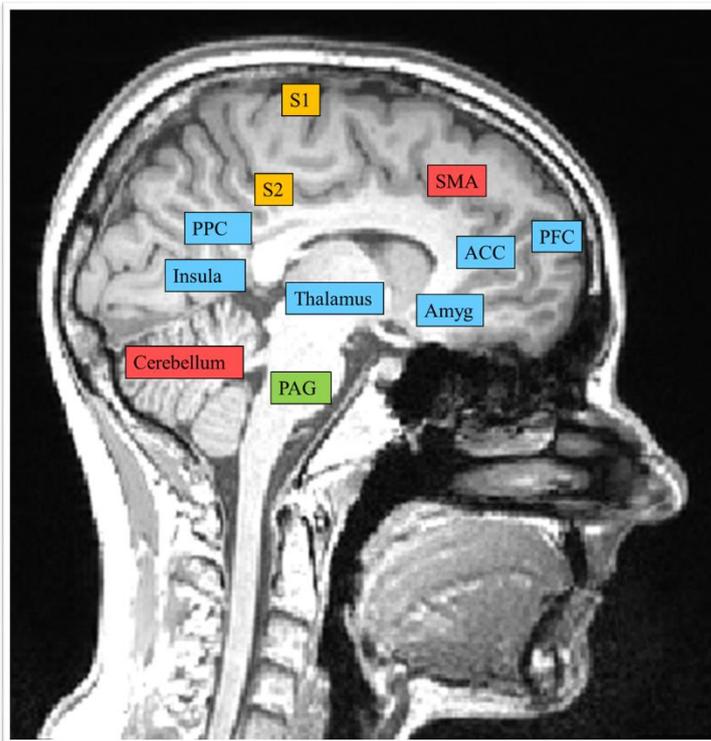
Die Mechanismen der Schmerzchronifizierung bei Patienten mit CED sind Gegenstand aktueller Forschungsarbeiten und in ihrer Gesamtheit noch nicht allumfassend verstanden. Insbesondere die peripheren und spinalen Modifikationen der nozizeptiven Transmission und Verarbeitung von intestinalen inflammatorischen Stimuli sind weitestgehend bisher nur in

tierexperimentellen Modellen untersucht worden. Grundlegend wird jedoch davon ausgegangen, dass initial noxische Reize ionotrope und metabotrope Transduktionsprozesse in gastrointestinalen Nozizeptoren induzieren (11, 18-20). Eine repetitive Aktivierung von Nozizeptoren, beispielsweise durch inflammatorische Zytokine, führt dabei über die Aktivierung von Second-messenger-Kaskaden zu einem veränderten Antwortverhalten der Nozizeptoren. Die Transduktionsprozesse modifizieren somit die nachfolgende Umwandlung der eingehenden Sensorpotenziale (11, 18, 20). Insbesondere die Offenwahrscheinlichkeit für die sich in der Nozizeptormembran befindlichen Kationenkanäle, aber auch die Expression der Kanäle selbst, wird unter anderem über Second-messenger-Kaskaden, Wachstumsfaktoren und Neuropeptide verändert (11, 18, 19). Als Folge kommt es zu einer Absenkung der Erregungsschwelle der primären afferenten Nozizeptoren, welche demnach eine erhöhte Antwortbereitschaft aufweisen. Perpetuieren diese Veränderungen, so spricht man von einer peripheren Schmerzsensibilisierung (11, 21). Auch die zentrale Weiterleitung und Verarbeitung viszeraler Schmerzsignale bei Patienten mit CED und chronisch abdominellen Schmerzen unterliegen wahrscheinlich zahlreichen, größtenteils noch nicht verstandenen, Veränderungen. Generell erfolgt die Weiterleitung von peripheren viszeronozizeptiven Sensationen sowohl über C-Fasern als auch über A-delta-Fasern und entspricht spinalen und vagalen Afferenzen (17, 22). Spinale viszerale Afferenzen projizieren dabei im Wesentlichen auf die Laminae I, II, V und X der Substantia grisea des Rückenmarks. Die Umschaltung auf das zweite Neuron erfolgt im Hinterhorn primär in der Lamina I und V, aber auch in den tieferen Laminae VI, VII und X (17, 22). Bei den von den viszeral afferenten Neuronen erregten Sekundärneuronen handelt es sich entweder um Interneurone oder um Projektionsneurone. Erstere können sowohl exzitatorische aber auch inhibitorische, antinozizeptive Eigenschaften aufweisen (17, 23). Letztere projizieren über zahlreiche aufsteigende Trakte unter anderem zum unteren und oberen Hirnstamm, Hypothalamus und Thalamus (17, 24-27). Die spinale Verarbeitung sowie Weiterleitung viszeronozizeptiver Afferenzen unterliegt aktivitätsabhängigen Modifikationen. Eine erhöhte synaptische Aktivierung der Sekundärneurone durch die sensibilisierten Afferenzen spiegelt sich in einer synaptischen Langzeitpotenzierung (LTP) wider (17, 28-30). So führt eine erhöhte Freisetzung des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat aus den präsynaptischen Terminalen der afferenten Fasern postsynaptisch initial zu einer Depolarisierung des Sekundärneurons über α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isloxazolpropionsäure-Rezeptoren (AMPA-Rezeptoren). Eine repetitive Depolarisation des postsynaptischen Neurons über AMPA-Rezeptoren führt jedoch auch zu der Aktivierung eines weiteren Glutamatrezeptors; des N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptors (NMDA-Rezeptor) (17, 28-30). Der

NMDA-Rezeptor wirkt dabei als sogenannter Koinzidenzdetektor. In der Nähe des Ruhemembranpotenzials wird der NMDA-Rezeptor durch extrazelluläre Magnesiumionen blockiert. Erst eine ausreichende postsynaptische Depolarisation löst die Magnesiumblockade des Rezeptors auf, wodurch die Öffnung des Kanals ermöglicht wird. NMDA-Rezeptoren tragen dementsprechend nur zum synaptischen Strom bei, sofern sowohl präsynaptisch Glutamat freigesetzt wurde als auch postsynaptisch bereits eine Depolarisierung vorliegt (17, 28-30). Diese Bedingungen verwirklichen sich unter anderem an spinalen Sekundärneuronen bei einer häufigen Aktivierung der primär afferenten Nozizeptoren, beispielsweise durch inflammatorische viszerale Stimuli. Sofern die genannten Bedingungen für die Aktivierung von NMDA-Rezeptoren gegeben sind, tragen diese wesentlich zur synaptischen Plastizität bei (31). So führt die Aktivierung von NMDA-Rezeptoren zu einem starken postsynaptischen Calciumeinstrom. Der intrazelluläre Calciumeinstrom wiederum initiiert eine Reihe von Signalkaskaden, welche die elektrische Erregung in eine zellbiologische Antwort transformieren. Die transformierten molekularen Anpassungsmechanismen entsprechen an Projektionsneuronen einer Hochregulation von Transkriptionsfaktoren, welche die Expression von zahlreichen Proteinen bewirken und sich auf das Synapsenwachstum auswirken (29, 31, 32). Die Summe der neuronalen Veränderungen im Hinterhorn ist ein Bestandteil der zentralen Sensibilisierung und spiegelt sich sowohl quantitativ wie auch qualitativ in einer veränderten Schmerztransmission wider (17). Quantitativ kann die LTP zu einem Anstieg der Anzahl von viszeronozizeptiven Projektionsneuronen führen, mit der Folge der Vergrößerung von rezeptiven Feldern. Auch eine Entwicklung neuer rezeptiver Felder im somatischen Gewebe ist möglich. Dies ist auf eine somatoafferente Konvergenz der Sekundärneurone zurückzuführen (17, 33). Qualitativ erniedrigt sich die Erregungsschwelle bei einem gleichzeitigen Anstieg der Spontanaktivität. Als Folge kann ein gänzlich neues Antwortverhalten der sensibilisierten Nervenzellen beobachtet werden. Vorhandene noxische Stimuli lösen demnach ein verstärktes Antwortverhalten der sensibilisierten Nervenzellen aus (17, 31). Auch können neue Modalitäten, welche bisher keinen nozizeptiven Stimulus darstellten, wie beispielsweise mechanische Stimuli, eine Depolarisation der sensibilisierten Neurone induzieren (17, 34).

1.2.3 Zerebrale Mechanismen der viszeralen Schmerzverarbeitung: Die Schmerzmatrix

Es ist davon auszugehen, dass die beschriebenen Veränderungen der Schmerztransmission im peripheren und zentralen Nervensystem sich in der Folge auf die zerebrale Schmerzperzeption auswirken. Eine erhöhte Perzeption gastrointestinaler Sensationen kann dabei unter dem Oberbegriff der viszeralen Hypersensitivität zusammengefasst werden (35). Eine konkret erhöhte Schmerzsensitivität wird als Hyperalgesie bezeichnet. Die Erfahrung einer Schmerzsensation infolge eines primär nichtnozizeptiven Stimulus spiegelt sich im Begriff der Allodynie wider (21). Die Symptome Hyperalgesie und Allodynie können folglich implizite Bestandteile der viszeralen Hypersensitivität als Symptomkomplex sein. Dank moderner Verfahren der strukturellen und funktionellen Bildgebung konnte ein besseres Verständnis über die zerebralen Mechanismen der Schmerztransmission, Schmerzmodulation und Schmerzperzeption erlangt werden (36). Auch die zerebralen Mechanismen der Schmerzchronifizierung bei viszeralen Schmerzen wurden in Studien untersucht und wurden bereits von einigen Übersichtsarbeiten zusammengefasst (37-39). Dem aktuellen Konsens entsprechend, konnten multiple Gehirnareale identifiziert werden, welchen eine zentrale Rolle bei der Schmerzwahrnehmung und Schmerzchronifizierung viszeraler Schmerzen zugeschrieben wird. Schmerz stellt eine multidimensionale Erfahrung dar, welche über die rein sensorische Wahrnehmung hinausgeht. So spielen affektive, vegetative und motorische Komponenten ebenso eine Rolle in der individuellen Schmerzwahrnehmung und Schmerzbewertung (40). Weiterhin konnten zahlreiche spezifische zerebrale Areale identifiziert werden, welche parallel, aber auch sequenziell eine Rolle bei der Verarbeitung der unterschiedlichen Schmerzmodalitäten spielen. Der Verarbeitung nozizeptiver Stimuli wird dabei in der Summe ein Netzwerkcharakter zugesprochen. Die an diesem Netzwerk beteiligten Hirnareale werden als Schmerzmatrix bezeichnet. Noxische Ereignisse führen zu einer komplexen Aktivierung der Schmerzmatrix, welche sich aufgrund der multiplen zerebralen Repräsentation der unterschiedlichen Schmerzkomponenten und Dimensionen sicherlich nur bedingt schematisch verstehen lässt. Überschneidungen aus tierexperimentellen Studien, Läsionsstudien und Studien der funktionellen Bildgebung erlauben jedoch, Aussagen über die regionspezifische Prozessierung noxischer Stimuli zu treffen (28). Die Gehirnareale der Schmerzmatrix sind in Abbildung 1 dargestellt.



Zugeordnete prädominante Funktion der zerebralen Areale der Schmerzmatrix entsprechend einer Farbkodierung:

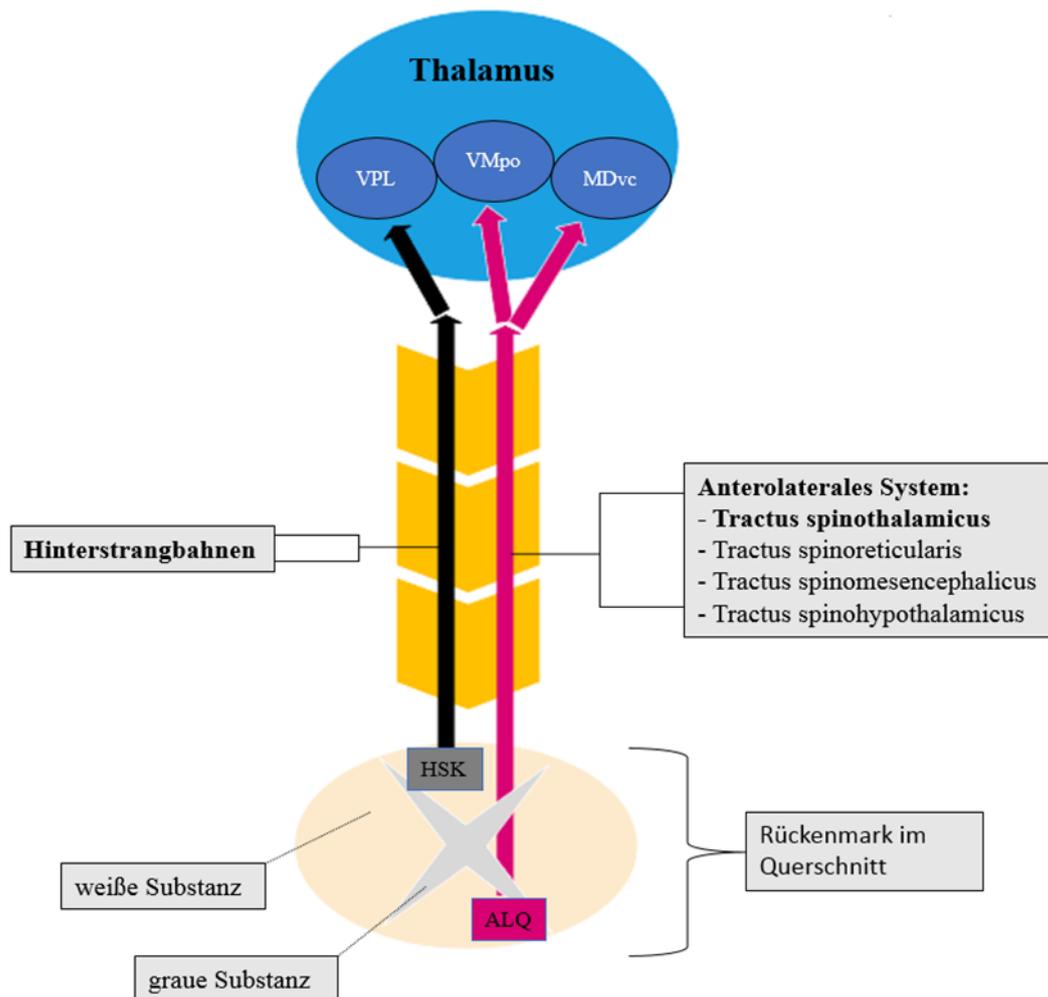
- Multiple Funktionen
- Motorik
- Sensorik
- Schmerzhemmung

Legende:

PAG: Periaquäduktales Grau, Amyg: Amygdala, PFC: Präfrontaler Kortex, ACC: Anteriorer cingulärer Cortex, SMA: Supplementär-motorisches Areal, PPC: Posteriorer Parietalkortex, S1: Primär sensibles Areal, S2: Sekundär sensibles Areal

Abbildung 1: Die Schmerzmatrix. Eigene Abbildung. In Anlehnung an Abbildung 11.1 von Stanke-witz et al. (41).

Die spinale Weiterleitung viszeronozizeptiver Stimuli zu den zerebralen Strukturen der Schmerzmatrix erfolgt wahrscheinlich sowohl in den Hinterstrangbahnen sowie im sensiblen anterolateralen System (17, 42). Läsionsstudien und tierexperimentelle Untersuchungen deuten insbesondere auf eine tragende Rolle der Hinterstrangbahnen bei der Weiterleitung viszeraler Schmerzreize hin, während dem anterolateralen System tendenziell eine größere (nicht jedoch exklusive) Bedeutung bei der Weiterleitung von somatischen Reizen zugeschrieben wird. So führten kommissurale Myelotomien, welche mit einer Durchtrennung der Hinterstrangbahnen einhergehen, unter anderem bei Patienten mit therapierefraktären abdominalen Schmerzen infolge eines Zervixkarzinoms zu einer beträchtlichen Schmerzreduktion, bei jedoch weitestgehend erhalten gebliebener Propriozeption (26, 27, 43). Für ein besseres Verständnis über die spinalen afferenten Eingänge viszeronozizeptiver Reize in die Schmerzmatrix sind die spinalen Projektionen der aufsteigenden Trakte zum Thalamus mit seinen unterschiedlichen Kernen in Abbildung 2 schematisch dargestellt.



Legende:

VPL: Nucleus ventralis posterolateralis, VMpo: Nucleus ventromedialis posterior, MDvc: Nucleus mediodorsalis, HSK: Hinterstrangkern, ALQ: Anterolateraler Quadrant

Anmerkung: Die dargestellte Projektion des anterolateralen Systems auf den Thalamus entspricht lediglich der Projektion des Tractus spinothalamicus.

Abbildung 2: Projektionen der aufsteigenden Trakte zum Thalamus. Eigene Abbildung. In Anlehnung an Abb. 8 von Jänig (17).

Das Hinterstrangsystem projiziert auf den Nucleus ventralis posterolateralis (VPL) des Thalamus. Generell erfolgt in den Thalamuskernen die Umschaltung auf das dritte Neuron. Die Relaisneurone der Thalamuskern übernehmen dabei unter anderem die Aufgabe der Synchronisierung sensorischer Stimuli (44). Die thalamokortikalen Projektionen der kortikal terminierenden Neurone richten sich wiederum nach den Thalamuskernen. Die Neurone des VPL als Projektionsort der Hinterstrangbahnen projizieren selbst unter anderem zum primär sensiblen Areal (S1) und sekundär sensiblen Areal (S2) des somatosensorischen Kortex. Den

somatosensorischen Arealen wird dabei insbesondere die sensorisch-diskriminative Verarbeitung nozizeptiver Stimuli zugeschrieben. Ergebnisse aus funktionellen Bildgebungsstudien deuten darauf hin, dass die sensorische Konstituente viszeraler nozizeptiver Stimuli prädominant in S2 repräsentiert wird (45). Es bestehen kortikale Verbindungen zwischen den somatosensorischen Arealen S1 und S2 unter anderem zum posterioren Parietalkortex (PPC). Die Rolle des PPC in der Schmerzverarbeitung viszeraler Stimuli wurde kaum untersucht. Bildgebungsstudien weisen jedoch darauf hin, dass auch diesem Kortexareal eine Funktion in der Schmerzmatrix zugesprochen werden muss (38). Am ehesten spielt der PPC dabei wahrscheinlich eine Rolle in der räumlichen Schmerzwahrnehmung (46). Dem anterolateralen System zugehörig sind der Tractus spinothalamicus, der Tractus spinoreticularis, der Tractus spinomesencephalicus sowie der Tractus spinothalamicus (24, 25, 42). Die Projektion viszeraler nozizeptiver Stimuli über den Tractus spinothalamicus erfolgt wahrscheinlich hauptsächlich über den Nucleus ventromedialis posterior (VMpo) sowie über den Nucleus mediodorsalis (MDvc) des Thalamus (17, 42, 47). Die Neurone des VMpo projizieren maßgeblich auf den Lobus insularis, auch kurz als Insula bezeichnet. Die Insula wiederum übernimmt durch zahlreiche afferente und efferente Projektionen zu multiplen Kortexarealen komplexe integrative Funktionen der Interozeption. Insbesondere die affektive Schmerzdimension, aber auch die Intensität des viszeralen nozizeptiven Stimulus, scheinen mit einer Aktivierung der Insula einherzugehen (17, 45, 48). Die Projektionen des MDvc entsprechen unter anderem denen zum anterioren cingulären Cortex (ACC). Diesem werden, durch seine zahlreiche kortikokortikalen Projektionen zu Strukturen des limbischen Systems, aber auch zu Strukturen denen kognitive Funktionen zugeordnet werden, wie beispielsweise dem präfrontalen Cortex (PFC), wiederum vielfältige integrative Funktionen in der Schmerzverarbeitung zugeschrieben. Sowohl die affektive als auch die kognitive Schmerzdimension werden wahrscheinlich im ACC integriert. Weiterhin spielt der ACC zusammen mit dem supplementär-motorischen Areal (SMA) auch eine Rolle bei der Selektion motorischer Antwortprogramme auf noxische Stimuli (17, 45). Der Amygdala als Teil des limbischen Systems wird in der Schmerzmatrix die Kodierung der emotional-affektiven Schmerzdimension zugeschrieben. Die Verknüpfung der Amygdala mit der Schmerzmatrix ist sowohl afferent als auch efferent multimodaler Natur (49). Eingänge vom Hirnstamm, Thalamus sowie übergeordneter Strukturen des Neokortex spielen eine tragende Rolle bei der integrativen Kodierung nozizeptiver Informationen in der Amygdala. Efferent kann sich diese Kodierung sowohl schmerzhemmend, wie auch schmerzverstärkend auswirken (49). Die Projektionen der weiteren Trakte des anterolateralen Systems, namentlich der Tractus spinoreticularis, der Tractus

spinothalamicus sowie der Tractus spinomesencephalicus, sind von Relevanz für regulative unterbewusste Konstituenten der viszeralen Schmerzprozessierung. Die Projektionen der Trakte entsprechen denen zum Hirnstamm, zum Hypothalamus und zum periaquäduktalem Grau (PAG) des Mesencephalons. Dem Hypothalamus und insbesondere dem PAG wird dabei eine tragende Rolle in der Schmerzinhibierung zugesprochen (24-27, 45).

Die Verarbeitung von Schmerzreizen in der Schmerzmatrix unterliegt sehr wahrscheinlich ebenso aktivitätsabhängigen Modifikationen. Es wird davon ausgegangen, dass die zerebrale Prozessierung nozizeptiver Stimuli bei Reizwiederholung zu einer funktionellen und strukturellen kortikalen Reorganisation der Schmerzmatrix führen kann. Die grundlegenden Mechanismen ähneln der Gedächtnisbildung im Hippocampus durch LTP und Langzeitdepression (LTD), werden jedoch der impliziten Gedächtnisbildung durch nichtassoziatives Lernen zugeordnet (28).

Die cMRT stellt eine hochauflösende Möglichkeit dar, sowohl strukturelle als auch funktionelle Modifikationen der zerebralen Schmerzverarbeitung zu untersuchen. Tatsächlich berücksichtigt auch eine der oben genannten Übersichtsarbeiten über die Schmerzchronifizierung bei viszeralen Schmerzen von Mayer et al. drei cMRT Untersuchungen zu strukturellen Hirnveränderungen bei Patienten mit CED (38). Da es sich jedoch um eine Übersichtsarbeit von 2015 handelt, konnten durch eingehende Literaturrecherche noch weitere Studien identifiziert werden, welche die strukturellen und funktionellen Gehirnveränderungen bei CED untersucht haben. Diese sollen nachfolgend insbesondere vor dem erwähnten Hintergrund von chronisch abdominalen Schmerzen bei Patienten mit CED und möglichen Veränderungen von Arealen der Schmerzmatrix erörtert werden.

1.3 Gehirnveränderungen bei Patienten mit CED in der cMRT

1.3.1 Strukturelle Gehirnveränderungen in der cMRT bei Patienten mit CED

Strukturelle Gehirnveränderungen wurden bei Patienten mit CED mittels der cMRT von einigen Studien untersucht (50-55). Die Hauptidebnisse der wichtigsten Studien, insbesondere im Hinblick auf die originäre Fragestellung, ob sich Veränderungen in Arealen der Schmerzmatrix bei Patienten mit CED finden, sind in Tabelle 1 auf der nachfolgenden Seite zusammengefasst. Berücksichtigt wurden Studien, welche die Gehirnveränderungen von Patienten mit CED im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (GK) untersuchten. Nachfolgend werden die Ergebnisse der sechs wichtigsten Studien dargestellt. Drei der Studien untersuchten die strukturellen Gehirnveränderungen nur bei Patienten mit MC im Vergleich zu GK (50, 54, 55). Zwei weitere Studien untersuchten nur die strukturellen Gehirnveränderungen von Patienten mit CU im Vergleich zu GK (51, 53). Lediglich die Studie von Zikou et al. untersuchte die strukturellen Gehirnveränderungen in einem gemischten Patientenkollektiv von Patienten mit MC und CU im Vergleich zu GK (52). Weiterhin unterschieden sich die Einschlusscharakteristika der dargestellten Studien voneinander. Die beiden Untersuchungen der Arbeitsgruppe von Agostini et al. schlossen lediglich Patienten ein, welche sich in einer Phase der klinischen und endoskopischen Remission befanden (50, 53). Auch die beiden Untersuchungen der Arbeitsgruppe von Bao et al. schlossen lediglich Patienten in klinischer Remission ein (54, 55). Methodisch unterschieden sich die Studien insbesondere im Hinblick auf das verwendete Analyseverfahren. Fünf Studien verwendeten die Voxel-basierte Morphometrie (VBM) zu Analyse Zwecken (50, 52-55). Bei der VBM handelt es sich um ein hirmorphometrisches Untersuchungsverfahren, welches die dreidimensionale Analyse zerebraler Strukturveränderungen ermöglicht (56). Ein Gruppenvergleich jedoch bei a priori zu erwartenden Unterschieden durch naturgemäß hohe interindividuelle Größenunterschiede des Cerebrums, wird durch den Vergleich der kernspintomographisch erstellten Bilder nur dadurch ermöglicht, indem die einzelnen Bildpunkte (Voxel) einer jeden Aufnahme im Rahmen eines Normalisierungsprozesses auf ein einheitliches Maß gebracht werden, wonach sie auf einen einheitlichen Standardraum übertragen werden (Template-Gehirn) (56, 57). Der Vergleich normalisierter Bildpunkte der Individualgehirne in einem Standardraum ermöglicht die Identifizierung von regionalen Strukturunterschieden. Am häufigsten findet die VBM Anwendung bei der Identifizierung von Strukturänderungen der grauen Substanz (GS) (56, 57).

Tabelle 1: Strukturelle Gehirnveränderungen bei Patienten mit CED

Autor	Patientenkollektiv	Methodik	Hauptergebnisse (selektiert)
Agostini et al.; 2013 (50)	18 Pat. mit MC vs. 18 GK Besonderheit: Alle Pat. befanden sich in klinischer und endoskopischer Remission.	Voxel-basierte Morphometrie (VBM); Whole brain Analyse (WBA), zusätzlich Region of interest Analyse (ROI)	WBA: Verringerte graue Substanz (↓GS): - Gyrus frontalis medius und superius bilateral ROI: ↓GS - Gyrus cinguli Pars anterior
Hong et al.; 2014 (51)	16 Pat. mit CU vs. 41 GK Besonderheit: Reizdarmpatienten wurden als gesonderte Gruppe ebenfalls mit den GK und CU Pat. verglichen.	Analyse der kortikalen Dicke (KD) auf der Grundlage von in Vorfeld festgelegter ROIs	Multiple Veränderungen der KD in multiplen Arealen. Nach einer Korrektur für Angst- und Depressionssymptomatik fanden sich Unterschiede der KD u. a. in: ↑KD: - ACC ↓KD: - Gyrus orbitofrontalis
Zikou et al.; 2014 (52)	18 Pat. mit CED (11 mit MC, 7 mit CU) vs. 20 GK	VBM; WBA DTI: TBSS	↓GS u. a. in: - Gyrus fusiformis - Gyrus precentralis - SMA ↓ Axiale Diffusität: - Tractus corticospinalis - Fasciculus longitudinalis superior
Agostini et al.; 2015 (53)	18 Pat. mit CU vs. 18 GK Besonderheit: Alle Pat. befanden sich in klinischer und endoskopischer Remission.	VBM; WBA	Keine statistisch signifikanten Unterschiede
Bao et al.; 2015 (54)	45 Pat. mit MC vs. 33 GK Besonderheit: Korrektur der Analyseergebnisse für psychologischen Distress.	VBM; ROI KD; ROI	Nach einer Korrektur für Angst- und Depressionssymptomatik fanden sich Unterschiede in vorher definierten ROIs u. a. in: ↓GS: - ACC - Insula ↑GS: - PPC - PAG ↑KD: u. a. über - ACC, Insula, PCC
Bao et al.; 2017 (55)	47 Pat. mit MC vs. 30 GK Besonderheit: Die MC-Pat. waren in 2 Gruppen aufgeteilt: - 21 mit chronischen abdominalen Schmerzen (CAS) - 26 Pat. mit MC ohne CAS	VBM; Whole brain Korrelationsanalyse ANOVA, Post Hoc ROI-Analyse	Nach einer Korrektur für Angst- und Depressionssymptomatik fanden sich folgende Gruppenunterschiede: ↓ GS bei Pat. mit MC und CAS vs. GK: - Insula - ACC ↑GS bei Pat. ohne CAS vs. Pat. mit CAS: - Hippocampus - Gyrus parahippocampalis

Legende: Pat.: Patienten, MC: Morbus Crohn, GK: Gesunde Kontrollen, VBM: Voxel-basierte Morphometrie, WBA: Whole brain Analyse, ROI: Region of interest, GS: Graue Substanz, CU: Colitis ulcerosa, u. a.: unter anderem, KD: Kortikale Dicke, ACC: Anteriorer cingulärer Cortex, SMA: supplementär-motorisches Areal, PPC: Posteriorer Parietalkortex, PAG: Periaquäduktales Grau, CAS: Chronische abdominelle Schmerzen, ↑: Zunahme, ↓: Reduktion

Weiterhin wurden Gruppendifferenzen der kortikalen Dicke (KD) von zwei Studien auf der Grundlage vorher definierter regions of interest (ROI) untersucht (51, 54). Für die Bestimmung der KD ist ein Segmentierungsschritt in der Datenvorbereitung notwendig, welcher auch einen Bestandteil der VBM darstellt. Die vorgenommene Segmentierung des gesamten Gehirns entspricht im Wesentlichen einer Aufteilung der Hirnmasse nach GS, weißer Substanz (WS) und Cerebrospinalflüssigkeit (CSF). Durch den Segmentierungsalgorithmus lässt sich der Parameter der KD erheben. Oft wird die KD bei Fragestellungen hinsichtlich neurodegenerativer Erkrankungen untersucht (58). Die Arbeitsgruppe von Zikou et al. benutzte neben der VBM noch ein weiteres Analyseverfahren, mithilfe dessen Erkenntnisse über Fasertraktveränderungen gewonnen werden können (52). Bei der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) handelt es sich um eine Form der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie, welche richtungscodiert Rückschlüsse über die Diffusion von Wassermolekülen erbringt. Die Diffusionseigenschaften des Wassers variieren in Abhängigkeit zu seiner Umgebung. Da die zerebrale Diffusion von Wassermolekülen durch zelluläre Barrieren verlangsamt wird, wird davon ausgegangen, dass die Diffusion des Wassers entlang von Nervenfaserbündeln andere Charakteristika aufweist als die Diffusion durch Membranen hindurch. Im Rückschluss wird aus dem gemessenen Diffusionsverhalten eine Aussage über den Verlauf von Fasertrakten und über eventuelle strukturelle Alterationen dieser Trakte getroffen (59, 60).

Die Ergebnisse der tabellarisch zusammengefassten Studien scheinen auf den ersten Blick zumindest partiell Inkonsistenzen aufzuweisen. So wurden teilweise unterschiedliche Gehirnareale mit strukturellen Alterationen bei Patienten mit CED aufgezeigt. In der ersten Untersuchung von Agostini et al. zeigte sich eine Verringerung der GS im Gyrus frontalis medius und superius bilateral, sowie in der Pars anterior des Gyrus cinguli rechts, bei Patienten mit MC in Remission. Letzterem zugehörig ist auch der ACC. Diese Verringerung der GS sei laut den Autoren eine mögliche Folge von chronischen abdominellen Schmerzen (50). Eine weitere Studie derselben Arbeitsgruppe untersuchte, ob strukturelle Gehirnveränderungen auch bei Patienten mit CU in Remission aufgezeigt werden können. In dieser Untersuchung zeigten sich jedoch keine statistisch signifikanten Veränderungen. Die Diskrepanz der strukturellen Gehirnveränderungen bei Patienten mit MC und CU in Remission könne durch einen milderen Krankheitsverlauf der Patienten mit CU begründet werden (53). Anzumerken ist jedoch, dass eine Korrektur für multiple Vergleiche nur in einer der beiden Studien vorgenommen wurde (53). Die Studie von Hong et al. untersuchte die KD bei Patienten mit CU auf der Grundlage vorher definierter ROIs. Die Dicke des kortikalen Bandes zeigte sich unter

anderem im ACC erhöht, bei einer jedoch verringerten Dicke im Gyrus orbitofrontalis. Dies werteten die Autoren als eine wahrscheinliche Folge abdomineller Schmerzen. Ob das Patientenkollektiv an chronischen abdominellen Schmerzen litt, geht aus der Veröffentlichung jedoch nicht hervor (51). In drei weiteren Untersuchungen wurde die VBM als Analyseverfahren genutzt (52, 54, 55). Zikou et al. zeigten multiple strukturelle Gehirnveränderungen in einem gemischten Patientenkollektiv auf und konstatierten zudem das erhöhte Vorkommen an Hyperintensitäten der WS im Vergleich mit GK. Eine Reduktion der GS konnte mittels der VBM unter anderem im Gyrus precentralis, sowie im SMA aufgezeigt werden. Weiterhin konnten Fasertraktveränderungen im Tractus corticospinalis sowie im Fasciculus longitudinalis superior mittels der DTI aufgezeigt werden. In Zusammenschau diskutieren die Autoren die Möglichkeit, dass eine chronische Inflammation auch zu zerebrovaskulären Veränderungen führen könne und dass diese mitunter zu den aufgezeigten strukturellen Alterationen führen könnten. Eine mögliche Kausalität der strukturellen Veränderungen durch chronische abdominelle Schmerzen wird nicht explizit diskutiert. Auch finden sich keine Hinweise darauf, ob das eingeschlossene Patientenkollektiv unter chronischen abdominellen Schmerzen litt (52). Chronische abdominelle Schmerzen infolge der CED waren als dezidiertes und dokumentiertes Einschlusskriterium lediglich in der Untersuchung von Bao et al. von 2017 im Hinblick auf das eingeschlossene Patientenkollektiv von Relevanz (55). Dabei untersuchten Bao et al. das Vorhandensein struktureller Hirnveränderungen bei Patienten mit MC im Vergleich zu GK bereits 2015 in einer ersten Studie mittels der VBM in vorher definierten ROIs. In dieser Untersuchung zeigte sich unter anderem eine Reduktion der GS im ACC und in der Insula, sowie eine Erhöhung der grauen Substanz im PAG und PPC. Ferner zeigte sich eine erhöhte KD im Bereich des ACC, der Insula und des PCC. Da die Veränderungen sich mittels Korrelationsanalysen nicht auf psychologischen Disstress zurückführen ließen, schlussfolgerten die Autoren, dass auch abdominelle Schmerzen eine Rolle in der Genese dieser Veränderungen spielen könnten (54). In der oben bereits erwähnten zweiten Untersuchung von 2017 untersuchte Bao et al. die Unterschiede zwischen möglichen strukturellen Gehirnveränderungen in einem Patientenkollektiv mit MC, ohne und mit chronischen abdominellen Schmerzen und verglich diese beiden Patientenkollektive mit GK. In dem Patientenkollektiv mit chronischen abdominellen Schmerzen bestätigte sich eine Reduktion der GS im ACC, sowie in der Insula im Vergleich zu GK. In dem Patientenkollektiv ohne chronisch abdominelle Schmerzen konnten diese Veränderungen nicht aufgezeigt werden. Es konnte jedoch eine Erhöhung der GS im Hippocampus und Gyrus parahippocampalis festgestellt werden (55).

Zusammenfassend zeigt sich, dass unterschiedliche strukturelle Gehirnveränderungen bei Patienten mit CED aufgezeigt werden konnten. Eine Erklärung für die Heterogenität der Ergebnisse kann durch die unterschiedlichen Studiengruppen begründet sein. Insgesamt gibt es jedoch Hinweise darauf, dass bei Patienten mit CED auch Areale, denen eine Rolle in der Schmerzprozessierung zugeschrieben wird, von strukturellen Veränderungen betroffen zu sein scheinen. Am häufigsten wurde dabei eine Reduktion der GS in diesen Arealen aufgezeigt. Ob die Veränderungen eine Folge oder die Ursache chronischer abdomineller Schmerzen sein könnten, lässt sich aufgrund der limitierten Studienergebnisse nicht mit Sicherheit sagen.

1.3.2 Funktionelle Gehirnveränderungen in Resting-State fMRT-Untersuchungen bei Patienten mit CED

Eine Möglichkeit, Hirnaktivitäten mittels der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) darzustellen, leitet sich von der Messung des BOLD-Kontrastes (BOLD = blood oxygenation level dependent) ab (61, 62). Grundlage ist, dass eine synchrone Veränderung neuronaler Aktivität unter anderem mit einer lokalisierten Veränderung des Blutflusses und der Blutoxygenierung einhergeht. Es wird davon ausgegangen, dass eine erhöhte neuronale Aktivität initial zu einem erhöhten Sauerstoffverbrauch führt (61, 62). Durch den Prozess der neurovaskulären Kopplung wird der Mehrbedarf an Sauerstoff in den aktiven Neuronenpopulationen jedoch durch einen erhöhten Blutfluss kurzfristig überkompensiert. Die Erhöhung des Blutflusses verändert das Verhältnis von desoxygenierten zu oxygenierten Hämoglobin. Die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von desoxygeniertem und oxygeniertem Blut können magnetresonanztomographisch detektiert werden, wodurch im Rückschluss eine Aussage über die lokalisierte Aktivierung neuronaler Areale getroffen wird (61-63). Eine Messung des BOLD-Effektes ist sowohl im Ruhezustand (Resting-State fMRT) als auch aufgabenbasiert (task-based fMRT) in Aktivierungsstudien möglich. Im Rahmen von Resting-State Untersuchungen werden Patienten üblicherweise aufgefordert, die Augen zu schließen und an nichts Spezifisches zu denken. Während dieser Untersuchung lassen sich niedrigfrequente Fluktuationen des BOLD-Signals im Bereich von 0,01 - 0,1 Hertz magnetresonanztomographisch messen. Wissenschaftstheoretisch wird davon ausgegangen, dass die niedrigfrequenten Fluktuationen des BOLD-Signals in diesem Frequenzbereich in einem Zusammenhang mit einer intrinsischen Ruheaktivität von Neuronen stehen (62, 64). Die Schlussfolgerungen über die neuronale Ruheaktivität, welche auf der Grundlage einer Messung der niedrigfrequenten Fluktuationen des BOLD-Signals getroffen werden, unterscheiden sich

maßgeblich vom Analyseverfahren (65). Nachfolgend sollen die wichtigsten Resting-State fMRT Untersuchungen bei Patienten mit CED, insbesondere vor dem Hintergrund möglicher Veränderungen, die in einem Zusammenhang mit chronischen abdominellen Schmerzen stehen könnten, dargelegt werden.

Eine Resting-State Untersuchung von Bao et al. untersuchte die funktionellen Gehirnveränderungen von Patienten mit MC in einem selektierten Patientenkollektiv mit chronischen abdominellen Schmerzen in der Resting-State (66). Die Arbeitsgruppe untersuchte Resting-State Veränderungen in dem oben genannten Patientenkollektiv im Vergleich zu GK, sowie im Vergleich zu Patienten mit MC ohne abdominelle Schmerzen mittels der „Regional Homogeneity Analysis“ (= ReHo-Analyse). ReHo-Analysen geben Aufschluss über die Synchronizität der Fluktuationen des BOLD-Signals zwischen benachbarten Voxeln. Ein erhöhter ReHo-Wert wird dabei am ehesten als ein Ausdruck einer erhöhten funktionalen neuronalen Kohärenz umschriebener Hirnregionen im Ruhezustand gedeutet (65, 67). Patienten mit MC und chronischen abdominellen Schmerzen zeigten verringerte ReHo-Werte sowohl im Vergleich zu GK als auch im Vergleich zu Patienten mit MC ohne abdominelle Schmerzen im Bereich der Insula, im Gyrus cinguli und im SMA, während erhöhte ReHo-Werte in Teilen des Temporallappens dargestellt wurden (66). Eine weitere Untersuchung von Bao et al. aus dem Jahr 2018 untersuchte die Amplituden von niedrigfrequenten Fluktuationen des BOLD-Signals (ALFF = Amplitude of Low Frequency Fluctuations) bei Patienten mit MC und konnte eine Veränderung des ALFF-Signals im Vergleich zu GK in zahlreichen Arealen nachweisen, welchen eine Rolle in der Schmerzprozessierung zugeschrieben wird. So zeigten sich erhöhte ALFF-Werte unter anderem im Hippocampus, im ACC, im Precuneus sowie in der Insula, wohingegen reduzierte ALFF-Werte im Gyrus precentralis, im medialen PFC und im somatosensorischen Areal S2 registriert wurden. Die von der Arbeitsgruppe eingeschlossenen Patienten befanden sich in einer Phase der Krankheitsremission. Über die Hälfte der Patienten litt jedoch an abdominellen Schmerzen. Es entspricht somit der Schlussfolgerung der Autoren, dass die Veränderungen der ALFF-Signale mitunter auch im Zusammenhang mit den abdominellen Schmerzen stehen könnten (68). Durch die Messung der ALFF-Werte ergeben sich am ehesten Rückschlüsse auf die Stärke der neuronalen Aktivität in spezifischen umschriebenen Gehirnregionen im Ruhezustand (65, 69, 70). Sowohl die Messung des ReHo-Signals als auch die Messung des ALFF-Signals erlauben lediglich Rückschlüsse über die neuronale Aktivität umschriebener Gehirnareale im Ruhezustand als eine Art Cluster und charakterisieren nicht die funktionelle Konnektivität zwischen Gehirnarealen (65). Ein weiteres Resting-State fMRT Analyseverfahren, die unabhängige Komponentenanalyse (ICA =

Independent Component Analysis), kann jedoch für die Beurteilung von Änderungen der funktionellen Konnektivität (FK) des Gehirns in sogenannten Ruhezustandsnetzwerken genutzt werden. Es wird davon ausgegangen, dass die Registrierung synchronisierter niedrigfrequenter Fluktuationen des BOLD-Signals in räumlich voneinander getrennten Arealen ein Ausdruck für die funktionelle Zusammengehörigkeit dieser Areale in Form eines Netzwerks sein könnte. Durch eine zeitliche Korrelation der niedrigfrequenten Fluktuationen der BOLD-Signale konnten multiple solcher Ruhenetzwerke identifiziert werden. Es wird angenommen, dass diese intrinsischen Netzwerke grundlegende funktionelle Eigenschaften des Gehirns widerspiegeln, wenn keine explizite externe Stimulation vorliegt (65, 71, 72). Zwei Untersuchungen von Thoman et al. und von Liu et al. untersuchten die FK mittels der ICA bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zu GK (73, 74). In der Untersuchung von Thoman et al. zeigte sich eine veränderte FK des Default Mode Networks (DMN) bei Patienten mit MC in Remission. Im posterioren DMN konnte eine erhöhte FK im Gyrus cinguli aufgezeigt werden, im anterioren DMN konnte zusätzlich eine erhöhte FK im Bereich des ACC dargestellt werden. Die Ergebnisse ließen sich durch den Einsatz von Korrelationsanalysen, in welchen Scores für Depressions- und Angsterkrankungen miteinflussen, partiell verändern. So entspricht es der Auffassung der Autoren, dass die beschriebenen Veränderungen zumindest teilweise auf eine erhöhte Ausprägung psychiatrischer Komorbiditäten zurückzuführen seien. Insbesondere die Veränderungen im ACC veränderten sich jedoch kaum durch den Einsatz der Korrelationsanalyse, so dass die Autoren im Hinblick auf die bekannten Funktionen des ACC spekulierten, dass diese Veränderungen am ehesten in einem Zusammenhang mit einer verstärkten Wahrnehmung viszeraler Stimuli stehen könnten. Ob einige der Patienten an chronisch abdominellen Schmerzen litten, wird in der Veröffentlichung nicht erwähnt (73). Liu et al. benutzten ebenfalls die ICA-Analyse für eine Segregation der unterschiedlichen funktionellen Ruhenetzwerke, untersuchten die topologischen Eigenschaften dieser Netzwerke jedoch zusätzlich durch die Anwendung der Graph-Theorie (74). Graph-Analysen basieren auf mathematischen topologischen Modellen und können dafür genutzt werden, die funktionelle Integration spezifischer Gehirnareale, sowohl innerhalb einzelner Ruhezustandsnetzwerke als auch zwischen unterschiedlichen Ruhezustandsnetzwerken, topologisch zu charakterisieren (65, 75). Die Ergebnisse der Untersuchung von Liu et al. zeigten Konnektivitätsveränderungen in multiplen Arealen auf, darunter im anterioren Gyrus cinguli sowie im Putamen. Die Graph-Analyse zeigte, dass insbesondere die Konnektivität zwischen dem anterioren Gyrus cinguli zum Putamen, zum Thalamus, zum SMA, zur Insula und zum

Precuneus im Vergleich zu GK Veränderungen aufwiesen. Ebenso zeigte sich, dass Veränderungen der Konnektivität vom Putamen zum anterioren Gyrus cinguli und zur Insula registriert werden konnten. Die Autoren ordneten einen Großteil dieser Konnektivitätsveränderungen im Sinne einer abgeschwächten Konnektivität ein und schlussfolgerten, dass diese Veränderungen in einem Zusammenhang mit abdominellen Schmerzen stehen könnten. Wiederrum geht aus der Veröffentlichung jedoch nicht explizit hervor, inwiefern die Patienten unter abdominellen Schmerzen litten (74). Bedeutend weniger Resting-State Untersuchungen schlossen Patienten mit CU ein. Eine kürzlich veröffentlichte Untersuchung von Fan et al. untersuchte jedoch Veränderungen des ALFF-Signals und die FK saatbasiert bei Patienten mit CU im Vergleich zu GK, wobei zahlreiche unterschiedliche Veränderungen im limbischen System aufgezeigt wurden. Die Autoren korrelierten die Ergebnisse ihrer Untersuchung jedoch maßgeblich mit unterschiedlichen kognitiven Tests. Eine mögliche ursächliche Einordnung der gefundenen Veränderungen wird insbesondere im Hinblick auf chronisch abdominelle Schmerzen seitens der Autoren nicht diskutiert (76).

Zusammenfassend konnten multiple funktionelle Gehirnveränderung insbesondere bei Patienten mit MC in der Resting-State durch unterschiedliche Analyseverfahren dargestellt werden. Eine Mehrzahl der Arbeitsgruppen hält einen Zusammenhang zwischen den jeweils beschriebenen funktionellen Veränderungen und abdominellen Schmerzen für möglich. Eine Vergleichbarkeit der Studien ist jedoch aufgrund von methodischen Limitationen und höchst unterschiedlichen Studiengruppen nicht möglich.

1.3.3 Therapeutische Implikationen

Obwohl es für eine umfassende Charakterisierung eines möglichen Schmerzgedächtnisses bei Patienten mit CED noch zahlreicherer weiterer Untersuchungen bedarf, ergeben sich aus der grundsätzlichen Beobachtung möglicher Alterationen der zentralen Schmerzprozessierung bei Patienten mit CED neue therapeutische Ansatzpunkte. Nichtinvasive Hirnstimulationsverfahren, wie beispielsweise die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS = transcranial direct current stimulation), ermöglichen eine Modulation neuronaler Aktivität. Nachfolgend soll die tDCS als Therapiemethode zur Schmerzreduktion erörtert werden. Weiterhin soll der aktuelle Forschungsstand über den Einsatz der tDCS bei abdominellen Schmerzen dargestellt werden.

1.4 Die transkranielle Gleichstromstimulation als Therapiemethode zur Reduktion chronisch abdomineller Schmerzen

Wie eingehend dargestellt, spielen elektrophysiologische Mechanismen der impliziten Gedächtnisbildung eine zentrale Rolle in der Ätiopathogenese der Schmerzchronifizierung (28). Die Summe der strukturellen und funktionellen Gehirnveränderungen, welche in einem Zusammenhang mit chronischen Schmerzen stehen, können als ein Ausdruck maladaptiver Neuroplastizität gewertet werden. Die tDCS stellt eine mögliche Therapiemethode dar, kortikale Exzitabilitätsveränderungen zu induzieren. Dadurch können wiederum neuroplastische Effekte vermittelt werden (77). In tierexperimentellen Untersuchungen konnte bereits vor Jahrzehnten gezeigt werden, dass eine transkortikale Stromapplikation kortikale Exzitabilitätsveränderungen induziert. Die Erregbarkeitsveränderungen unterscheiden sich dabei im Hinblick auf die Stimulationspolarität, wobei der axonalen Ausrichtung der Neurone bezogen auf den Stromfluss ebenfalls eine Rolle zugeschrieben wird. Eine anodale Stromapplikation der tDCS führt größtenteils zu einer Depolarisierung kortikaler Neurone, während eine kathodale Stromapplikation größtenteils mit einer Hyperpolarisierung kortikaler Neurone einhergeht (77-82). Versuche am Menschen bestätigten die polaritätsabhängigen Effekte einer Gleichstromstimulation. Nitsche et Paulus induzierten motorisch evozierte Potenziale (MEP) mittels der transkraniellen Magnetstimulation vor und nach einer Applikation der tDCS über dem primär motorischen Kortex. Es zeigte sich eine Zunahme der Amplitude der induzierten MEP nach einer Anwendung anodaler tDCS über dem primär motorischen Kortex. Die Anwendung einer kathodalen tDCS über dem gleichen Stimulationsort führte zu entgegengesetzten Effekten nach der Stimulation und resultierte dementsprechend in einer Verringerung der Amplitude induzierter MEP. Die beobachteten Effekte durch den polaritätsspezifischen Einsatz der tDCS lassen sich durch eine Depolarisation respektive Hyperpolarisation von Neuronen erklären (83). Anzumerken ist jedoch, dass typischerweise keine Aktionspotenziale durch die tDCS induziert werden. Stattdessen moduliert die tDCS das Ruhemembranpotenzial polaritätsspezifisch. Infolgedessen verändert sich jedoch unter anderem die Spontanaktivität der Neurone (78-82). Die Effekte der tDCS auf das Ruhemembranpotenzial scheinen kumulativer Natur zu sein. Nitsche et Paulus zeigten in einer weiteren Untersuchung, dass durch die tDCS kortikale Exzitabilitätsveränderungen auch über die Stimulationsdauer hinaus induziert werden können. Eine kurze tDCS Stimulationsdauer von 5-7 Minuten resultierte in einer kurzfristigen kortikalen Erregbarkeitsveränderung von wenigen Minuten. Nach einer 9-13-minütigen Stimulation zeigte sich jedoch, dass kortikale Exzitabilitätsveränderungen bis zu 90 Minuten nach Stimulationsende feststellbar waren. Die Methodik dieser Untersuchung

basierte erneut auf einer Messung der Amplitude von MEP, welche mittels der transkraniellen Magnetstimulation nach unterschiedlicher tDCS-Stimulationsdauer induziert wurden (84). Die Veränderung des Ruhemembranpotenzials durch die tDCS scheint einherzugehen mit einer Modulation der Öffnungswahrscheinlichkeit von transmembranären Kationenkanälen. So verschwanden die Effekte der Anwendung einer anodalen tDCS auf die Amplitude transkraniell induzierter MEP unter der Einnahme des Antikonvulsivums Carbamazepin. Dies impliziert eine tragende Rolle spannungsabhängiger Natriumkanäle in der Modulation der kortikalen Exzitabilität durch die tDCS. Weiterhin wird vermutet, dass eine Anwendung der tDCS mit intraneuralen Veränderungen des Calciumhaushaltes einhergeht. Durch die Gabe des Calciumantagonisten Flunarizin reduzierten sich die Effekte der Anwendung einer anodalen tDCS auf die nachfolgend ausgelösten MEP (85, 86). Wie eingehend erläutert, spielt die intrazelluläre Calciumkonzentration auch eine tragende Rolle in der Initiation von zellulären Signalkaskaden im Rahmen der LTP und LTD. Dementsprechend plausibel erscheint die weitere Beobachtung, dass Flunarizin zusätzlich die Induktion von langanhaltenden Exzitabilitätsveränderungen durch die tDCS verhinderte (86). Sowohl die anodalen depolarisierenden als auch die kathodalen, hyperpolarisierenden, langanhaltenden Exzitabilitätsveränderungen durch die tDCS konnten weiterhin durch den Einsatz von Dextromethorphan unterdrückt werden. Da es sich bei Dextromethorphan um einen nichtselektiven NMDA-Antagonisten handelt, ist im Umkehrschluss davon auszugehen, dass die tDCS über das Potenzial verfügt, neuroplastische Veränderungen unter anderem über eine Aktivierung von NMDA-Rezeptoren zu induzieren (85, 86).

Obwohl die genauen Mechanismen der Induktion neuroplastischer Veränderungen mittels der tDCS weiterhin Bestandteil aktueller Forschungsarbeiten sind, zeigen zahlreiche Studien das Potenzial der tDCS auf, sie als Therapiemethode zur Schmerzreduktion bei verschiedenen Schmerzsyndromen einzusetzen. Ein internationales Expertengremium berücksichtigte 62 Studien, in welchen die tDCS zur Schmerzreduktion bei multiplen Schmerzsyndromen eingesetzt wurde (87). Insgesamt kommen die Autoren zu der Schlussfolgerung, dass, unter Berücksichtigung teilweise inkonsistenter Ergebnisse, von einer wahrscheinlich positiven Wirkung der tDCS zur Schmerzreduktion bei Fibromyalgie ausgegangen werden kann (Evidenzlevel B). Weiterhin sprechen sich die Autoren für eine mögliche analgetische Wirkung der tDCS auch bei neuropathischen Schmerzen der unteren Extremität durch Rückenmarksläsionen (Evidenzlevel C). Die Autoren berücksichtigten zwar auch Untersuchungen, welche den Einsatz der tDCS bei abdominalen Schmerzen untersuchten, konnten jedoch unter anderem aufgrund einer stark limitierten Studienlage keine Empfehlung über den Einsatz der

tDCS zur Schmerzreduktion bei abdominellen Schmerzen im Jahr 2017 aussprechen (87). Tatsächlich ist die Studienlage zum Einsatz der tDCS zur Schmerzreduktion bei abdominellen Schmerzen nach wie vor limitiert. In einer kürzlich von unserer Arbeitsgruppe veröffentlichten Übersichtsarbeit konnten durch eingehende Literaturrecherche sechs randomisierte placebokontrollierte Studien identifiziert werden, welche die analgetischen Effekte der tDCS bei abdominellen Schmerzen untersuchten (2). In kleinen Studiengruppen konnte gezeigt werden, dass eine Reduktion von abdominellen Schmerzen mittels der tDCS unter anderem bei Patienten mit hepatozellulären Karzinom, bei Patienten mit chronischen Beckenschmerzen und bei Patienten mit abdominellen Schmerzen nach endoskopischer retrograder Cholangiopankreatikographie erreicht werden konnte (2, 88-90). Lediglich eine Voruntersuchung unserer Arbeitsgruppe untersuchte die Schmerzreduktion mittels der tDCS bei Patienten mit chronischen abdominellen Schmerzen und CED. In dieser placebokontrollierten randomisierten Untersuchung zeigte sich eine signifikante Schmerzreduktion durch den Einsatz einer anodalen tDCS über dem primär motorischen Kortex (M1) über fünf konsekutive Tage (91). Eine Placebokontrolle erfolgt in tDCS-Studien üblicherweise durch eine Scheinstimulation (engl.: sham-tDCS) (87). Dabei wird das tDCS-Gerät typischerweise nach 30-60-sekündiger Stimulation runtergefahren. Die Sensationen der Anwendung einer tDCS auf der Kopfhaut, wie ein Kribbelgefühl, Juckreiz oder ein Brennen, werden dadurch auch bei einer Scheinstimulation induziert. Die genannten Sensationen auf der Kopfhaut sistieren häufig auch bei einem aktiven Einsatz der tDCS im Verlauf der Stimulation, weshalb eine Scheinstimulation sich als Placebokontrollparadigma in tDCS-Studien etabliert hat (87, 92-94). Die Mechanismen einer Schmerzreduktion durch den anodalen Einsatz der tDCS über dem primär motorischen Kortex sind weiterhin Gegenstand aktueller Untersuchungen. Eine fMRT-Untersuchung von Sankarasubramanian et al. untersuchte die FK saatbasiert bei gesunden Kontrollprobanden unter dem Einfluss einer aktiven anodalen Applikation der tDCS über dem primär motorischen Kortex und verglich die Ergebnisse mit einer Scheinstimulation (95). Durch eine Scheinstimulation konnte in dieser Untersuchung keine Veränderung der FK aufgezeigt werden. Es zeigte sich jedoch, dass eine anodale Stimulation des primär motorischen Kortex mit einem Anstieg der FK zwischen dem VPL des Thalamus zu zahlreichen zerebralen Strukturen einherging. Darunter befanden sich der kontralaterale sensorische Kortex S1, der ipsilaterale primär motorische Kortex und die Insula beidseitig. Die Autoren werten dies als Hinweis darauf, dass die anodale Anwendung der tDCS über dem primär motorischen Kortex zu einer Aktivitätsmodulation thalamokortikaler Netzwerke führt (95). Veränderungen der FK,

welche in einem Zusammenhang mit dem Einsatz der tDCS stehen könnten, wurden bei Patienten mit CED bisher nicht untersucht. Insgesamt lässt sich feststellen, dass der Einsatz der tDCS zur Schmerzreduktion bei Patienten mit CED und chronischen abdominellen Schmerzen kaum untersucht wurde.

1.5 Fragestellung und Zielsetzung

Es ist bisher unklar, ob sich aus der Anwendung einer anodalen tDCS zur Schmerzreduktion über M1 bei Patienten mit CED und chronischen abdominellen Schmerzen Assoziationen zu möglichen strukturellen und funktionellen Gehirnveränderungen ergeben. Zur Klärung dieser Fragestellung wurden folgende Zielparameter und Hypothesen formuliert:

Primäre Hypothese:

Bei Patienten mit CED führt die Anwendung einer anodalen tDCS zu einer signifikanten Schmerzreduktion.

Primärer Zielparameter:

Ziel dieser Studie ist es, zu untersuchen, ob die Anwendung einer anodalen tDCS über dem primären Motorkortex bei Patienten mit CED zu einer Schmerzreduktion führt. Dies wird mit der Druckschmerzschwellenmessung (engl.: pressure pain threshold = PPT) überprüft.

Die Neuerung dieser Studie im Vergleich zur Voruntersuchung der Arbeitsgruppe von Volz, Farmer et Siegmund (91) besteht in der Durchführung einer explorativen MRT-Untersuchung im longitudinalen Vergleich vor und nach einer fünftägigen tDCS-Intervention wie in Abbildung 3 dargestellt sowie in einer erhöhten Fallzahl an untersuchten CED-Patienten. Da vergleichbare MRT-Untersuchungen bei Studienbeginn noch nicht veröffentlicht wurden, war es nicht möglich, einen primären Zielparameter für die MRT-Analysen zu definieren.

Primärer Endpunkt:

Primärer Endpunkt ist eine mögliche Schmerzreduktion durch den Einsatz der tDCS. Als objektiver Parameter der Schmerzreduktion dienen Veränderungen der PPT.

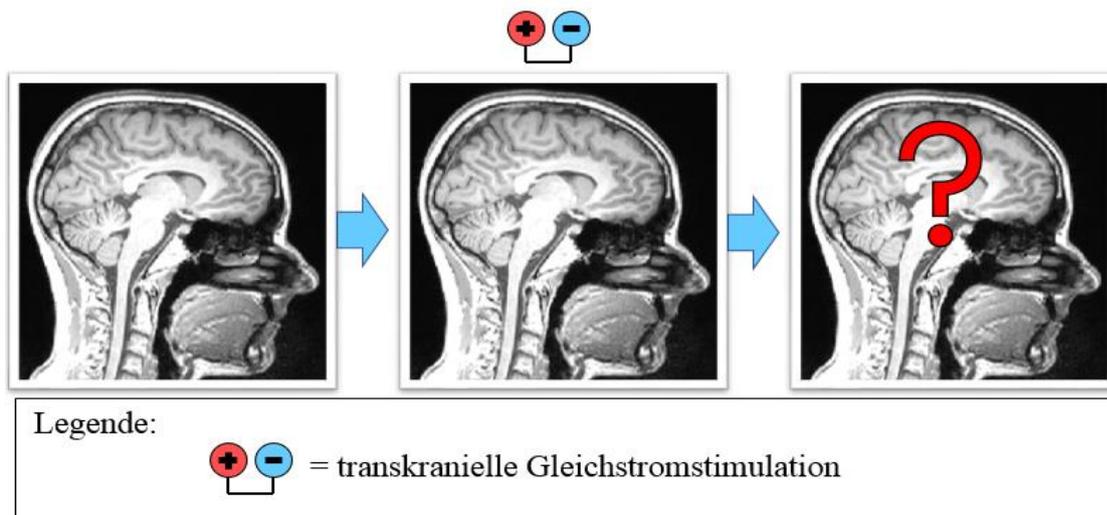


Abbildung 3: Explorative MRT-Untersuchung.

Folgende sekundäre Zielparameter wurden zur Überprüfung einer möglichen Assoziation der Schmerzreduktion nach fünftägiger tDCS-Intervention mit strukturellen und funktionellen Gehirnveränderungen formuliert:

Sekundäre Hypothesen:

1. Die Anwendung einer tDCS geht bei Patienten mit CED mit strukturellen und funktionellen Veränderungen in schmerzverarbeitenden Gehirnregionen einher.
2. Nach anodaler Stimulation kommt es zu einer signifikanten Reduktion der Ergebnisse in den verschiedenen Fragebögen und Scores nach aktiver anodaler tDCS versus (vs.) Scheinstimulation bei Patienten mit CED.
3. Nach anodaler Stimulation kommt es zu einer signifikanten Reduktion der entzündlichen Aktivität im Blut und Stuhl verglichen mit Scheinstimulation.

Sekundäre Zielparameter:

1. Explorative MRT-Untersuchung im longitudinalen Gruppenvergleich mit folgenden Analyseverfahren:
 - strukturell: Voxel-basierte Morphometrie
Diffusions-Tensor-Bildgebung
 - funktionell: Resting-State-fMRT
2. Vergleich verschiedener Fragebögen und Scores (siehe Methodik) nach aktiver anodaler tDCS vs. Scheinstimulation bei Patienten mit CED.
3. Vergleich der entzündlichen Aktivität im Blut und Stuhl (siehe Methodik) nach aktiver anodaler tDCS vs. Scheinstimulation bei Patienten mit CED.

Sekundäre Endpunkte:

- Mögliche mit einer tDCS-Intervention assoziierte strukturelle und funktionelle Gehirnveränderung in der cMRT. Diese sollen auf ihren Zusammenhang zu einer möglichen Schmerzreduktion diskutiert werden.
- Veränderungen in den Schmerzskalen, Veränderungen der Hautsensitivität mittels Von-Frey-Monofilamenten (VFM) und die Ergebnisse in den einzelnen Fragebögen im Gruppenvergleich.
- Erhobene Parameter für entzündliche Aktivität in Blut- und Stuhlproben.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Diese Untersuchung wurde als placebokontrollierte, randomisierte Studie durchgeführt (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02433470). Patienten mit CED und chronisch abdominellen Schmerzen wurden an fünf konsekutiven Tagen täglich einer jeweils 20-minütigen Stimulation mittels der tDCS (nachfolgend als Interventionswoche bezeichnet) unterzogen. Die Anwendung der tDCS erfolgte entweder aktiv anodal oder im Rahmen einer Scheinstimulation über M1. An Tag 1 (vor der ersten Stimulation) sowie an Tag 5 (nach der letzten Stimulation) der Interventionswoche erfolgte eine kraniale Bildgebung mittels der MRT zur Identifizierung möglicher struktureller sowie funktioneller Gehirnveränderungen. Zusätzlich erfolgte an jedem Tag der Interventionswoche ein Schmerzassessment unter anderem mittels einer numerischen Bezifferung der aktuellen abdominellen Beschwerden auf der visuellen Analogskala sowie mittels einer Druckschmerzmessung vor und nach einer Applikation der tDCS. An Tag 1 und an Tag 5 der Interventionswoche wurden multiple Fragebögen und Scores erhoben. Weiterhin erfolgte an diesen Tagen die Bestimmung von Entzündungsparametern in Blut und Stuhlproben. Die Patienten wurden weiterhin aufgefordert, ein Schmerztagebuch zu führen. Dieses erstreckte sich über eine Zeitdauer von etwa einer Woche vor Interventionsbeginn, umfasste die Interventionswoche und wurde bis zu einer Woche nach Beendigung der Interventionswoche fortgeführt. Üblicherweise erfolgte eine Follow-Up Untersuchung fünf bis zwölf Tage nach der Beendigung Interventionswoche. An diesem Termin wurde ein erneutes Schmerzassessment durchgeführt, sowie erneut Fragebögen und Scores erhoben. Der Studienaufbau ist in der Abbildung 4 schematisch dargestellt. Die Studie ent-

spricht den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki und wurde von der Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin bewilligt (Ethikkommission 4 am Campus Benjamin Franklin, Antragsnummer: EA4/028/15).

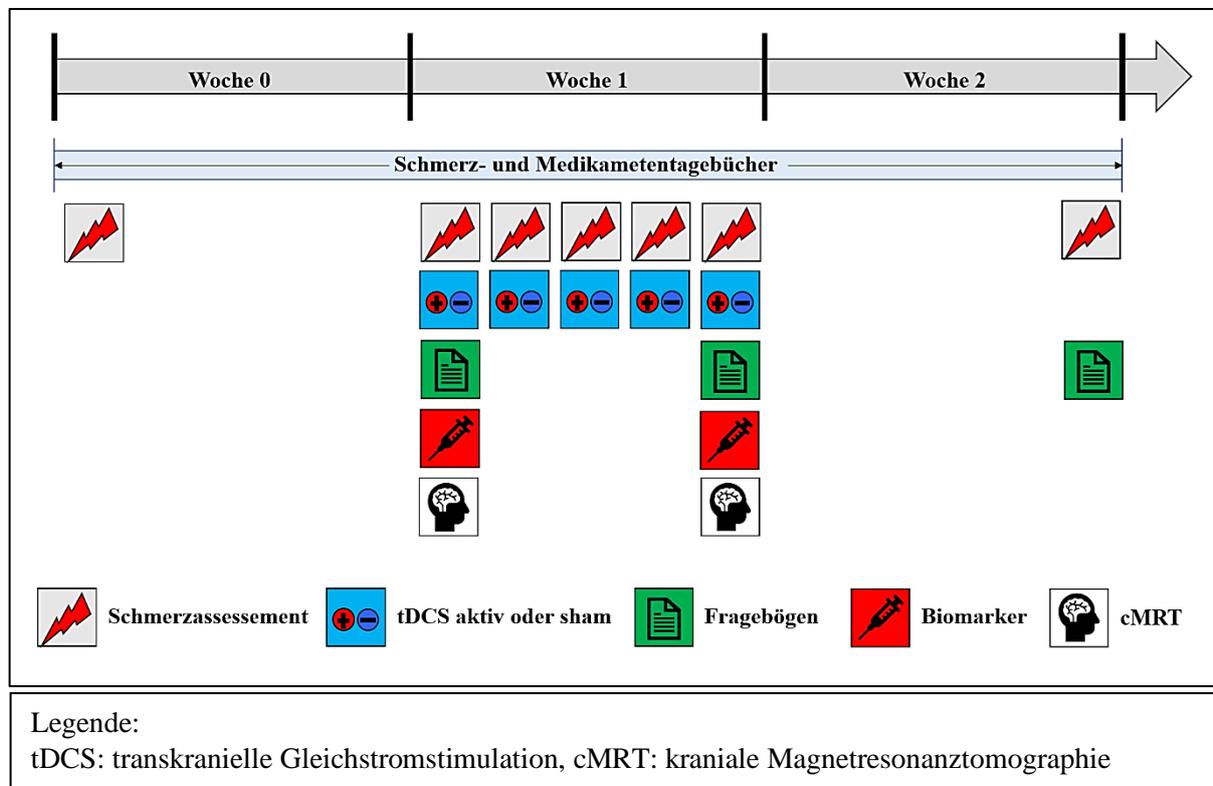


Abbildung 4: Studienaufbau. Eigene Abbildung. In Anlehnung an „Supplementary Fig.1“ von Neeb et Bayer et al. (1).

2.1.1 Patientenrekrutierung

Die Patientenrekrutierung erfolgte sowohl stationär über die Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie (Station 38) als auch über die gastroenterologische Hochschulambulanz der Charité-Campus Benjamin Franklin. Weiterhin wurden hochschulinterne Datenbanken genutzt, um Patienten telefonisch über eine mögliche Studienteilnahme zu informieren. Die Patienten wurden sowohl mündlich als auch schriftlich über ein Teilnehmerinformationsschreiben ausführlich aufgeklärt. Die minimale Bedenkzeit für eine Studienteilnahme betrug 24 Stunden. Eine Einwilligungserklärung über die Studienteilnahme wurde von allen Patienten vor einer Studienteilnahme unterschrieben. Jeder Teilnehmer hatte zu jeder Zeit die Möglichkeit, eine Studienteilnahme ohne Angabe von Gründen zu beenden oder eine beabsichtigte Studienteilnahme zu widerrufen. Eine Teilnahme an der Studie hatte keinerlei Einfluss auf die weitere medizinische Betreuung der Patienten. Alle Patienten wurden entsprechend der gültigen Richtlinien für ihre jeweilige Erkrankung weiter behandelt. Nach einer Beendigung der Studie erhielten die Patienten eine Aufwandsentschädigung von 100 €.

2.1.2 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten, welche alle der folgenden Einschlusskriterien aufwiesen:

- Vorliegen einer CED (laut Eigenanamnese, Arztbrief und/oder Ambulanzakte)
- Alter von ≥ 18 Jahren und < 80 Jahren
- Vorhandensein von chronisch abdominellen Schmerzen \rightarrow Diese wurden definiert als Schmerzen, welche innerhalb der letzten 6 Monate an mindestens 3 Monaten bestanden und mit einer durchschnittlichen Intensität $\geq 3/10$ auf der visuellen Analogskala beziffert wurden.

2.1.3 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten, welche eines der folgenden Kriterien aufwiesen:

- Schwere systemische oder metabolische Erkrankungen (z.B.: insulinpflichtiger Diabetes Mellitus, hochgradiger arterieller Hypertonus, welcher mit mehr als 2 Antihypertensiva behandelt wird)
- Weitere schwere unbehandelte internistische Erkrankungen
- Weitere schwere neurologische Erkrankungen (z.B.: Zustand nach Schlaganfall, Subarachnoidalblutung, Multiple Sklerose)
- Schwere psychiatrische Erkrankungen (z.B.: Schizophrenie, Bipolare affektive Störungen)
- Radiologische Auffälligkeiten wie Tumore oder intrakranielle Zysten
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Chronischer Drogenabusus
- MRT Kontraindikationen (z.B. Herzschrittmacher, nicht-MRT geeignete Metallimplantate, Klaustrophobie etc.)

2.1.4 Randomisierung

Eine Randomisierung wurde im Vorfeld der Studiendurchführung im permutierten Blockdesign mittels eines Internettools vorgenommen (<https://www.random.org/>) (96). Die Gruppenaufteilung der konsekutiv rekrutierten Patienten in eine Verumgruppe (aktive tDCS) vs. Placebogruppe (Scheinstimulation) erfolgte mittels eines Zuteilungsverhältnis von 2:1. Die Entscheidung einer ungleichen Verteilung der Studiengruppen wurde im Vorfeld der Untersuchung getroffen. Es ist bekannt, dass eine Scheinstimulation mittels der tDCS zu keinen langfristigen Veränderungen neuronaler Aktivität führt (84). Ein Zuteilungsverhältnis von 2:1

zugunsten einer Verumgruppe wurde gewählt, um möglichst aussagekräftige Ergebnisse insbesondere zur Beantwortung der Sekundärhypothesen (MRT-Untersuchung) zu erhalten.

2.1.5 Fallzahlberechnung

Die initiale Fallzahlberechnung erfolgte anhand des Parameters der PPT auf der Grundlage der Voruntersuchung von Volz, Farmer et Siegmund (91). Die initiale Fallzahlkalkulation beruhte auf folgenden Rahmenbedingungen:

- Der angenommene Typ-I-Fehler sei 5% (Alpha-Fehler).
- Der angenommene Typ-II-Fehler sei 10% (Beta-Fehler).
- Die angenommene Teststärke für statistische Signifikanz betrug 90%, wobei von einem durchschnittlichen Unterschied von 8% (+/- 6%) in der Verumgruppe und einem durchschnittlichen Unterschied von 1% (+/- 1%) in der Placebogruppe ausgegangen wurde.

Unter Berücksichtigung der Fallzahlkalkulation in einer normal verteilten Population (t-Test), wurden initial insgesamt 8 Patienten berechnet, die pro Gruppe notwendig wären. Unter Anbetracht der Schwundquote und anderer unerwarteter Faktoren, wurde die Fallzahl im Hinblick auf den primären Endpunkt dieser Studie auf 10 Patienten für jede Gruppe eingeschätzt, also auf insgesamt 20 Patienten. Im Hinblick auf den explorativen Charakter der cMRT-Analyse als sekundärer Endpunkt musste mangels vergleichbarer Studien auf Erfahrungswerte zurückgegriffen werden. Im Allgemeinen werden für aussagekräftige Ergebnisse in MRT-Studien 20 Patienten als Gruppengröße der Interventionsgruppe empfohlen (97). Aufgrund der Erfahrungswerte der Arbeitsgruppe von Neeb et al. wurde die Fallzahl für aussagekräftigere MRT-Ergebnisse erhöht, sodass unter Berücksichtigung der Schwundquote, insgesamt 36 Patienten eingeschlossen wurden (98, 99).

2.2 Intervention und erhobene klinische Parameter

Das Stimulationsparadigma der tDCS wurde ausführlich in der eingehend erwähnten Voruntersuchung von Volz, Farmer et Siegmund beschrieben (91).

2.2.1 tDCS-Intervention

Die Applikation der tDCS erfolgte mittels eines batteriebetriebenen Gleichstromstimulationsgerätes (TCT Research Limited, Hong Kong, China). Die Elektrodengröße der Anode und der Kathode betrug jeweils 35 cm². Für eine Reduktion des physiologischen Hautwiderstandes wurde die Oberfläche der Elektroden mit in Kochsalzlösung (NaCl 0,9%) getränkten

Schwämmen überzogen. Die anodale Stimulation erfolgte sowohl in der Verum- als auch Placebogruppe über den primär motorischen Kortex. Die Platzierung der Anode erfolgte unter der Anwendung des 10/20 EEG-Systems über C3 oder C4, während die Kathode kontralateral supraorbital platziert wurde (93, 100). Die anodale Stimulation erfolgte über der kontralateralen Hemisphäre zur schmerzhaftesten Bauchseite. Sofern Patienten über symmetrische oder diffuse abdominale Schmerzen berichteten und die schmerzhafteste Bauchseite nicht benennen konnten, erfolgte die Stimulation über der dominanten Hemisphäre. Wie eingehend erwähnt, erfolgte die Stimulation über fünf konsekutive Tage für 20 Minuten am Tag. Die Stromstärke betrug 2 Milliampere (mA). Das tDCS-Gerät war so konfiguriert, dass innerhalb der ersten 20 Sekunden eine „ramp-up“-Phase initiiert wurde. Dabei steigt die Stromstärke innerhalb von 20 Sekunden langsam auf 2 mA an. Die Dauer der Stimulation betrug sowohl in der Verumgruppe als auch in der Placebogruppe 20 Minuten täglich. Die Verumgruppe erhielt eine kontinuierliche Stimulation mit 2 mA über 20 Minuten täglich. In der Placebogruppe wurde das tDCS-Gerät nach 30 Sekunden runtergefahren. Keinem der Patienten war es möglich, das tDCS-Gerät während der Stimulation zu sehen. Wie einleitend erwähnt, hat sich gezeigt, dass eine Scheinstimulation eine geeignete Methode darstellt, die Patienten gegenüber der Intervention zu verblinden (87, 92-94). Nach der Beendigung einer jeden Stimulation wurden die Nebenwirkungen der Intervention in beiden Studiengruppen mittels eines nach Brunoni et al. modifizierten Fragebogen dokumentiert (92).

2.2.2 Schmerzassessment

Das im Rahmen dieser Studie vorgenommen Schmerzassessment unterschied sich partiell in Abhängigkeit vom jeweiligen Studientag. Üblicherweise erfolgte ein erstes Schmerzassessment mittels einer ausführlichen Anamnese im Rahmen des Rekrutierungsprozesses meistens etwa 1 Woche vor Studienbeginn. Entscheidende Kriterien waren das Vorliegen der definierten Einschlusskriterien, sowie das Nichtvorliegen der Ausschlusskriterien. Sofern die Patienten die Bedingungen für eine Studienteilnahme erfüllten, wurden sie gebeten ein Schmerztagebuch beginnend mindestens 5 Tage vor Studienbeginn zu führen. Weiterhin wurden die Patienten instruiert, das Schmerztagebuch auch im Rahmen der Interventionswoche und darüber hinaus bis zur Follow-Up-Untersuchung fortzuführen, welche üblicherweise 5-12 Tage nach der Interventionswoche stattfand. In seltenen Ausnahmefällen wurde einer Erhebung des Schmerztagebuchs zu Beginn der Interventionswoche retrospektiv als Gedächtnisprotokoll zugestimmt. Dies war notwendig, sofern Patienten das Schmerztagebuch nicht entsprechend der Anweisungen geführt hatten, oder falls weniger als 5 Tage zwischen dem ersten

initialen Rekrutierungsgespräch und dem Interventionsbeginn lagen. Die Patienten wurden eingehend über die korrekten Möglichkeiten der Bezifferung ihrer Schmerzen auf der visuellen Analogskala (VAS) aufgeklärt (101). An Tag 1-5 der Interventionswoche erfolgte die Dokumentation der aktuellen abdominellen Schmerzen auf der VAS vor und nach jeder tDCS-Intervention. Für die Analyse einer möglichen Schmerzveränderung auf der VAS wurden die Durchschnittswerte der Schmerzintensität der Woche vor der Aufnahme der Interventionswoche, sowie die Durchschnittswerte der Interventionswoche als auch der Woche nach Abschluss des tDCS berechnet.

Druckschmerzschwellenbestimmung:

Weiterhin wurde die Bestimmung einer Druckschmerzschwelle bei den Patienten vorgenommen. Die Bestimmung der PPT erfolgte täglich in der Interventionswoche vor und nach einer tDCS-Intervention und zum Follow-Up-Termin mittels eines Algometers (QuickMedical, WA, USA). Die PPT wurde an 4 unterschiedlichen Körperregionen erhoben: über dem rechten und linken Thenar, sowie über dem rechten und linken Unterbauch. Die verwendeten Algometer verfügen über eine 1 cm² große Auflagefläche, welche gegen die genannten Regionen gedrückt wurde. Die Erhebung der PPT erfolgte von unabhängigen Untersuchern, welche gegenüber der Stimulationsart verblindet waren und eingehend über die Erhebung der PPT geschult wurden. Während der Erhebung der PPT war es weder den verblindeten Untersuchern noch den Patienten möglich, die Anzeige der Druckintensität einzusehen. Die Patienten wurden für die Erhebung der Druckschmerzschwelle angewiesen, bequem auf einem Stuhl Platz zu nehmen und die Arme auf den Armlehnen zu platzieren. Die verblindeten Untersucher erhöhten den applizierten Druck mittels des Algometers gleichmäßig, bis die Patienten mündlich anzeigten, dass die Druckapplikation schmerzhaft wurde. An diesem Punkt wurde die Druckapplikation unterbrochen und der applizierte Druck in Kilogramm/Gramm notiert. Im Rahmen einer PPT erfolgte die Bestimmung der Druckschmerzschwelle viermal. Im Anschluss wurde aus diesen Messungen ein Mittelwert berechnet.

Von-Frey-Monofilamente:

Zusätzlich zur Druckschmerzmessung mittels des Algometers wurde die Wahrnehmungs- und Schmerzschwelle mit Von-Frey-Monofilamenten (VFM) bestimmt. VFM bestehen aus gewickelten Nylonfäden unterschiedlicher Dicke und Steifigkeit (102, 103). Für die Bestimmung der Wahrnehmungs- und Schmerzschwelle wurden bis zu 20 Filamente mit unterschiedlichen Kraftstufen nacheinander verwendet, diese reichten von 0,008 Gramm bis 300

Gramm. Die Applikation der VFM erfolgte ebenfalls von verblindeten Untersuchern und erfolgte an den oben beschriebenen Regionen, an welchen auch die Druckschmerzschwelle mittels des Algometers bestimmt wurde, wiederum an Tag 1-5 der Interventionswoche vor und nach jeder Intervention, sowie zum Follow-Up. Die Patienten hatten während der Erhebung der Wahrnehmungs- und Schmerzschwelle mittels der VFM die Augen geschlossen. Die Wahrnehmungsschwelle wurde durch die konsekutive Verwendung der VFM in aufsteigenden Kraftstufe überprüft. Sobald die Patienten den Eindruck hatten, mittels eines VFM berührt worden zu sein, teilten sie dies mit. Im Anschluss teilten die Patienten mit, ab wann eine Berührung durch die VFM als schmerzhaft empfunden wurde. Die Werte der jeweils verwendeten Kraftstufen wurden für die entsprechenden Körperregionen notiert. Das tDCS-Gerät, sowie die Utensilien des Schmerzassessments sind in Abbildung 5 dargestellt.



Legende:

tDCS: transkranielle Gleichstromstimulation, NaCl: Kochsalzlösung (0,9%)

Abbildung 5: tDCS-Gerät und Utensilien des Schmerzassessments.

2.2.3 Fragebögen

Deutschsprachige Fragebögen wurden an Tag 1 und an Tag 5 der Interventionswoche sowie am Follow-Up-Termin erhoben. An Tag 1 wurde der Fragebogen zur Handpräferenz nach Oldfield zur Bestimmung der dominanten Hemisphäre erhoben (104). Weiterhin wurde der Beck-Depressions-Inventar an Tag 1 erhoben, um das Vorliegen möglicher depressiver Symptome zu identifizieren (105). Die nachfolgenden Fragebögen wurden an Tag 1 und an Tag 5 sowie zur Follow-Up-Untersuchung erhoben: Zur Ermittlung der Krankheitsaktivitätswerte wurde bei Patienten mit MC der Harvey-Bradshaw-Index (106) und bei Patienten mit CU der Simple Clinical Colitis Activity Index (107) erhoben. Weiterhin wurde ein Fragebogen zur Lebensqualität bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (engl.: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire = IBDQ) erhoben (108, 109). Die deutsche Version der Pain Catastrophizing Scale wurde erhoben, um Informationen über den Umgang der Patienten mit den chronischen abdominellen Schmerzen zu erhalten (110). Zur Beurteilung funktioneller Symptomatik wurde das Irritable Bowel Syndrome - Severity Scoring System (IBS-SSS) erhoben (111).

2.2.4 Biomarker

Inflammatorische Biomarker wurden an Tag 1 und an Tag 5 der Interventionswoche bestimmt. Zu den Biomarkern aus peripher venösem Blut gehörte die Erythrozytensedimentationsrate (ESR) in mm/h und das C-reaktive Protein (CRP) in mg/l. Weiterhin wurde Calprotekin im Stuhl in mg/kg bestimmt. Ziel der Erhebung der inflammatorischen Biomarker war es, Informationen über mögliche signifikante Gruppenunterschiede in der Krankheitsaktivität zwischen der Verumgruppe und der Placebogruppe zu erhalten, da bekannt ist, dass eine erhöhte Entzündungsaktivität vermehrt mit Schmerzen einhergehen kann und dies somit Einfluss auf die Ergebnisse haben könnte.

2.2.5 Statistische Analysen der klinischen Daten

Die klinischen Daten wurden mit Microsoft Excel (Microsoft Office 365 ProPlus, Version 1808) und GraphPad Prism Version 4.00 für Windows (GraphPad Software, USA) analysiert. Für die Berechnung von Mittelwertunterschieden zum Baselinezeitpunkt (Tag 1 der Interventionswoche) zwischen der Verumgruppe und der Placebogruppe wurde der zweistichproben t-Test eingesetzt. Es wurde geprüft, ob sich die demographischen Eigenschaften der Patienten zwischen den Studiengruppen signifikant unterscheiden. Weiterhin wurde geprüft, ob signifikante Unterschiede der Biomarker und der Scores der Fragebögen zwischen den beiden

Studiengruppen feststellbar sind. Die Daten werden als Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) dargestellt. Veränderungen der PPT, der Wahrnehmungs- und Schmerzschwelle mittels VFM sowie Veränderungen der VAS wurden mittels einer mehrfaktoriellen Varianzanalyse (mixed ANOVA = Analysis of Variance) analysiert. Als abhängige Variablen wurden Veränderungen der PPT, VFM sowie der VAS definiert. Als Innersubjektfaktoren wurden die Seite der Hand oder die Bauchseite (links vs. rechts) und die Zeit (Tag 1 der Interventionswoche vs. Tag 5 der Interventionswoche vs. Follow-Up) festgelegt. Der Zwischensubjektfaktor ist die Gruppenzugehörigkeit (Verumgruppe vs. Placebogruppe). Der Interaktionseffekt wurde berechnet auf der Grundlage der Faktoren Zeit und Gruppenzugehörigkeit. Post-hoc Vergleiche wurden im Anschluss für einen Vergleich der Schmerzmessungen vor und nach der Stimulation vorgenommen unter der Verwendung eines zweiseitigen t-Test. Sofern es im Rahmen der Post-hoc Vergleiche angemessen erschien, erfolgte eine Bonferroni-Korrektur. Die folgenden Beschreibungen der statistischen Signifikanz bezieht sich auf einen p-Wert $< 0,05$. Als statistischer Trend wird ein p-Wert $< 0,01$ angesehen.

2.3. MRT-Analyse

Strukturelle sowie funktionelle Gehirnveränderungen wurden in beiden Gruppen in einem longitudinalen Vergleich (Tag 1 vs. Tag 5 der Interventionswoche) mittels der cMRT untersucht. Von Interesse war die Identifizierung möglicher Gehirnveränderungen nach dem fünf-tägigen Einsatz einer anodalen tDCS in der Verumgruppe sowie in der Placebogruppe. Veränderungen der GS wurden mittels der VBM untersucht. Die DTI wurde verwendet, um Rückschlüsse über mikrostrukturelle Veränderungen in der weißen Substanz zu erhalten. Mögliche Veränderungen der FK wurden mittels einer Resting-State ICA untersucht. Das nachfolgend beschriebene methodische Vorgehen bei der Auswertung der MRT-Daten wurde bereits zum Teil in englisch- und deutschsprachigen Veröffentlichungen bei Migränepatienten in einer unabhängigen Untersuchung von Neeb et al. (98) und Bastian (112) beschrieben. Inhaltliche und sprachliche Überschneidungen der nachfolgenden Kapitel mit den genannten Veröffentlichungen sind auf die Anwendung eines identischen methodischen Vorgehens bei der VBM- sowie DTI-Analyse zurückzuführen. Weiterhin hat sich ein methodisch standardisiertes Verfahren bei der Anwendung der Analyseverfahren etabliert. Die benutzten Hilfsmittel bei der Analyse werden nachfolgend offengelegt. Zusätzlich erfolgt, sofern möglich und notwendig, ein Verweis auf die Primärquellen.

2.3.1 Datenakquisition

Die MRT-Untersuchungen wurden im Forschungs-MRT des Centrums für Schlaganfallforschung Berlin an der Charité-Campus Benjamin Franklin durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte in einem 3-Tesla-Magnetresonanztomographen (Siemens, Tim Trio, Erlangen, Deutschland) mit einer 32 Kanal Kopfspule. Alle Patienten wurden vor der Untersuchung instruiert, während der Untersuchung komplett still zu liegen. Weiterhin wurden die Patienten instruiert, die Augen während der Untersuchung geschlossen zu halten, allerdings nicht einzuschlafen. Von jedem Patienten wurden folgende Sequenzen erhoben:

1) Hochauflösende dreidimensionale T1-gewichtete MRT-Aufnahmen als „magnetization-prepared rapid gradient echo sequence“ (MPR-Sequenz): Repetitionszeit (TR) = 1900 ms, Echozeit (TE) = 2.52 ms, Inversionszeit (TI) = 900 ms, „flip angle“ = 9°, Bildausschnitt (field of view (FOV)) = 256 x 256 mm², Matrixgröße = 256 x 256, 192 Schnitte, Schnittdicke = 1 mm).

2) DTI-Sequenz als „single-shot echo-planar imaging“ Sequenz: (TR) = 8000 ms, (TE) = 93 ms, FOV = 224 x 224 mm², Voxelgröße = 2 x 2 x 2 mm³, 62 Schnitte, Schnittdicke = 2 mm, 67 Diffusionsrichtungen, b value = 1000 s/mm²).

3) BOLD Resting-State Aufnahmen als Echoplanar-Bildgebung mit einer Aufnahmezeit von 5:44 min.: Voxelgröße 3,4 mm isotrop, TR = 2300 ms, TE = 30 ms, „flip angle“ = 90°, FOV = 384 x 384 mm², Schichtdicke = 4 mm, „interslice gap“ 0.6 mm, 150 Aufnahmen

4) 1 mm isotrope T2-gewichtete „fluid-attenuated inversion recovery sequence“ (FLAIR-Sequenz): TR = 8000 ms, TE = 96 ms, FOV = 220 x 220 mm², Matrixgröße = 256 x 256, 25 Schnitte, Schnittdicke = 5 mm.

5) T1- und T2-gewichtete Sequenzen.

Die T1- und T2-gewichteten Sequenzen wurden von einem Facharzt für Radiologie beurteilt, um Patienten mit intrakraniellen Zysten, Patienten mit Raumforderungen, oder Patienten mit klinisch stummen Läsionen, wie lakunären oder kortikalen Infarkten, auszuschließen.

2.3.2 Voxel-basierte Morphometrie

Wie eingehend unter 1.3.1 erläutert, handelt es sich bei der VBM um ein hinrmorphometrisches Untersuchungsverfahren, welches die dreidimensionale Analyse zerebraler Strukturveränderungen durch den Vergleich normalisierter Bildpunkte von Individualgehirnen in einem Standardraum ermöglicht (56, 57). Die VBM-Analyse der T1-gewichteten MPR-Sequenzen erfolgte unter der Verwendung der „VBM8-Toolbox“, welche Bestandteil der Software „Statistical Parametric Mapping 8“ (SPM8) (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) (letzter Zugriff:

04.09.2019, 15:41 Uhr) Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College, London, UK) auf Matlab R2011b (Math-Works, Natick, MA, USA) ist (113). Die Analyse erfolgte unter der Anwendung des Tutorials von John Ashburner (114).

Vorverarbeitung der Daten:

Der Ursprung der Koordinaten wurde bei jeder Bilddatei manuell auf den Gyrus cinguli anterior fixiert. Im Anschluss wurde eine automatisierte Segmentierung der Gehirnmasse in GS, WS und CSF durch SPM mittels des „*New Segment Tool*“ vorgenommen. Die räumliche Normalisierung, also die Anpassung der Individualgehirne an ein Standardgehirn (Template-Gehirn), erfolgte mittels des DARTEL-Algorithmus (Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra) (115). Durch den Algorithmus wird eine lineare und nicht-lineare Anpassung der Individualgehirne vorgenommen. Über iterative Algorithmen erfolgt eine Ausrichtung der GS und der WS durch sich millionenfach wiederholende intersubjektive Vergleiche. Infolgedessen wird eine DARTEL-Template-Datei erstellt. Diese Template-Datei beinhaltet die durch intersubjektive Vergleiche ausgerichteten und angepassten Individualgehirne als ein Durchschnitt des Studienkollektivs. In einem weiteren Schritt erfolgte mittels DARTEL die Normalisierung der angepassten Aufnahmen unter der Zuhilfenahme des erstellten DARTEL-Template in einem stereotaktischen Standardraum. (114, 115). Das Montreal-Neurological-Institut (MNI) stellt den stereotaktischen Standardraum. Das von der „*VBM-Toolbox 8*“ verwendete Referenzgehirn basiert auf der IXI-Datenbank und wurde mithilfe von mehr als 500 Kontrollprobanden erstellt (<http://brain-development.org/ixi-dataset/>) (letzter Zugriff: 12.09.2019, 23:41 Uhr) (116, 117). Die räumlich normalisierten Ganzhirnscans wurden im Anschluss geglättet (Gaussian Kernel 10 mm Full Width at Half Maximum (FWHM)) (114).

Statistische Analyse:

Verglichen wurden regionale Unterschiede von GS-Karten in beiden Studiengruppen mittels eines gepaarten t-Tests (Tag 1 vs. Tag 5 der Interventionswoche). Das Geschlecht, das Alter sowie das totale intrakranielle Volumen (TIV) der Patienten wurden als Kovariablen eingegeben. Das TIV ergibt sich aus der Summierung der Volumina der GS, WS und des CSF. Um a priori Hypothesen zu vermeiden, wurde eine Ganzhirnanalyse (WBA = whole brain analysis) durchgeführt mit einem definierten Schwellenwert von $p < 0,05$ und einer Korrektur für multiple Vergleiche mittels der Familywise Error Rate (FWE-Korrektur). Die minimale Clustergröße betrug 10 Voxel.

2.3.3 Diffusions-Tensor-Bildgebung

Wie bereits einleitend unter 1.3.1 erläutert, ermöglicht die DTI eine Rekonstruktion von Fasertraktverläufen der WS aufgrund einer richtungsabhängigen Diffusion von Wassermolekülen (59, 60). Das Diffusionsverhalten von Wasser im Gehirn variiert in Abhängigkeit zu seiner Umgebung richtungsabhängig, verhält sich also anisotrop (60, 118). Mittels eines Tensors, welcher jedem Voxel zugeordnet wird, kann das dreidimensionale Diffusionsverhalten der Wassermoleküle mathematisch mithilfe einer 3x3 Matrix beschrieben werden. Aus der Berechnung unterschiedlicher Ausgangswerte eines Tensors, lassen sich folgende DTI-Metriken berechnen. Die mittlere Diffusivität (MD) spiegelt als ein Mittelwert die globale Diffusion der Moleküle in alle möglichen Richtungen wider. Die fraktionelle Anisotropie (FA) stellt einen Wert für die Gerichtetheit der Diffusion dar. Die axiale Diffusivität (AD) entspricht der Hauptdiffusionsrichtung entlang eines Vektors. Die radiale Diffusivität (RD) beschreibt die Diffusion in der Querrichtung zum Vektor (60, 119-121). Die Vorverarbeitung der Daten sowie die statistische Analyse erfolgte mittels der „functional software library“ (FSL) (FSL software 5.0.6; <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki> (letzter Zugriff: 05.09.2019, 16:56 Uhr)) des Oxford Center for Functional MRI of the Brain (FMRIB, Oxford, UK) (122). Die Analyse erfolgte unter der Anwendung der „UserGuides“ des gleichen Institutes.

Vorverarbeitung der Daten:

Die Vorverarbeitung der Daten wurde unter Zuhilfenahme des folgenden „UserGuide(s)“ <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FDT/UserGuide> (letzter Zugriff: 05.09.2019, 18:56 Uhr) (123) vorgenommen. Der nachfolgende Abschnitt stellt in Teilen eine Übersetzung des genannten „UserGuide(s)“ mit weiterführenden Erläuterungen dar.

Mittels des FSL-Tools „*eddy*“ erfolgte eine Korrektur der DTI-Dateien für Bewegungs- sowie wie Distorsionsartefakte (123, 124). Nachfolgend wurden jegliche Schädelstrukturen, welche nicht das Gehirn umfassten, mittels dem „*Brain Extraction Tool*“ (BET) entfernt (123, 125). Es erfolgte eine visuelle Inspektion der Bilder, ob tatsächlich alle extrazerebralen Strukturen mittels BET entfernt wurden. Sofern notwendig wurden Anpassungen der Parameter in BET vorgenommen, bis das Cerebrum jedes Patienten extrahiert wurde. Eine anschließende Berechnung der Tensoren erfolgte durch den Einsatz des Programms „*DTIFIT*“. Die Berechnung der Tensoren vollzieht sich für jeden einzelnen Voxel der vorverarbeiteten Individualgehirne. Als Resultat erhält man sinngemäß „Diffusionskarten“ wie z.B. die FA-Karte und die MD-Karte, welche die Diffusion der Wassermoleküle im dreidimensionalen

Raum charakterisieren. Aus diesen Daten ergeben sich durch eine weitere Analyse Rückschlüsse auf die Integrität der Faserverbindungen (120, 121, 123).

Statistische Analyse:

Die weitere Analyse und statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels „TBSS“ (Tract-Based Spatial Statistics) (126), als Bestandteil von FSL (127) unter Zuhilfenahme des „*UserGuide(s)*“ <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/TBSS/UserGuide> (letzter Zugriff: 11.09.2019, 22:16 Uhr) (128). Der nachfolgende Abschnitt stellt in Teilen eine Übersetzung des genannten „*UserGuide(s)*“ mit weiterführenden Erläuterungen dar.

Zusammengefasst ermöglicht die Anwendung der TBSS einen voxelweisen Vergleich der erstellten FA-Karten in einer Gruppenanalyse. Notwendig ist dafür eine konsekutive Ausführung von TBSS-Skripten. Mittels eines ersten Skriptes „*tbss_1_preproc *.nii.gz*“ werden die FA-Bilddaten von allen Studienteilnehmern leicht erodiert. Dies erfolgt, um mögliche Hirnkantenartefakte als wahrscheinliche Ausreißer der Diffusions-Tensor-Bildgebung zu entfernen. Durch die Ausführung des Skriptes „*tbss_2_reg -T*“ erfolgt eine nichtlineare Registrierung aller FA-Bilder anhand des im Studienkollektivs typischsten Gehirns. Die Bestimmung des typischsten Gehirns erfolgt automatisiert über iterative Intersubjektvergleiche aller Studienteilnehmer. Die nichtlineare Registrierung wird dabei im „*FMRIB58_FA*“-Standardraum vorgenommen (126, 128). Der „*FMRIB58_FA*“-Standardraum entspricht einer durchschnittlichen FA-Karte, welche auf der Grundlage von 58 Probanden erstellt wurde (129). Durch die nachfolgende Ausführung des Skriptes „*tbss_postreg -S*“ werden mehrere Analyseschritte in Folge durchgeführt. Zuerst werden die im „*FMRIB58_FA*“-Standardraum ausgerichteten Dateien linear in den MNI152 Standardraum transformiert. Dies ist für eine gleiche räumliche Ausrichtung der Dateien notwendig. Bei dem MNI152 handelt es sich wiederum um einen stereotaktischen Standardraum mit einer Auflösung von 1x1x1 mm (126, 128, 130, 131). Weiterhin werden durch die Anwendung des Skriptes weitere FA-Dateien erstellt, welche alle im MNI152-Standardraum ausgerichtet sind. Die „*all_FA*“-Datei beinhaltet alle räumlich ausgerichteten FA-Dateien des Studienkollektivs, wobei es sich um eine 4-dimensionale Datei handelt. Die vierte Dimension wird durch die Patientenummer codiert. Die „*mean_FA*“-Datei stellt hingegen den Durchschnitt der bisher generierten FA-Karten dar und wird durch eine Mittelung der transformierten FA-Karten berechnet. Diese „*mean-FA*“-Datei wird im Anschluss automatisiert in ein „*FA skeletonisation program*“ eingespeist. Dadurch wird eine weitere Datei generiert, die „*mean_FA_skeleton*“-Datei, welche die gemeinsamen Fasertrakte aller Studienteilnehmer auf einer skelettierten Bilddatei darstellt. Die „*mean_FA_skeleton*“-Datei stellt dabei eine Art Schablone der Fasertraktgerüste aller Studienteilnehmer dar.

Die Berechnung dieser Schablone erfolgt durch den voxelweisen Vergleich von FA-Werten. Es wird davon ausgegangen, dass die FA-Werte von Voxeln im Zentrum eines Fasertraktes höher sind als die FA-Werte von Voxeln, welche sich außerhalb des Zentrums befinden. Durch die Identifizierung und Verknüpfung der Voxel mit den höchsten FA-Werten lässt sich ein Fasertraktgerüst erstellen. Eine Projektion der „*mean_FA_skeleton*“-Datei erfolgt in einem weiteren Schritt auf die individuellen FA-Dateien aller Studienteilnehmer (also auf die „*mean-FA*“-Datei) durch die Anwendung des Skriptes „*tbss_prestats 0.2*“. Dadurch wird eine „*all_FA_skeletonised*“-Datei generiert, welche für die voxelweise statistische Analyse verwendet werden kann (126, 128).

Die voxelweise statistische Analyse in beiden Gruppen (Verumgruppe und Placebogruppe; Tag 1 vs. Tag 5) wurde mittels des „*randomise tool(s)*“ in FSL durchgeführt (132, 133). Es wurde ein gepaarter t-Test mit 5000 Permutationen durchgeführt. Weiterhin wurde die Option „*Threshold-Free Cluster Enhancement*“ (TFCE) ausgewählt (128). TFCE ermöglicht die statistische Auswertung einer Bilddatei durch eine Anpassung von räumlich verteilten Signalen, ohne einen Schwellenwert von Clustern festzulegen (134). Das Signifikanzniveau der statistischen Analyse wurde auf $p < 0,05$ TFCE-korrigiert für multiple Vergleiche festgelegt. Das Geschlecht und das Alter der Patienten wurden als Kovariablen eingegeben. Die statistische Analyse wurde in analoger Weise für die MD-, AD- und RD-Karten vollzogen.

2.3.4 Resting-State ICA

Wie bereits einleitend unter 1.3.2 angeführt, ergeben sich durch die ICA Rückschlüsse über synchrone Signalveränderungen des BOLD-Signals in räumlich voneinander getrennten Gehirnarealen. Mittels der ICA lassen sich explorative Analysen durchführen, da es sich um eine rein datengestützte Methode handelt (65, 71, 72). Die Resting-State Analyse erfolgte mittels FSL (FSL software 5.0.6; <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki> (letzter Zugriff: 05.09.2019, 16:56 Uhr)) des Oxford Center for Functional MRI of the Brain (FMRIB, Oxford, UK) (122). Die Analyse umfasste im Wesentlichen drei große Bearbeitungsschritte: 1. Die Vorverarbeitung der Bilddateien. 2. Die Identifizierung der Netzwerke mittels der ICA. 3. Die Identifizierung von Veränderungen der FK im longitudinalen Vergleich (Tag 1 vs. Tag 5, jeweils in der Verum- sowie in der Placebogruppe) mittels der Dual Regression. Alle Patienten wurden vor der Untersuchung instruiert die Augen zu schließen und an nichts Spezifisches zu denken.

Vorverarbeitung der Daten:

Die Vorverarbeitung der Bilddateien umfasste sowohl die anatomischen T1-MPRAGE-Dateien sowie die funktionellen BOLD-Bilddateien. Entscheidend bei der Vorverarbeitung der Bilddateien war die Ausrichtung der einzelnen Bildschichten in Kongruenz zueinander sowie die räumliche Ausrichtung der Dateien in einem Standardraum, da mittels FSL im weiteren Analyseverfahren eine Überlagerung der anatomischen und funktionellen Bilddateien vorgenommen wird. Die Vorverarbeitung der anatomischen Bilddatei erfolgte gescriptet unter der Verwendung der „*FSLUTILS*“ „*fslswapdim*“, „*fslroi*“ und „*bet*“ (123, 125, 135). Die Vorverarbeitung der funktionellen BOLD-Bilddateien wurde mittels der in FSL integrierten graphischen Benutzeroberfläche „*MELODIC*“ (Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition into Independent Components) unter der Verwendung der folgenden Anleitungen vorgenommen: <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FEAT/UserGuide> (letzter Zugriff 16.09.2019, 16:57 Uhr), https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/MELODIC#Melodic_GUI (letzter Zugriff 16.09.2019, 17:00 Uhr) (136-138). Folgende Parameter wurden für die Vorverarbeitung festgelegt: Die ersten vier Bilder einer jeden Bilderserie wurden aus der nachfolgenden Analyse ausgeschlossen, um zu gewährleisten, dass die longitudinale Relaxationszeit sich in einem Gleichgewicht befindet. Der „*High pass filter cutoff*“ wurde auf 100 s festgelegt. Die Extraktion des Gehirns in den funktionellen Bilddateien erfolgte automatisiert durch das Anwählen der Option „*BET brain extraction*“. Die räumliche Glättung der Bilddateien entsprach dem von FSL voreingestellten Wert von 5 mm FWHM. Eine Bewegungskorrektur der Bilder wurde von FSL mittels „*MCFLIRT*“ vorgenommen (139, 140). Für die räumliche Ausrichtung der Dateien wurde der MNI152 Standardraum festgelegt (131). Die Ausrichtung der anatomischen und funktionellen Dateien wurde visuell überprüft. Weiterhin wurden die absoluten Werte der Kopfbewegungen der Verumgruppe und der Placebogruppe miteinander verglichen. Es konnten keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede festgestellt werden ($p > 0,05$). Die absoluten Werte der Kopfbewegungen wurden für jeden Patienten auf unter 0,5 mm festgelegt.

ICA:

Die Analyse der Ruhezustandsnetzwerke mittels der ICA wurde über „*MELODIC*“ durchgeführt (137, 138, 141). Die Identifizierung der Ruhezustandsnetzwerke erfolgte für alle Patienten des Studienkollektivs als eigenständige Gruppe. Die Zerlegung der vorverarbeiteten BOLD-Dateien in unabhängige Komponenten erfolgt automatisiert durch FSL. Hierfür wird jede dreidimensionale BOLD-Bilddatei in eine zweidimensionale Datei dekonstruiert. Eine räumliche Dekonstruktion der BOLD-Bilddateien in den zweidimensionalen Raum wird

durch eine Aneinanderreihung (oder auch Verkettung) aller Voxel einer Bilddatei in einer räumlichen Dimension erreicht. Die zweite Dimension wird durch die Zeit repräsentiert. Jedem Voxel einer Bilddatei können mathematisch codierte Eigenschaften zugeschrieben werden, welche unter anderem das BOLD-Signal von Interesse repräsentieren. Ein statistischer Vergleich der Eigenschaften aller Voxel zu verschiedenen Zeitpunkten ermöglicht es, Aussagen über das Vorliegen gleicher Eigenschaften unterschiedlicher Voxel zu einem bestimmten Zeitpunkt zu treffen. Gehirnarealen (repräsentiert durch unterschiedliche Voxel), welchen zeitlich kongruent ein gleiches BOLD-Quellsignal zugeordnet wird, wird ein Netzwerkcharakter zugesprochen. Die von FSL generierten unabhängigen Komponenten können ein solches Netzwerk darstellen (137, 138, 141, 142). Für die Erstellung der unabhängigen Komponenten des gesamten Studienkollektivs wurde die Option „*Multi-session temporal concatenation*“ in „*MELODIC*“ ausgewählt (137). Festgelegt wurde, dass durch die Analyse 40 räumlich unabhängige Komponenten generiert werden. Die Identifizierung möglicher Ruhezustandsnetzwerke aus den generierten unabhängigen Komponenten erfolgte durch einen Abgleich der unabhängigen Komponenten mit den von Smith et al. herausgearbeiteten Referenznetzwerken (143). Der Abgleich erfolgte sowohl automatisiert durch die Verwendung des „*FSLUTILS*“ „*fsfcc*“ (135) als auch durch einen visuellen Vergleich der unabhängigen Komponenten mit den Referenznetzwerken.

Dual Regression:

Die Analyse möglicher Veränderungen der FK im longitudinalen Vergleich (Tag 1 vs. Tag 5, jeweils in der Verum- sowie in der Placebogruppe) erfolgte mittels der Dual Regression (verfügbar in FSL 5.0.6) (144-146). Die FK wurde voxelweise auf statistische signifikante Unterschiede mit einem gepaarten t-Test mit dem FSL „*randomise tool*“ durch nichtparametrische Permutationstests (5000 Permutationen) und einer TFCE-Korrektur für den Mehrfachvergleich verglichen (132-134). Effekte nach der Interventionswoche im longitudinalen Gruppenvergleich wurden als signifikant erachtet, wenn sie ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ (FWE korrigiert auf Voxelniveau mit TFCE) und eine minimale Clustergröße von 25 Voxeln erreichten. Da die MRT-Analyse der Studie explorativ war, wurde keine Bonferroni-Korrektur für die mehrfache Testung von Ruhezustandsnetzwerken durchgeführt. Die Zuordnung statistisch signifikanter Voxelcluster zu den anatomischen Gehirnrealen erfolgte unter der Verwendung des „*Harvard-Oxford cortical and subcortical structural atlases*“ (131).

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Eingeschlossen wurden insgesamt 36 Patienten mit CED und chronischen abdominellen Schmerzen (Durchschnittsalter: $35,36 \pm 12,86$ Jahre; Altersspanne: 19-67 Jahre). Die Patientencharakteristika zum Baselinezeitpunkt sind in Tabelle 2 auf der nachfolgenden Seite zusammengefasst. Insgesamt nahmen acht Männer und 24 Frauen an der Studie teil. Sechs der Patienten litten an einer CU, 30 Patienten litten an einem MC. Die Randomisierung der Patienten erfolgte entsprechend des festgelegten Verteilungsverhältnisses von 2:1, wodurch 24 Patienten der Verumgruppe zugeordnet wurden und zwölf Patienten der Placebogruppe. Der Gruppenvergleich zeigte, dass sich die Patienten in Bezug auf die Krankheitsdauer signifikant voneinander unterschieden ($p=0,049$). Die Krankheitsdauer betrug in der Verumgruppe $8 \pm 6,15$ Jahre und in der Placebogruppe $13,17 \pm 8,88$ Jahre. Im Hinblick auf die restlichen Patientencharakteristika konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede festgestellt werden. Für die MRT-Analyse mussten sechs Patienten ausgeschlossen werden, da drei Patienten die Studie abbrachen, zwei Patienten das Vorliegen von Ausschlusskriterien erst nach Studienbeginn zugaben und ein weiterer Patient nach der Interventionswoche aufgrund eines defekten MRTs keine Bildgebung erhalten konnte. Eine weitere Patientin musste aus der DTI-Analyse ausgeschlossen werden, aufgrund einer fehlerhaften DTI-Sequenzaufnahme.

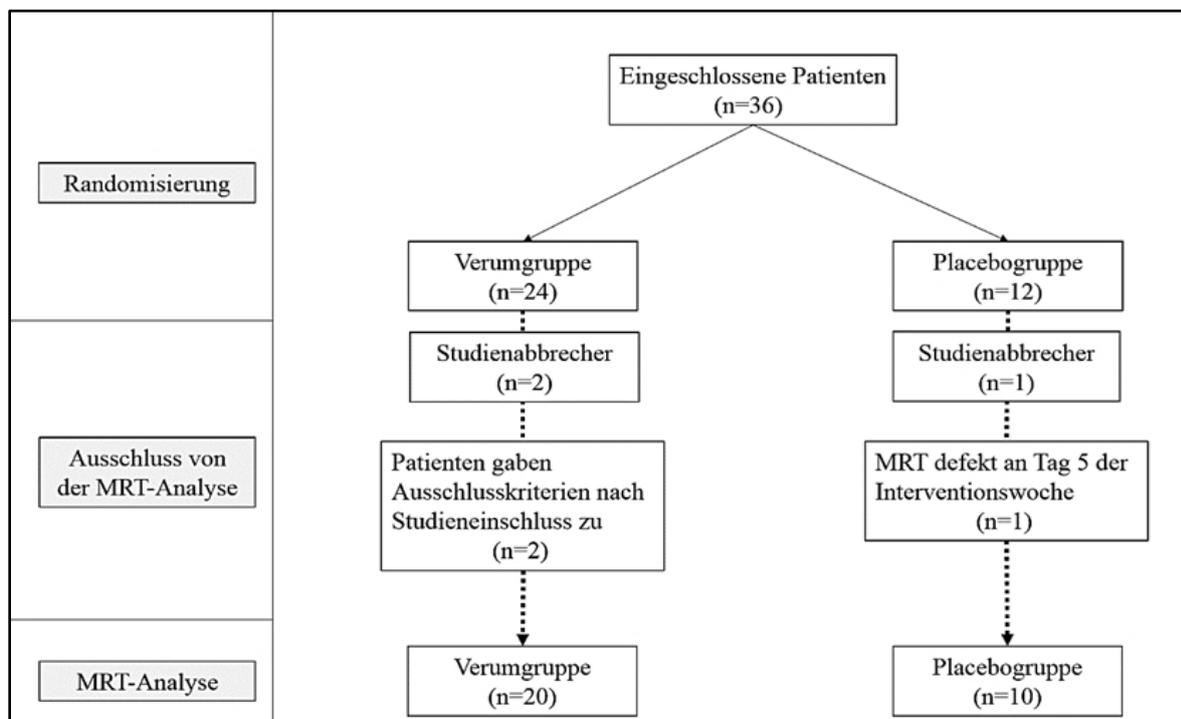


Abbildung 6: Eingeschlossene Patienten. Eigene Abbildung. In Anlehnung an Supplementary Fig. 1. von Neeb et Bayer et al. (1).

Tabelle 2: Patientencharakteristika. Veröffentlicht in Brain Stimulation als „Supplementary Table 1.“ (1). Übersetzt und verändert.

		Verumgruppe	Placebogruppe	p-Wert
Anzahl (n)		24	12	
Geschlecht	Männlich (n)	6	2	
	Weiblich (n)	18	10	
Alter in Jahren (±SD)		34,46 (12,33)	37,17 (13,18)	0,56
Krankheit (n)	Colitis ulcerosa (n)	6	0	
	Morbus Crohn (n)	18	12	
Medikation	TNF α -Antikörper	15	7	
	Andere antiinflammatorische Medikamente	14	6	
	Schmerzmedikation – regelmäßige Einnahme	12	3	
Krankheitsdauer in Jahren (±SD)		8 (6,15)	13,17 (8,88)	< 0,05
Krankheitsaktivität		3,36 (2,62)	4,17 (4,22)	0,56
Seite der Stimulation	Rechts (n)	5	1	
	Links (n)	18	11	
Schmerzhafte Bauchseite	Rechts (n)	14	10	
	Links (n)	3	1	
	Diffus (n)	6	1	
Händigkeit	Rechts (n)	21	12	
	Links (n)	2	0	
Baseline-Werte: Fragebögen	Pain Catastrophizing Scale (±SD)	22,52 (12,24)	22,73 (9,36)	0,96
	Beck-Depressions-Inventar (±SD)	13,39 (7,46)	12,45 (6,25)	0,72
	IBDQ (±SD)	136,65 (33,21)	150,36 (33,01)	0,27
	IBS-SSS (±SD)	257,78 (78,59)	223,82 (103,96)	0,3
	Durchschnittliche abdominale Schmerzen innerhalb der letzten 6 Monate - VAS (0-10) (±SD)	5,02 (1,39)	5,58 (1,74)	0,3
Baseline-Werte: Schmerzassessment mittels PPT und VFM	VAS - X/10 (SD)	1,52 (1,78)	1 (1,67)	0,46
	PPT – rechter UB [kg] (±SD)	1,66 (0,53)	2,07 (0,76)	0,08
	PPT – linker UB [kg] (±SD)	1,75 (0,66)	2,14 (0,93)	0,17
	PPT - rechter Thenar [kg] (±SD)	4,41 (1,16)	4,32 (1,23)	0,82
	PPT – linker Thenar [kg] (±SD)	4,39 (1,17)	3,83 (1)	0,18
	VFM – rechter UB [kg] (±SD)	181,84 (130,97)	204,55 (116,56)	0,63
	VFM – linker UB [kg] (±SD)	178,50 (134,11)	211,55 (130,79)	0,50
	VFM – rechter Thenar [kg] (±SD)	201,35 (121,94)	182,27 (125,25)	0,68
	VFM – linker Thenar [kg] (±SD)	185,30 (129,76)	175,36 (128,49)	0,84
Baseline-Werte: Biomarker	ESR [mm/h] (±SD)	17,86 (14,16)	21 (19,08)	0,59
	CRP [mg/L] (±SD)	7,52 (9,96)	9,16 (18,95)	0,74
	Calprotectin [mg/kg] (±SD)	330,79 (405,52)	294,42 (403,68)	0,81

Legende: SD: Standardabweichung, IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBS-SSS: Irritable Bowel Syndrome - Severity Scoring System, PPT: Druckschmerzschwellenmessung (engl.: pressure pain threshold), VFM: Von-Frey-Monofilamente, UB: Unterbauch, ESR: Erythrozytensedimentationsrate, CRP: C-reaktives Protein

3.1.1 tDCS-Intervention: Nebenwirkungen

Tabelle 3 veranschaulicht die Häufigkeit der beobachteten Nebenwirkungen jeweils in der Verumgruppe, sowie in der Placebogruppe. Ein Studienteilnehmer, welcher der Verumgruppe zugeordnet war, erhielt keine Stimulation, da er die Studienteilnahme bereits während der ersten MRT-Untersuchung vor der ersten Stimulation abbrach. Dementsprechend konnten die Nebenwirkungen nur bei 23 Patienten der Verumgruppe dokumentiert werden. Mögliche Nebenwirkungen wurden täglich standardisiert nach der Intervention entsprechend des modifizierten Fragebogens nach Brunoni et al. abgefragt und dokumentiert (92). Schwere Nebenwirkungen wie Verbrennungen der Kopfhaut konnten in keiner der Gruppen beobachtet werden. Ein Patient der Verumgruppe berichtete jedoch über einen metallischen Geschmack sowie über Phosphene. Ein weiterer Studienteilnehmer der Verumgruppe berichtete über Zuckungen des rechten Fußes, welche insbesondere innerhalb der ersten drei Minuten im Rahmen der ersten Intervention an Tag 1 aufgetreten seien. Die Zuckungen konnten durch den im Raum anwesenden (unverblindeten) Untersucher nicht beobachtet werden. Die anodale Stimulation dieses Studienteilnehmers erfolgte über dem primär motorischen Kortex rechts (C4).

Tabelle 3: Nebenwirkungen

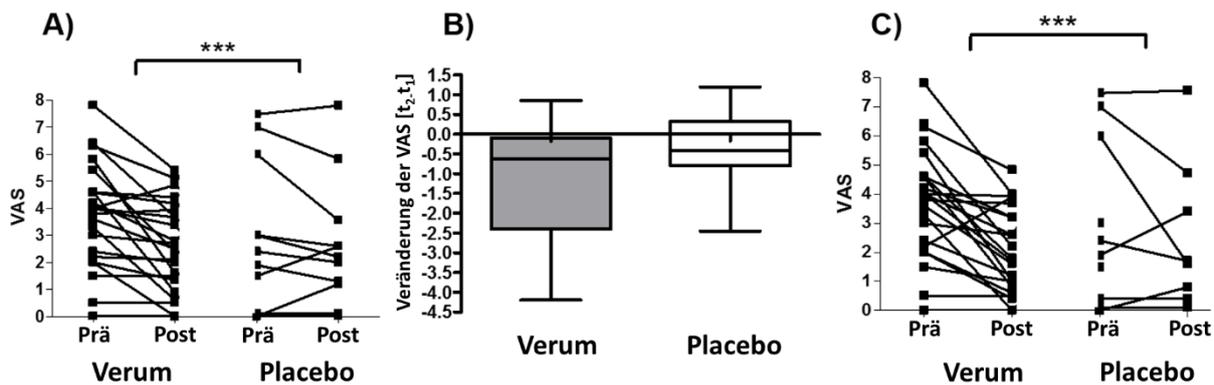
Nebenwirkung	Verumgruppe n=23	Placebogruppe n=12
Kopfschmerzen	6/23 (26,1%)	3/12 (25,0%)
Nackenschmerzen	0/23 (0%)	2/12 (16,7%)
Schmerzen auf der Kopfhaut	4/23 (17,4%)	1/12 (8,3%)
Brennendes Gefühl auf der Kopfhaut	16/23 (69,6%)	10/12 (83,3%)
Kribbeln	16/23 (69,7%)	12/12 (100%)
Juckreiz	12/23 (52,2%)	2/12 (16,7%)
Gerötete Haut	11/23 (47,8%)	3/12 (25,0%)
Verbrennung auf der Kopfhaut	0/23 (0%)	0/12 (0%)
Schläfrigkeit	5/23 (21,7%)	4/12 (33,3%)
Konzentrationschwierigkeiten	3/23 (13,0%)	1/12 (8,3%)
Akute Gemütsveränderungen	0/23 (0%)	0/12 (0%)
Schwindel	1/23 (4,4%)	1/12 (8,3%)
Zuckungen des rechten Fußes	1/23 (4,4%)	0/12 (0%)
Kribbeln in den Fingern	1/23 (4,4%)	0/12 (0%)
Metallischer Geschmack	1/23 (4,4%)	0/12 (0%)
Phosphene	1/23 (4,4%)	0/12 (0%)

3.1.2 Schmerzassessment

Visuelle Analogskala (VAS)

Die VAS-Werte der letzten 6 Monate unterschieden sich nicht statistisch signifikant zwischen den Gruppen (t-Test: $p=0,3$; Verumgruppe: $5,02\pm 1,36$; Placebogruppe: $5,58\pm 1,67$). Selbiges war zutreffend für die VAS-Baselinewerte (t-Test: $p=0,42$; Verumgruppe: $1,52\pm 1,78$; Placebogruppe: $1,0\pm 1,67$) sowie für die VAS-Werte in der Woche vor der Studienaufnahme (t-Test: $p=0,33$; Verumgruppe: $3,74\pm 1,91$; Placebogruppe: $2,93\pm 2,75$).

- I. Das ANOVA Modell mit der abhängigen Variable der VAS-Werte und den unabhängigen Variablen Zeit (vor Stimulation vs. nach Stimulation), Gruppenzugehörigkeit (Verumgruppe vs. Placebogruppe) und dem Interaktionseffekt zwischen Zeit#Gruppenzugehörigkeit, zeigte ein signifikantes Ergebnis in der Interaktionsanalyse ($F_{(2,67)}=9,7$; $p=0,0005$), was eine signifikante Änderung in den VAS-Werten zwischen den Gruppen über die Zeit anzeigt (Abbildung 7A).
- II. Ein Post-hoc t-Test ergab einen statistischen Trend in den Veränderungen der VAS-Werte (t_2-t_1 Werte: t-Test: $p=0,074$; Verumgruppe: $-1,15\pm 1,37$; Placebogruppe: $-0,29\pm 1,03$) (Abbildung 7B).
- III. Insgesamt zeigte sich eine Verringerung der VAS-Werte in der Verumgruppe von $-1,15$ Punkten (vor der Stimulationswoche: $3,74\pm 1,91$; nach der Stimulationswoche: $2,59\pm 1,64$), was einer Reduktion von $-30,75\%$ der VAS-Werte gegenüber der Placebogruppe entspricht. In der Placebogruppe zeigte sich vergleichsweise nur eine Verringerung von $-0,3$ Punkten, was wiederum einer Reduktion von $-9,9\%$ der VAS-Werte entspricht.
- IV. Die VAS-Werte zum Follow-Up zeigten immer noch signifikante Ergebnisse in der Interaktionsanalyse (ANOVA Modell: VAS als abhängige Variable; Interaktion von Zeit#Gruppenzugehörigkeit (Zeitpunkte war die Woche vor Studienbeginn vs. die Woche nach Studienbeginn in der Verum- vs. Placebogruppe): $F_{(2,63)}=10,87$, $p=0,0003$) (Abbildung 7C).
- V. Ein Post-hoc t-Test zeigte jedoch keine signifikanten Veränderungen der VAS-Werte zum Follow-Up (t_2-t_1 Werte: t-Test: $p=0,17$; Verumgruppe: $-1,58\pm 1,55$; Placebogruppe: $-0,62\pm 1,88$).



Legende:

***=p<0,001, VAS=Visuelle Analogskala, Prä=vor der Stimulation, Post=nach der Stimulation

Abbildung 7 A-C): VAS-Werte

Die Abbildungen zeigen die Veränderungen der VAS zu unterschiedlichen Zeitpunkten:

- Abbildung 7 A) und 7 B) zeigen die Veränderungen der VAS in der Verumgruppe, sowie in der Placebogruppe vor vs. nach Stimulation:
 - Abbildung 7 A) zeigt die Veränderungen für jeden Studienteilnehmer separat.
 - Abbildung 7 B) zeigt die Veränderungen der VAS als Box-Plot.
- Abbildung 7 C) zeigt die Veränderungen der VAS-Werte für jeden Studienteilnehmer separat in der Woche vor Studienbeginn im Vergleich zu den Follow-Up Werten.

Abbildung 7 A) und 7 C) wurden veröffentlicht in Brain Stimulation als Bestandteil der „Supplementary Fig. 2.“(1). Übersetzt und verändert.

Druckschmerzschwellenmessung (PPT): Abdomen (Interventionswoche)

Die Baselinewerte der PPT unterschieden sich nicht statistisch signifikant zwischen den Gruppen (rechte Abdomenseite: t-Test: p=0,08; Verumgruppe: 1,7±0,5 kg; Placebogruppe: 2,1±0,8 kg; linke Abdomenseite: t-test: p=0,17; Verumgruppe: 1,8±0,7 kg; Placebogruppe: 2,1±0,9 kg).

- Zuerst wurde eine mehrfaktorielle Varianzanalyse durchgeführt, in welcher die PPT-Werte von beiden Abdomenseiten die abhängigen Variablen darstellten. Die unabhängigen Variablen waren die Zeit (vor Stimulation vs. nach Stimulation), die Gruppenzugehörigkeit (Verumgruppe vs. Placebogruppe) und die Abdomenseite (rechts vs. links). Der Interaktionseffekt wurde zwischen Zeit#Gruppenzugehörigkeit berechnet. Die Interaktionsanalyse zeigte ein signifikantes Ergebnis ($F_{(1,133)}=87,84$, p=0,00001).
- In Folge wurden beide Abdomenseiten getrennt voneinander untersucht. Das ANOVA-Modell umfasste den Faktor der PPT der rechten Abdomenseite als abhängige Variable.

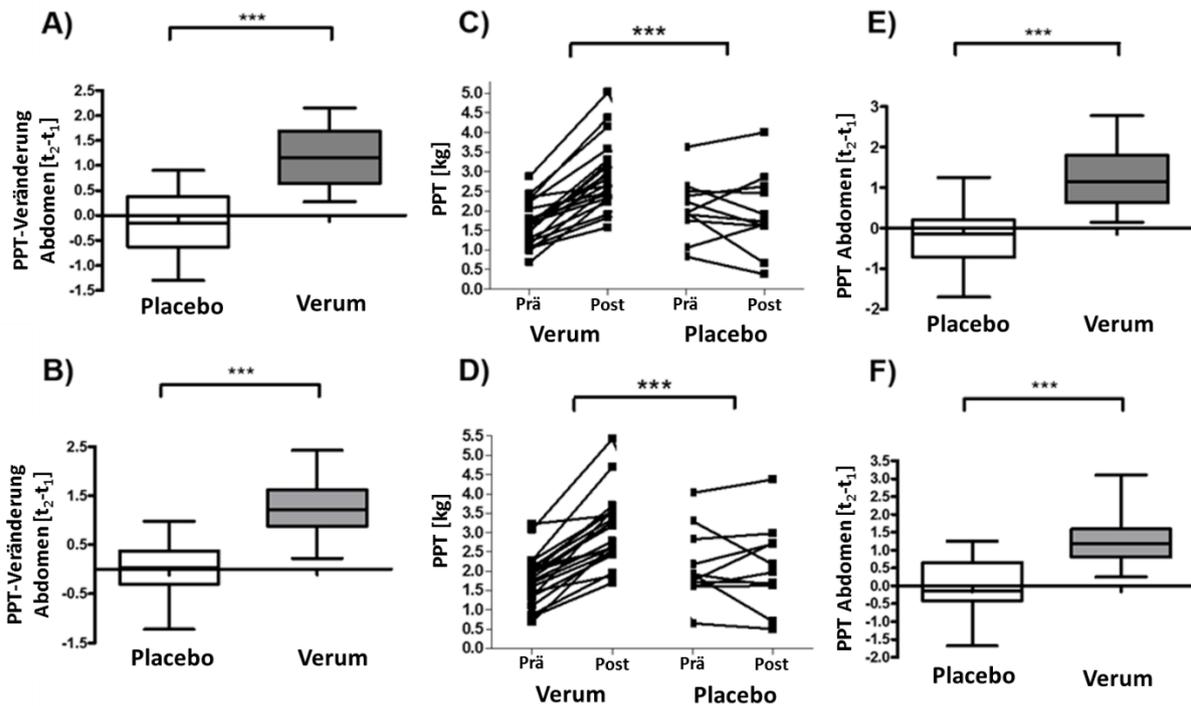
Die Zeit (vor Stimulation vs. nach Stimulation), sowie die Gruppenzugehörigkeit waren die unabhängigen Variablen. Die Interaktionsanalyse (Interaktionseffekt zwischen Zeit#Gruppenzugehörigkeit) zeigte ein signifikantes Ergebnis ($F_{(1,66)}=35,57$, $p=0,00001$) (Abbildung 8A). Das gleiche ANOVA-Modell wurde für die linke Abdomenseite durchgeführt. Auch in dieser Interaktionsanalyse zeigte sich ein signifikantes Ergebnis ($F_{(1,66)}=31,30$, $p=0,00001$) (Abbildung 8B).

- III. Im Anschluss wurden Post-hoc t-Tests durchgeführt. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der PPT-Werte der rechten Abdomenseite nach der Stimulation (t-Test: $p=0,01$: Verumgruppe: $2,86\pm 0,84$ kg; Placebogruppe: $1,9\pm 1,0$ kg; t_2-t_1 Werte: t-Test: $p=0,0000014$: Verumgruppe: $1,2\pm 0,58$ kg; Placebogruppe: $-0,12\pm 0,64$ kg) (Abbildung 8C). Ein signifikantes Ergebnis zeigte sich ebenfalls für die linke Abdomenseite (t-Test: $p=0,01$: Verumgruppe: $3,06\pm 0,88$ kg; Placebogruppe: $2,1\pm 1,1$ kg; Veränderung [t_2-t_1 Werte]: t-Test: $p=0,000004$: Verumgruppe: $1,26\pm 0,61$ kg; Placebogruppe: $-0,04\pm 0,66$ kg) (Abbildung 8D).

Druckschmerzschwellenmessung (PPT): Abdomen (Follow-Up)

- I. Veränderungen der Druckschmerzschwelle zum Follow-Up wurden ebenfalls mittels einer mehrfaktoriellen Varianzanalyse untersucht. Das ANOVA-Modell beinhaltete die PPT-Werte beider Abdomenseiten zum Follow-Up Termin als abhängige Variablen. Unabhängige Variablen waren die Zeit (vor Stimulation vs. nach Stimulation), die Gruppenzugehörigkeit (Verumgruppe vs. Placebogruppe) und die Abdomenseite (rechts vs. links). Der Interaktionseffekt wurde zwischen Zeit#Gruppenzugehörigkeit berechnet. Die Varianzanalyse zeigte ein signifikantes Ergebnis in der Interaktionsanalyse ($F_{(1,127)}=59,62$, $p=0,00001$).
- II. Anschließend wurden beide Abdomenseiten getrennt voneinander untersucht. Die Faktorenuordnung entsprach dem oben beschriebenen Vorgehen. Die Interaktionsanalyse (Zeit#Gruppenzugehörigkeit) zeigte ein signifikantes Ergebnis sowohl für die rechte Abdomenseite ($F_{(1,63)}=23,13$, $p=0,00001$) (Abbildung 8E) als auch für die linke Abdomenseite ($F_{(1,63)}=21,75$, $p=0,0001$) (Abbildung 8F).
- III. Die t-Tests zeigten signifikante Ergebnisse der Druckschmerzschwellenveränderungen beider Abdomenseiten zum Follow-Up Termin. Rechte Abdomenseite: t-Test: $p=0,0066$; Verumgruppe: $2,88\pm 0,87$ kg; Placebogruppe: $1,83\pm 1,05$ kg; Veränderung [t_2-t_1 Werte]: t-test: $p=0,000047$; Verumgruppe: $1,25\pm 0,78$ kg; Placebogruppe: $-0,2\pm 0,77$ kg. Linke Abdomenseite: t-Test: $p=0,025$; Verumgruppe: $3,02\pm 0,84$ kg; Placebogruppe:

2,04±1,44 kg; [t₂-t₁ Werte]: t-test: p=0,000069; Verumgruppe: 1,24±0,65 kg; Placebogruppe: -0,03±0,79 kg.



Legende: ***=p<0,001, PPT=Druckschmerzschwellenmessung, Prä=vor der Stimulation, Post=nach der Stimulation

Abbildung 8 A-F): Druckschmerzschwellenmessung

Die Abbildungen zeigen Veränderungen der PPT im Gruppenvergleich zu unterschiedlichen Zeitpunkten für eine Bauchseite (rechts oder links) an:

- Abbildung 8 A): Box-Plot; Veränderungen der PPT für die rechte Abdomenseite nach der Stimulation im Gruppenvergleich.
- Abbildung 8 B) Box-Plot; Veränderungen der PPT für die linke Abdomenseite nach der Stimulation im Gruppenvergleich.
- Abbildung 8 C): Individuelle Veränderungen der PPT der rechten Abdomenseite (vor vs. nach Stimulation) in der Verumgruppe sowie in der Placebogruppe.
- Abbildung 8 D): Individuelle Veränderungen der PPT der linken Abdomenseite (vor vs. nach Stimulation) in der Verumgruppe sowie in der Placebogruppe.
- Abbildung 8 E): Box-Plot; Veränderungen der PPT für die rechte Abdomenseite zum Follow-Up im Gruppenvergleich.
- Abbildung 8 F): Box-Plot; Veränderungen der PPT für die linke Abdomenseite zum Follow-Up im Gruppenvergleich.

Die Abbildungen 8 A) und E) wurden veröffentlicht in Brain Stimulation als Bestandteil der „Supplementary Fig. 2.“ (1). Übersetzt und verändert.

Druckschmerzschwellenmessung (PPT): Thenar (Interventionswoche)

Die Baselinewerte der PPT am Thenar (rechts und links) unterschieden sich nicht statistisch signifikant zwischen den Gruppen (rechte Seite: t-Test: $p=0,82$; Verumgruppe: $4,41\pm 1,16$ kg; Placebogruppe: $4,32\pm 1,23$ kg; linke Seite: t-Test: $p=0,18$; Verumgruppe: $4,39\pm 1,17$ kg; Placebogruppe: $3,83\pm 1,0$ kg).

- I. Zuerst wurde eine mehrfaktorielle Varianzanalyse für beide Hände durchgeführt. Die PPT-Werte beider Hände waren die abhängigen Variablen. Die unabhängigen Variablen waren die Zeit (vor Stimulation vs. nach Stimulation), die Gruppenzugehörigkeit (Verumgruppe vs. Placebogruppe) und die Handseite (rechts vs. links). Es zeigte sich ein Interaktionseffekt für die Faktoren Zeit#Gruppenzugehörigkeit in der Interaktionsanalyse ($F_{(1,133)}=5,09$, $p=0,026$).
- II. Nachfolgend wurden beide Hände getrennt voneinander in einem vergleichbaren ANOVA-Modell untersucht. Es zeigten sich signifikante Ergebnisse in der Interaktionsanalyse (Zeit#Gruppenzugehörigkeit) für die rechte ($F_{(2,66)}=6,51$, $p=0,004$) und die linke Hand ($F_{(2,66)}=8,43$, $p=0,0012$).
- III. Der Post-hoc t-Test zeigte jedoch keine signifikanten Veränderungen der Druckschmerzschwelle der rechten Hand (rechte Hand: t-Test: $p=0,15$; Verumgruppe: $5,34\pm 1,42$ kg, Placebogruppe: $4,54\pm 1,55$ kg; [t2-t1 Werte]: t-Test: $p=0,14$; Verumgruppe: $0,90\pm 1,27$ kg; Placebogruppe: $0,23\pm 0,95$ kg). Dagegen waren an der linken Hand signifikante Veränderungen der Druckschmerzschwelle nachweisbar (linke Hand: t-Test: $p=0,043$; Verumgruppe: $5,21\pm 1,62$ kg; Placebogruppe: $4,18\pm 0,95$ kg; [t2-t1 Werte]: t-Test: $p=0,16$; Verumgruppe: $0,94\pm 1,27$ kg; Placebogruppe: $0,35\pm 0,64$ kg).

Druckschmerzschwellenmessung (PPT): Thenar (Follow-Up)

Die Faktorenuordnung (abhängige Variablen und unabhängige Variablen) des ANOVA-Modells für die Follow-Up PPT-Werte erfolgte in analoger Weise wie im vorangegangenen Abschnitt für die Interventionswoche beschrieben.

- I. Die mehrfaktorielle Varianzanalyse beider Hände zeigte einen signifikanten Interaktionseffekt (Zeit#Gruppenzugehörigkeit) in der Interaktionsanalyse ($F_{(1,129)}=5,43$, $p=0,022$).

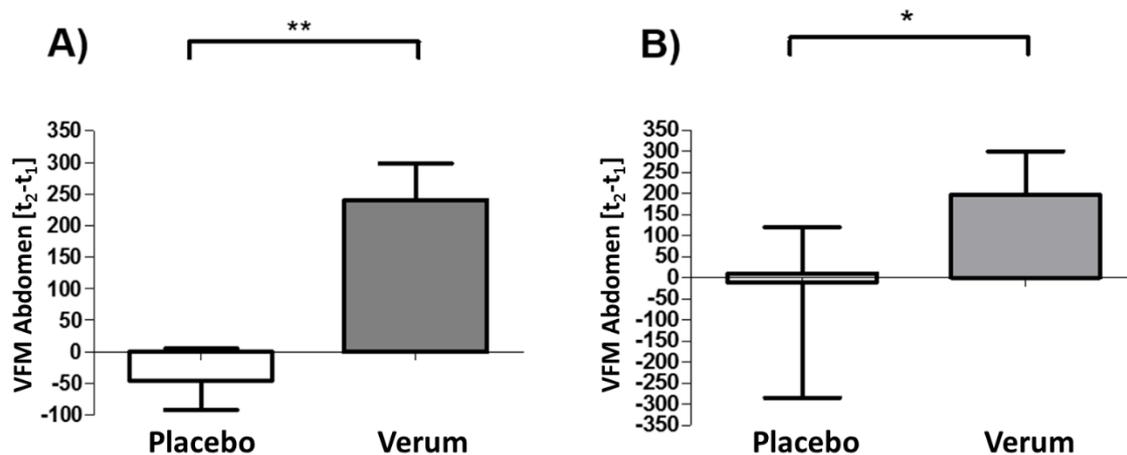
- II. Die separate Analyse der Werte für den rechten und linken Thenar ergab das Vorliegen signifikanter Interaktionseffekte (Zeit#Gruppenzugehörigkeit) in der Interaktionsanalyse: rechts: $F_{(2,64)}=10,68$, $p=0,0003$; links: $F_{(2,64)}=11,10$, $p=0,0003$.
- III. Die t-Tests zeigten eine signifikante Veränderung der Druckschmerzschwelle zum Follow-Up des rechten Thenars: (t-Test: $p=0,04$; Verumgruppe: $5,70\pm 1,55$ kg; Placebogruppe: $4,54\pm 1,04$ kg; Veränderung [t_2-t_1 Werte]: t-Test: $p=0,07$; Verumgruppe: $1,24\pm 1,43$ kg; Placebogruppe: $0,34\pm 0,73$ kg). Für die Druckschmerzschwelle des linken Thenars zeigte sich lediglich ein statistischer Trend: t-Test: $p=0,08$; Verumgruppe: $-5,61\pm 1,66$ kg; Placebogruppe: $4,59\pm 0,9$ kg; Veränderung [t_2-t_1 Werte]: t-Test: $p=0,3$; Verumgruppe: $1,23\pm 1,5$ kg; Placebogruppe: $0,71\pm 0,66$ kg.

Von-Frey-Monofilamente (VFM): Abdomen (Interventionswoche)

Die Baselinewerte der Wahrnehmungs- und Schmerzschwelle unterschieden sich nicht statistisch signifikant zwischen den Gruppen: Schmerzschwelle: rechte Abdomenseite: t-Test: $p=0,63$; Verumgruppe: $181,8\pm 131,0$ g; Placebogruppe: $204,5\pm 116,6$ g; linke Abdomenseite: t-Test: $p=0,50$; Verumgruppe: $178,5\pm 134,1$ g; Placebogruppe: $211,5\pm 130,8$ g; Wahrnehmungsschwelle: rechte Abdomenseite: t-Test: $p=0,47$; Verumgruppe: $0,084\pm 0,22$ g; Placebogruppe: $0,036\pm 0,024$ g; linke Abdomenseite: t-Test: $p=0,40$; Verumgruppe: $0,098\pm 0,30$ g; Placebogruppe: $0,021\pm 0,019$ g.

- I. Die mehrfaktorielle Varianzanalyse umfasste die VFM-Werte beider Abdomenseiten als abhängige Variablen. Die Zeit (vor Stimulation vs. nach Stimulation), die Abdomenseite (rechts vs, links) waren die unabhängigen Variablen. Der Test der Innersubjektffekte (Zeit#Gruppenzugehörigkeit) zeigte ein signifikantes Ergebnis in der Interaktionsanalyse für die Schmerzschwelle ($F_{(1,133)}=15,58$, $p=0,0001$). Die Ergebnisse für die Wahrnehmungsschwelle waren nicht signifikant ($p>0,05$).
- II. Eine mehrfaktorielle Varianzanalyse in welcher die Veränderungen der Schmerzschwelle für beide Abdomenseiten (rechts vs. links) getrennt voneinander untersucht wurden, zeigte signifikante Interaktionseffekte (Zeit#Gruppenzugehörigkeit) in der Interaktionsanalyse sowohl für die rechte Abdomenseite ($F_{(1,66)}=8,80$, $p=0,0058$) (Abbildung 9A) als auch für die linke Abdomenseite ($F_{(1,66)}=5,49$, $p=0,0258$) (Abbildung 9B). Die Ergebnisse für die Wahrnehmungsschwelle waren nicht signifikant ($p>0,05$).

III. Im Anschluss wurden Post-hoc t-Tests durchgeführt. Es zeigte sich ein signifikantes Ergebnis der Schmerzschwelle für beide Abdomenseiten an Tag 5 der Interventionswoche (rechte Abdomenseite: t-Test: $p=0,012$; Verumgruppe: $280,0\pm 65,0$ g; Placebogruppe: $184,8\pm 140,5$ g; linke Abdomenseite: t-Test: $p=0,13$; Verumgruppe: $259,8\pm 91,3$ g; Placebogruppe: $195,1\pm 145,6$ g; Veränderung [t_2-t_1 Werte]: rechte Abdomenseite: t-Test: $p=0,006$; Verumgruppe: $90,3\pm 119,4$ g; Placebogruppe: $-19,7\pm 36,7$ g; linke Abdomenseite: t-Test: $p=0,025$; Verumgruppe: $73,5\pm 107,4$ g; Placebogruppe: $-16,5\pm 96,4$ g). Die Ergebnisse für die Wahrnehmungsschwelle zeigten keine statistisch signifikanten Veränderungen (rechte Abdomenseite: t-Test: $p=0,45$; Verumgruppe: $0,35\pm 1,27$ g; Placebogruppe: $0,047\pm 0,059$ g; linke Abdomenseite: t-Test: $p=0,64$; Verumgruppe: $0,34\pm 1,27$ g; Placebogruppe: $0,15\pm 0,30$ g).



Legende: **= $p<0,01$, *= $p<0,05$, VFM=Von-Frey-Monofilamente

Abbildung 9 A-B): VFM-Werte

Veränderungen der Schmerzschwelle (Bestimmung mittels Von-Frey-Monofilamenten) an Tag 5 der Interventionswoche in der Verumgruppe sowie in der Placebogruppe.

- Abbildung 9 A): Box-Plot; rechte Abdomenseite.
- Abbildung 9 B): Box-Plot; linke Abdomenseite.

Von-Frey-Monofilamente (VFM): Abdomen (Follow-Up)

Das analytische Vorgehen und das ANOVA-Modell mit der Faktorenuordnung glich dem ANOVA-Modell des vorangehenden Abschnittes in der Interventionswoche.

- I. Die mehrfaktorielle Varianzanalyse für beide Abdomenseiten zeigte ein signifikantes Ergebnis in der Interaktionsanalyse ($F_{(1,129)}=7,22$, $p=0,0085$). Die Wahrnehmungsschwelle unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den Gruppen ($p>0,05$).
- II. Eine Analyse in welcher die rechte Abdomenseite die abhängige Variable darstellte, zeigte einen Interaktionseffekt für den Faktor Zeit#Gruppenzugehörigkeit in der Interaktionsanalyse ($F_{(2,64)}=4,54$, $p=0,019$). Selbiges war zutreffend für die linke Abdomenseite ($F_{(2,64)}=3,12$, $p=0,059$). Die Wahrnehmungsschwelle unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den Gruppen ($p>0,05$).
- III. Anschließend wurden Post-hoc t-Tests durchgeführt. Zum Follow-Up waren keine signifikanten Unterschiede für die Schmerzschwelle und die Wahrnehmungsschwelle für beide Abdomenseiten feststellbar (Schmerzschwelle: rechte Abdomenseite: t-Test: $p=0,086$; Verumgruppe: $262,2\pm 83,5$ g; Placebogruppe: $190,2\pm 142,5$ g; linke Abdomenseite: t-Test: $p=0,11$; Verumgruppe: $263,3\pm 92,5$ g; Placebogruppe: $192,8\pm 140,8$ g; Wahrnehmungsschwelle: rechte Abdomenseite: t-Test: $p=0,50$; Verumgruppe: $0,12\pm 0,32$ g; Placebogruppe: $0,047\pm 0,048$ g; linke Abdomenseite: t-Test: $p=0,41$; Verumgruppe: $0,12\pm 0,31$ g; Placebogruppe: $0,035\pm 0,027$ g).

Von-Frey-Monofilamente (VFM): Thenar (Interventionswoche)

Die Baselinewerte unterschieden sich nicht statistisch signifikant zwischen den Gruppen (Schmerzschwelle: rechte Hand: t-Test: $p=0,68$; Verumgruppe: $201,3\pm 121,9$ g; Placebogruppe: $182,3\pm 125,2$ g; linke Hand: t-Test: $p=0,84$; Verumgruppe: $185,3\pm 129,8$ g; Placebogruppe: $175,4\pm 128,5$ g; Wahrnehmungsschwelle: rechte Hand: t-Test: $p=0,52$; Verumgruppe: $0,088\pm 0,20$ g; Placebogruppe: $0,047\pm 0,042$ g; linke Hand: t-Test: $p=0,85$; Verumgruppe: $0,076\pm 0,124$ g; Placebogruppe: $0,084\pm 0,112$ g).

- I. Eine mehrfaktorielle Varianzanalyse wurde für die VFM-Werte beider Hände als abhängige Variable durchgeführt. Unabhängige Variablen waren die Zeit (vor der Stimulation vs. nach der Stimulation), die Gruppenzugehörigkeit (Verumgruppe vs. Placebogruppe), sowie die Handseite (rechts vs. links). Sofern angebracht wurde eine Interaktionsanalyse für den Interaktionseffekt Zeit#Gruppenzugehörigkeit durchgeführt.
- II. Die mehrfaktorielle Varianzanalyse zeigte keine signifikanten Ergebnisse für alle durchgeführten Analysen (Schmerzschwelle und Wahrnehmungsschwelle: $p>0,05$).

Von-Frey-Monofilamente (VFM): Thenar (Follow-Up)

Auch zum Follow-Up zeigte die ANOVA keine signifikanten Ergebnisse. (Schmerzschwelle und Wahrnehmungsschwelle: $p > 0,05$). (Abhängige Variablen: VFM-Werte beider Hände; Unabhängige Variablen: Zeit (vor der Stimulation vs. Follow-Up), Gruppenzugehörigkeit (Verumgruppe vs. Placebogruppe), Handseite (rechts vs. links); Interaktionsanalyse für die Interaktionseffekte Zeit#Gruppenzugehörigkeit).

3.1.3 Fragebögen

Tabelle 4 veranschaulicht die Scores der erhobenen Fragebögen an Tag 1 und Tag 5 der Interventionswoche sowie am Follow-Up Termin. Die Baselinewerte der Fragebögen unterschieden sich nicht statistisch signifikant zwischen den Gruppen. Zusammengefasst zeigte sich in keinem der erhobenen Fragebögen eine statistisch signifikante Veränderung der Scores im Gruppenvergleich an Tag 5 der Interventionswoche. Zum Follow-Up Termin zeigte sich jedoch im Gruppenvergleich eine statistisch signifikante Reduktion der Punktwerte in der Pain Catastrophizing Scale in der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe (Verumgruppe: $12,2 \pm 7,2$; Placebogruppe: $20,8 \pm 12,1$; t-Test: $p = 0,02$).

Tabelle 4: Scores der Fragebögen

	Zeitpunkt	Verumgruppe	Placebogruppe	p-Wert
Pain Catastrophizing Scale	Tag 1	$22,5 \pm 12,2$	$22,7 \pm 9,3$	0,96
	Tag 5	$15,3 \pm 9,0$	$19,5 \pm 10,4$	0,25
	Follow-Up	$12,2 \pm 7,2$	$20,8 \pm 12,1$	0,02
Irritable Bowel Syndrome - Severity Scoring System	Tag 1	258 ± 79	224 ± 104	0,30
	Tag 5	216 ± 73	179 ± 115	0,29
	Follow-Up	198 ± 78	183 ± 117	0,67
Simple Clinical Colitis Activity Index und Harvey-Bradshaw-Index	Tag 1	$4,2 \pm 4,2$	$3,4 \pm 2,6$	0,56
	Tag 5	$3,5 \pm 4,0$	$2,3 \pm 2,3$	0,36
	Follow-Up	$3,4 \pm 2,5$	$1,7 \pm 2,5$	0,09
Inflammatory Bowel Disease Questionnaire for Quality of life	Tag 1	137 ± 33	150 ± 33	0,27
	Tag 5	145 ± 32	157 ± 37	0,38
	Follow-Up	157 ± 31	153 ± 41	0,75

3.1.4 Biomarker

Die erhobenen inflammatorischen Biomarker unterschieden sich im Gruppenvergleich weder an Tag 1 noch an Tag 5 der Interventionswoche statistisch signifikant voneinander. Tabelle 5 veranschaulicht diesen Sachverhalt.

Tabelle 5: Inflammatorische Biomarker

	Zeitpunkt	Verumgruppe	Placebogruppe	p-Wert
C-reaktives Protein [mg/l]	Tag 1	7,5±10,0	9,2±19,0	0,74
	Tag 5	6,5±9,0	8,2±16,2	0,71
Erythrozytensedimentationsrate [mm/h]	Tag 1	17,9±14,2	21,0±19,1	0,59
	Tag 5	20,0±16,0	21,8±20,1	0,78
Calprotektin [mg/kg]	Tag 1	330,8±405,5	294,4±403,7	0,81
	Tag 5	354,3±412,3	478,2±532,5	0,48

3.2 MRT-Ergebnisse

3.2.1 Voxel-basierte Morphometrie

In der VBM zeigte sich im longitudinalen Vergleich (Tag 1 vs. Tag 5) weder in der Verumgruppe noch in der Placebogruppe eine signifikante Veränderung der GS ($p > 0,05$; FWE-korrigiert für multiple Vergleiche).

3.2.2 Diffusions-Tensor-Bildgebung

In keiner der untersuchten DTI-Metriken (FA, MD, RD und AD) konnte ein signifikanter Unterschied im longitudinalen Vergleich der Verumgruppe und der Placebogruppe gefunden werden ($p > 0,05$, TFCE-korrigiert für multiple Vergleiche). Abbildung 10 zeigt beispielhaft die herausgearbeitete FA-Karte am Beispiel der Verumgruppe.

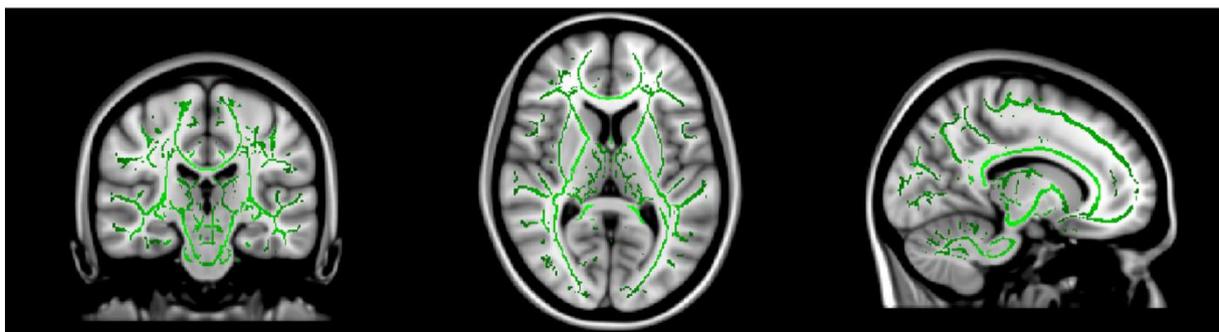


Abbildung 10: FA-Karte der Verumgruppe.

3.3.3 Resting-State ICA

Entsprechend der von Smith et al. herausgearbeiteten Referenznetzwerke wurden auf der gesamten Studienpopulation zehn Netzwerke durch die unabhängige Komponentenanalyse identifiziert (143). Die durch die ICA identifizierten Netzwerke sind in Abbildung 11 dargestellt.

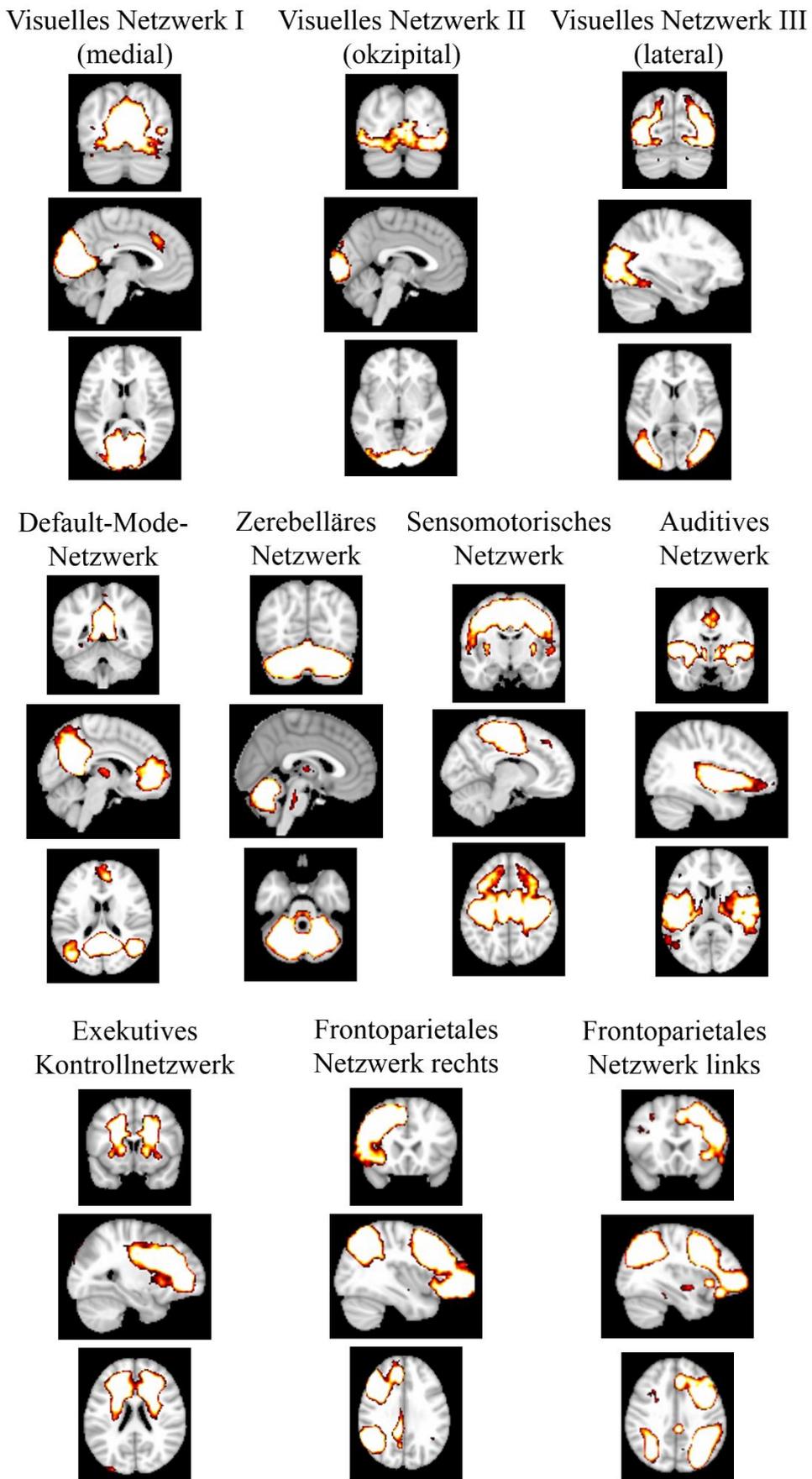


Abbildung 11: Ruhenetzwerke aller Studienteilnehmer. Eigene Abbildung. In Anlehnung an „Fig. 1“ von Smith et al. (143).

Dual Regression:

Der longitudinale statistische Vergleich (Tag 1 vs. Tag 5) der identifizierten Ruhenetzwerke zeigte eine statistisch signifikante Veränderung der FK in zwei Netzwerken in der Verumgruppe. In der Placebogruppe zeigte sich in keinem der untersuchten Ruhenetzwerke eine statistisch signifikante Veränderung der FK. Die Kontraste der T-Statistik waren wie folgt definiert: $tstat1 = \text{Tag 1} > \text{Tag 5}$; $tstat2 = \text{Tag 5} > \text{Tag 1}$. Tstat1 Veränderungen entsprechen demnach einer verminderten FK. Tstat 2 Veränderungen entsprechen einer erhöhten FK. Die Ergebnisse der T-Statistik für die untersuchten Ruhenetzwerke sind für die Verum- und für die Placebogruppe in Tabelle 6 dargestellt. Zusammengefasst zeigte sich eine statistisch signifikante erhöhte FK in der Verumgruppe im visuell medialen Netzwerk ($p=0,027$) sowie im frontoparietalen Netzwerk rechts ($p=0,048$).

Netzwerkunterschiede der Verumgruppe:

Die Zuordnung statistisch signifikanter Voxelcluster zu den anatomischen Gehirnrealen für die beiden signifikanten Netzwerke in der Verumgruppe werden nachfolgend jeweils einzeln dargestellt.

Visuelles Netzwerk I (medial):

Die Analyse des visuell medialen Netzwerks ergab multiple statistisch signifikante Voxelcluster sowohl im Bereich des untersuchten Netzwerkes, aber auch außerhalb des untersuchten Netzwerkes. Die anatomische Zuordnung der Voxelcluster ergibt sich aus Tabelle 6. Innerhalb des visuell medialen Netzwerkes befanden sich die Voxelcluster im okzipitalen Pol, im Gyrus fusiformis beidseits, im Gyrus lingualis beidseits und im Sulcus calcarinus rechts. Außerhalb des visuell medialen Netzwerkes fanden sich Voxelcluster unter Anderem im insulären Kortex, im Gyrus precentralis, im Gyrus postcentralis, im paracingulären Gyrus und im Gyrus parahippocampalis (Abbildung 12).

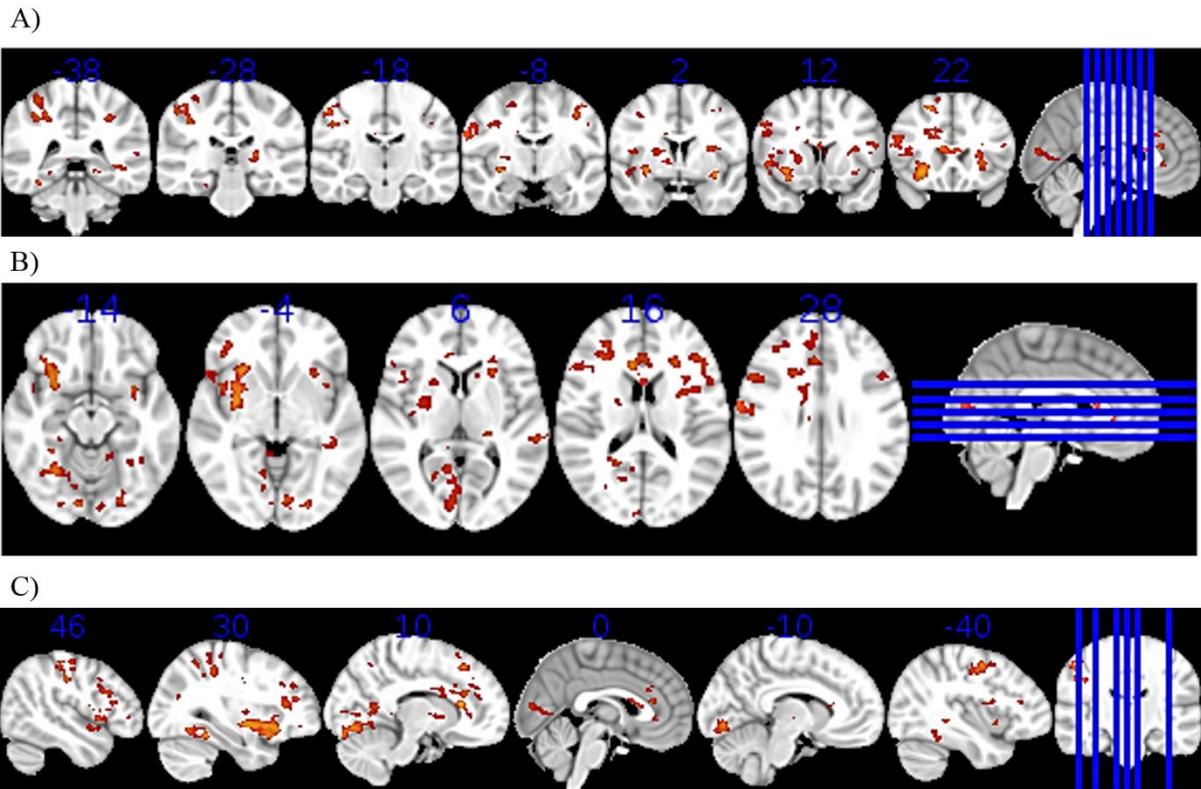


Abbildung 12 A-C): Erhöhte funktionelle Konnektivität im visuellen Netzwerk I (medial). Voxelcluster, welche eine erhöhte FK aufweisen, sind in roter Farbe dargestellt. Die angegebenen Ergebnisse entsprechen einem Signifikanzniveau von $p \leq 0.05$, familywise error korrigiert auf Voxel Ebene mit „Threshold-Free Cluster Enhancement“.

- Abbildung 12 A): Koronarschnitte
- Abbildung 12 B): Transversalschnitte
- Abbildung 12 C): Sagittalschnitte

Abbildung 12 B) wurde veröffentlicht in Brain Stimulation als Bestandteil der Fig. 1 (1). Verändert.

Tabelle 6: Signifikante Voxelcluster im visuellen Netzwerk I und frontoparietalen Netzwerk rechts mit anatomischer Zuordnung. Veröffentlicht in Brain Stimulation als Bestandteil der „Supplementary Table 2.“ (1). Übersetzt, Layout verändert und abgeändert.

Erhöhte funktionelle Konnektivität im visuell medialen Netzwerk	Seite	MNI Koordinaten (mm)			Voxel	Höhepunkt
		x	y	z		
Gehirnregion						p-Wert
Cluster 1		30	20	-8	2285	0.022
Frontaler Pol	R					
Orbitofrontaler Kortex	R					
Insulärer Kortex	R					
Gyrus frontalis superior	R					
Gyrus frontalis medius	R					
Gyrus frontalis inferior pars opercularis	R					
Cluster 2						
Gyrus postcentralis	R	52	-14	50	1122	0.03
Lobulus parietalis superior	R					
Gyrus precentralis	R					
Gyrus supramarginalis, Pars anterior	R					
Cluster 3		12	28	14	774	0.017
Gyrus cinguli, vorderer Abschnitt	R					
Gyrus paracingularis	R					
Cluster 4		-34	6	-12	662	0.023
Insulärer Kortex	L					
Gyrus frontalis inferior pars opercularis	L					
Gyrus frontalis inferior pars triangularis	L					
Zentrales Operculum	L					
Gyrus precentralis	L					
Cluster 5		30	-42	-18	588	0.025
Gyrus lingualis	R					
Gyrus fusiformis (“Temporal Occipital Fusiform Cortex”)	R					
Gyrus fusiformis (okkzipital)	R					
Cluster 6		22	-56	12	498	0.036
Sulcus intracalcarinus	R					
Precuneus	R					
Sulcus supracalcarinus	R					
Okkzipitaler Pol	R					
Cuneus	R					
Cluster 7		-8	-82	-8	271	0.03
Gyrus lingualis	L					
Gyrus fusiformis (okkzipital)	L					
Okkzipitaler Pol	L					
Cluster 8						
Gyrus precentralis	L	-38	-4	50	230	0.028
Gyrus frontalis medius	L					
Gyrus postcentralis	L					

Cluster 9		-58	-36	10	78	0.035
Gyrus temporalis superior, hinterer Abschnitt	L					
Planum temporale	L					
Gyrus temporalis medius, hinterer Abschnitt	L					
Cluster 10		-36	-38	-2	76	0.038
Gyrus temporalis medius, hinterer Abschnitt	L					
Gyrus temporalis superior, hinterer Abschnitt	L					
Cluster 11		-42	-52	-20	59	0.043
Temporooccipitaler Gyrus fusiformis	L					
Gyrus temporalis inferior, Temporooccipitaler Anteil	L					
Temporooccipitaler Gyrus fusiformis	L					
Cluster 12		-24	-56	-6	53	0.047
Gyrus fusiformis („Temporal Occipital Fusiform Cortex“)	L					
Gyrus lingualis	L					
Cluster 13		-30	-38	42	46	0.036
Gyrus postcentralis	L					
Lobulus parietalis superior	L					
Gyrus supramarginalis, Vorderer Abschnitt	L					
Cluster 14	L	-22	-28	8	42	0.03
Keine graue Substanz						
Cluster 15		8	-44	4	36	0.048
Gyrus cinguli, hinterer Abschnitt	R					
Gyrus lingualis	R					
Cluster 16		-12	-48	-14	35	0.048
Gyrus parahippocampalis, hinterer Abschnitt	L					
Gyrus cinguli, hinterer Abschnitt	L					
Gyrus fusiformis („Temporal Occipital Fusiform Cortex“)	L					
Cluster 17		30	-70	18	27	0.047
Lateraler okzipitaler Kortex, Pars superior	R					
Cluster 18		36	-28	62	25	0.049
Gyrus postcentralis	R					
Gyrus precentralis	R					
Gyrus supramarginalis, vorderer Abschnitt	R					
Erhöhte funktionelle Konnektivität im frontoparietalen Netzwerk rechts	Seite	MNI Koordinaten (mm)			Voxel	Höhepunkt
Gehirnregion		x	y	z		p-Wert
Cluster 1						
Gyrus cinguli, hinterer Abschnitt	R	10	-30	32	25	0.045

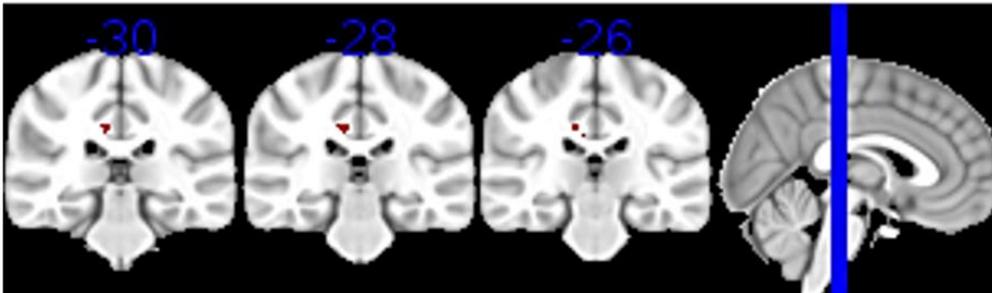
Legende: MNI = Montreal Neurological Institute. Cluster: Gruppe von räumlich zusammengehörenden Voxel
R=Rechts; L=Links

Die MNI Koordinaten beziehen sich auf die Maxima der Cluster. Die anatomische Lokalisation wurde anhand des „Harvard-Oxford cortical and subcortical structural atlases“ durchgeführt. Die Anzahl der Voxel, die einem Cluster zugeordnet werden können, sind aufgeführt. Die angegebenen Ergebnisse entsprechen einem Signifikanzniveau von $p \leq 0.05$, familywise error korrigiert auf Voxel Ebene mit „Threshold-Free Cluster Enhancement“.

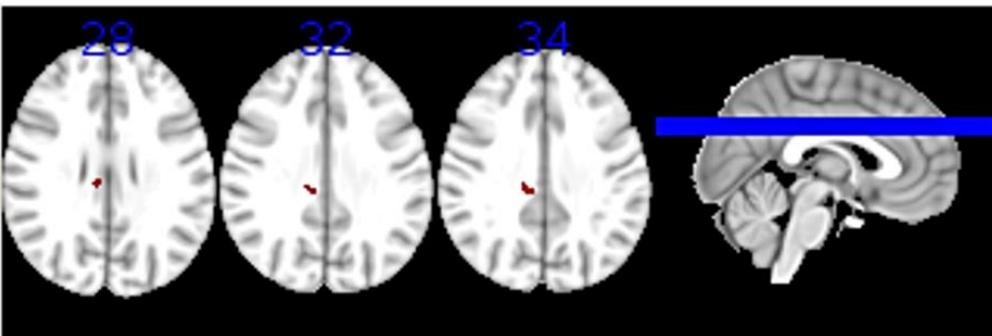
Frontoparietales Netzwerk rechts

Die longitudinale Analyse des rechten frontoparietalen Netzwerkes in der Verumgruppe zeigte einen Voxelcluster im Bereich des Gyrus cinguli, welcher eine erhöhte FK nach der Interventionswoche aufwies (siehe Abbildung 13 und Tabelle 6).

A)



B)



C)

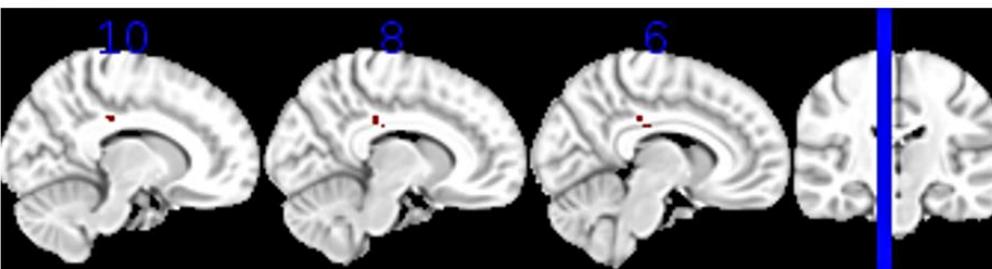


Abbildung 13 A-C): Erhöhte funktionelle Konnektivität im frontoparietalen Netzwerk rechts. Voxelcluster, welche eine erhöhte FK aufweisen, sind in roter Farbe dargestellt. Die angegebenen Ergebnisse entsprechen einem Signifikanzniveau von $p \leq 0.05$, familywise error korrigiert auf Voxel Ebene mit „Threshold-Free Cluster Enhancement“.

- Abbildung 13 A): Koronarschnitte
- Abbildung 13 B): Transversalschnitte
- Abbildung 13 C): Sagittalschnitte

Abbildung 13 B) wurde veröffentlicht in Brain Stimulation als Bestandteil der Fig. 1 (1). Verändert.

4. Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass eine signifikante Schmerzreduktion (bestimmt durch VAS, PPT, VFM) bei Patienten mit CED und chronischen abdominellen Schmerzen durch den Einsatz der aktiven anodalen tDCS an fünf aufeinanderfolgenden Tagen erreicht werden kann. Diese Ergebnisse stehen in Kongruenz zu der Pilotstudie unserer Arbeitsgruppe und bestätigen somit die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse einer Schmerzreduktion durch den Einsatz der tDCS (91). Weiterhin zeigte sich im longitudinalen Vergleich der Verumgruppe eine veränderte FK in zwei Ruhenetzwerken: dem visuellen Netzwerk I (medial) sowie im frontoparietalen Netzwerk rechts. Die klinisch erhobenen Ergebnisse und die Daten der cMRT-Untersuchung werden nachfolgend initial getrennt voneinander diskutiert. Zuerst musste untersucht werden, ob eine durch tDCS vermittelte Schmerzreduktion in dem untersuchten Studienkollektiv vorlag, um Aussagen über mögliche Assoziationen von einer Schmerzreduktion durch die tDCS zu Plastizitätsveränderungen des Gehirns treffen zu können.

4.1 Interpretation der klinisch erhobenen Daten und Scores

tDCS-Intervention und Verblindung

Die von den Patienten beobachteten Sensationen auf der Kopfhaut unterschieden sich nicht signifikant zwischen der Verumgruppe und der Placebogruppe und bestätigen damit die Verblindung gegenüber der Stimulationsart (aktive Stimulation vs. Scheinstimulation). Kein Patient brach die Studie aufgrund eines subjektiven Eindruckes ab, sich nicht in der Verumgruppe zu befinden. Der beobachtete Effekt einer leichten subjektiven Schmerzreduktion in der Placebogruppe unterstützt die ausreichende Verblindung der Patienten gegenüber der Stimulationsart. Eine Schmerzreduktion als Placeboantwort durch pharmakologische oder andere Interventionen, ist vielfach in der Literatur beschrieben worden, wobei die Rate an Placeborespondern mit 7-49 % interventionsabhängig als sehr variabel eingeschätzt werden muss (147, 148).

Schmerzassessments:

Visuelle Analogskala (VAS)

Der Vergleich der Durchschnittswerte der VAS vor der Stimulation vs. nach der Stimulation zeigt, dass durch die Stimulation das subjektive Schmerzempfinden in beiden Gruppen sank. Dieser Effekt war in der Verumgruppe stärker ausgeprägt als in der Placebogruppe. Dies stimmt mit den Ergebnissen unserer Pilotstudie überein und bestätigt die Effektivität der tDCS zur

subjektiven Schmerzlinderung bei abdominellen Schmerzen bei Patienten mit CED (91). Die subjektive Schmerzreduktion auf der VAS in der Verumgruppe steht auch in Kohärenz mit den restlichen Daten des Schmerzassessments dieser Studie, wobei der analgetische Effekt der tDCS bereits in multiplen anderen Schmerzstudien beschrieben wurde (2, 87-90, 149-156). Wie einleitend erwähnt, wurde eine subjektive Schmerzreduktion abdomineller Schmerzen mittels tDCS in kleinen Studiengruppen bei Patienten mit hepatozellulären Karzinom, bei Patienten mit chronischen Beckenschmerzen und bei Patienten mit abdominellen Schmerzen nach endoskopischer retrograder Cholangiopankreatikographie erreicht (2, 88-90). Der subjektiv analgetische Effekt der tDCS ist ferner insbesondere bei Patienten mit Fibromyalgie und bei Patienten mit chronischen neuropathischen Schmerzen in zahlreichen Publikationen beschrieben worden (87, 149-156). Auch wenn der subjektiv analgetische Effekt der tDCS zulänglich beschrieben wurde, bleibt anzumerken, dass es sich bei der Einschätzung der Schmerzen auf der VAS um ein vom Patienten selbstständig durchgeführtes Messverfahren handelt. Um objektivierbare Daten über eine Schmerzreduktion zu erlangen, wurde als primärer Endpunkt dieser Untersuchung die PPT festgelegt. Bei der PPT handelt es sich um ein objektiveres Messverfahren, welches von einem (gegenüber der Stimulationsart) verblindeten Untersucher vorgenommen wurde. Limitierend bei der Auswertung der Durchschnittswerte der VAS ist zu beachten, dass sich die Qualität der von den Patienten geführten Schmerztagebücher maßgeblich unterschied und abhängig von der gewissenhaften Dokumentation der Schmerzepisoden und deren Stärke durch die Patienten war. Die Anzahl der individuell dokumentierten Schmerzepisoden unterschied sich deutlich in dem untersuchten Patientenkollektiv. Weiterhin erfüllten zwar alle eingeschlossenen Patienten das Einschlusskriterium chronisch abdomineller Schmerzen, welche innerhalb der letzten 6 Monate an mindestens 3 Monaten bestanden und mit einer durchschnittlichen Intensität $\geq 3/10$ auf der visuellen Analogskala beziffert wurden, einige Patienten litten jedoch bei Studieneinschluss unter kaum ausgeprägten Bauschmerzen. Dementsprechend fanden auch diese Daten Berücksichtigung in der Auswertung.

Druckschmerzschwellenmessung (PPT)

Für die PPT konnte direkt nach der fünftägigen tDCS-Behandlung eine signifikante Erhöhung der Druckschmerzschwelle an beiden Abdomenseiten und an beiden Händen in der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe dargestellt werden. Der signifikante Effekt der Druckschmerzschwellenerhöhung an beiden Abdomenseiten blieb in der Verumgruppe bis zu der Follow-Up Untersuchung bestehen. Dies zeigt, dass die aktive tDCS die Wahrnehmung von Bauchschmerzen nach dem Ende der fünftägigen Stimulation signifikant reduziert

hat und dass dieser Effekt über die Interventionswoche hinaus persistierte. Eine Erhöhung der Druckschmerzschwelle wird als ein Ausdruck einer erhöhten Schmerztoleranz interpretiert (157, 158). Interessant war die Beobachtung einer generell erhöhten Druckschmerzschwelle in der Verumgruppe, sowohl abdominell als auch an den Händen. Die Druckschmerzserhöhung war somit nicht nur bauchschmerzspezifisch, sondern genereller Natur. Diese Beobachtung stützt die These, dass mittels der tDCS Exzitabilitätsveränderungen in Neuronen induziert werden, welchen eine Rolle in der Schmerzverarbeitung zugeschrieben werden kann. Der Effekt einer generellen Druckschmerzserhöhung durch die tDCS wurde bereits 2010 bei gesunden Kontrollprobanden von Bachmann et al. aufgezeigt (159). Auch in Schmerzstudien bei Patienten mit chronischen neuropathischen Schmerzen bei diabetischer Neuropathie, sowie bei Patienten mit schmerzhafter Kniearthrose konnte eine Erhöhung der Druckschmerzschwelle durch den Einsatz der tDCS erzielt werden (160, 161). Ferner zeigte sich eine Druckschmerzschwellenerhöhung durch die tDCS bei Patienten mit CED und chronisch abdominellen Schmerzen auch in der Pilotstudie unserer Arbeitsgruppe (91). Da lediglich eine Follow-Up Untersuchung durchgeführt wurde, kann nicht gesagt werden, über welchen Zeitraum eine Erhöhung der Druckschmerzschwelle im Verumkollektiv beobachtbar gewesen wäre. Es ist jedoch bekannt, dass die Effekte der tDCS kumulativer Natur sind und dass mit längerer Interventionsdauer langfristige Effekte erzielt werden können (84, 162, 163). Insgesamt konnte die primäre Hypothese, dass die Anwendung einer anodalen tDCS zu einer signifikanten Schmerzreduktion führt, durch den Gruppenvergleich der Druckschmerzschwellenwerte bestätigt werden. Da die Erhebung der PPT von einem gegenüber der Stimulationsart verblindeten Untersucher vorgenommen wurde, und von einer ausreichenden Verblindung der Patienten selbst auszugehen ist, ist eine untersucherabhängige Einflussnahme auf die PPT unwahrscheinlich.

Von-Frey-Monofilamente (VFM)

An Tag 5 der Interventionswoche zeigte sich im Gruppenvergleich eine statistisch signifikante Erhöhung der Schmerzschwelle an beiden Abdomenseiten in der Verumgruppe. Dies steht in Kongruenz mit den Ergebnissen der PPT. Durch die Bestimmung der Schmerzschwelle mit VFM konnte die Veränderung der Schmerzschwelle einer weiteren Schmerzqualität untersucht werden, da die Bestimmung der Schmerzschwelle mittels Algometer eher einen Druckschmerz auslöst, während durch die Berührung mit VFM eher eine spitze Schmerzempfindung ausgelöst werden kann (102, 103, 164). Die Veränderungen der abdominellen Schmerzschwelle waren zum Follow-Up Termin im Gruppenvergleich jedoch

nicht mehr signifikant. Es ist nicht auszuschließen, dass der Einsatz der aktiven anodalen tDCS einen unterschiedlichen Effekt auf die schmerzverarbeitenden Neuronen haben könnte, welche unterschiedliche Schmerzqualitäten prozessieren, und dass dies das Nichtvorhandensein von statistisch signifikanten Ergebnissen zum Follow-Up erklärt. Es erscheint jedoch wahrscheinlicher, dass der durch VFM induzierte Schmerzreiz in dem untersuchten Patientenkollektiv als zu gering angesehen werden könnte. 6 von 12 Patienten in der Placebogruppe und 12 von 24 Patienten in der Verumgruppe tolerierten bereits an Tag 1 vor der ersten Intervention eine Schmerzschwelle von 300 g an der rechten Abdomenseite. Für die linke Abdomenseite zeigte sich ein vergleichbares Bild (7/12 Patienten der Placebogruppe und 12 von 24 Patienten der Verumgruppe tolerierten vor der ersten Intervention an Tag 1 eine Schmerzschwelle von 300 g). Eine messbare Erhöhung der Schmerzschwelle war in diesem Studiensubkollektiv somit nicht mehr möglich, da das letzte VFM einer Kraftstufe von 300g entspricht. Dieser Umstand beeinflusste die Schmerzschwellenbestimmung durch die VFM in nicht unerheblicher Weise und stellt eine Limitation in der Bestimmung der Schmerzschwelle mittels VFM dar. Eine Erhöhung der Schmerzschwelle bestimmt durch VFM durch die tDCS konnte von Khedr et al. auch bei Patienten mit Fibromyalgie gezeigt werden (165). Der gleiche Effekt wurde in tierexperimentellen neuropathischen Schmerzmodellen aufgezeigt (166-168). Von Interesse war weiterhin die Beobachtung, dass kein statistisch signifikanter Effekt einer Veränderung der Wahrnehmungsschwelle anhand der VFM nach der Interventionswoche im Gruppenvergleich feststellbar war. Dies lässt sich dadurch erklären, dass das Schmerzempfinden und das reine Wahrnehmungsempfinden auf unterschiedliche Weise im Gehirn verarbeitet und wahrgenommen wird (17, 169). Somit würde dies auf einen spezifischen Effekt der tDCS auf die Schmerzwahrnehmung hindeuten. Im Kontrast dazu steht eine Untersuchung von Bachman et al. an gesunden Probanden. Diese hat gezeigt, dass durch den Einsatz einer anodalen tDCS über dem primär motorischen Kortex eine Veränderung der Wahrnehmungsschwelle induzierbar ist (159). Das Studiendesign und das Studienkollektiv der genannten Untersuchung bestand jedoch aus gesunden Kontrollprobanden, weswegen eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse nicht möglich ist. In unserer Studie an chronischen Schmerzpatienten scheint der Effekt von tDCS eher schmerzspezifisch zu sein und sich nicht auf die Wahrnehmungsschwelle auszuwirken. Dies entsprach unserer Grundannahme vor Studienbeginn.

Fragebögen

Da sich die Krankheitsaktivitätswerte im Harvey-Bradshaw-Index (106) und Simple Clinical Colitis Activity Index (107) zu keinem der erhobenen Zeitpunkte (Tag 1, Tag 5 und Follow-Up) statistisch signifikant im Gruppenvergleich unterschieden, ist davon auszugehen, dass die Krankheitsaktivität keinen Einfluss auf die Ergebnisse dieser Untersuchung hatte. Interessant war die Beobachtung einer statistisch signifikanten Reduktion der Punktwerte in der Pain Catastrophizing Scale zum Follow-Up Termin im Gruppenvergleich (110). Dies kann als eine relevante klinische Verbesserung einer katastrophisierenden Bewertung der Bauchschmerzen interpretiert werden. Es erscheint plausibel, dass die Beobachtung einer Schmerzreduktion eines von den Patienten als unveränderlich empfundenen chronischen Schmerzzustandes, zu einer kognitiven Neubewertung der Situation führt und dass sich dies auf eine Reduktion der Punktwerte in der Pain Catastrophizing Scale auswirkt. Auch in der Pilotstudie unserer Arbeitsgruppe war eine signifikante Reduktion der Punktwerte der Pain Catastrophizing Scale in der Verumgruppe zu beobachten, was nochmals die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse aufzeigt (91). Der Gruppenvergleich zeigte jedoch weiterhin, dass sich die Punktwerte des IBDQ und des IBS-SSS zu keinem der drei Zeitpunkte der Erhebung (Tag 1, Tag 5 und Follow-Up) voneinander statistisch signifikant unterschieden. Dies mag auf den ersten Blick als Inkongruenz zu den restlichen Ergebnissen interpretiert werden, da man davon ausgehen könnte, dass chronische Bauchschmerzen und deren Reduktion einen entscheidenden Einfluss auf die Lebensqualität haben müssten. Der IBDQ besteht aus 32 Items mit jeweils 7 Antwortmöglichkeiten. Nur zwei der Items fragen jedoch explizit nach dem Vorhandensein von Bauchkrämpfen (Item 9) sowie nach einer Beeinträchtigung durch Bauchschmerzen (Item 13) (108, 109). Es ist demnach denkbar, dass selbst bei einer Erniedrigung der Punktwerte in den 2 Items, die die Bauchschmerzwahrnehmung erfragen, kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied feststellbar war für die Punktwerte des gesamten Fragebogens, da die restlichen 30 Items summativ einen viel größeren Einfluss auf die Endpunktzahl hatten. Anzumerken ist weiterhin, dass der IBS-SSS für Reizdarmpatienten konzipiert wurde und auch nur für diese Patientengruppe validiert wurde (111). Da jedoch bekannt ist, dass bei CED-Patienten häufig Überschneidungen der funktionellen Symptomatik, mit der von Reizdarmpatienten beobachtbar sind, war das Erheben des IBS-SSS nicht unplausibel (170, 171). Dennoch ist die Auslegung nicht statistisch signifikanter Ergebnisse im Gruppenvergleich auf der Grundlage eines nicht für das Patientenkollektives validierten Fragebogens nicht möglich. Auch statistisch signifikante Ergebnisse hätten vor dem beschriebenen

Hintergrund sehr kritisch unter der Berücksichtigung der Einschränkungen diskutiert werden müssen (111).

Biomarker

Im Gruppenvergleich konnte kein statistisch signifikanter Unterschied der inflammatorischen Biomarker aus peripher-venösen Blut (C-reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate) und aus Stuhlproben (Calprotektin) in der Interventionswoche an Tag 1 und Tag 5 festgestellt werden. Insbesondere in Zusammenschau mit den Krankheitsaktivitätswerten deutet dies darauf hin, dass die Schmerzreduktion nicht die Folge einer unterschiedlichen Krankheitsaktivität oder inflammatorischen Grundaktivität ist.

Zusammenfassende Interpretation der klinisch erhobenen Daten und Scores

Auf der Grundlage der Daten der PPT bestätigt sich die Primärhypothese, dass die Anwendung einer anodalen tDCS zu einer signifikanten Schmerzreduktion in dem untersuchten Patientenkollektiv geführt hat. Diese Schmerzreduktion zeigte sich auch in den sekundären Endpunkten der VAS und der Schmerzschwellenbestimmung mittels VFM. Weiterhin zeigte sich eine signifikante Veränderung der Werte der Pain Catastrophizing Scale, wohingegen in den restlichen Scores der Fragebögen kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied darstellbar war. Die anodale Gleichstromstimulation führte nicht zu einer signifikanten Reduktion der entzündlichen Aktivität im Blut und Stuhl bzw. wurde die Ergebnisse unserer Studie nicht durch eine unterschiedliche Aktivität der Grunderkrankung beeinflusst. Die in dieser Studie durch den Einsatz der tDCS erzielte objektive und subjektive Schmerzreduktion steht in Kohärenz zu der Pilotstudie unserer Arbeitsgruppe und zu anderen Schmerzstudien, die den analgetischen Effekt der tDCS untersucht haben (2, 87-91, 149-156, 160, 161, 165-168).

4.2 Interpretation der cMRT-Analysen

Voxel-basierte Morphometrie und Diffusions-Tensor-Bildgebung

Durch den longitudinalen Gruppenvergleich zeigte sich weder in der VBM-Analyse noch in der DTI-Analyse eine statistisch signifikante Veränderung im longitudinalen Vergleich beider Gruppen. Diese Beobachtung kann unterschiedliche Ursachen haben. So erscheint es vorstellbar, dass eine fünftägige tDCS-Intervention zu kurz ist, um signifikante neuroplastische Veränderungen zu induzieren. Es gibt keine vergleichbaren Untersuchungen, welche den Effekt der tDCS auf strukturelle Veränderungen mittels der VBM und DTI bei Patienten mit CED untersucht haben. Eine Vergleichbarkeit mit den eingehend in 1.3.1 aufgeführten Studien ist nicht möglich, da in den dort genannten Untersuchungen strukturelle Gehirnveränderungen bei Patienten mit CED mit gesunden Kontrollprobanden verglichen wurden. Bisher existieren nur wenige Studien, die strukturelle Veränderungen als eine mögliche Folge einer tDCS-Intervention untersucht haben. Hirtz et al. konnten in einer Untersuchung zur Tastgenauigkeit in einer Gitterorientierungsaufgabe mittels VBM und DTI zeigen, dass eine fünftägige tDCS-Intervention in der VBM bei gesunden Probanden zu einem Rückgang der GS im Präcuneus, im Gyrus lingualis beidseits und im Cerebellum rechts führte. Allerdings zeigten sich die Veränderungen auch in der Scheinstimulation, so dass die Veränderungen wahrscheinlich nicht durch die tDCS, sondern durch die trainingsinduzierten Effekte der Tastgenauigkeit hervorgerufen wurden. Hingegen zeigte sich in der DTI-Analyse eine Veränderung der FA unter anderem im Gyrus frontalis superior nach einer fünftägigen aktiven tDCS-Intervention, nicht jedoch nach einer fünftägigen Schein-tDCS-Intervention (172). Demnach erscheinen messbare FA-Veränderungen durch den Einsatz einer fünftägigen tDCS-Intervention zumindest bei gesunden Probanden möglich zu sein. Eine weitere Studie von Allman et al. untersuchte die Effekte einer 9-tägigen tDCS-Intervention bei Schlaganfallpatienten, welche zusätzlich an einem täglichen motorischen Training teilnahmen. Weder in der VBM-Analyse noch in der DTI-Analyse konnten statistisch signifikante Veränderungen im longitudinalen Gruppenvergleich identifiziert werden (Tag 1 vs. Tag 9). Ein direkter Gruppenvergleich (aktive tDCS-Gruppe vs. Placebostimulation) nach 9-tägiger Stimualtion ergab jedoch, dass strukturelle Veränderungen der GS in der VBM in der aktiven tDCS-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe feststellbar waren (unter anderem im prämotorischen Kortex) (173). Das Studiendesign, das Patientenkollektiv und das Vorgehen bei der VBM-Analyse der Untersuchung von Allman et al. unterschied sich jedoch stark von unserer Studie, so dass im Hinblick auf den zu diskutierenden Sachverhalt festzuhalten bleibt, dass auch bei Schlag-

anfallpatienten im longitudinalen Gruppenvergleich keine statistisch signifikanten Veränderungen in der VBM- und DTI-Analyse festgestellt werden konnten. Aufgrund der stark limitierten Datenlage kann nicht abschließend beurteilt werden, ob die Negativergebnisse in der VBM- und DTI-Analyse auf eine zu kurze Stimulationsdauer zurückzuführen sind oder ob die Effekte einer aktiven tDCS-Anwendung allgemein nicht mittels VBM- und DTI-Analysen im longitudinalen Vergleich messbar sind. Es bedarf weiterer Untersuchungen, um Aufschluss über diese Fragestellung zu erhalten.

Anzuführen sind abschließend noch die methodischen Limitationen der Analyseverfahren. Es ist bekannt, dass eine fehlerhafte Registrierung der individuellen Bilddateien Einfluss auf die Ergebnisse der VBM-Analyse hat (174). Dieser mögliche Einflussfaktor sollte jedoch insbesondere bei der Darstellung statistisch signifikanter Ergebnisse kritisch diskutiert werden. Es erscheint unwahrscheinlich, dass die beobachteten Negativergebnisse im longitudinalen Gruppenvergleich die Folge einzelner fehlerhafter Registrierungen oder generell einer fehlerhaften Vorverarbeitung einzelner Bilddaten sind, da dies eher zu falsch positiven Ergebnissen im longitudinalen Gruppenvergleich führen würde. Weiterhin ergeben sich methodisch relevante Limitationen der DTI-Analyse durch die Anwendung der TBSS. Diese gilt derzeit als Goldstandard der DTI-Analyse, allerdings können insbesondere feine hirnkantennahe Fasertraktveränderungen mittels TBSS zum aktuellen Zeitpunkt nicht untersucht werden (126). Weiterhin wurden durch die Anwendung eines Schwellenwertes von 0,2 nur Diffusionswertveränderungen oberhalb dieses Schwellenwertes untersucht. Es erscheint plausibel, dass die tDCS durchaus strukturelle Fasertraktveränderungen zu induzieren vermag, dass diese jedoch aufgrund der aktuell eingeschränkten Analyseverfahren noch nicht identifizierbar sind. Zukünftige MRT-Analyseverfahren könnten neue Erkenntnisse zur Wirkweise der tDCS erbringen.

Resting-State ICA

Im longitudinalen Vergleich konnten signifikante Veränderungen der FK in der Verumgruppe im visuell medialen Netzwerk und im rechten frontoparietalen Netzwerk festgestellt werden. In der Placebogruppe fanden sich hingegen keine signifikanten Veränderungen. Im Hinblick auf die wahrscheinliche Wirkweise der aktiven anodalen tDCS erscheint es vorstellbar, dass es sich bei den dargestellten Veränderungen in der Verumgruppe um die direkten Folgen einer Exzitabilitätsveränderung durch den Einsatz der aktiven anodalen tDCS handelt. Andererseits war in der Verumgruppe verglichen mit der Placebogruppe eine Erhöhung der Druckschmerzschwelle beobachtbar, welche als Ausdruck einer Schmerzreduktion gedeutet

werden kann. Es lässt sich nun spekulieren, dass die dargestellte erhöhte FK in der Verumgruppe auch die Folge einer Schmerzreduktion sein könnte. Sofern von einer Assoziation der Interventionswoche und den dargestellten Veränderungen der FK ausgegangen wird, kann auf der Grundlage der vorliegenden Daten nicht gesagt werden, ob die dargestellte erhöhte FK der Verumgruppe die Folge der tDCS-Intervention ist, oder die Folge einer Schmerzreduktion durch den Einsatz der tDCS. Betrachtet man die beobachteten funktionellen Veränderungen für sich, so kann aus dieser Beobachtung nur in Zusammenschau mit weiteren Untersuchungen eine Aussage über die Rolle des frontoparietalen Netzwerkes und des visuellen Netzwerkes in der Schmerzverarbeitung getroffen werden. Dem frontoparietalen Netzwerk wird eine integrative Rolle in der Aufmerksamkeitssteuerung sensorischer Stimuli zugeschrieben (175). Eine erhöhte FK im rechten frontoparietalen Netzwerk in der Verumgruppe, könnte als ein Ausdruck einer veränderten aufmerksamkeitsgesteuerten Selektion nozizeptiver Stimuli ausgelegt werden. Die Rolle des visuellen Netzwerkes in der Schmerzverarbeitung ist insbesondere bei Patienten mit CED kaum untersucht worden. In der eingehend unter 1.3.2 erwähnten Untersuchung von Thoman et al. war das visuell mediale Netzwerk kein Bestandteil der Analyse (73). Die restlichen unter 1.3.2 aufgeführten Untersuchungen unterschieden sich methodisch von der vorliegenden Studie, so dass keine vergleichenden Rückschlüsse möglich sind, insbesondere da alle unter 1.3.2 angeführten Untersuchungen Unterschiede im Vergleich zu gesunden Kontrollen aufzeigten. Bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen konnte in einer Studie von Shen et al. dargestellt werden, dass auch das visuelle Netzwerk eine Rolle in der Verarbeitung chronischer Schmerzen spielen könnte. Saatbasierte Untersuchungen der funktionellen Konnektivität zeigten eine erhöhte FK zwischen dem visuellen Netzwerk und dem Gyrus postcentralis, sowie dem Gyrus precentralis bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen im Vergleich zu gesunden Kontrollen (176). Auch bei Patienten mit chronischen Schmerzen bei Fibromyalgie konnte saatbasiert eine Veränderung der FK zwischen dem somatosensorischen Kortex S2 und dem visuellen Netzwerk im Vergleich zu gesunden Kontrollen dargestellt werden. Die Veränderungen entsprachen jedoch einer verminderten Konnektivität zwischen den genannten Arealen (177). Ein Vergleich dieser Untersuchungen mit der vorliegenden Studie ist aufgrund des saatbasierten Vorgehens und eines unterschiedlichen Patientenkollektivs nicht möglich. Dennoch zeigte sich in der Analyse des gesamten Gehirns in dieser Arbeit eine erhöhte funktionelle Konnektivität sowohl im visuell medialen Netzwerk und in weiteren Bereichen, denen eine Rolle in der Schmerzprozessierung zugeschrieben werden kann. Da die erhöhte FK dieser Areale in der vorliegenden Untersuchung jedoch mit einer Schmerzreduktion assoziiert sein könnte, ergibt

sich bisher aus Resting-State Untersuchungen noch kein konsistentes Bild über die Rolle des visuellen Netzwerkes in der Schmerzverarbeitung. Generell ist jedoch bekannt, dass das visuelle System von Bedeutung ist bei der Verarbeitung multisensorischer Stimuli, wie beispielsweise Schmerz (178). Eine fMRT-Aktivierungsstudie konnte beispielsweise zeigen, dass durch das Sehen des eigenen Körpers noxische thermale Stimuli als weniger schmerzhaft beurteilt wurden und auch damit einhergehend Veränderungen der effektiven Konnektivität zwischen dem visuellen System mit Arealen der Schmerzmatrix darstellbar waren. So war unter anderem saarpunktbasierend eine erhöhte effektive Konnektivität zwischen Arealen des visuellen Systems zum Gyrus precentralis, Gyrus postcentralis und cingulären Kortex darstellbar (179). Die Studie verdeutlicht, dass unter Aktivierungsbedingungen eine crossmodale Beeinflussung der Schmerzwahrnehmung möglich ist. Unklar ist jedoch, welche Rolle das visuelle Netzwerk unter Resting-State Bedingungen in der Verarbeitung chronischer Schmerzen haben könnte und welche Rolle das visuelle Netzwerk im Allgemeinen bei Patienten mit CED spielt. Persönlichkeitsprofile von CED-Patienten zeigen jedoch im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden, dass Patienten mit CED eine höhere Tendenz zur Introversion aufweisen (180). Dies könnte in einem Zusammenhang mit der Beobachtung einer erhöhten FK des visuellen Netzwerkes in unserem Patientenkollektiv stehen. Allerdings lassen auf Grundlage der bisherigen Studien noch keine konklusiven Aussagen über die Rolle des visuellen Netzwerkes bei Patienten mit CED machen.

Weitere Faktoren können die Ergebnisse von Resting-State Analysen in maßgeblicher Weise beeinflussen. Es ist beispielsweise bekannt, dass Müdigkeit und ein akzidentielles Einschlafen der Probanden Einflüsse auf Veränderungen der FK von Ruhenetzwerken haben können (181). Alle Patienten wurden vor der MRT-Untersuchung sowie kurz vor Beginn der BOLD Resting-State Aufnahmen über einen Lautsprecher im Magnetresonanztomographen aufgefordert die Augen geschlossen zu halten, an nichts Spezifisches zu denken und nicht einzuschlafen. Alle in die Analyse eingeschlossenen Patienten berichteten, dass sie während der BOLD Resting-State Aufnahmen nicht eingeschlafen seien. Es ist nicht auszuschließen, dass einige Patienten dennoch eingeschlafen sind und nicht wahrheitsgemäß geantwortet haben, dennoch ist eine Beeinflussung der Ergebnisse durch eingeschlafene Patienten unwahrscheinlich. Weiterhin ist bekannt, dass Kopfbewegungen in einem Vergleich von Datensätzen Ergebnisse von Resting-State Analysen beeinflussen können. Korrekturverfahren für Kopfbewegungen sind Bestandteil kontroverser Diskussionen, wobei bisher kein perfektes Verfahren identifiziert werden konnte, welches diesen konfundierenden Faktor gänzlich eliminieren

könnte (182). In der vorliegenden Untersuchung wurden die absoluten Werte der Kopfbewegungen miteinander verglichen und keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede festgestellt ($p > 0,05$). Weiterhin wurde der maximal tolerable Grenzwert von Kopfbewegungen auf unter 0,5 mm festgelegt. Keine der in die Analyse eingegangenen Aufnahmen hatte diesen Grenzwert überschritten. Insbesondere im Hinblick auf die voranschreitenden Bemühungen Analyseverfahren zu implementieren, welche noch genauer für Kopfbewegungen korrigieren, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die geringen individuellen Differenzen der absoluten Werte der Kopfbewegung einen Einfluss auf die Ergebnisse im longitudinalen Gruppenvergleich hatten.

4.3 Limitationen

Dieser Studie liegen einige Limitationen zugrunde. Es war allen eingeschlossenen Patienten aus ethischen Gründen erlaubt, weiterhin entzündungshemmende Medikamente und Schmerzmittel einzunehmen. Dieser Umstand könnte die Ergebnisse dieser Untersuchung beeinflusst haben. Da jedoch im Gruppenvergleich (Verumgruppe vs. Placebogruppe) keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Medikamenteneinnahme beobachtet wurden, kann davon ausgegangen werden, dass die Einnahme von antiinflammatorischer Medikation und Schmerzmitteln insgesamt einen geringen Einfluss auf die Ergebnisse der Untersuchung hatte und durch die Randomisierung ausgeglichen wurde. Weiterhin wurden sowohl CED-Patienten in Remission und im Krankheitsschub in diese Studie eingeschlossen. Der Einschluss dieser heterogenen Gruppe von Krankheitszuständen könnte die Ergebnisse beeinflusst haben. Da das Hauptziel dieser Studie jedoch darin lag, Schmerzveränderungen durch den Einsatz der tDCS zu untersuchen, war das entscheidende Einschlusskriterium das Vorliegen chronisch abdomineller Schmerzen, unabhängig vom Krankheitszustand. Die Krankheitsdauer unterschied sich statistisch signifikant zwischen der Verumgruppe und der Placebogruppe. Dieser Umstand könnte einen Einfluss auf die Ergebnisse der Untersuchung gehabt haben. Aufgrund des explorativen Charakters der Studie wurde auf eine Korrektur für multiples Testen bei insgesamt 10 Netzwerken in der Resting-State fMRT Analyse verzichtet. Es war jedoch notwendig, die MRT-Daten auf explorative Weise zu analysieren, da vergleichbare Untersuchungen bei Studienbeginn noch nicht veröffentlicht wurden und es demnach nicht möglich war, einen primären Zielparameter für die MRT-Analysen zu definieren. Da die Daten der Schmerzreduktion bestimmt mittels der Druckschmerzmessung und die fMRT-Daten der Resting-State Untersuchung primär nur in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Interventionswoche erhoben wurden, ergeben sich nicht zwangsläufig Rückschlüsse

auf eine mögliche Kausalität der gemessenen Daten. Allerdings stehen die Daten der Schmerzreduktion und die ausgewerteten cMRT-Daten in einer zeitlichen Korrelation zueinander, weshalb unter Berücksichtigung der genannten konfundierenden Effekte eine Assoziation zwischen funktionellen Gehirnveränderungen und der Schmerzwahrnehmung bei Patienten mit CED nach Anwendung der tDCS vorliegt.

4.4 Zusammenfassende Interpretation

Diese Studie zeigt erstmalig das Vorliegen einer Assoziation zwischen einer Schmerzreduktion und einer erhöhten funktionellen Konnektivität in multiplen Gehirnbereichen nach dem Einsatz der tDCS über den primär motorischen Kortex bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und chronisch abdominellen Schmerzen. Nach der Anwendung der tDCS zeigte sich in der Verumgruppe unseres Patientenkollektives eine signifikant erhöhte funktionelle Konnektivität im Bereich des visuell-medialen Netzwerkes sowie des frontoparietalen Netzwerkes rechts, bei gleichzeitig nicht statistisch signifikanter Veränderung der funktionellen Konnektivitäten in der Placebogruppe innerhalb der zehn untersuchten Netzwerke. Die Daten der Schmerzreduktion, gemessen mittels der Druckschmerzmessung, stehen in einem direkten zeitlichen Zusammenhang mit der Interventionswoche und somit auch mit den Daten der cMRT-Auswertung. Auf der Grundlage dieser Daten ist zum jetzigen Zeitpunkt jedoch unklar, ob die gemessene erhöhte funktionelle Konnektivität als Ausdruck der Schmerzreduktion selbst gedeutet werden kann oder ob die erhöhte funktionelle Konnektivität ursächlich auf die tDCS Intervention zurückzuführen ist. Es benötigt weitere Untersuchungen, um Aussagen über die Kausalität der beobachteten Veränderungen zu treffen.

Klinisch bestätigte sich die Annahme, dass es sich bei der transkraniellen Gleichstromstimulation um eine sichere, kostengünstige und nebenwirkungsarme Therapie handelt, deren Einsatz in die tägliche Versorgungsroutine chronischer Schmerzen gut umsetzbar ist. Durch Patientenschulungen könnte eine Selbstanwendung der tDCS durch den Patienten perspektivisch etabliert werden, sodass die tDCS als ressourcensparender Bestandteil eines multimodalen Therapiekonzeptes bei chronischen Bauchschmerzen möglich wäre.

5. Literaturverzeichnis

1. Neeb L, Bayer A, Bayer KE, 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;12(4):978-80.
2. Bayer KE, Neeb L, Bayer A, Wiese JJ, Siegmund B, Pruss MS. Reduction of intra-abdominal pain through transcranial direct current stimulation: A systematic review. *Medicine*. 2019;98(39):e17017.
3. Siegmund B. 351 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, editors. *Harrisons Innere Medizin*. 19. Auflage ed: ABW Verlag; 2016.
4. Wagtmans MJ, Verspaget HW, Lamers CB, van Hogezaand RA. Crohn's disease in the elderly: a comparison with young adults. *Journal of clinical gastroenterology*. 1998;27(2):129-33.
5. Coates MD, Lahoti M, Binion DG, Szigethy EM, Regueiro MD, Bielefeldt K. Abdominal pain in ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2013;19(10):2207-14.
6. Aghazadeh R, Zali MR, Bahari A, Amin K, Ghahghaie F, Firouzi F. Inflammatory bowel disease in Iran: a review of 457 cases. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2005;20(11):1691-5.
7. Bielefeldt K, Davis B, Binion DG. Pain and inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2009;15(5):778-88.
8. Srinath A, Young E, Szigethy E. Pain management in patients with inflammatory bowel disease: translational approaches from bench to bedside. *Inflammatory bowel diseases*. 2014;20(12):2433-49.
9. Morrison G, Van Langenberg DR, Gibson SJ, Gibson PR. Chronic pain in inflammatory bowel disease: characteristics and associations of a hospital-based cohort. *Inflammatory bowel diseases*. 2013;19(6):1210-7.
10. Sandkühler J. Schmerzgedächtnis: Entstehung, Vermeidung und Löschung. *Dtsch Arztebl International*. 2001;98(42):2725-.
11. Behrends J. Sinnesphysiologie: Funktionsprinzipien und somatoviszzerale Sensibilität. In: Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings M, Grissmer S, et al., editors. *Duale Reihe Physiologie*. 2. Auflage ed: Thieme; 2012.
12. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Finnerup NB, First MB, Giamberardino MA, Kaasa S, Kosek E, Lavand'homme P, Nicholas M, Perrot S, Scholz J, Schug S, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JW, Wang SJ. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015;156(6):1003-7.
13. Baron R, Koppert W, Strumpf M, Willweber-Strumpf A. *Praktische Schmerzmedizin: Interdisziplinäre Diagnostik - Multimodale Therapie*: Springer Berlin Heidelberg; 2019.
14. Kawai K, Kawai AT, Wollan P, Yawn BP. Adverse impacts of chronic pain on health-related quality of life, work productivity, depression and anxiety in a community-based study. *Family practice*. 2017;34(6):656-61.
15. Lix LM, Graff LA, Walker JR, Clara I, Rawsthorne P, Rogala L, Miller N, Ediger J, Pretorius T, Bernstein CN. Longitudinal study of quality of life and psychological functioning for active, fluctuating, and inactive disease patterns in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2008;14(11):1575-84.
16. Cross RK, Wilson KT, Binion DG. Narcotic use in patients with Crohn's disease. *The American journal of gastroenterology*. 2005;100(10):2225-9.
17. Jänig W. Neurobiologie viszeraler Schmerzen. *Der Schmerz*. 2014;28(3):233-51.
18. Lapointe TK, Basso L, Iftinca MC, Flynn R, Chapman K, Dietrich G, Vergnolle N, Altier C. TRPV1 sensitization mediates postinflammatory visceral pain following acute

colitis. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology*. 2015;309(2):G87-99.

19. Akbar A, Yiangou Y, Facer P, Brydon WG, Walters JR, Anand P, Ghosh S. Expression of the TRPV1 receptor differs in quiescent inflammatory bowel disease with or without abdominal pain. *Gut*. 2010;59(6):767-74.

20. Chen J, Winston JH, Fu Y, Guptarak J, Jensen KL, Shi XZ, Green TA, Sarna SK. Genesis of anxiety, depression, and ongoing abdominal discomfort in ulcerative colitis-like colon inflammation. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2015;308(1):R18-27.

21. Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*. 2008;137(3):473-7.

22. Sugiura Y, Terui N, Hosoya Y. Difference in distribution of central terminals between visceral and somatic unmyelinated (C) primary afferent fibers. *Journal of neurophysiology*. 1989;62(4):834-40.

23. Spike RC, Puskar Z, Andrew D, Todd AJ. A quantitative and morphological study of projection neurons in lamina I of the rat lumbar spinal cord. *The European journal of neuroscience*. 2003;18(9):2433-48.

24. Menetrey D, De Pommery J. Origins of Spinal Ascending Pathways that Reach Central Areas Involved in Visceroception and Visceronociception in the Rat. *The European journal of neuroscience*. 1991;3(3):249-59.

25. Katter JT, Dado RJ, Kostarczyk E, Giesler GJ, Jr. Spinothalamic and spinohypothalamic tract neurons in the sacral spinal cord of rats. II. Responses to cutaneous and visceral stimuli. *Journal of neurophysiology*. 1996;75(6):2606-28.

26. Al-Chaer ED, Lawand NB, Westlund KN, Willis WD. Visceral nociceptive input into the ventral posterolateral nucleus of the thalamus: a new function for the dorsal column pathway. *Journal of neurophysiology*. 1996;76(4):2661-74.

27. Willis WD, Al-Chaer ED, Quast MJ, Westlund KN. A visceral pain pathway in the dorsal column of the spinal cord. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1999;96(14):7675-9.

28. Treede R-D. Schmerzchronifizierung. In: Baron R, Koppert W, Strumpf M, Willweber-Strumpf A, editors. *Praktische Schmerzmedizin: Interdisziplinäre Diagnostik - Multimodale Therapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. p. 1-11.

29. Bischofberger J. Integrative Leistungen des zentralen Nervensystems. In: Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings M, Grissmer S, et al., editors. *Duale Reihe Physiologie*. 2. Auflage ed: Thieme; 2012.

30. Xu TL, Li JS, Akaike N. Functional properties of ionotropic glutamate receptor channels in rat sacral dorsal commissural neurons. *Neuropharmacology*. 1999;38(5):659-70.

31. Kolhekar R, Gebhart GF. Modulation of spinal visceral nociceptive transmission by NMDA receptor activation in the rat. *Journal of neurophysiology*. 1996;75(6):2344-53.

32. Liu M, Kay JC, Shen S, Qiao LY. Endogenous BDNF augments NMDA receptor phosphorylation in the spinal cord via PLCgamma, PKC, and PI3K/Akt pathways during colitis. *Journal of neuroinflammation*. 2015;12:151.

33. Cervero F. Neurophysiology of gastrointestinal pain. *Bailliere's clinical gastroenterology*. 1988;2(1):183-99.

34. Auge C, Balz-Hara D, Steinhoff M, Vergnolle N, Cenac N. Protease-activated receptor-4 (PAR 4): a role as inhibitor of visceral pain and hypersensitivity. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. 2009;21(11):1189-e107.

35. Anand P, Aziz Q, Willert R, van Oudenhove L. Peripheral and central mechanisms of visceral sensitization in man. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. 2007;19(1 Suppl):29-46.

36. Stankewitz A, Sprenger T, Valet M, Tölle TR. Zerebrale Mechanismen – Bildgebung (Schmerzmatrix – Schmerznetzwerk). In: Baron R, Koppert W, Strumpf M, Willweber-Strumpf A, editors. *Praktische Schmerzmedizin: Interdisziplinäre Diagnostik - Multimodale Therapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. p. 1-13.
37. Derbyshire SW. Imaging visceral pain. *Current pain and headache reports*. 2007;11(3):178-82.
38. Mayer EA, Gupta A, Kilpatrick LA, Hong JY. Imaging brain mechanisms in chronic visceral pain. *Pain*. 2015;156 Suppl 1:S50-63.
39. Frokjaer JB, Olesen SS, Graversen C, Andresen T, Lelic D, Drewes AM. Neuroimaging of the human visceral pain system-A methodological review. *Scandinavian journal of pain*. 2018;2(3):95-104.
40. Melzack R, Casey KL. Sensory, motivational, and central control determinants of pain: a new conceptual model. *The skin senses*. 1968;1:423-43.
41. Stankewitz A, Sprenger T, Valet M, Tölle TR. Zerebrale Mechanismen – Bildgebung (Schmerzmatrix – Schmerznetzwerk). In: Baron R, Koppert W, Strumpf M, Willweber-Strumpf A, editors. *Praktische Schmerzmedizin: Interdisziplinäre Diagnostik - Multimodale Therapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 37-49.
42. Vermeulen W, De Man JG, Pelckmans PA, De Winter BY. Neuroanatomy of lower gastrointestinal pain disorders. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(4):1005-20.
43. Hong D, Andren-Sandberg A. Punctate midline myelotomy: a minimally invasive procedure for the treatment of pain in inextirpable abdominal and pelvic cancer. *Journal of pain and symptom management*. 2007;33(1):99-109.
44. Ab Aziz CB, Ahmad AH. The role of the thalamus in modulating pain. *Malays J Med Sci*. 2006;13(2):11-8.
45. Aziz Q, Schnitzler A, Enck P. Functional neuroimaging of visceral sensation. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*. 2000;17(6):604-12.
46. Oshiro Y, Quevedo AS, McHaffie JG, Kraft RA, Coghill RC. Brain mechanisms supporting discrimination of sensory features of pain: a new model. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2009;29(47):14924-31.
47. Craig AD, Zhang ET. Retrograde analyses of spinothalamic projections in the macaque monkey: input to posterolateral thalamus. *The Journal of comparative neurology*. 2006;499(6):953-64.
48. Augustine JR. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain research Brain research reviews*. 1996;22(3):229-44.
49. Veinante P, Yalcin I, Barrot M. The amygdala between sensation and affect: a role in pain. *Journal of molecular psychiatry*. 2013;1(1):9.
50. Agostini A, Benuzzi F, Filippini N, Bertani A, Scarcelli A, Farinelli V, Marchetta C, Calabrese C, Rizzello F, Gionchetti P, Ercolani M, Campieri M, Nichelli P. New insights into the brain involvement in patients with Crohn's disease: a voxel-based morphometry study. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. 2013;25(2):147-e82.
51. Hong JY, Labus JS, Jiang Z, Ashe-McNalley C, Dinov I, Gupta A, Shi Y, Stains J, Heendeniya N, Smith SR, Tillisch K, Mayer EA. Regional neuroplastic brain changes in patients with chronic inflammatory and non-inflammatory visceral pain. *PloS one*. 2014;9(1):e84564.
52. Zikou AK, Kosmidou M, Astrakas LG, Tzarouchi LC, Tsianos E, Argyropoulou MI. Brain involvement in patients with inflammatory bowel disease: a voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study. *European radiology*. 2014;24(10):2499-506.
53. Agostini A, Campieri M, Bertani A, Scarcelli A, Ballotta D, Calabrese C, Rizzello F, Gionchetti P, Nichelli P, Benuzzi F. Absence of change in the gray matter volume of patients

with ulcerative colitis in remission: a voxel based morphometry study. *BioPsychoSocial medicine*. 2015;9(1):1.

54. Bao CH, Liu P, Liu HR, Wu LY, Shi Y, Chen WF, Qin W, Lu Y, Zhang JY, Jin XM, Wang XM, Zhao JM, Liu XM, Tian J, Wu HG. Alterations in brain grey matter structures in patients with crohn's disease and their correlation with psychological distress. *Journal of Crohn's & colitis*. 2015;9(7):532-40.

55. Bao C, Liu P, Shi Y, Wu L, Jin X, Zeng X, Zhang J, Wang D, Liu H, Wu H. Differences in brain gray matter volume in patients with Crohn's disease with and without abdominal pain. *Oncotarget*. 2017;8(55):93624-32.

56. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *NeuroImage*. 2000;11(6 Pt 1):805-21.

57. Unrath A, Müller H, Kassubek J. Voxelbasierte MR-Morphometrie und Diffusionstensorbildung: Grundlagen und Anwendungen in der klinischen Neurologie. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*. 2010;12(3):272-9.

58. Helms G. Segmentation of human brain using structural MRI. *Magma (New York, NY)*. 2016;29(2):111-24.

59. Assaf Y, Pasternak O. Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: a review. *Journal of molecular neuroscience : MN*. 2008;34(1):51-61.

60. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophysical journal*. 1994;66(1):259-67.

61. Stöcker T, Shah NJ. Grundlagen der MR-Bildgebung. In: Schneider F, Fink GR, editors. *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 61-78.

62. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1990;87(24):9868-72.

63. Mark CI, Mazerolle EL, Chen JJ. Metabolic and vascular origins of the BOLD effect: Implications for imaging pathology and resting-state brain function. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2015;42(2):231-46.

64. Grodd W, Beckmann CF. Resting-State-fMRT. *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*: Springer; 2013. p. 229-56.

65. Lv H, Wang Z, Tong E, Williams LM, Zaharchuk G, Zeineh M, Goldstein-Piekarski AN, Ball TM, Liao C, Wintermark M. Resting-State Functional MRI: Everything That Nonexperts Have Always Wanted to Know. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2018;39(8):1390-9.

66. Bao CH, Liu P, Liu HR, Wu LY, Jin XM, Wang SY, Shi Y, Zhang JY, Zeng XQ, Ma LL, Qin W, Zhao JM, Calhoun VD, Tian J, Wu HG. Differences in regional homogeneity between patients with Crohn's disease with and without abdominal pain revealed by resting-state functional magnetic resonance imaging. *Pain*. 2016;157(5):1037-44.

67. Zang Y, Jiang T, Lu Y, He Y, Tian L. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis. *NeuroImage*. 2004;22(1):394-400.

68. Bao C, Liu P, Liu H, Jin X, Shi Y, Wu L, Zeng X, Zhang J, Wang D, Calhoun VD, Tian J, Wu H. Difference in regional neural fluctuations and functional connectivity in Crohn's disease: a resting-state functional MRI study. *Brain imaging and behavior*. 2018;12(6):1795-803.

69. Biswal B, Yetkin FZ, Houghton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magnetic resonance in medicine*. 1995;34(4):537-41.

70. Zang YF, He Y, Zhu CZ, Cao QJ, Sui MQ, Liang M, Tian LX, Jiang TZ, Wang YF. Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI. *Brain & development*. 2007;29(2):83-91.

71. van den Heuvel MP, Hulshoff Pol HE. Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2010;20(8):519-34.
72. Mckeown MJ, Makeig S, Brown GG, Jung T-P, Kindermann SS, Bell AJ, Sejnowski TJ. Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components. *Human brain mapping*. 1998;6(3):160-88.
73. Thomann AK, Griebe M, Thomann PA, Hirjak D, Ebert MP, Szabo K, Reindl W, Wolf RC. Intrinsic neural network dysfunction in quiescent Crohn's Disease. *Scientific reports*. 2017;7(1):11579.
74. Liu P, Li R, Bao C, Wei Y, Fan Y, Liu Y, Wang G, Wu H, Qin W. Altered topological patterns of brain functional networks in Crohn's disease. *Brain imaging and behavior*. 2018;12(5):1466-78.
75. Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature reviews Neuroscience*. 2009;10(3):186-98.
76. Fan W, Zhang S, Hu J, Liu B, Wen L, Gong M, Wang G, Yang L, Chen Y, Chen H, Guo H, Zhang D. Aberrant Brain Function in Active-Stage Ulcerative Colitis Patients: A Resting-State Functional MRI Study. *Frontiers in human neuroscience*. 2019;13:107.
77. Antal A, Paulus W. [Transcranial magnetic and direct current stimulation in the therapy of pain]. *Schmerz (Berlin, Germany)*. 2010;24(2):161-6.
78. Creutzfeldt OD, Fromm GH, Kapp H. Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. *Experimental neurology*. 1962;5:436-52.
79. Bindman LJ, Lippold OC, Redfearn JW. Long-lasting changes in the level of the electrical activity of the cerebral cortex produced by polarizing currents. *Nature*. 1962;196:584-5.
80. Bindman LJ, Lippold OC, Redfearn JW. THE ACTION OF BRIEF POLARIZING CURRENTS ON THE CEREBRAL CORTEX OF THE RAT (1) DURING CURRENT FLOW AND (2) IN THE PRODUCTION OF LONG-LASTING AFTER-EFFECTS. *The Journal of physiology*. 1964;172:369-82.
81. Purpura DP, McMurtry JG. INTRACELLULAR ACTIVITIES AND EVOKED POTENTIAL CHANGES DURING POLARIZATION OF MOTOR CORTEX. *Journal of neurophysiology*. 1965;28:166-85.
82. Gorman AL. Differential patterns of activation of the pyramidal system elicited by surface anodal and cathodal cortical stimulation. *Journal of neurophysiology*. 1966;29(4):547-64.
83. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of physiology*. 2000;527 Pt 3:633-9.
84. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*. 2001;57(10):1899-901.
85. Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain : a journal of neurology*. 2002;125(Pt 10):2238-47.
86. Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, Henning S, Tergau F, Paulus W. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *The Journal of physiology*. 2003;553(Pt 1):293-301.
87. Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, Cotelli M, De Ridder D, Ferrucci R, Langguth B, Marangolo P, Mylius V, Nitsche MA, Padberg F, Palm U, Poulet E, Priori A, Rossi S, Schecklmann M, Vanneste S, Ziemann U, Garcia-Larrea L, Paulus W. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial

- direct current stimulation (tDCS). *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2017;128(1):56-92.
88. Ibrahim NM, Abdelhameed KM, Kamal SMM, Khedr EMH, Kotb HIM. Effect of Transcranial Direct Current Stimulation of the Motor Cortex on Visceral Pain in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Pain medicine (Malden, Mass)*. 2018;19(3):550-60.
89. 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 stimulation*. 2009;2(2):103-7.
90. Borckardt JJ, Romagnuolo J, Reeves ST, Madan A, Frohman H, Beam W, George MS. Feasibility, safety, and effectiveness of transcranial direct current stimulation for decreasing post-ERCP pain: a randomized, sham-controlled, pilot study. *Gastrointestinal endoscopy*. 2011;73(6):1158-64.
91. Volz MS, Farmer A, Siegmund B. Reduction of chronic abdominal pain in patients with inflammatory bowel disease through transcranial direct current stimulation: a randomized controlled trial. *Pain*. 2016;157(2):429-37.
92. Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *The international journal of neuropsychopharmacology*. 2011;14(8):1133-45.
93. DaSilva AF, Volz MS, Bikson M, Fregni F. Electrode positioning and montage in transcranial direct current stimulation. *Journal of visualized experiments : JoVE*. 2011(51).
94. Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG. Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2006;117(4):845-50.
95. Sankarasubramanian V, Cunningham DA, Potter-Baker KA, Beall EB, Roelle SM, Varnerin NM, Machado AG, Jones SE, Lowe MJ, Plow EB. Transcranial Direct Current Stimulation Targeting Primary Motor Versus Dorsolateral Prefrontal Cortices: Proof-of-Concept Study Investigating Functional Connectivity of Thalamocortical Networks Specific to Sensory-Affective Information Processing. *Brain connectivity*. 2017;7(3):182-96.
96. Haahr M. RANDOM.ORG - True Random Number Service [Internet]. Ireland: 1998. [cited 2019 Sept 1]. Available from: <https://www.random.org/>
97. Thirion B, Pinel P, Mériaux S, Roche A, Dehaene S, Poline JB. Analysis of a large fMRI cohort: Statistical and methodological issues for group analyses. *NeuroImage*. 2007;35(1):105-20.
98. Neeb L, Bastian K, Villringer K, Gits HC, Israel H, Reuter U, Fiebach JB. No microstructural white matter alterations in chronic and episodic migraineurs: a case-control diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Headache*. 2015;55(2):241-51.
99. Neeb L, Bastian K, Villringer K, Israel H, Reuter U, Fiebach JB. Structural Gray Matter Alterations in Chronic Migraine: Implications for a Progressive Disease? *Headache*. 2017;57(3):400-16.
100. Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography: 1957. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1958;10(2):370-5.
101. Kane RL, Bershady B, Rockwood T, Saleh K, Islam NC. Visual Analog Scale pain reporting was standardized. *Journal of clinical epidemiology*. 2005;58(6):618-23.
102. Johansson RS, Vallbo AB, Westling G. Thresholds of mechanosensitive afferents in the human hand as measured with von Frey hairs. *Brain research*. 1980;184(2):343-51.
103. Keizer D, Fael D, Wierda JM, van Wijhe M. Quantitative sensory testing with Von Frey monofilaments in patients with allodynia: what are we quantifying? *The Clinical journal of pain*. 2008;24(5):463-6.

104. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971;9(1):97-113.
105. Beck AT, Steer RA. Internal consistencies of the original and revised Beck Depression Inventory. *Journal of clinical psychology*. 1984;40(6):1365-7.
106. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* (London, England). 1980;1(8167):514.
107. Walmsley RS, Ayres RC, Pounder RE, Allan RN. A simple clinical colitis activity index. *Gut*. 1998;43(1):29-32.
108. Irvine EJ, Zhou Q, Thompson AK. The Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: a quality of life instrument for community physicians managing inflammatory bowel disease. CCRPT Investigators. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial. *The American journal of gastroenterology*. 1996;91(8):1571-8.
109. Rose M, Fliege H, Hildebrandt M, Korber J, Arck P, Dignass A, Klapp B. [Validation of the new German translation version of the "Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire" (SIBDQ)]. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 2000;38(4):277-86.
110. Meyer K, Sprott H, Mannion AF. Cross-cultural adaptation, reliability, and validity of the German version of the Pain Catastrophizing Scale. *Journal of psychosomatic research*. 2008;64(5):469-78.
111. Betz C, Mannsdorfer K, Bischoff SC. [Validation of the IBS-SSS]. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 2013;51(10):1171-6.
112. Bastian K. Strukturelle Veränderungen des Gehirns bei chronischer Migräne 2019.
113. The Wellcome Centre for Human Neuroimaging UCL Queen Square Institute of Neurology. Statistical Parametric Mapping [Internet]. London: 1991. [cited 2019 Sept 4]. Available from: <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>
114. Ashburner J. VBM tutorial. Tech rep Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK. 2010.
115. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage*. 2007;38(1):95-113.
116. Biomedical Image Analysis Group Imperial College London. IXI Dataset [Internet]. 2019. [cited 2019 Sept 12]. Available from: <http://brain-development.org/ixi-dataset/>
117. Kurth F, Luders E, Gaser C. VBM8 toolbox manual. Jena: University of Jena. 2010.
118. Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology*. 1996;201(3):637-48.
119. Soares JM, Marques P, Alves V, Sousa N. A hitchhiker's guide to diffusion tensor imaging. *Frontiers in neuroscience*. 2013;7:31.
120. Alexander AL, Hurley SA, Samsonov AA, Adluru N, Hosseinbor AP, Mossahebi P, Tromp do PM, Zakszewski E, Field AS. Characterization of cerebral white matter properties using quantitative magnetic resonance imaging stains. *Brain connectivity*. 2011;1(6):423-46.
121. Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TE, Woolrich MW, Smith SM. FSL. *NeuroImage*. 2012;62(2):782-90.
122. FMRIB Analysis Group of the University of Oxford. FSL [Internet]. 2019. [cited 2019 Sept 5]. Available from: <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki>
123. FMRIB Analysis Group of the University of Oxford. FDT/UserGuide [Internet]. 2019. [cited 2019 Sept 5]. Available from: <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FDT/UserGuide>
124. Andersson JLR, Sotiropoulos SN. An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging. *NeuroImage*. 2016;125:1063-78.
125. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Human brain mapping*. 2002;17(3):143-55.

126. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, Watkins KE, Ciccarelli O, Cader MZ, Matthews PM, Behrens TE. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage*. 2006;31(4):1487-505.
127. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, Bannister PR, De Luca M, Drobnjak I, Flitney DE, Niazy RK, Saunders J, Vickers J, Zhang Y, De Stefano N, Brady JM, Matthews PM. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*. 2004;23 Suppl 1:S208-19.
128. FMRIB Analysis Group of the University of Oxford. TBSS/ UserGuide [Internet]. 2013. [cited 2019 Sept 11]. Available from: <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/TBSS/UserGuide>
129. FMRIB Analysis Group of the University of Oxford. FMRIB58_FA [Internet]. 2012. [cited 2019 Sept 13]. Available from: https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FMRIB58_FA
130. Andersson JL, Jenkinson M, Smith S. Non-linear registration aka Spatial normalisation FMRIB Technical Report TR07JA2. FMRIB Analysis Group of the University of Oxford. 2007.
131. FMRIB Analysis Group of the University of Oxford. Atlases [Internet]. 2018. [cited 2019 Sept 16]. Available from: <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/Atlases>
132. FMRIB Analysis Group of the University of Oxford. Randomise [Internet]. 2016. [cited 2019 Sept 27]. Available from: <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/Randomise>
133. Winkler AM, Ridgway GR, Webster MA, Smith SM, Nichols TE. Permutation inference for the general linear model. *NeuroImage*. 2014;92:381-97.
134. Smith SM, Nichols TE. Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *NeuroImage*. 2009;44(1):83-98.
135. FMRIB Analysis Group of the University of Oxford. Fslutils [Internet]. 2018. [cited 2019 Sept 16]. Available from: <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/Fslutils>
136. FMRIB Analysis Group of the University of Oxford. FEAT/ UserGuide [Internet]. 2018. [cited 2019 Sept 16]. Available from: <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FEAT/UserGuide>
137. FMRIB Analysis Group of the University of Oxford. MELODIC [Internet]. 2019. [cited 2019 Sept 16]. Available from: https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/MELODIC#Melodic_GUI
138. Beckmann CF, DeLuca M, Devlin JT, Smith SM. Investigations into Resting-state Connectivity using Independent Component Analysis FMRIB Technical Report TR05CB1 (A related paper has been accepted for publication in *Philosophical Transactions of the Royal Society*).
139. FMRIB Analysis Group of the University of Oxford. MCFLIRT [Internet]. 2015. [cited 2019 Sept 16]. Available from: <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/MCFLIRT>
140. Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *NeuroImage*. 2002;17(2):825-41.
141. Beckmann CF, DeLuca M, Devlin JT, Smith SM. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 2005;360(1457):1001-13.
142. Bijsterbosch J, Smith SM, Beckmann CF. Introduction to resting state FMRI functional connectivity: Oxford University Press; 2017.
143. Smith SM, Fox PT, Miller KL, Glahn DC, Fox PM, Mackay CE, Filippini N, Watkins KE, Toro R, Laird AR, Beckmann CF. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106(31):13040-5.

144. Nickerson LD, Smith SM, Ongur D, Beckmann CF. Using Dual Regression to Investigate Network Shape and Amplitude in Functional Connectivity Analyses. *Frontiers in neuroscience*. 2017;11:115.
145. Beckmann CF, Mackay CE, Filippini N, Smith SM. Group comparison of resting-state fMRI data using multi-subject ICA and dual regression. *NeuroImage*. 2009;47(Suppl 1):S148.
146. FMRIB Analysis Group of the University of Oxford. DualRegression [Internet]. 2018. [cited 2019 Sept 27]. Available from: <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/DualRegression>
147. Oeltjenbruns J, Schäfer M. [Clinical significance of the placebo effect]. *Der Anaesthetist*. 2008;57(5):447-63.
148. McQuay HJ, Moore RA. Placebo. *Postgraduate medical journal*. 2005;81(953):155-60.
149. Jales Junior LH, Costa MdDL, Jales Neto LH, Ribeiro JPM, Freitas WJSdN, Teixeira MJ. Transcranial direct current stimulation in fibromyalgia: effects on pain and quality of life evaluated clinically and by brain perfusion scintigraphy. *Revista Dor*. 2015;16(1):37-42.
150. Foerster BR, Nascimento TD, DeBoer M, Bender MA, Rice IC, Truong DQ, Bikson M, Clauw DJ, Zubieta JK, Harris RE. Brief report: Excitatory and inhibitory brain metabolites as targets of motor cortex transcranial direct current stimulation therapy and predictors of its efficacy in fibromyalgia. *Wiley Online Library*; 2015.
151. Fagerlund AJ, Hansen OA, Aslaksen PM. Transcranial direct current stimulation as a treatment for patients with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Pain*. 2015;156(1):62-71.
152. Valle A, Roizenblatt S, Botte S, Zaghi S, Riberto M, Tufik S, Boggio PS, Fregni F. Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: results of a randomized, sham-controlled longitudinal clinical trial. *Journal of pain management*. 2009;2(3):353.
153. Fregni F, Gimenes R, Valle AC, Ferreira MJ, Rocha RR, Natalle L, Bravo R, Rigonatti SP, Freedman SD, Nitsche MA. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2006;54(12):3988-98.
154. Soler MD, Kumru H, Pelayo R, Vidal J, Tormos JM, Fregni F, Navarro X, Pascual-Leone A. Effectiveness of transcranial direct current stimulation and visual illusion on neuropathic pain in spinal cord injury. *Brain : a journal of neurology*. 2010;133(9):2565-77.
155. Yoon EJ, Kim YK, Kim H-R, Kim SE, Lee Y, Shin HI. Transcranial direct current stimulation to lessen neuropathic pain after spinal cord injury: a mechanistic PET study. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2014;28(3):250-9.
156. Fregni F, Boggio PS, Lima MC, Ferreira MJ, Wagner T, Rigonatti SP, Castro AW, Souza DR, Riberto M, Freedman SD. 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(1-2):197-209.
157. Montenegro ML, Braz CA, Mateus-Vasconcelos EL, Rosa-e-Silva JC, Candido-dos-Reis FJ, Nogueira AA, Poli-Neto OB. Pain pressure threshold algometry of the abdominal wall in healthy women. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*. 2012;45(7):578-82.
158. Doménech-García V, Palsson TS, Herrero P, Graven-Nielsen T. Pressure-induced referred pain is expanded by persistent soreness. *Pain*. 2016;157(5):1164-72.
159. Bachmann CG, Muschinsky S, Nitsche MA, Rolke R, Magerl W, Treede RD, Paulus W, Happe S. Transcranial direct current stimulation of the motor cortex induces distinct changes in thermal and mechanical sensory percepts. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2010;121(12):2083-9.

160. Kim YJ, Ku J, Kim HJ, Im DJ, Lee HS, Han KA, Kang YJ. Randomized, sham controlled trial of transcranial direct current stimulation for painful diabetic polyneuropathy. *Annals of rehabilitation medicine*. 2013;37(6):766-76.
161. Suchting R, Kapoor S, Mathis KB, Ahn H. Changes in Experimental Pain Sensitivity from Using Home-Based Remotely Supervised Transcranial Direct Current Stimulation in Older Adults with Knee Osteoarthritis. *Pain Medicine*. 2020;21(11):2676-83.
162. Bolognini N, Spandri V, Olgiati E, Fregni F, Ferraro F, Maravita A. Long-term analgesic effects of transcranial direct current stimulation of the motor cortex on phantom limb and stump pain: a case report. *Journal of pain and symptom management*. 2013;46(4):e1-4.
163. Brunoni AR, Moffa AH, Sampaio-Junior B, Borriero L, Moreno ML, Fernandes RA, Veronezi BP, Nogueira BS, Aparicio LVM, Razza LB, Chamorro R, Tort LC, Fraguas R, Lotufo PA, Gattaz WF, Fregni F, Bensenor IM. Trial of Electrical Direct-Current Therapy versus Escitalopram for Depression. *The New England journal of medicine*. 2017;376(26):2523-33.
164. Fischer AA. Pressure algometry over normal muscles. Standard values, validity and reproducibility of pressure threshold. *Pain*. 1987;30(1):115-26.
165. Khedr EM, Omran EAH, Ismail NM, El-Hammady DH, Goma SH, Kotb H, Galal H, Osman AM, Farghaly HSM, Karim AA, Ahmed GA. Effects of transcranial direct current stimulation on pain, mood and serum endorphin level in the treatment of fibromyalgia: A double blinded, randomized clinical trial. *Brain stimulation*. 2017;10(5):893-901.
166. Callai EMM, Scarabelot VL, Fernandes Medeiros L, de Oliveira C, de Souza A, Macedo IC, Cioato SG, Finamor F, Caumo W, Quevedo ADS, Torres ILS. Transcranial direct current stimulation (tDCS) and trigeminal pain: A preclinical study. *Oral diseases*. 2019;25(3):888-97.
167. Souza A, Martins DF, Medeiros LF, Nucci-Martins C, Martins TC, Siteneski A, Caumo W, Dos Santos ARS, Torres ILS. Neurobiological mechanisms of antiallodynic effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) in a mice model of neuropathic pain. *Brain research*. 2018;1682:14-23.
168. Cioato SG, Medeiros LF, Marques Filho PR, Vercelino R, de Souza A, Scarabelot VL, de Oliveira C, Adachi LN, Fregni F, Caumo W, Torres IL. Long-Lasting Effect of Transcranial Direct Current Stimulation in the Reversal of Hyperalgesia and Cytokine Alterations Induced by the Neuropathic Pain Model. *Brain stimulation*. 2016;9(2):209-17.
169. Moehring F, Halder P, Seal RP, Stucky CL. Uncovering the Cells and Circuits of Touch in Normal and Pathological Settings. *Neuron*. 2018;100(2):349-60.
170. Spiller R, Major G. IBS and IBD - separate entities or on a spectrum? *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2016;13(10):613-21.
171. Quigley EM. Overlapping irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease: less to this than meets the eye? *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2016;9(2):199-212.
172. Hirtz R, Weiss T, Huonker R, Witte OW. Impact of transcranial direct current stimulation on structural plasticity of the somatosensory system. *Journal of neuroscience research*. 2018;96(8):1367-79.
173. Allman C, Amadi U, Winkler AM, Wilkins L, Filippini N, Kischka U, Stagg CJ, Johansen-Berg H. Ipsilesional anodal tDCS enhances the functional benefits of rehabilitation in patients after stroke. *Science translational medicine*. 2016;8(330):330re1.
174. Bookstein FL. "Voxel-based morphometry" should not be used with imperfectly registered images. *NeuroImage*. 2001;14(6):1454-62.
175. Ptak R. The frontoparietal attention network of the human brain: action, saliency, and a priority map of the environment. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*. 2012;18(5):502-15.

176. Shen W, Tu Y, Gollub RL, Ortiz A, Napadow V, Yu S, Wilson G, Park J, Lang C, Jung M, Gerber J, Mawla I, Chan S-T, Wasan AD, Edwards RR, Kaptchuk T, Li S, Rosen B, Kong J. Visual network alterations in brain functional connectivity in chronic low back pain: A resting state functional connectivity and machine learning study. *Neuroimage Clin.* 2019;22:101775-.
177. Pujol J, Macia D, Garcia-Fontanals A, Blanco-Hinojo L, Lopez-Sola M, Garcia-Blanco S, Poca-Dias V, Harrison BJ, Contreras-Rodriguez O, Monfort J, Garcia-Fructuoso F, Deus J. The contribution of sensory system functional connectivity reduction to clinical pain in fibromyalgia. *Pain.* 2014;155(8):1492-503.
178. Mouraux A, Diukova A, Lee MC, Wise RG, Iannetti GD. A multisensory investigation of the functional significance of the "pain matrix". *NeuroImage.* 2011;54(3):2237-49.
179. Longo MR, Iannetti GD, Mancini F, Driver J, Haggard P. Linking pain and the body: neural correlates of visually induced analgesia. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience.* 2012;32(8):2601-7.
180. Robertson DA, Ray J, Diamond I, Edwards JG. Personality profile and affective state of patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 1989;30(5):623-6.
181. Stoffers D, Diaz BA, Chen G, den Braber A, van 't Ent D, Boomsma DI, Mansvelder HD, de Geus E, Van Someren EJW, Linkenkaer-Hansen K. Resting-State fMRI Functional Connectivity Is Associated with Sleepiness, Imagery, and Discontinuity of Mind. *PloS one.* 2015;10(11):e0142014-e.
182. Goto M, Abe O, Miyati T, Yamasue H, Gomi T, Takeda T. Head Motion and Correction Methods in Resting-state Functional MRI. *Magn Reson Med Sci.* 2016;15(2):178-86.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Arian Matheus Otto Bayer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Assoziation zwischen funktionellen Gehirnveränderungen und der Schmerzwahrnehmung bei Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Erstbetreuerin, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwarhen eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Arian Matheus Otto Bayer hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Neeb L*, Bayer A*, Bayer KE, 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;12(4):978-80. (1)

* = geteilte Erstautorenschaft

Beitrag im Einzelnen:

- Maßgebliche Probandenrekrutierung, Versuchsdurchführung, Erhebung, Analyse und Interpretation der Daten.
- Maßgeblicher Entwurf der Publikation und der Revisionen.
- Aus meiner Mitarbeit sind die Tabellen 1-6, sowie die Abbildungen 1-6 und 10-13 entstanden. Die Abbildungen 7-9 entstanden in direkter Zusammenarbeit mit meiner Erstbetreuerin PD Dr. Magdalena Sarah Prüß. Ein entsprechender Hinweis darauf, welche Tabellen und Abbildungen bereits veröffentlicht wurden, findet sich in der jeweiligen Tabellenüberschrift oder analog in der Abbildungsbeschriftung.
- Endgültige Zustimmung zur Veröffentlichung.

Publikation 2: Bayer KE, Neeb L, Bayer A, Wiese JJ, Siegmund B, Pruss MS. Reduction of intra-abdominal pain through transcranial direct current stimulation: A systematic review. *Medicine*. 2019;98(39):e17017. (2)

Beitrag im Einzelnen:

- Substanzieller Beitrag zur Themenfindung und Auswahl der berücksichtigten Studien.
- Substanzieller Beitrag zum Entwurf der Publikation und der Revisionen.
- Endgültige Zustimmung zur Veröffentlichung.

Unterschrift, Datum und Stempel der erstbetreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

1. Neeb L*, Bayer A*, Bayer KE, 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;12(4):978-80. (1)

* = geteilte Erstautorenschaft

2. Bayer KE, Neeb L, Bayer A, Wiese JJ, Siegmund B, Pruss MS. Reduction of intra-abdominal pain through transcranial direct current stimulation: A systematic review. *Medicine*. 2019;98(39):e17017. (2)

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt den Patientinnen und Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben und diese Studie somit in essenzieller Weise ermöglicht haben.

Frau Prof. Dr. Britta Siegmund danke ich für die Überlassung des Themas dieser Dissertation sowie für Ihre Unterstützung und Ihren fachlichen Rat.

Mein besonderer und herzlicher Dank gilt meiner Doktormutter Frau PD Dr. Magdalena S. Prüß für ihre jederzeit gewährte Unterstützung, ihre zielgerichteten und problemorientierten Lösungsvorschläge, ihre allseits motivierenden und hilfreichen Ratschläge und ihre allumfassend positive Förderung dieser Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt auch Herr PD Dr. Lars Neeb für seine allseits geduldige und motivierende Einarbeitung in die MRT Analyse und die Supervision bei der Auswertung der Daten. Die zahlreichen Gespräche mit ihm haben mir ein Verständnis der Thematik und die Durchführung der MRT-Analyse ermöglicht, wofür ich ihm meinen größten Dank aussprechen möchte. Prof. Dr. Jochen Fiebach danke ich für die Ermöglichung der praktischen Umsetzung der MRT-Untersuchungen. Auch gilt mein Dank allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen des MRT-Teams, die die praktische Umsetzbarkeit dieser Studie ermöglicht haben. Insbesondere möchte ich an dieser Stelle Claudia Lindner und Claudia Altendorf danken.

Auch allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Medizinischen Klinik I für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie möchte ich für Ihre Unterstützung bei der Durchführung dieser Studie und den freundlichen Umgang auf Station danken. Mein Dank gilt hier insbesondere PD Dr. Severin Daum, PD Dr. Michael Schuhmann, Dr. Jan Preiß, Dr. Lukas Poralla und Dr. Mani Nassir. Annabelle Farmer möchte ich besonders für die Einarbeitung in die Anwendung der tDCS danken.

Franziska Trnka möchte ich meine tiefe Dankbarkeit für die mehrfache, mühevollen Durchsicht dieser Arbeit aussprechen, insbesondere jedoch für ihren moralischen Beistand bei der Vollen- dung dieser Dissertation. Benjamin Pietrowicz möchte ich für unsere jahrzehntelange Freundschaft, für die mentale Unterstützung und für die sorgfältige Korrektur dieser Arbeit danken. Martha Berwanger möchte ich für unsere jahrlange Verbundenheit und für die Durchsicht dieser Arbeit danken. Mein größter Dank gilt meiner Familie. Meinen Eltern möchte ich herzlich für die allumfassende Unterstützung und Förderung meiner Person in jedweder Lebenslage danken. Meinem Bruder Kian-Elias Bayer danke ich für das herausragende Engagement in dieser Studie als wissenschaftliche Hilfskraft, noch vielmehr jedoch für die zahlreichen anregenden Diskussionen und für seine persönliche, mentale Unterstützung.