

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

DISSERTATION

Schmerzreduktion bei Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung durch  
transkranielle Gleichstromstimulation – eine randomisierte kontrollierte Studie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Annabelle Portia Farmer

Datum der Promotion: 25. November 2022

## **Vorwort**

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits im Februar 2016 im Journal Pain veröffentlicht:

Volz MS, Farmer A, Sigmund 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. PMID: 26469395.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Vorwort</b> .....	<b>2</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>9</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>10</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>11</b>
1.1 Chronisch-entzündliche Darmerkrankung und Schmerz .....	11
1.2 Schmerz und chronischer Schmerz (Pathophysiologie) .....	14
1.2.1 Akuter Schmerz .....	14
1.2.2 Chronische Schmerzen .....	15
1.3 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) .....	27
1.4 Hypothese .....	31
<b>2. Methoden</b> .....	<b>32</b>
2.1 Patientenkohorte .....	32
2.2 Studiendesign .....	33
2.3 Studienablauf .....	34
2.4 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) .....	35
2.5 Schmerzmessung .....	38
2.5.1 Visuelle Analogskala für Schmerzen (VAS) .....	38
2.5.2 Druckschmerzschwelle (PPT) .....	39
2.6 Fragebögen .....	40
2.6.1 Edinburgh- Händigkeitsfragebogen .....	40
2.6.2 Simple Clinical Colitis Activity Index and Harvey-Bradshaw-Index .....	40
2.6.3 Deutsche Version der „Pain Catastrophizing Scale“ (= Schmerz- Katastrophisieren-Skala) .....	41

2.6.4	Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei entzündlichen Darmerkrankungen (IBDQ - Inflammatory Bowel Disease Questionnaire).....	42
2.6.5	Schweregrad von funktionellen Symptomen (IBS-SSS - Irritable Bowel Syndrome - Severity Scoring System).....	42
2.6.6	Beck Depressions Inventar (BDI) .....	43
2.6.7	Nebenwirkungsfragebogen zu tDCS .....	44
2.7	Entzündungsparameter.....	44
2.8	Nachuntersuchung (Follow-up).....	44
2.9	Statistische Auswertung.....	45
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>46</b>
3.1	Patientengruppen und -charakteristika .....	46
3.2	Globaler Schmerz – VAS.....	50
3.3	Lokalisierter Schmerz – PPT .....	52
3.3.1	Abdomen.....	52
3.3.2	Hand .....	54
3.4	Entzündungsparameter (CRP, BSG, Calprotektin).....	55
3.5	Fragebögen .....	56
3.5.1	Deutsche Version der Schmerz-Katastrophisieren-Skala.....	56
3.5.2	Fragebogen zu Erfassung des Schweregrades von funktionellen Symptomen (IBS-SSS) .....	57
3.5.3	Krankheitsaktivitätscores für CED: HBI und SCCAI.....	57
3.5.4	Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei entzündlichen Darmerkrankungen (IBDQ).....	58
3.5.5	Nebenwirkungsfragebogen.....	58
<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>59</b>
4.1	Einordnung der Ergebnisse in die aktuelle Literatur .....	59
4.2	Rolle der funktionellen Bildgebung und andere Gehirnstimulationsverfahren im Vergleich .....	61
4.3	Vermuteter Wirkmechanismus der tDCS.....	63
4.4	Langzeitwirkung der tDCS .....	68

4.5	Sicherheit und Nebenwirkungen.....	69
4.6	Limitationen der Studie.....	70
4.7	Schlussfolgerung und Ausblick.....	75
5.	Literaturverzeichnis .....	77
6.	Eidesstattliche Versicherung .....	95
7.	Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen.....	96
8.	Lebenslauf.....	97
9.	Publikationsliste .....	100
10.	Danksagung .....	101

## Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriorer cingulärer Kortex (engl.: anterior cingulate cortex)
AMPA	a-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid
ANOVA	Varianzanalyse (engl.: analysis of variance)
DLPFC	Dorso-lateraler präfrontalen Kortex (engl: dorsolateral prefrontal cortex)
BDI	Beck Depressions Inventar
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
Bspw.	Beispielsweise
Bzw.	Beziehungsweise
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
CRP	C-reaktives Protein
CU	Colitis ulcerosa
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	$\gamma$ -Aminobuttersäure
HBI	Harvey-Bradshaw-Index
IBD	Inflammatory bowel disease
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
IBDQ-D	Deutsche Version des Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
IBS-SSS	Irritable Bowel Syndrome - Severity Scoring System
LTP	Langzeitpotenzierung
LTD	Langzeitdepression
MC	Morbus Crohn
M1	Primärer Motorkortex (engl. primary motor cortex)
NMDA	N-Methyl-D-aspartate
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
PET	Positronenemissionsübertragungsscanning
PKC	Proteinkinase C
PLC	Phospholipase C
PPT	Druckschmerzschwelle (engl: pain pressure threshold)
SCCAI	Simple Clinical Colitis Activity Index
SD	Standardabweichung (engl.: standard deviation)
TCDS	Transkranielle Gleichstromstimulation (engl.:transcranial direct-current stimulation)
u.a.	unter anderem
usw.	und so weiter
VAS	Visuelle Analogskala
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Schematische Darstellung der peripheren Sensibilisierung.....	17
Abbildung 2: Schematische Darstellung der zentralen Sensibilisierung. ....	20
Abbildung 3: Schematische Darstellung der synaptischen Plastizität und LTP.....	23
Abbildung 4: Enthemmung der absteigenden Hemmsysteme.....	26
Abbildung 5: Ziel der Studie: Führt anodale tDCS des M1 zur Schmerzreduktion in CED-Patienten mit chronischen abdominellen Schmerzen? .....	31
Abbildung 6: Studiendesign, Screening Verfahren und Randomisierung.....	34
Abbildung 7: Studienablauf.....	35
Abbildung 8: Positionierung der Elektroden nach dem 10/20-EEG-System. ....	37
Abbildung 9: Veränderung der visuellen Analogskala (VAS).....	51
Abbildung 10: Veränderung der Druckschmerzschwelle (PPT).....	53
Abbildung 11: Erklärungsmodell eines möglichen Wirkmechanismus der tDCS.....	67
Abbildung 12: Anodale tDCS von M1 führt zu einer signifikanten Schmerzreduktion bei chronischen abdominellen Schmerzen bei CED-Patienten. ....	76

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Vergleich der Baseline-Daten zwischen beiden Gruppen.....	47
Tabelle 2: Ausführliche Patienten-und Krankheitscharakteristika.....	48-44
Tabelle 3: Nebenwirkungen der tDCS in beiden Gruppen.....	59



## **Abstract**

**Background:** Inflammatory bowel disease (IBD) has a prevalence of 0,3% in the general western population, with an increasing incidence worldwide. Chronic abdominal pain is a common problem in IBD patients, occurring in around 38% of all patients. Chronic pain results from repeated acute pain episodes as well as maladaptive changes in the peripheral and central processing of pain.

Studies have shown that neuromodulatory procedures such as transcranial direct current stimulation (tDCS) can modulate dysfunctional plasticity within the nociceptive system and lead to pain reduction. We investigated the effects of tDCS on chronic abdominal pain in IBD patients.

**Methods:** We conducted a randomized, double-blinded, placebo-controlled, single-centered parallel-group study to investigate the effects of anodal tDCS of the primary motor cortex (M1) on pain reduction in IBD patients with chronic abdominal pain. 20 subjects were randomized into two groups to receive either active or placebo tDCS. The active group received anodal tDCS of M1 with 2 mA for 20 minutes over five consecutive days. A blinded examiner rated pain using the visual analogue scale (VAS) for pain and the pain pressure threshold (PPT). Further questionnaires on quality of life, functional bowel symptoms and pain catastrophizing were recorded as secondary endpoints. In order to record potential bias, the clinical and laboratory disease activity was recorded at the beginning and at the end of the stimulation period. After one week, there was a follow-up to determine potential long-lasting effects of tDCS.

**Results:** Overall, the study showed a significant reduction of chronic abdominal pain in IBD patients for both measures the VAS and PPT compared to the placebo group. Furthermore, a significant reduction in the results of pain catastrophizing and functional bowel symptoms (IBS-SSS) could be observed in the active group.

Although pain reduction decreased after treatment ended, it was still significant after one week for the right abdomen in the active group. In the baseline measurements, this was the location of the highest pain intensity.

**Discussion:** In summary, our study supports the notion that chronic abdominal pain is also caused by changes in the central nervous system. We show that tDCS, as a neuromodulatory procedure, could represent a new, promising therapeutic approach for chronic abdominal pain in IBD patients.

## **Zusammenfassung**

**Hintergrund:** Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) haben eine Prävalenz von 0,3% in westlichen Ländern mit einer steigenden Inzidenz weltweit. Chronische abdominale Schmerzen sind ein häufiges Problem bei CED-Patienten und treten in ca. 38% der Fälle auf. Chronische Schmerzen entstehen durch wiederkehrende akute Schmerzereignisse und durch maladaptive Veränderungen in der peripheren und zentralen Schmerzverarbeitung. Studien haben gezeigt, dass neuromodulatorische Verfahren, wie die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS), die dysfunktionale Plastizität innerhalb des nozizeptiven Systems modulieren und zu einer Schmerzreduktion führen können. Wir haben den Einfluss der tDCS auf chronische Bauchschmerzen bei CED-Patienten untersucht.

**Methoden:** Wir führten eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, monozentrische Studie im Parallelgruppen-Design durch, um die Effekte von anodaler tDCS über dem primären Motorcortex (M1) auf die Schmerzreduktion bei CED-Patienten mit chronischen Bauchschmerzen zu untersuchen. 20 Probanden wurden in zwei Gruppen randomisiert, um entweder eine aktive oder eine Placebo-Stimulation zu erhalten. Die aktive Gruppe erhielt eine anodale tDCS von M1 mit 2 mA über 20 Minuten an fünf aufeinanderfolgenden Tagen. Ein verblindeter Untersucher bewertete den Schmerz anhand der visuellen Analogskala (VAS) und der Druckschmerzschwelle (PPT). Weitere Fragebögen unter anderem zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, funktionellen Symptomen und Schmerz-Katastrophisieren wurden als sekundäre Endpunkte erfasst. Nach einer Woche erfolgte ein Follow-up zur Erfassung einer potenziell langanhaltenden analgetischen Wirkung.

**Ergebnisse:** Insgesamt zeigte die Studie eine signifikante Reduktion von chronischen Bauchschmerzen gemessen anhand der VAS und PPT bei CED-Patienten im Vergleich zur Placebogruppe. Weiterhin konnte eine signifikante Reduktion der Punktwerte der Schmerz-Katastrophisieren-Skala und der funktionellen Symptome in der aktiven Gruppe beobachtet werden. Die Schmerzreduktion war noch eine Woche nach Stimulationsende signifikant.

**Diskussion:** Zusammenfassend unterstützt unsere Studie die Hypothese der zentralen Beteiligung von chronischen abdominalen Schmerzen. Wir zeigen, dass die tDCS als neuromodulatorisches Verfahren ein neuer vielversprechender Therapieansatz bei chronischen abdominalen Schmerzen bei CED-Patienten darstellen könnte.

# 1. Einleitung

## 1.1 Chronisch-entzündliche Darmerkrankung und Schmerz

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED), welche Colitis ulcerosa (CU) und Morbus Crohn (MC) umfassen, haben eine Prävalenz von ca. 0,3% in westlichen Ländern (1) mit einer steigenden Inzidenz und Prävalenz weltweit. (1-3) CED werden durch eine chronische Entzündung des Gastrointestinaltraktes charakterisiert, welche u.a. zu Symptomen wie blutigen Diarrhoen, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Fatigue und Bauchschmerzen führen. (4, 5)

MC ist eine segmentale transmurale Entzündung, welche den gesamten Gastrointestinaltrakt betreffen kann. Die Entzündung kann gleichzeitig an mehreren Lokalisationen auftreten (= diskontinuierliche Ausbreitung), jedoch sind am häufigsten das terminale Ileum und Kolon betroffen. (6) Im Gegensatz zu MC kommt es bei der CU zu einer oberflächlichen, ulzerierenden Entzündung der Darmschleimhaut. Die CU betrifft nur den Dickdarm und breitet sich kontinuierlich vom Rektum nach proximal aus. (6) MC sowie CU verlaufen schubweise. In beiden Fällen kommt es am häufigsten zu wässrigen Durchfällen und abdominellen Schmerzen.

Bei CED-Patienten entstehen abdominelle Schmerzen zunächst durch akute intestinale bzw. mukosale Entzündungen. Im weiteren Krankheitsverlauf können auch Darmstenosen und/oder weitere Komplikationen wie Strikturen, Abszesse oder Fisteln für Schmerzen verantwortlich sein. (7) Üblicherweise bessert sich der abdominelle Schmerz mit abnehmender Krankheits- und Entzündungsaktivität. In vielen Fällen jedoch leiden Patienten auch weiterhin unter Bauchschmerzen, auch wenn keine aktive Entzündung mehr nachweisbar ist. Diese Schmerz-Persistenz ist ein häufiges Problem bei CED-Patienten und tritt in ca. 38% der Fälle auf. (4, 8) Chronische abdominelle Schmerzen gehen mit einer höheren Prävalenz an Komorbiditäten einher, unter anderem Depressionen, Angststörungen, Suchterkrankungen, einem gesteigerten Krankheitsgefühl, verminderter Lebensqualität, sowie mit einer erhöhten Einnahme von Analgetika, insbesondere Opioiden. (4) Einerseits wurden persistierende abdominelle Schmerzen mit dem Auftreten von funktionellen Symptomen bei CED-Patienten trotz Remission in Verbindung gebracht. (9) Multiple Studien beschrieben ein häufiges Auftreten von Reizdarm-ähnlichen Beschwerden bei CED-Patienten bzw. eines Reizdarm-CED-Overlap-Syndrom, wobei es trotz fehlendem entzündlichen oder organischem Korrelat zu funktionellen abdominellen Beschwerden kommt. (9-13)

Andererseits lässt sich jedoch aus dem aktuellen Stand der Wissenschaft ableiten, dass chronische Schmerzen durch ein Zusammenspiel aus peripheren und zentralen Veränderungen des Nervensystems entstehen und anschließend von diesen funktionellen und strukturellen maladaptiven Veränderungen im ZNS aufrechterhalten werden. (14-18) Die unterschiedlichen Hirnregionen, welche an der Schmerzverarbeitung und -Entstehung beteiligt sind, werden als die sogenannte „Schmerzmatrix“ bezeichnet. (19-21). Hierzu gehören unter anderem das somatosensorische Kortex, die Insula, das limbische System, der anteriorer cingulärer Kortex (ACC) und die Thalamuskern. (19-22) So ist eine CED ursprünglich ursächlich für die Schmerzentstehung, also im Sinne des somatischen Korrelats, nämlich einer Darmentzündung, im Verlauf verselbstständigt sich dann aber die Schmerzempfindung ohne das zwangsläufige Vorliegen eines Reizdarms oder einer affektiven Störung. Gestützt wird dies durch MRT-Studien, die zeigen, dass es bei CED-Patienten mit chronischen abdominellen Schmerzen zu spezifischen Veränderungen im Gehirn kommt, nämlich einerseits zu einer erhöhten funktionellen Konnektivität in den Schmerz-bezogenen Gehirnnetzarealen (23) sowie andererseits Veränderungen der grauen Substanz in Arealen der Schmerzmatrix. (24-27) So haben bspw. Agostini et al. bei MC-Patienten mit persistierenden abdominellen Schmerzen eine Abnahme der grauen Substanz im dorso-lateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) und Teil des ACC nachgewiesen. (24) Bao et al. haben ebenfalls bei MC-Patienten mit chronischen Bauchschmerzen eine Abnahme der grauen Substanz in der Insula und ACC gezeigt. (27) Diese Veränderungen waren bei MC-Patienten ohne Bauchschmerzen nicht nachzuweisen. (27) Ähnliche ZNS-Veränderung konnten ebenfalls für andere chronische Schmerzsyndrome u.a. Fibromyalgie, chronische Rücken- und Kopfschmerzen, Trigeminusneuralgie und weitere, nachgewiesen werden. (28-33) Dies unterstützt die Hypothese eines Vorliegens einer Schmerzneuromatrix, welche durch strukturelle und funktionelle Veränderungen in den Schmerz-bezogenen Gehirnnetzarealen entsteht und zur Entstehung und Persistenz von chronischen Schmerzen beiträgt. Dies wird des Weiteren dadurch bekräftigt, dass mehrere Studien anhand von funktioneller Bildgebung zeigten, dass diese strukturellen und funktionellen Veränderungen reversibel waren, nachdem die chronischen Schmerzen durch erfolgreiche Behandlung behoben wurden. (34-40)

Insgesamt führt dies in Folge dazu, dass Schmerzen trotz fehlender aktiver Entzündung der Darmschleimhaut bzw. einer peripheren Pathologie persistieren können. Diese

Grundlagen vorausgesetzt machen eine Behandlung von chronischen Schmerzen auf zentraler Ebene sinnvoll, da scheinbar im ZNS die chronische Schmerzempfindung ausgelöst und unterhalten wird.

Durch diese Erkenntnisse kann das Schmerzmanagement bei CED-Patienten verbessert werden, insbesondere, weil klassische Analgetika wie Opiate, NSAR und Paracetamol oft nicht den gewünschten Effekt aufweisen und mit vielen Nebenwirkungen verbunden sind. (41) Die Einnahme diverser Schmerzmittel lindert die Beschwerden meist nicht ausreichend bei CED-Patienten mit chronischen Bauchschmerzen und zeigt in einigen Fällen sogar keinen Therapieeffekt mehr. Darüber hinaus sind die verfügbaren Analgetika zur Behandlung von chronischen Schmerzen nicht wirklich für die Langzeiteinnahme geeignet, da sie die Krankheits-spezifischen Symptome bei CED verschlimmern können und ein hohes Suchtpotenzial aufweisen. Bspw. können nicht-steroidale entzündungshemmende Medikamente (NSAR) die gastrointestinalen Symptome verstärken. Sie sind mit Exazerbationen und dem Auslösen von Krankheitsschüben assoziiert, weshalb sie als relative Kontraindikation bei CED gelten und es in der klinischen Praxis gilt diese zu vermeiden (mit Ausnahme von Etoricoxib und weiteren selektiven COX-2 Inhibitoren). (42, 43) Weiterhin ist es bekannt, dass die Verwendung von Opioiden häufig gastrointestinale Nebenwirkungen verursacht (z.B. Obstipation, veränderte Darmgewohnheiten und -motilität), sowie ein hohes Suchtpotenzial aufweist. (44, 45) Bei CED-Patienten war die Einnahme von Opioidanalgetika auch mit einem erhöhten Risiko für schwerwiegende Infektionen und einer erhöhten Mortalität verbunden. (6, 46, 47) In der klinischen Praxis wird daher nur mit Ausnahme Tramadol verwendet und auf potentere Opioide verzichtet, hauptsächlich aufgrund der Motilitäts-senkenden Wirkung, welche bei CED von besonderem Nachteil ist, da es zu einem protrahierten und daher nachteiligen Verlauf von Stenosen führen kann. Insbesondere können bei Colitis ulcerosa Opioide zu einem narkotischen Darmsyndrom (= Opioid-induzierte Darmdysfunktion, die trotz gesteigerter Dosis von Opioiden, durch zunehmende Bauchschmerzen gekennzeichnet ist) führen und erhöhen erheblich das Risiko für ein toxisches Megacolon, welches in den meisten Fällen schwerwiegend verläuft. (45, 47)

Trotz der jeweiligen Nebenwirkungen der verschiedenen Analgetika bleiben sie derzeit eine der begrenzten Möglichkeiten zur Behandlung von chronischen Bauchschmerzen

bei CED. Es scheint daher klinisch notwendig, weitere schmerzreduzierende Therapieansätze zu erforschen, um eine sinnvolle und wirksame multimodale, adjuvante Schmerztherapie für CED-Patienten zur Verfügung zu stellen. In Hinblick auf die oben genannten Nachteile der zur Verfügung stehenden Medikamente/Analgetika, ist es daher von zentraler Bedeutung und direkter klinischer Relevanz neue nicht-pharmakologische Therapieansätze für CED-Patienten mit chronischen abdominellen Schmerzen zu erforschen und weiterzuentwickeln.

Zusammen mit dem oben beschriebenen Wissen aus der aktuellen Literatur, dass die Schmerzpersistenz bei CED zumindest zu einem Teil auf strukturelle und funktionelle Gehirnveränderungen zurückzuführen ist bzw. diese im weiteren Schritt den chronifizierten Schmerz unterhält, erscheint ein Therapieansatz, der genau diese Veränderungen adressiert als idealer Kandidat für eine verbesserte, multimodale Schmerztherapie bei CED-Patienten zu sein. So könnte eine kortikale Stimulation eine Ansatzmöglichkeit zur Behandlung von chronischen Schmerzen darstellen, da sie auf die zentralen Strukturen abzielt, die an der Entwicklung und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen im ZNS beteiligt sind. Des Weiteren nutzt diese Methode einen anderen Wirkmechanismus als klassische Analgetika. In der Tat hat umfangreiche Forschung gezeigt, dass die invasive und nicht-invasive Stimulation des motorischen Kortex verschiedene chronische Schmerzsyndrome wirksam reduzieren kann. (48-54)

## **1.2 Schmerz und chronischer Schmerz (Pathophysiologie)**

### **1.2.1 Akuter Schmerz**

Schmerz ist eine subjektive, multidimensionale sensorische Empfindung. (55, 56)

Im Gegensatz zu chronischen Schmerzen stellen akute Schmerzen einen vitalen, protektiven Mechanismus dar, um potenziell schädliche Reize und Verletzungen zu vermeiden oder beziehungsweise (bzw.) das Heilen von Verletzungen zu fördern. (7, 41, 56) Die Schmerzempfindung beginnt in der Peripherie, wo ein noxischer Reiz die peripheren Endigungen der Nozizeptoren erregt. Im Falle einer Entzündung, wie bei CED, werden die Nozizeptoren durch pro-inflammatorische Mediatoren aktiviert (z.B. Bradykinin, Prostaglandine, Cytokine usw.). (56) Nozizeptoren sind hochschwellige, spezialisierte afferente Nervenfasern, welche durch (potenziell) schädliche thermische, mechanische oder chemische Reize aktiviert werden und über glutamaterge Synapsen auf sekundäre Neuronen im Hinterhorn des Rückenmarks verschalten. (7, 56) Wie alle

primär-sensorischen Neuronen transduzieren sie sensorische Reize und leiten die nozizeptiven Signale von der Peripherie zum zentralen Nervensystem (ZNS) weiter. (15) Es gibt zwei Hauptgruppen von Nozizeptoren, die sich durch ihre rezeptiven Eigenschaften unterscheiden und so unterschiedliche Schmerzerleben übermitteln.

Einerseits unterscheidet man die myelinisierten, schnell leitenden A $\delta$ -Fasern, die auf starke mechanische Reize ansprechen, für schnelle nozizeptive Vorgänge verantwortlich sind und dadurch akute, gut lokalisierbare Schmerzen (erster Schmerz) auslösen. (57, 58) Andererseits die unmyelinisierten, langsam leitenden C-Fasern, die für den verzögert auftretenden und länger anhaltenden Schmerz (zweiter Schmerz) verantwortlich sind. (57, 58) Eine dritte Gruppe bilden die schlafenden Nozizeptoren ("silent nociceptors"), die im gesunden Gewebe mechanisch nicht zu aktivieren sind. (58) Erst bei Entzündungen werden deren Reizschwellen gesenkt, wodurch sie schon durch schwache Reize erregbar sind. (56, 58) Diese schlafenden Nozizeptoren spielen eine wichtige Rolle in der Plastizität der Nozizeptoren. (58)

In den peripheren Nervenendigungen der Nozizeptoren erfolgt die Transduktion der noxischen Reize, also die Umsetzung in ein Rezeptorpotenzial durch spezifische Ionenkanäle. (56, 58) Die hierdurch entstandenen Aktionspotenziale werden dann vor allem entlang des Tractus spinothalamicus und Tractus spinoreticularis zum Thalamus und Hirnstamm weitergeleitet. (7, 57) Die nozizeptive Information wird dann vom Thalamus und Hirnstamm (Formatio reticularis) zu multiplen weiteren kortikalen Strukturen weitergeleitet, welche zur Verarbeitung des Schmerzempfindens erforderlich sind. Hierzu zählen unter anderem (u.a.) der somatosensorische Kortex (vermittelt sensorisch-diskriminative Inhalte wie Lokalisation, Intensität und Modalität), das limbische System insbesondere mit den anterioren Gyrus cinguli und Insel (vermitteln emotional-affektive Inhalte) und der präfrontale Kortex. (41, 57)

In diesen Hirnregionen wird der empfangene Input verarbeitet, interpretiert, lokalisiert und emotional ausgewertet, wodurch ein Schmerzempfinden entsteht. Dies zeigt, dass es keinen einzelnen abgrenzbaren Hirnbereich für Schmerzen gibt, sondern dass Schmerz das Ergebnis der Aktivierung einer Gruppe von unterschiedlichen Strukturen bzw. Arealen ist. (57)

### **1.2.2 Chronische Schmerzen**

Viele CED-Patienten leiden an chronischen Bauchschmerzen, obwohl es oft kein mukosales Korrelat im Sinne einer intestinalen Entzündung gibt, welche diese

Signalwege auslöst. Dies wirft die Frage auf, ob weitere Mechanismen für die Entstehung und Aufrechterhaltung von chronischen Schmerzen verantwortlich sind.

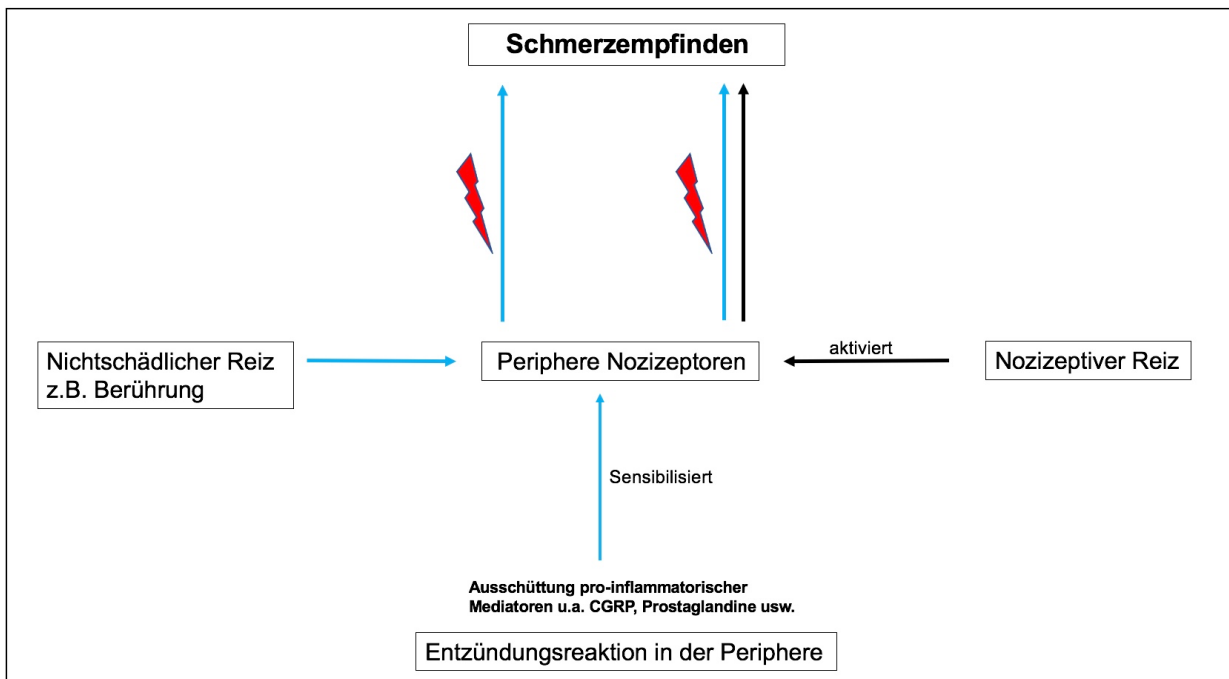
Die genauen Mechanismen, die zu chronischen Schmerzen führen, sind noch nicht vollständig verstanden. Umfangreiche Forschungen zu anderen chronischen Schmerzsyndromen haben jedoch zu einem besseren Verständnis der Pathophysiologie geführt. Es ist bekannt, dass Veränderungen sowohl in peripheren sensorischen Neuronen als auch im ZNS auftreten. (8) Es wurden mehrere Mechanismen identifiziert, die zur Entwicklung von chronischen Schmerzen beitragen und im Folgenden diskutiert werden. Dazu gehören u.a. periphere und zentrale Sensibilisierung, ektopische Erregbarkeit, Langzeitpotenzierung, Enthemmung der absteigenden Hemmsysteme und phänotypischer Switch von Neuronen. (56)

### Periphere Sensibilisierung

Im Allgemeinen sind hochintensive Reize erforderlich, um Nozizeptoren zu aktivieren und Schmerzen hervorzurufen. Bei chronischen Schmerzzuständen ändert sich jedoch die normale Beziehung zwischen Reizintensität und Schmerzwahrnehmung, was dazu führt, dass harmlose Stimuli von geringer Intensität, welche für gesunde Probanden normalerweise nicht schmerzhaft sind, zu Schmerzen führen und noxische Reize eine intensivere Reaktion hervorrufen. (8, 15) Dieses Phänomen der Änderung der Reizantwort wird als periphere Sensibilisierung bezeichnet. (15, 16) Die periphere Sensibilisierung resultiert aus einer Veränderung der chemischen Umgebung der Nervenfasern infolge einer Entzündung. (56, 57) Bei einer Entzündungsreaktion, wie z.B. bei CED, werden Mediatoren wie Serotonin, Prostaglandine, Substanz P, CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide) und Wachstumshormone durch geschädigtes oder entzündetes Gewebe freigesetzt. Diese Signalmoleküle können die Eigenschaften der in der Umgebung gelegenen peripheren Nerven bzw. Neuronen verändern, indem sie die peripheren Nervenendigungen von hochschwelligigen und schlafenden Nozizeptoren sensibilisieren und so ihre Leitungseigenschaften verändern. (57) Dies führt zu einer verringerten Aktivierungsschwelle der Nozizeptoren und Erhöhung der neuronalen Erregbarkeit durch nachfolgende Reize. (41, 56) Somit wird eine lokalisierte Schmerzüberempfindlichkeit induziert, was dazu führt, dass nicht schädliche Signale in schmerzproduzierende Reize umgewandelt werden. (15, 16, 56) Diese periphere Überempfindlichkeit (Hypersensibilität) kann dann weiter persistieren, auch wenn keine anhaltende Entzündung vorliegt. (41)



Zusammenfassend kommt es bei CED durch das viszerale Inflammationsgeschehen zu einer verstärkten Freisetzung von Entzündungsmediatoren mit nachfolgend verringerter Aktivierungsschwelle der Nozizeptoren, sowie erhöhter neuronaler Erregbarkeit, was in Folge zur peripheren Sensibilisierung und Hypersensibilität führt. Dies spielt eine zentrale Rolle beim Entstehen chronischer Schmerzen.



**Abbildung 1: Schematische Darstellung der peripheren Sensibilisierung.**

Hochintensive Reize sind erforderlich, um Nozizeptoren zu aktivieren. Durch periphere Entzündungsreaktionen verändern sich die Eigenschaften der Nozizeptoren. Nun führen harmlose Stimuli von geringer Intensität zu Schmerzen bzw. noxische Reize rufen eine intensivere Reaktion hervor.

### Zentrale Sensibilisierung

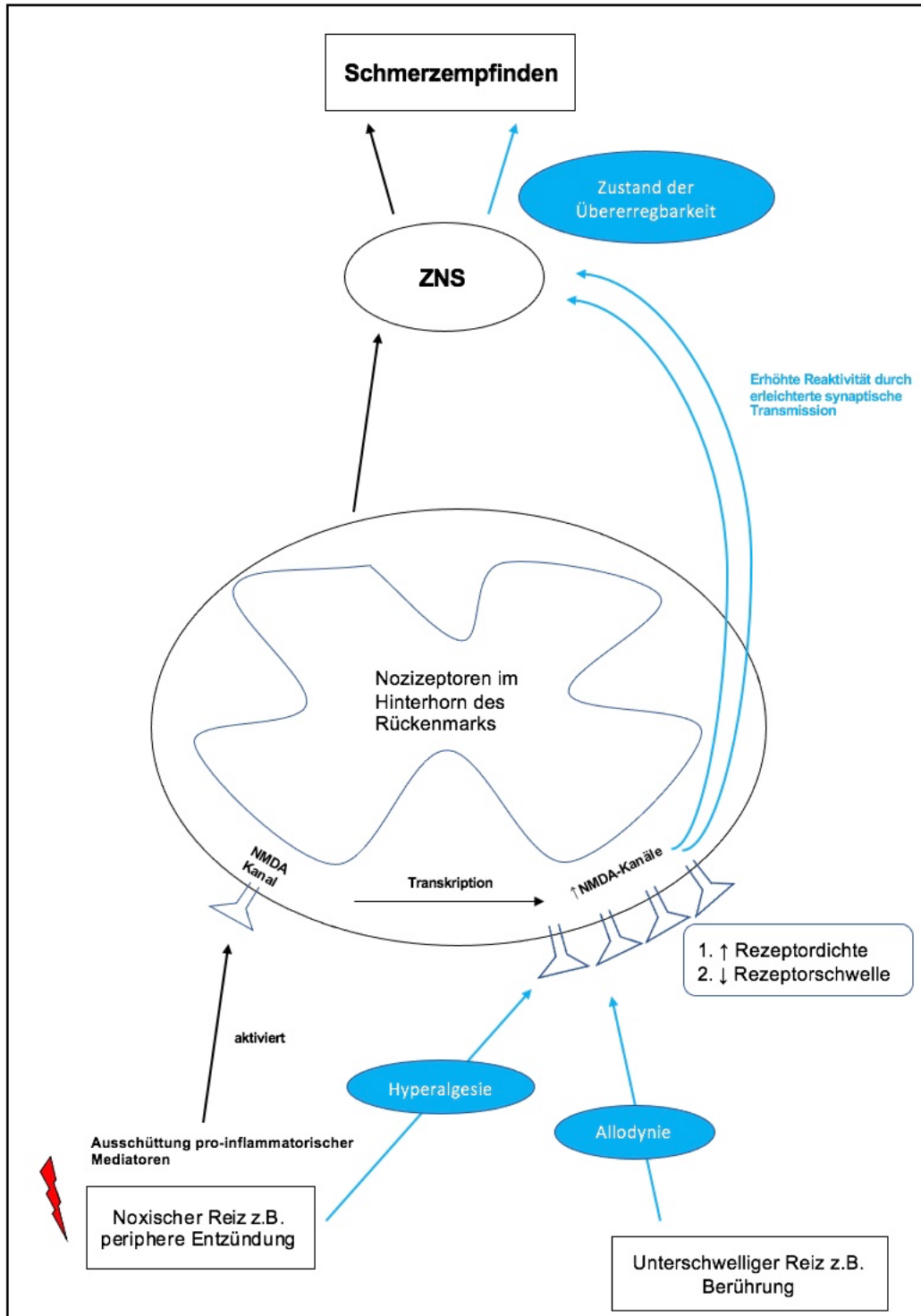
Die zentrale Sensibilisierung spielt ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Entstehung von chronischen Schmerzen und Hyperalgesie (Schmerzüberempfindlichkeit). Dabei handelt es sich um einen Zustand der Übererregbarkeit im ZNS, der zu einer gesteigerten Verarbeitung nozizeptiver Reize führt. (57, 59) Genau wie die peripheren Nervenendigungen von Nozizeptoren können auch zentrale nozizeptive Neuronen im Hinterhorn des Rückenmarks sensibilisiert werden (= zentrale Sensibilisierung). (17, 56) Die zentrale Sensibilisierung resultiert aus Veränderungen der Eigenschaften von Neuronen im ZNS und führt zu einer abnormen Reaktivität der nozizeptiven Signalwege. (14) Schmerz ist infolgedessen nicht mehr an das Vorhandensein noxischer Reize gekoppelt und bleibt trotz einer fehlenden peripheren Entzündung

bestehen. (14) Somit entsteht der chronische Schmerz als Folge von Veränderungen im ZNS, welches seine Reaktion auf sensorische Reize verändert, und nicht als Ergebnis eines peripheren schädlichen Signals oder einer peripheren Pathologie. Der Schmerz wird in diesem Falle als „sensorische Illusion“ empfunden. (14)

Die zentrale Sensibilisierung erzeugt eine Veränderung in der somatosensorischen Verarbeitung von Signalen, was zu einer funktionellen Verschiebung („switch“) des somatosensorischen Systems von einer hochschwelligigen Nozizeption zu einer niedrigschwelligigen Schmerzüberempfindlichkeit führt. (14, 41) Mehrere Mechanismen sind an der Entstehung einer zentralen Sensibilisierung beteiligt. Dazu gehören u.a. eine erhöhte Membranerregbarkeit (NMDA (N-Methyl-D-aspartate)-Rezeptor-vermittelte Überempfindlichkeit), eine erhöhte synaptische Wirksamkeit (Erleichterung der synaptischen Übertragung) und eine verringerte Hemmung der Dorsalhorn-Neuronen (Enthemmung der absteigenden Hemmsysteme). (14, 57)

Die zentrale Sensibilisierung verstärkt und erleichtert die synaptische Transmission von der zentralen Nervenendigung des Nozizeptors zu den Hinterhorn-Neuronen. Die Etablierung einer zentralen Sensibilisierung wird initial durch nozizeptive Eingaben in das Rückenmark ausgelöst (aktivitätsabhängig), später wird sie durch Transkriptionsveränderungen aufrechterhalten (transkriptionsabhängig). (17) Die zentrale Sensibilisierung kann durch intensive Nozizeptoraktivität ausgelöst werden, wie z.B. während einer peripheren Entzündung. Neurotransmitter werden hierbei durch die zentralen Endigungen der Nozizeptoren in das Hinterhorn des Rückenmarks freigesetzt, wo sie die Schmerzübertragung erhöhen, indem sie Änderungen in der Rezeptordichte und -schwelle sowie die Aktivierung von Synapsen induzieren. (17) Einer der wichtigsten Rezeptoren, der an diesen Veränderungen beteiligt ist, ist der NMDA-Rezeptor, der auf den postsynaptischen Neuronen exprimiert wird. Der NMDA-Rezeptor wird phosphoryliert, was dessen Verteilung von den intrazellulären Speichern zur synaptischen Membran erhöht, und so dessen Reaktion auf Glutamat verstärkt. (17). Das spannungsabhängige Magnesium-Ion, das normalerweise den NMDA-Kanal blockiert, wird aufgrund der Phosphorylierung entfernt, wodurch die Zeit verlängert wird, in der der Kanal geöffnet ist. Dieser Prozess induziert eine höhere Empfindlichkeit auf Glutamat, was anschließend zu einer erhöhten Erregbarkeit der Neuronen führt. (17) Die Neuronen werden also hyperreaktiv, was die Schwelle zum Auslösen von Schmerzen deutlich verringert.

Zusammenfassend stellt die zentrale Sensibilisierung eine abnorme Reaktivität der nozizeptiven Signalwege auf einen normalen bzw. unterschwelligen Reiz dar. Durch die Störung im nozizeptiven System kommt es unter anderem zur erhöhten Erregbarkeit und verringerten Hemmung. (58) Hierdurch führen unterschwellige Reize wie leichte Berührungen zu Schmerzen (Allodynie), noxische Reize rufen eine verstärkte Reaktion hervor (Hyperalgesie) und gesunde, an verletzte benachbarte Bereiche, werden schmerzhaft (sekundäre Hyperalgesie). (17, 56)



**Abbildung 2: Schematische Darstellung der zentralen Sensibilisierung.**

Durch periphere noxische Reize werden die zentrale nozizeptive Neuronen im Hinterhorn des Rückenmarks sensibilisiert. Durch repetitive nozizeptive Eingaben in das Rückenmark, kommt es zu Transkriptionsveränderungen an der synaptischen Transmission. Durch die hervorgerufenen Änderungen in der Rezeptordichte und -schwelle kommt es zu einer abnormen Reaktivität der nozizeptiven Signalwege und es entsteht ein Zustand der Übererregbarkeit im ZNS.

### Synaptische Plastizität und Langzeitpotenzierung

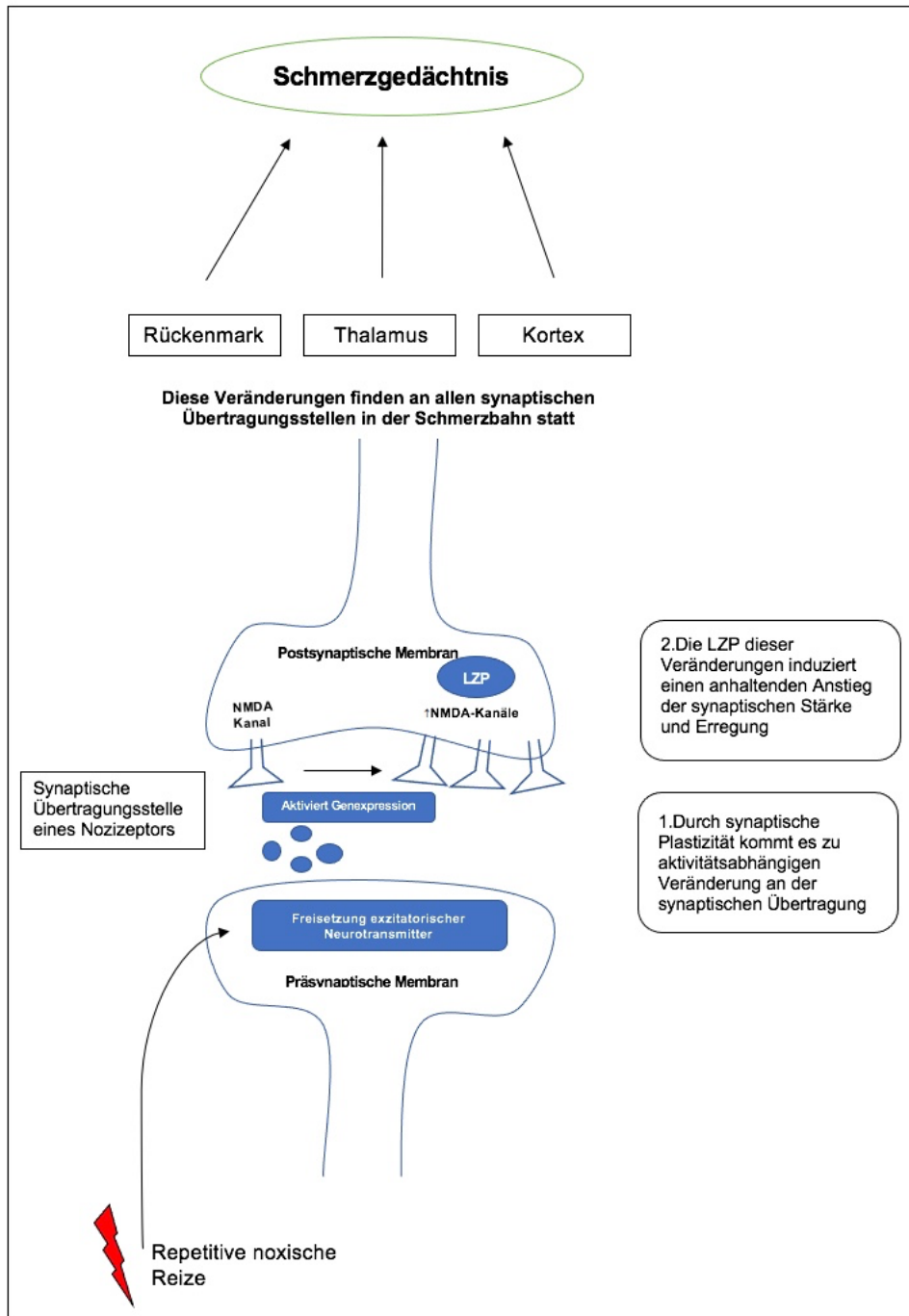
Eine weitere wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung von chronischen Schmerzen spielen die Mechanismen der synaptischen Plastizität und der Langzeitpotenzierung (LTP), welche zu plastischen, langanhaltenden Veränderungen auf verschiedenen Ebenen des nozizeptiven Systems führen. Die Sensibilisierung zentraler Neuronen basiert auf Veränderungen in der synaptischen Übertragung. Die oben beschriebenen NMDA-Rezeptorkanäle auf postsynaptischen Neuronen spielen dabei eine relevante Rolle. Plastische Veränderungen der synaptischen Übertragung werden durch Calcium-abhängige intrazelluläre molekulare Wege reguliert und durch Induktion von Enzymen sowie Genregulation und -expression hervorgerufen. Diese Veränderungen werden als synaptische Plastizität beschrieben und können an allen synaptischen Übertragungsstellen in der Schmerzbahn stattfinden, u.a. im Thalamus, Rückenmark und in zerebralen Kortices. (58)

Die synaptische Plastizität beschreibt also die Fähigkeit einer aktivitätsabhängigen Veränderung an den Synapsen von Neuronen. Die langanhaltende Verstärkung der synaptischen Transmission wird als LTP bezeichnet. (58) Im Rahmen von kognitivem Lernen und Gedächtnis wurden diese Phänomene als Erstes geprägt. So ist die synaptische Plastizität bekanntermaßen der Hauptmechanismus für Lernen und Gedächtnisbildung. Die Fähigkeit zum Lernen und Auswendiglernen beruht nämlich auf der Fähigkeit von Synapsen im Hippocampus ihre Stärke und Wirksamkeit als Reaktion auf sich wiederholende und langanhaltende Aktivitäten zu erhöhen. (58) Die LTP dieser aktivitätsabhängigen Änderungen an der synaptischen Übertragung induziert einen anhaltenden Anstieg der synaptischen Stärke und Erregung. (60) Die molekularen Mechanismen der Induktion von LTP sind komplex und wurden in den letzten Jahrzehnten umfassend erforscht. (58, 61) Insgesamt führt eine erhöhte Aktivität von NMDA-Kanälen zu einer Erhöhung der Erregbarkeit der Zellen. (62, 63) Konditionierende repetitive oder kontinuierliche Aktivität der C-Fasern, wie sie beispielsweise (bspw.) bei peripheren Entzündungen beobachtet wird, aktiviert die Nozizeptoren und löst eine Freisetzung von exzitatorischen Neurotransmittern (z. B. Substanz P, Glutamat und CGRP) aus den präsynaptischen Nervenendigungen von C - Faserafferenzen in das Hinterhorn des Rückenmarks aus. (61, 64) Darüber hinaus wird die Genexpression aktiviert, so dass Neuronen neue funktionsfähige Enzyme, Rezeptoren und Ionenkanäle produzieren können, die anschließend in ihre

Zellmembran integriert werden. So wird die synaptische Übertragung auf das Neuron und seine Erregbarkeit dauerhaft verändert. (58)

Die LTP der synaptischen Übertragung in der Schmerzbahn ist auch ein zentraler Mechanismus, der der Entwicklung der zentralen Sensibilisierung und Schmerzpersistenz zugrunde liegt. (61, 65) Eine anhaltende wiederholende bzw. konstante Stimulation der Nervenendigungen von Nozizeptoren kann eine stabile Potenzierung der durch C-Fasern hervorgerufenen Potenziale induzieren und die LTP an Synapsen der Schmerzbahn hervorrufen, was zu einer dauerhaften Veränderung an deren synaptischen Übertragung führt. (61, 64) Im Gegensatz dazu können synaptische Verbindungen auch abgebaut werden, wenn sie nicht über einen längeren Zeitraum verwendet werden (= Langzeitdepression, LZD). Dies wäre ein Ansatzpunkt, um veränderte Schmerzbahnen wieder zu normalisieren.

Zusammenfassend entsteht durch synaptische Plastizität und LTP das sogenannte Schmerzgedächtnis. Das Schmerzgedächtnis entspricht der Summe an Gehirnarealen, die durch die vorher beschriebenen Mechanismen verändert wurden. (58, 66, 67) Hierbei kommt es vorwiegend im Rückenmark durch Mechanismen der LTP zu anhaltenden plastischen Veränderungen, welche zur dauerhaften Erhöhung der Erregbarkeit der Zellen führen. (18) Zu den weiteren beteiligten Gehirnstrukturen zählen u.a. kortikale Bereiche wie der somatosensorischer Kortex, die Insula, der anteriorer cingulärer Kortex (ACC), der Thalamus und das limbische System. (67) Die Ausbildung eines solchen Schmerzgedächtnisses ist ein wesentlicher Grund, warum es zu einer anhaltenden Schmerzempfindung kommt. Die Empfindung von Schmerzen hat sich sozusagen verselbstständigt. Im Falle von CED-Patienten können deshalb Bauchschmerzen empfunden werden, trotz fehlender peripherer bzw. mukosaler Entzündung oder noxischen Reizen.



**Abbildung 3: Schematische Darstellung der synaptischen Plastizität und LTP.** Konditionierende repetitive oder kontinuierliche Aktivität der C-Fasern aktiviert die Nozizeptoren und löst eine Freisetzung von exzitatorischen Neurotransmittern aus den präsynaptischen Nervenendigungen in das Hinterhorn des Rückenmarks aus. Dies führt zu einer erhöhten Aktivität von NMDA-Kanälen. Durch Induktion von Enzymen und Genexpression kommt es zur langanhaltenden Verstärkung der synaptischen Transmission (= LTP) was zur dauerhaften Erhöhung der Erregbarkeit der Zellen führt. Hierdurch entsteht das sogenannte Schmerzgedächtnis.

### Enthemmung der absteigenden Hemmsysteme

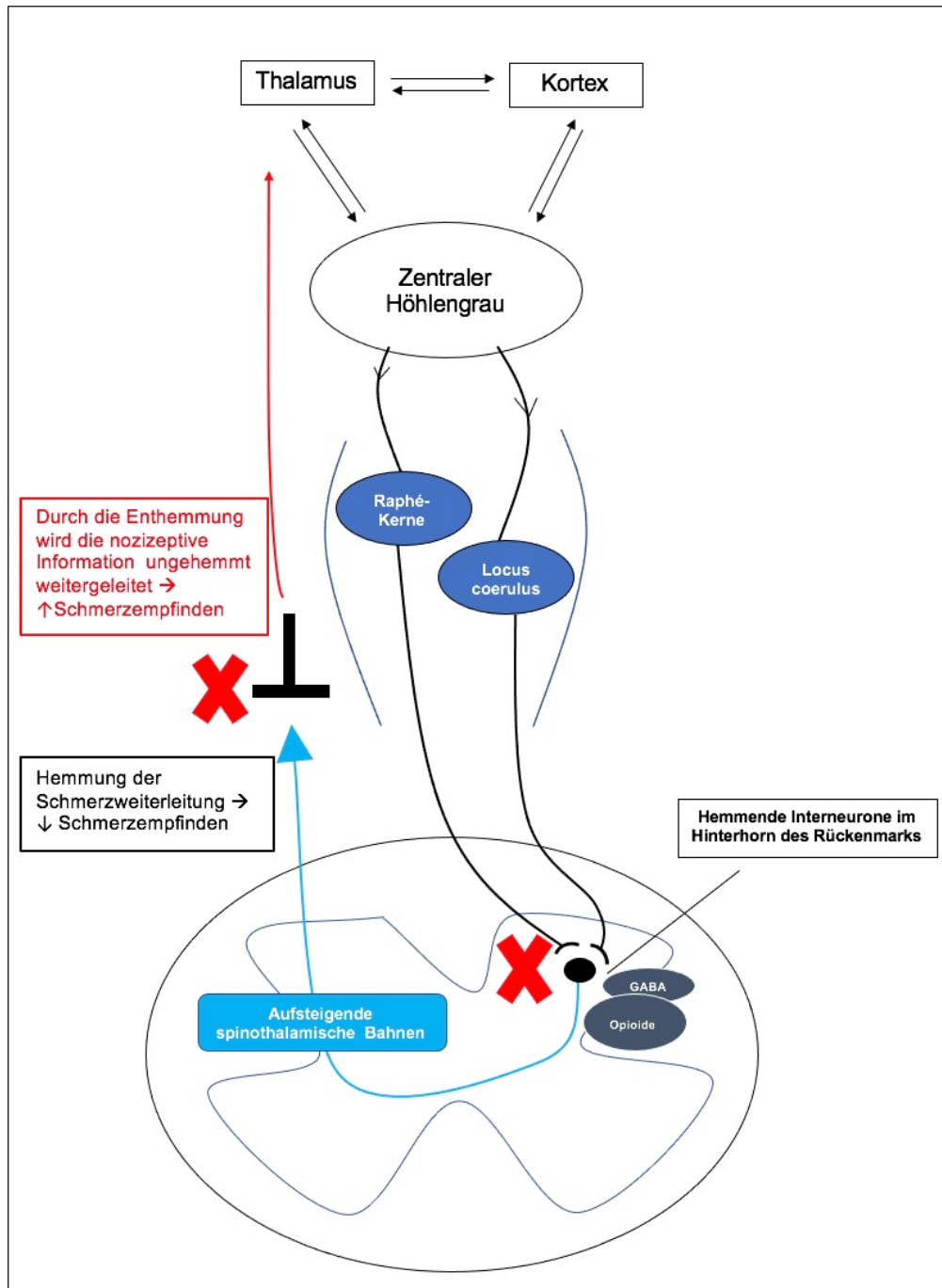
Es gibt vom ZNS absteigende Hemmsysteme, welche für die endogene Schmerzhemmung verantwortlich sind und so das subjektive Schmerzempfinden verringern bzw. unterdrücken können. (56) Diese absteigenden Hemmsysteme können die afferente nozizeptive Information auf der Ebene des Rückenmarks, Thalamus und Hirnstamms sowohl modulieren als auch verändern und so die sensorische Verarbeitung steuern. (57) So wirken die absteigenden Hemmsysteme als Filter für noxische Reize oder Schmerzimpulse, indem sie die Übertragung sensorischer Signale vom Rückenmark auf die Schmerzwahrnehmungsbereiche im Kortex hemmen und somit die Schmerzempfindung und Reaktion auf bestimmte nozizeptive Signale verändern. (56) Dies führt dazu, dass der subjektiv wahrgenommene Schmerz nicht mit der Reizintensität der Stimuli korreliert, sondern erleichtert oder gar gehemmt wird. (8, 58) Als Beispiel werden die absteigenden Hemmsysteme unter starken akuten Stresssituationen, wie bei "fight and flight"-Reaktionen, aktiviert und führen auch bei schweren Verletzungen zu einer Abnahme der Schmerzwahrnehmung, um das Überleben zu sichern.

Die wichtigsten absteigenden Hemmsysteme sind das noradrenerge System mit Ursprung im Locus coeruleus, sowie das serotonerge System, welches von den Raphé-Kernen ausgeht. Die absteigenden Hemmsysteme erhalten ihren Antrieb vom zentralen Höhlengrau und kontrollieren auf Ebene des Rückenmarks die nozizeptive Transmission über hemmende Interneurone. (58) Man unterscheidet einerseits direkt schmerzhemmende Fasern welche direkt zu den Synapsen der Nozizeptoren ziehen und über Serotonin deren Aktivität reduzieren. Andererseits gibt es die indirekt schmerzhemmenden Fasern, welche zu den hemmenden Interneuronen im Hinterhorn des Rückenmarks ziehen und über deren Aktivierung zur Freisetzung von GABA und endogenen Opioiden zur Hemmung der Schmerzweiterleitung führen. (57)

Die Entthemmung dieser absteigenden Hemmsysteme trägt zur Entstehung und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen bei. (14, 68) Der Pathomechanismus der zur Entthemmung führt ist vielfältig und noch nicht völlig verstanden. Bei chronischen Schmerzen kommt es zu einer Störung der Neurotransmittersekretion, wodurch es möglicherweise zu einer Entthemmung der absteigenden Hemmsysteme kommt. (69) Unter anderem kommt es dabei zu einer Verringerung der Synthese und Freisetzung von inhibitorischen Neurotransmittern, wodurch die Effekte der exzitatorischen Synapsen überwiegen, was wiederum zur deren Übererregbarkeit beiträgt. (14, 70)



Durch die Enthemmung werden die Hinterhorn-Neurone anfälliger durch erregende Stimuli, u.a. auch über nicht nozizeptive A-Fasern, aktiviert zu werden. Dies führt dazu, dass noxische Reize eine stärkere Schmerzreaktion auslösen können. Weiterhin kann die Enthemmung zur Abschwächung bzw. Resistenz der analgetischen Wirkung von Opioiden beitragen, da diese ihre Hauptwirkung über die absteigenden Hemmsysteme entfalten. (71) Endogene und synthetische Opioide entfalten ihre Wirkung über Opioidrezeptoren, welche u.a. in den absteigenden Hemmsystemen exprimiert sind. (71) Durch Bindung eines Opioids an seinen Rezeptor kommt es durch intrazelluläre Signalwege zur Hemmung der glutamatergen Schmerzweiterleitung und so zum reduzierten Schmerzempfinden. (71) Durch die Enthemmung der absteigenden Hemmsysteme können Opioide ihre Wirkung nicht ausreichen entfalten und es kommt zum Wirkungsverlust. (71)



**Abbildung 4: Enthemmung der absteigenden Hemmsysteme.**

Die absteigenden Hemmsysteme sind für die endogene Schmerzhemmung verantwortlich und können die afferente nozizeptive Information auf der Ebene des Rückenmarks, Thalamus und Hirnstamms modulieren bzw. verändern und die sensorische Verarbeitung steuern. So wirken sie als Filter für noxische Reize indem sie das subjektive Schmerzempfinden verringern bzw. unterdrücken. Bei der Enthemmung dieser absteigenden Hemmsysteme kommt es zur Verringerung der Freisetzung von inhibitorischen Neurotransmittern, wodurch die Effekte der exzitatorischen Synapsen überwiegen. Hierdurch kommt es zur ungehemmten Weiterleitung der noxischen Signal, was zu einem erhöhten Schmerzempfinden führt.

### Phänotypischer Wechsel

Ein weiterer wichtiger Mechanismus, der zur Entwicklung von chronischen Schmerzen und Schmerzüberempfindlichkeit beiträgt, ist das Phänomen des phänotypischen Wechsels in primären sensorischen Neuronen. (15) Neumann et al. (15) zeigten, dass eine Entzündung den chemischen Phänotyp von A $\beta$ -Fasern verändern kann, dies bedeutet eine Änderung des Transmittergehalts. A $\beta$ -Fasern, welche normalerweise für die Übertragung von leichten Berührungsempfindungen verantwortlich sind, können folglich im entzündeten Bereich Substanz P exprimieren und freisetzen. (15) Substanz P ist ein wichtiger Mediator bei der zentralen Schmerzübertragung und wird normalerweise nur an den Nervenendigungen von C-Faser-Afferenzen freigesetzt. Dieser phänotypische Wechsel von A $\beta$ -Fasern zu einem Phänotyp, der dem von nozizeptiven C-Fasern mit hoher Schwelle ähnelt, führt in Folge auch zu einer Änderung ihrer Funktion. (15) Durch die neuartige Expression und Freisetzung von Substanz P rufen A $\beta$ -Fasern einerseits eine veränderte Reaktion auf Reize hervor und erwerben andererseits die Fähigkeit, die Erregbarkeit von Rückenmarksneuronen wie C-Fasern zu erhöhen. (15) A $\beta$  Fasern vermitteln nicht mehr nur taktile sensorische Informationen an das ZNS weiter, sondern rufen schmerzhaft empfindungen hervor, indem sie den nozizeptiven Signalweg als Reaktion auf taktile Stimuli aktivieren. (58)

### **1.3 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)**

Die Idee, Neurostimulation bzw. -modulation zur Behandlung von chronischen Schmerzen einzusetzen, wurde bereits in den 1950er Jahren mit unterschiedlichen Techniken untersucht. (48) In früheren Jahren wurden dabei zunächst invasive Methoden zur Hirnstimulation exploriert. Die Neurostimulationstherapie erfolgte zunächst über die tiefe Hirnstimulation des Thalamus und auch anderer Hirnregionen durch chirurgisch implantierte Elektroden und zeigte vielversprechende Ergebnisse bei der Behandlung von Phantom- und neuropathischen Schmerzen. (48, 72, 73) Anfang der 90er Jahre wurden weniger invasive Arten der Hirnstimulation untersucht, wie bspw. die epidurale Stimulation des Motorkortex. Hierbei werden Elektroden epidural über den motorischen Arealen platziert. Diese Stimulation zeigte ebenfalls vielversprechende Ergebnisse zur Behandlung therapierefraktärer neuropathischer Schmerzen. (48, 53, 74) In letzter Zeit sind jedoch weitere nicht-invasive Methoden zur Hirnstimulation in den Vordergrund getreten, u.a. die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS). (75)

Die tDCS ist eine nicht-invasive Neurostimulationstechnik, bei der ein relativ schwacher elektrischer Gleichstrom (0,5-2 mA) über zwei Elektroden auf der Kopfhaut angelegt wird. Die Stromstärke, die dabei im Gehirn ankommt, richtet sich nach der applizierten Stromintensität (üblicherweise bis maximal 2 mA). Die Elektrodengröße kann ebenfalls den Effekt der Stimulation beeinflussen, indem es u.a. die Stromdichte verändert. Die Stromdichte bezeichnet das Verhältnis von Stromstärke zur Elektrodenfläche. So führt eine kleinere Elektrode zu einer größeren Stromdichte, welches u.a. durch eine Erhöhung der Stärke des elektrischen Feldes und damit größeren Eindringtiefe zu einem stärkeren Effekt der tDCS führen kann. (76-79) Der Strom fließt durch den Schädel und beeinflusst das darunter liegende Gehirn bzw. dessen Nervenzellen. Insgesamt sorgt dieser Effekt für eine Veränderung der Erregbarkeit ganzer, als unter den Elektroden liegender, Gehirnareale. (80, 81) Dies wird auch als Neuromodulation bezeichnet und beschreibt das Ergebnis, dass Neuroplastizität induziert wurde. (81, 82) Im Detail verändert die tDCS das Ruhemembranpotenzial der einzelnen Neurone unterhalb bzw. innerhalb des stimulierten Areals, was nachfolgend also eine Änderung in der Erregbarkeit dieses Gehirnareals hervorruft. (80) Die induzierten Wirkungen von tDCS auf die Erregbarkeit der stimulierten Region hängen von dessen Stimulationspolarität ab. Die anodale Stimulation verschiebt das Ruhemembranpotenzial in Richtung Depolarisation, was ihre Aktivität erhöht und zu einer erhöhten kortikalen Erregbarkeit führt. (83) Andererseits bewirkt die kathodale Stimulation eine Verschiebung des Ruhemembranpotenzials in Richtung Hyperpolarisation der Zellmembran, wodurch ihre Aktivität und konsekutiv die kortikale Erregbarkeit verringert werden. (83) Studien haben gezeigt, dass die tDCS nicht nur den Gehirnbereich unter den Elektroden moduliert, sondern auch die Aktivität tiefer liegender subkortikaler Bereiche über Verbindungswege zu dem stimulierten Bereich verändern kann. (23, 84-87) Des Weiteren kann die tDCS durch ihre neuromodulatorischen Eigenschaften und der Fähigkeit Neuroplastizität zu induzieren eine länger anhaltende Wirkung hervorrufen. (81, 82, 88-90) So konnte mehrfach gezeigt werden, dass die beobachteten Effekte der tDCS bis zu einem Monat nach Stimulationsende anhalten können. (51, 90, 91)

Im letzten Jahrzehnt wurde die Anwendung von tDCS in verschiedenen Bereichen umfassend untersucht. Abhängig von der stimulierten Region des Gehirns und der Stimulationspolarität wurden bereits viele verschiedene Effekte von tDCS beobachtet,

darunter die Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses, des Lernens und der verbalen Sprachkompetenz, eine Abnahme von depressiven Symptomen (92), sowie eine Verbesserung der motorischen Leistung nach Schlaganfall und bei Patienten mit Parkinson-Krankheit. (92-98) Neben diesen Einsatzgebieten wurde die tDCS ebenso bei der Behandlung unterschiedlicher chronischer Schmerzsyndrome untersucht. (99, 100) Zum Beispiel haben Fregni et al. gezeigt, dass eine anodale M1 Stimulation an fünf aufeinanderfolgenden Tagen bei Patienten mit zentralen Schmerzen nach traumatischer Rückenmarksverletzung und mit Fibromyalgie zu einer signifikanten Schmerzlinderung führte. (51, 52) Diese Ergebnisse stimmen mit multiplen anderen Studien überein, die zeigten, dass nach Stimulation eine signifikante Verbesserung von Schmerzen bei Patienten mit Multipler Sklerose-bedingten chronischen neuropathischen Schmerzen sowie bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen nach Rückenmarksverletzung erreicht werden konnte. (101-104) Im Gegensatz dazu konnten jedoch einige Studien kein signifikanten Effekt der tDCS auf eine Schmerzreduktion nachweisen, insbesondere bei chronischen LWS-Schmerzen. (105, 106)

Am häufigsten wurde bis dato die anodale tDCS des M1 zur Schmerzreduktion untersucht, wobei neuere Studien bereits vielversprechende Ergebnisse zur Schmerzreduktion bei tDCS des DLPFC gezeigt haben. (107-109) Ebenfalls konnte im Rahmen der Forschung zum Effekt der tDCS auf Migräne-Patienten eine signifikante Schmerzreduktion sowohl bei einer anodalen als auch bei der kathodalen Stimulation nachgewiesen werden. (89, 110)

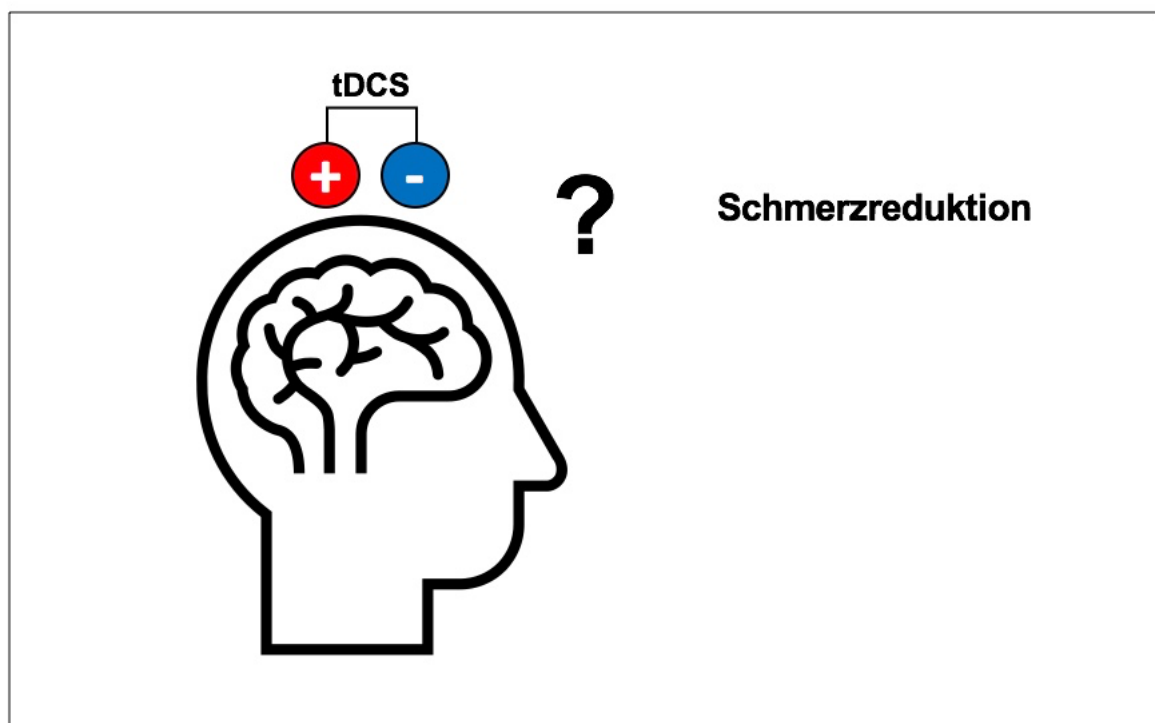
Die tDCS bietet als nicht-invasive Variante viele Vorteile gegenüber anderen invasiven Hirnstimulationstechniken, da die Risiken und Nebenwirkungen der invasiven Methoden umgangen werden. Weiter ist sie eine sichere Methode, da mit ihr -anders als bei der transkraniellen Magnetstimulation- keine Aktionspotentiale ausgelöst werden können und es somit nicht zu einem epileptischen Anfall kommen kann. Die üblichen Nebenwirkungen sind relativ mild, sodass die tDCS von Patienten gut vertragen und toleriert wird, wenn sie gemäß aktuellen Protokollen bzw. Richtlinien angewendet wird. (111) Am häufigsten kommt es zu Kribbeln oder Jucken unter den Elektroden sowie gelegentlich zu Kopfschmerzen oder Müdigkeit. (75, 93, 111) Im Gegensatz zu anderen Hirnstimulationsmethoden induziert tDCS keine Aktionspotenziale in neuronalen Membranen und verursacht daher keine epileptischen Anfälle als Nebenwirkung. Außerdem stellt die tDCS eine robuste Methode zur Durchführung von doppelblinden

Placebo-kontrollierten Studien dar, da bei der Placebo-Anwendung der Stromfluss auf 30 Sekunden begrenzt wird, was nachweislich keine Effekte induziert, jedoch das initiale Kribbeln und Jucken unter den Elektroden vom Patient spürbar ist und so die echte Stimulation ideal nachgeahmt wird. (88)

Zusammenfassend kann die tDCS die kortikale Erregbarkeit modulieren, indem sie die Aktivität neuronaler Zellverbände verändert, was zu Verschiebungen der Erregbarkeit führt. (80) Wie eingangs beschrieben, führen die den chronischen Schmerzen zugrunde liegenden Mechanismen zu einer Übererregbarkeit in Schmerzsignalwegen im peripheren und zentralen Nervensystem. Da man zeigen konnte, dass die tDCS die kortikale Erregbarkeit modulieren kann, liegt es nahe, dass die tDCS einen vielversprechenden Ansatz für die Behandlung chronischer Schmerzen darstellt, da die zugrunde liegenden Ursachen gezielt behandelt werden könnten. Ziel unserer Pilotstudie war es die Wirkung der tDCS bei CED-Patienten mit chronischen abdominellen Schmerzen zu untersuchen und zu etablieren, ob sie einen möglichen neuen Therapieansatz in deren alltäglichen Schmerzbehandlung darstellen könnte.

## 1.4 Hypothese

Das Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob eine anodale tDCS des M1 bei CED-Patienten zur Verringerung chronischer Bauchschmerzen führen kann. Hierbei wurde untersucht, ob die anodale tDCS zu einer kurzfristigen Schmerzreduktion nach einer fünf-tägigen Stimulationsperiode führen kann, sowie ob anhaltende schmerzreduzierende Effekte sieben Tage nach der Stimulation weiter beobachtet werden konnten. Demnach bestand eine Follow-up Untersuchung eine Woche nach Beendigung der Behandlung. Ob ein potenzieller analgetischer Effekt noch länger anhält, wurde nicht untersucht. Der primäre Endpunkt der Studie war die Bestimmung der Wirkung von tDCS auf die Schmerzintensität, gemessen anhand der Druckschmerzschwelle (pain pressure threshold = PPT). Des Weiteren wurde die visuelle Analogskala (VAS) für Schmerz verwendet. Als sekundäre Endpunkte untersuchten wir anhand von Fragebögen, ob tDCS weitere positive Auswirkungen auf andere Parameter hat, wie z.B. gesundheitsbezogene Lebensqualität, funktionelle Darmsymptome und Schmerz-Katastrophisieren, welche auch mit der Schmerzwahrnehmung in Zusammenhang stehen.



**Abbildung 5: Ziel der Studie: Führt anodale tDCS des M1 zur Schmerzreduktion in CED-Patienten mit chronischen abdominalen Schmerzen?**

## 2. Methoden

### 2.1 Patientenkohorte

Patienten mit einer nach histologischen und endoskopischen Standardkriterien bestätigten Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa Diagnose wurden aus der gastroenterologischen Abteilung der Charité – Universitätsmedizin, Campus Benjamin Franklin und der zugehörigen CED-Ambulanz, nach Überprüfung von Ein- und Ausschlusskriterien, rekrutiert. Die Patienten waren zur Teilnahme geeignet, wenn sie die folgenden Kriterien erfüllten: (1) Alter zwischen 18 und 80 Jahren, (2) bestätigter Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa (verifiziert durch ärztlichen Bericht oder Aufzeichnungen der CED-Ambulanz), (3) chronische Bauchschmerzen, definiert als Schmerzen, die innerhalb der letzten sechs Monate mindestens drei Monate lang auftraten, (4) ein mittlerer Schmerzwert von mindestens drei von zehn auf der VAS, und (5) Schmerzen, die nicht auf andere Ursachen zurückzuführen waren. Die CED-Patienten wurden unabhängig von der vorliegenden Krankheitsaktivität rekrutiert, so wurden sowohl Patientin in Remission als auch Patienten mit aktiver Erkrankung eingeschlossen. Das Hauptkriterium für den Einschluss der Patienten bestand in dem Vorliegen von chronischen Bauchschmerzen wie oben definiert. Wichtig war jedoch, dass die Patienten für mindestens 4 Wochen eine stabile, unveränderte antiinflammatorische Medikation einnahmen, um so Bias aufgrund einer sich verändernden inflammatorischen Situation zu vermeiden. Patienten wurden ausgeschlossen bei Vorliegen von anderen klinisch signifikanten medizinischen oder neuropsychiatrischen Krankheiten, Substanzmissbrauch, implantierter Metallgeräte oder Schwangerschaft, da die Auswirkungen von tDCS bei diesen Patientengruppen unbekannt sind und die Sicherheit noch nicht getestet wurde. Als klinisch signifikante medizinische oder neuropsychiatrische Krankheiten wurden Krankheitsbilder definiert, bei denen Patienten zentral aktive Medikamente, wie z.B. Antidepressiva, Antikonvulsiva oder Neuroleptika einnahmen, da nicht bekannt ist inwiefern diese Substanzen die Effekte der tDC-Stimulation beeinflussen.

Die Patienten durften aus ethischen Gründen weiterhin Schmerzmittel und krankheitsspezifische Medikamente einnehmen. Sie wurden jedoch angewiesen, zu versuchen, während der gesamten Stimulationswoche eine konstante Einnahme aufrechtzuerhalten, um ein mögliches Bias der Ergebnisse zu minimieren. Alle



Patienten gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab, bevor sie an der Studie teilnahmen.

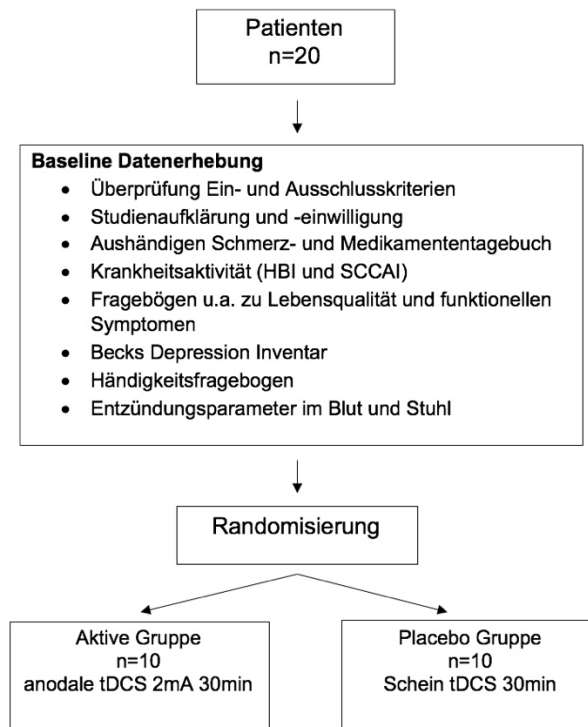
## **2.2 Studiendesign**

Die Studie wurde zwischen April 2014 und März 2015 am Campus Benjamin Franklin der Charité – Universitätsmedizin in Berlin durchgeführt.

Die Studie war eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, monozentrische Parallelgruppenstudie zur Untersuchung der Auswirkungen von anodalen tDCS auf die Schmerzreduktion bei Patienten mit chronischen Bauchschmerzen aufgrund von CED. 20 Probanden nahmen an der Studie teil und wurden vor der Stimulation im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder eine aktive oder eine Placebo-Gleichstromstimulation zu erhalten. Die Geräteeinstellungen und Dauer der Stimulation wurden anhand anderer Studien ausgewählt. (51, 52, 91) Es erfolgte eine Stimulation mit 2 mA über 20 Minuten an fünf aufeinanderfolgenden Tagen. Die Randomisierung erfolgte unter Verwendung der Reihenfolge des Eintritts in die Studie und einer zuvor generierten Randomisierungsliste mit zufälligen vierer-Blöcken (pro vier Patienten erhielten zwei eine aktive Stimulation und zwei eine Placebo-Stimulation), die von einem Computerprogramm generiert wurden.

Für die Fallzahlschätzung wurden die Ergebnisse anderer tDCS-Studien herangezogen. (51, 52, 112) Der angenommene Typ-I-Fehler sei 5% (alpha), der Typ-II-Fehler sei 10% (beta), 90% Teststärke wurde für statistische Signifikanz bestimmt, sowie ein durchschnittlicher Unterschied von 8% (+/- 6%) in der anodalen und ein durchschnittlicher Unterschied von 1% (+/- 1%) in der Placebogruppe angenommen. (113) Unter Berücksichtigung der Fallzahlkalkulation in einer normal verteilten Population wurden insgesamt acht Patienten berechnet, die pro Gruppe notwendig waren, um statistisch signifikante Ergebnisse zu erreichen. Unter Anbetracht der Ausfallquote und anderen unerwarteten Faktoren, erhöhten wir die Fallzahl auf zehn Patienten für jede Gruppe, also auf insgesamt 20 Patienten. (113)

Die Studie entsprach den ethischen Standards der Deklaration von Helsinki (1964) und wurde von der Ethikkommission genehmigt.



**Abbildung 6: Studiendesign, Screening Verfahren und Randomisierung.**

**20 Patienten wurden nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien in zwei Gruppen randomisiert um aktive oder Placebo-Stimulation zu erhalten**

### 2.3 Studienablauf

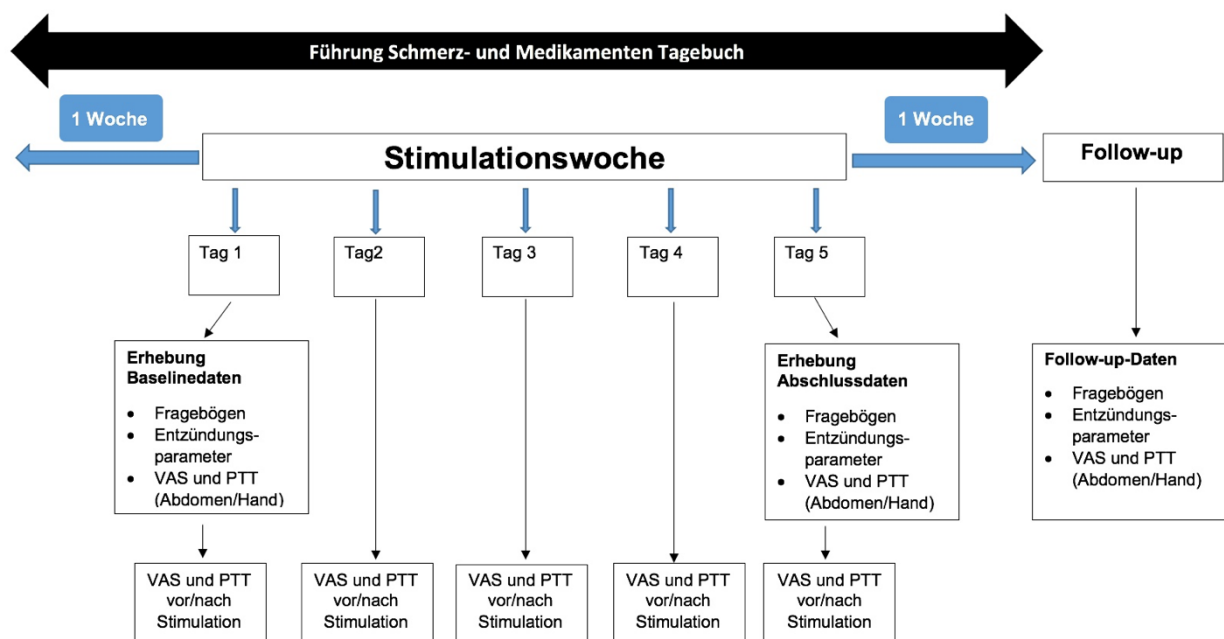
Vor der Teilnahme an der Studie wurden die Patienten ausführlich befragt, um aktuelle Krankheits- und demografische Merkmale, Krankengeschichte, sowie aktuelle Medikamente einschließlich Dosierung und Häufigkeit der Einnahme von Analgetika zu ermitteln. Zu Studienbeginn (Tag 1) und am letzten Behandlungstag (Tag 5) wurden folgende Fragebögen ausgefüllt:

- a. Edinburgh- Händigkeitsfragebogen (114)
- b. Krankheitsaktivitätscores für CED, Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI) für Colitis ulcerosa Aktivität (115) und Harvey- Bradshaw-Index (HBI) für Morbus Crohn (116)
- c. Deutsche Version der „Pain Catastrophizing Scale“ (= Schmerz-Katastrophisieren Skala) (117)
- d. Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei entzündlicher Darmerkrankung (IBDQ - Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) (118, 119)
- e. Fragebogen zu Erfassung des Schweregrades von funktionellen Symptomen (IBS-SSS - Irritable Bowel Syndrome - Severity Scoring System) (120)

- f. Beck Depressions Inventar - Originalversion (121, 122) (nur zu Studienbeginn bewertet)
- g. Nebenwirkungsfragebogen zu tDCS (123) (Tag 1- 5).

Zusätzlich wurden Entzündungsmarker im Blut, C-reaktives Protein (CRP) und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), sowie Entzündungsmarker im Stuhl, Calprotectin, gemessen. Die Patienten wurden ebenfalls gebeten, während der Woche vor Beginn der Stimulation, der Behandlungswoche und der Woche danach, ein Schmerztagebuch zu führen, in dem sie täglich dokumentierten welche Analgetika sie einnahmen und wie stark ihre Schmerzen auf der VAS waren.

Eine Woche nach Abschluss der Behandlung kamen die Patienten zu einer Nachuntersuchung (Follow-up), bei der die Schmerzen erneut anhand der VAS und PPT bewertet wurden und alle oben genannten Fragebögen ausgefüllt wurden.



**Abbildung 7: Studienablauf**

## 2.4 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

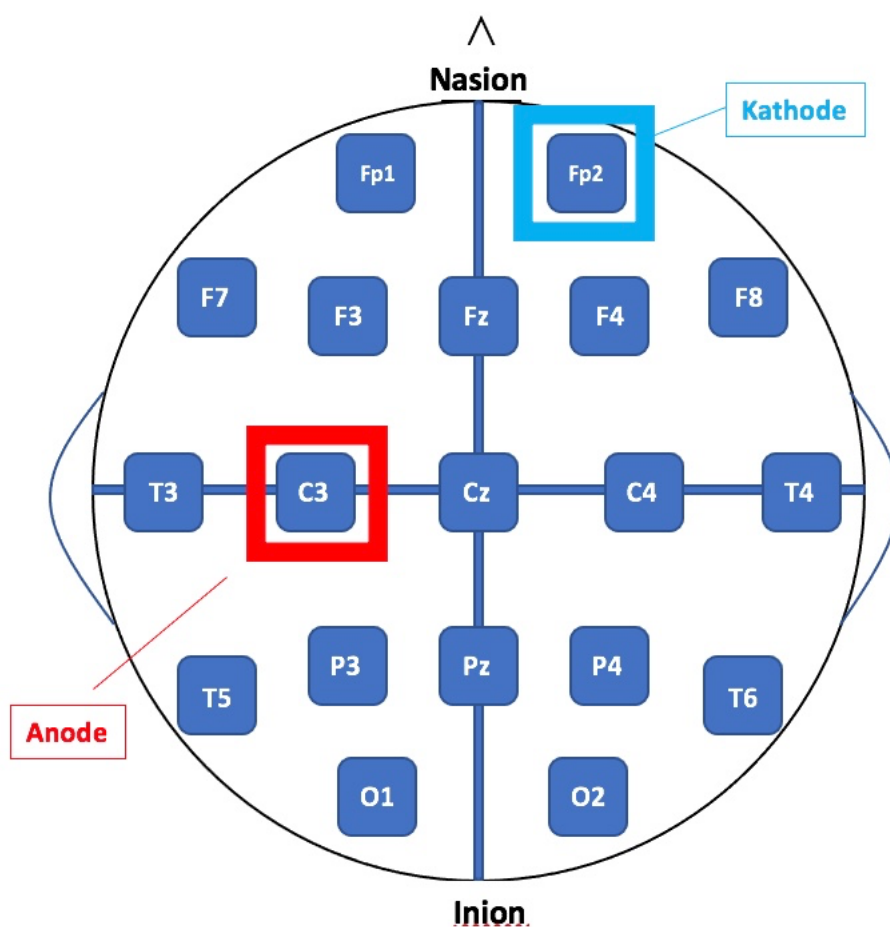
An fünf aufeinanderfolgenden Tagen wurde eine 20-minütige tDCS Behandlung durchgeführt. Entweder wurde eine aktive tDCS mit 2 mA Stromintensität appliziert, oder es fand eine Placebo-tDCS-Behandlung statt bei der der Stromfluss nach 30 Sekunden heruntergefahren wurde. Der Aufbau und die Montage des tDCS-Geräts bzw. der Elektroden ist bei beiden Stimulationsbedingungen gleich angelegt. Während

der Stimulation saßen die Patienten wach und entspannt in einem Stuhl. Der Applikationsort war der primär motorische Kortex (M1). Der M1 wurde als Stimulationsstelle ausgewählt, da umfangreiche Literatur gezeigt hat, dass die Stimulation dieses Bereiches bei anderen chronischen Schmerzzuständen zu einer Schmerzverbesserung führt, demnach beruht der Stimulationsort auf empirischen Daten. (54, 75, 124, 125) Während der Behandlung waren die Patienten, sowie der Untersucher, der die Schmerzmessungen durchführte, zu den Stimulationsbedingungen (aktiv vs. Placebo) verblindet. Das Schmerz-Assessment wurde jeden Tag vor und nach der tDCS-Stimulation durch den verblindeten Untersucher unter Verwendung der VAS für Schmerz und PPT bewertet. Darüber hinaus wurde täglich nach der Behandlung ein Fragebogen zu Nebenwirkungen für tDCS ausgefüllt.

Gleichstrom wurde durch zwei mit Kochsalzlösung getränkte 5x7cm große Schwammelektroden (jede Elektrode hatte demnach eine Größe von 35 cm<sup>2</sup>) appliziert und von einem speziell entwickelten batteriebetriebenen Gleichstromstimulator mit einer maximalen Leistung von zehn mA (TCT Research Limited, Hongkong, China) geliefert. Die Schwammelektroden wurden vor dem Anlegen von Gleichstrom mit einer NaCl-Lösung angefeuchtet (ca. 6ml pro Seite), um einerseits den Widerstand zu verringern und andererseits nachteilige Auswirkungen wie Brennen und Kribbeln zu verringern, um auch so bessere Verblindungsbedingungen zu schaffen. (80, 123) Insgesamt wurde auf eine ausreichend große Distanz zwischen beiden Elektroden geachtet, um zu verhindern, dass der Gleichstrom über die Haut geleitet wird. Für die ausgewählte Schwammelektrodengröße beträgt diese Distanz ca. 8 cm. (124, 126) Für die Elektroden wurden flache Schwämme verwendet, da diese die NaCl-Lösung am besten absorbieren und so für einen gleichmäßigen Hautkontakt sorgen. (124) Bevor die Elektroden an die Kopfhaut platziert wurden, wurde die Haut auf Rötungen oder Wunden überprüft, da eine Stimulation über einer nicht-intakten Kopfhaut kontraindiziert ist. Die Elektrodengröße kann ebenfalls den Effekt der Stimulation beeinflussen, indem es u.a. die Stromdichte verändert. Die Stromdichte bezeichnet das Verhältnis von Stromstärke zur Elektrodenfläche, in diesem Fall. So führt eine kleinere Elektrode zu einer größeren Stromdichte, welches u.a. durch eine Erhöhung der Stärke des elektrischen Feldes und damit größeren Eindringtiefe zu einem stärkeren Effekt der tDCS führen kann. (76-79)

Für beide Stimulationsbedingungen (Placebo und aktiv) wurde die Anode gemäß den Positionen C3 oder C4 des 10/20-EEG-Systems auf der Kopfhaut über dem M1

platziert und die Kathode über dem kontralateralen supraorbitalen Bereich. Um den M1 aufzusuchen, wurde als erstes der Vertex (= höchste Stelle des Schädels in der Scheitellebene) lokalisiert. Hierfür wird einerseits der Abstand zwischen Nasion und Inion gemessen und andererseits der Abstand zwischen beiden präaurikulären Punkten. An der Stelle wo sich der Mittelpunkt beider Linien treffen befindet sich der Vertex. Anschließend wird der Punkt, ausgehend vom Vertex in der präaurikulären Linie mit 20% von dem gemessenen Abstand zwischen beiden präaurikulären Punkten aufgesucht, dieser entspricht dem linken bzw. rechten M1, was in der Regel den Positionen C3 bzw. C4 des 10/20-EEG-System entspricht (siehe Abbildung 8). (124)



**Abbildung 8: Positionierung der Elektroden nach dem 10/20-EEG-System.**  
Vereinfachte Darstellung der Schädeleinteilung nach dem 10/20-EEG-System. Hierbei stellt die Position Cz den Vertex (= höchste Stelle des Schädels in der Scheitellebene) dar. Dieser wird als Mittelpunkt zwischen Nasion und Inion definiert. Bei einer anodalen Stimulation des linken M1 wird die Anode über der Position C3 aufgebracht und die Kathode rechts präorbital an der Stirn, was der Position Fp2 entspricht.

Die Hemisphäre der Stimulation wurde gemäß der Schmerzlateralisation ausgewählt. Das heißt die Anode wurde über der Hemisphäre kontralateral zur schmerzhafteren Seite des Abdomens platziert. Bei Patienten mit symmetrischen Schmerzen wurde die dominante Hemisphäre zur Stimulation ausgewählt (z.B. links bei rechtshändigen Patienten). Lang et al. hat gezeigt, dass trotz einseitiger Stimulation des Gehirns, die Auswirkungen der tDCS sowohl in der kontralateralen als auch der ipsilateralen Körperseite beobachtet werden können, was an der Wirkung in tiefliegenden Gehirnarealen (z.B. Thalamus und kontralateralen M1) liegt. (82)

Während der aktiven Stimulation wurde 20 Minuten lang ein konstanter Strom von 2 mA appliziert. Die Stärke von 2 mA hat sich in mehreren Studien beim Menschen als sicher erwiesen, denn es gab keinen Nachweis hochgradiger Nebenwirkungen. (75, 93) Zu Beginn der Stimulation verspürten die Patienten ein leichtes Kribbeln, Jucken oder ein Brennen unter den Elektroden, welches in der Regel nach einigen Minuten nachließ.

Bei Patienten, die eine Placebo-Stimulation erhielten, wurde 30 Sekunden lang Gleichstrom angelegt, danach wurde der Stimulator für den Rest der 20-minütigen Sitzung ausgeschaltet. Studien haben gezeigt, dass eine Stimulation unter drei Minuten keinen Einfluss auf die kortikale Erregbarkeit hat und dass diese Methode eine zuverlässige Methode zur Verblindung darstellt, da Patienten das anfängliche Kribbeln und Jucken spüren und so der Stimulationsbedingung gegenüber gut verblindet sind. (77, 88) Die Nebenwirkungen und die Qualität der Verblindung wurden mit einem modifizierten Fragebogen zu Nebenwirkungen bewertet. (123) Um Nebenwirkungen zu minimieren wurde der Gleichstrom zu Beginn und Ende der Stimulation langsam hoch- und runter gefahren werden. (124)

## **2.5 Schmerzmessung**

Die Bauchschmerzen wurden von einem verblindeten Untersucher zu Studienbeginn, täglich vor und nach jeder Stimulationssitzung sowie bei der Follow-up Untersuchung unter Verwendung der VAS und PPT gemessen.

### **2.5.1 Visuelle Analogskala für Schmerzen (VAS)**

Die visuelle Analogskala für Schmerzen (VAS) ist eine gültige und zuverlässige Methode zur subjektiven Messung der Schmerzintensität (127-129) und wird häufig in Studien zur Schmerzbewertung verwendet. Sie besteht aus einer Selbstbewertungs-

Likert-Skala, die von null bis zehn reicht, wobei null keinen Schmerz bedeutet und zehn den stärkst-möglich vorstellbaren Schmerz.

### **2.5.2 Druckschmerzschwelle (PPT)**

Die Quantifizierung von Schmerzen stellt sich schwierig dar, da Schmerz eine subjektive Empfindung ist. Daher wurde die Messung der PPT als Methode zur Quantifizierung bzw. Objektivierung von Schmerzen entwickelt. So haben wir in unserer Studie versucht den Schmerz zu objektivieren, indem wir die PPT-Messung als primären Endpunkt verwendet haben. Diese Schmerzquantifizierung ermöglicht einen besseren intraindividuellen Vergleich der Messungen über den Stimulationszeitraum. Diese Methode hat sich als zuverlässig erwiesen, um PPT-Veränderungen bei denselben Personen zu beobachten. (130)

Die PPT wird mit einem Druckmessgerät (QuickMedical, WA, USA) gemessen, welches aus einer kreisförmigen Spitze mit einem Durchmesser von einem Zentimeter besteht, die am Kolben eines Druckmessgeräts (Algometer) angebracht ist und die Visualisierung des angewandten Drucks (gemessen in  $\text{kg}/\text{cm}^2$ ) ermöglicht. (130) Das Zifferblatt des Messgeräts ist in  $\text{kg}/\text{cm}^2$  kalibriert und reicht von null bis  $11 \text{ kg}/\text{cm}^2$  mit  $0,1 \text{ kg}/\text{cm}^2$  Schritten. Es ist wichtig, den Druck langsam mit konstanter Geschwindigkeit auszuüben, während das Algometer senkrecht zur Haut gedrückt wird, um zuverlässige PPT-Messungen zu erhalten und eine Überschätzung zu vermeiden. (130) Der verblindete PPT-Untersucher wurde in der Durchführung des oben beschriebenen Verfahrens geschult, um zuverlässige und vergleichbare Messungen zu ermitteln. Die Patienten wurden angewiesen, ein verbales Signal zu geben, wenn sich der ausgeübte Druck unangenehm bzw. beginnend schmerzhaft anfühlte, dieser Wert wurde dann festgehalten.

Die PPT wurde vor und nach der Stimulation im Bereich der rechten und linken Hand sowie auf der rechten und linken Seite des Abdomens gemessen. Die palmare Oberfläche beider Thenare ist eine übliche Referenzstelle in der Schmerzforschung. (131) Zunächst wurde das Gerät und Verfahren den Patienten erklärt und an der Hand des Untersuchers demonstriert. Die Patienten wurden angewiesen, bequem auf ihrem Stuhl zu sitzen und die Hände auf den Oberschenkeln zu ruhen. Anschließend wurde an jedem Punkt eine Testmessung durchgeführt, damit sich die Patienten mit dem Verfahren vertraut machen konnten. Es wurde betont, dass Patienten ein verbales

Signal geben sollten, wenn sich der Druck beginnend spürbar schmerzhaft anfühlte und nicht nur, wenn er schmerzhaft wurde, da das Ziel darin bestand, die Schmerzschwelle und nicht die Schmerztoleranz zu bestimmen. (130) Danach wurden an jeder Stelle drei aufeinanderfolgende Messungen durchgeführt, und der Mittelwert berechnet, um die Druckschmerzschwelle des jeweiligen Bereichs zu bestimmen.

## **2.6 Fragebögen**

Beide Gruppen haben eine umfangreiche Umfrage abgeschlossen, die die Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei CED, zur Kategorisierung funktioneller Darmsymptome, zum Schmerz-Katastrophisieren, zur Händigkeit und den Becks Depression Inventar für psychische Komorbiditäten, umfassten. Die Krankheitsaktivität wurde anhand des Harvey-Bradshaw-Index (HBI) für MC oder des Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI) für CU bewertet. (115, 116)

### **2.6.1 Edinburgh- Händigkeitsfragebogen**

Der Edinburgh-Händigkeitsfragebogen (114) wurde zu Studienbeginn bewertet, um die Händigkeit des Patienten zu bestimmen. Das Inventar besteht aus zehn Punkten, die gewohnheitsmäßige Alltagshandlungen darstellen. Die Probanden müssen angeben, welche Hand für jede Handlung verwendet wird, um die dominante Hand zu bestimmen. Dies war besonders wichtig für Patienten mit symmetrischen Bauchschmerzen, da in diesen Fällen die dominante Gehirnhälfte zur Stimulation ausgewählt wurde. (113)

### **2.6.2 Simple Clinical Colitis Activity Index and Harvey-Bradshaw-Index**

Den Grad der Krankheitsaktivität wurde anhand HBI für MC und des SCCAI für CU gemessen. (116, 132) Änderungen der Indexwerte ermöglichen die Überwachung des Fortschreitens bzw. Verlaufs der Krankheit.

Der HBI basiert auf den folgenden fünf Punkten: allgemeines Wohlbefinden (0-4 Punkte), Bauchschmerzen (0 -3 Punkte), Anzahl der flüssigen Stühle pro Tag (n), Vorhandensein von abdominellen Resistenzen (0 -3 Punkte) sowie Komplikationen wie Arthralgie, Uveitis, Erythema nodosum, Aphthen, Pyoderma Gangraenosum, Analfissur, neue Fistel oder Abszess (jeweils ein Punkt). (132) Patienten müssen diese Punkte für den Vortag bewerten. Ein niedriger Wert korreliert mit einer geringen Krankheitsaktivität; je höher der Wert, desto schwerer die Krankheit. (116)



Die SCCAI besteht aus sechs klinischen Kriterien, einschließlich der Anzahl der flüssigen Stühle während des Tages (0-3 Punkte), sowie der Nacht (1-2 Punkte), der Dringlichkeit der Defäkation (1-3 Punkte), Blut im Stuhl (1-3 Punkte), allgemeines Wohlbefinden (0-4 Punkte) und extrakolonale Manifestationen wie Arthritis, Pyoderma gangraenosum, Erythema nodosum und Uveitis (jeweils ein Punkt). (115) Der Index bezieht sich ebenfalls auf die Symptome der Patienten vom Vortag. Eine Punktzahl von weniger als 2,5 Punkten wurde als Grenzwert für die Remission definiert (133) Eine signifikante Änderung der Krankheitsaktivität wurde als Änderung der Punktzahl von zwei oder mehr Punkten definiert. (115, 134)

Die Krankheitsaktivitätsindizes wurden zu Studienbeginn, am letzten Tag der Stimulation und bei dem Follow-up bewertet, um die Krankheitsaktivität während des Stimulationszeitraums zu überwachen und sicherzustellen, dass etwaige Veränderungen der Schmerzwahrnehmung nach der Behandlung nicht mit Veränderungen in der Krankheitsaktivität zusammenhängen.

### **2.6.3 Deutsche Version der „Pain Catastrophizing Scale“ (= Schmerz-Katastrophisieren-Skala)**

Patienten, die an chronischen Schmerzen leiden, neigen zum Katastrophisieren ihrer Schmerzen. (4) Schmerz-Katastrophisieren beschreibt einen übertriebenen negativen Fokus auf Schmerz, bei dem Patienten dazu neigen, ihren Schmerz zu übertreiben oder zu verstärken, sich ständig Sorgen zu machen und nicht in der Lage sind, die Aufmerksamkeit vom Schmerz abzulenken. Die Schmerz-Katastrophisieren-Skala wurde verwendet, um Patienten auf solche Gedanken zu untersuchen. (117) Die Schmerz-Katastrophisieren-Skala ist ein Fragebogen, der aus 13 Elementen besteht, in denen drei Dimensionen von Schmerz-katastrophisierenden Gedanken bewertet werden: 1. Hilflosigkeit (z. B. "Ich mache mir ständig Sorgen darüber, ob der Schmerz enden wird") 2. Grübeln (z.B. "Ich denke immer wieder darüber nach, wie weh es tut ") und 3. Magnifikation (z.B. "Ich habe Angst, dass der Schmerz schlimmer wird"). (117, 135) Die Patienten müssen auf einer Fünf-Punkte-Skala (0 bedeutet „überhaupt nicht“ und 4 „immer“) angeben, in welchem Ausmaß sie jeweils 13 Gedanken erfahren. (136) Die Gesamtpunktzahl repräsentiert die Summe aller 13 Elemente mit maximal 52 Punkten, wobei hohe Werte ein größeres Katastrophisieren darstellen.

Studien haben gezeigt, dass Schmerz-Katastrophisieren nicht nur zu höheren Schmerzintensitäten und psychischer Belastung führt (135), sondern auch zu

Entwicklung und Fortbestehen von chronischen Schmerzen beiträgt. (117, 136) Die validierte deutsche Version der Schmerz-Katastrophisieren Skala wurde daher als sekundärer Endpunkt in unserer Studie ausgewählt, um Patienten auf katastrophisierende Gedanken zu screenen und zu untersuchen, ob die Auswirkungen von tDCS auch zu einer Verringerung des Schmerz-Katastrophisieren führen können und damit auch indirekt zu einer Verringerung der Schmerzpersistenz. Die Patienten füllten den Fragebogen zu Studienbeginn, am letzten Tag der Stimulation und bei dem Follow-up aus.

#### **2.6.4 Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei entzündlichen Darmerkrankungen (IBDQ - Inflammatory Bowel Disease Questionnaire)**

Wie bereits oben erwähnt, führen CED und chronische Schmerzen zu einer verringerten gesundheitsbezogenen Lebensqualität, welche einen sekundären Endpunkt dieser Studie darstellt. Die validierte deutsche Version des Fragebogens zur Lebensqualität bei entzündlichen Darmerkrankungen (IBDQ-D) (137) wurde verwendet, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Studienpatienten zu bewerten und um festzustellen, ob tDCS einen Einfluss auf die krankheitsspezifische Lebensqualität hat. Der Fragebogen wurde zu Studienbeginn, am letzten Behandlungstag (Tag 5) und bei dem Follow-up ausgefüllt.

IBDQ-D ist das krankheitsspezifische Standardinstrument zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von CED-Patienten. (137, 138) Es bewertet die Lebensqualität in den letzten zwei Wochen und besteht aus 32 Elementen, die jeweils sieben Antwortmöglichkeiten haben und krankheitsbedingte, systemische, emotionale und soziale Aspekte der Lebensqualität abdecken. (138) Die Summe aller Elemente ergibt die Gesamtpunktzahl. Je niedriger die Punktzahl, desto schlechter ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

#### **2.6.5 Schweregrad von funktionellen Symptomen (IBS-SSS - Irritable Bowel Syndrome - Severity Scoring System)**

Die validierte deutsche Version von IBS-SSS (120) wurde ebenfalls zu Studienbeginn, am letzten Tag der Stimulation und bei dem Follow-up bewertet, um das Vorhandensein sowie die Schwere funktioneller Symptome bei Studienpatienten zu bewerten und mögliche Veränderungen des Schweregrades der Symptome nach fünf Tagen tDCS zu

bestimmen. Der IBS-SSS ist ein validierter Fragebogen zur Erfassung funktioneller Beschwerden bei Patienten mit Reizdarmsyndrom. (120) Ein vergleichbarer validierter Fragebogen zur Erfassung funktioneller Symptome bei CED gibt es noch nicht. Da jedoch mehrfach gezeigt worden ist, dass es bei CED-Patienten häufig zu funktionellen Reizdarm-ähnlichen Symptomen kommt (9-11, 13) und diese u.a. auch negative Effekte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität haben (139, 140), wurde in dieser Studie entschieden auch die funktionellen Symptome bei CED-Patienten mit dem IBS-SSS zu erfassen. Nichtsdestotrotz muss angemerkt sein, dass die Aussagekraft eines nicht-validierten Fragebogen eingeschränkt ist. Die Patienten mussten fünf Fragen beantworten, in denen die folgenden (gastrointestinalen) Symptome, die mit einem Reizdarmsyndrom vereinbar sind, bewertet wurden: Bauchschmerzen, Blähungen, Zufriedenheit mit den Darmgewohnheiten und Beeinträchtigung der Lebensqualität. Jede Frage generiert eine maximale Punktzahl von 100, wobei die maximal erreichbare Punktzahl 500 beträgt. (120)

Die Bewertung von funktionellen, reizdarm-ähnlichen Symptomen wurde als sekundärer Endpunkt gewählt, da gezeigt wurde, dass diese Arten von funktionellen Darmsymptomen bei CED-Patienten häufig sind und zur Manifestation bzw. zum Fortbestehen chronischer Schmerzen bei diesen Patienten beitragen können. (4, 141)

### **2.6.6 Beck Depressions Inventar (BDI)**

CED-Patienten mit chronischen Schmerzen leiden häufiger an Depression als Patienten ohne chronische Schmerzen. Es besteht eine enge Korrelation zwischen Stimmung und Schmerzwahrnehmung. (4) Bspw. leiden Patienten mit chronischen Schmerzen häufiger an schwereren Depressionen, und auf ähnliche Weise besteht bei Patienten mit depressiven Symptomen ein erhöhtes Risiko für höhere Schmerzniveaus. (4, 142) Daher wurden in unserer Studie alle Patienten zu Studienbeginn mithilfe der Originalversion des BDI (121) auf depressive Symptome untersucht, da Depression ein wichtiger Störfaktor für die Schmerzverbesserung sein kann. Der BDI enthält 21 Elemente, die sich unter anderem auf Symptome wie Stimmung, Reizbarkeit, sozialen Rückzug, Appetitlosigkeit, usw. beziehen und mit null bis drei Punkten bewertet werden. Die Bewertung jedes Elements wird addiert, um die Gesamtbewertung des Depression-Scores zu berechnen, wobei der Maximalwert 63 beträgt. (122)

### **2.6.7 Nebenwirkungsfragebogen zu tDCS**

Die Nebenwirkungen wurden mithilfe eines strukturierten tDCS-Fragebogens zu Nebenwirkungen bewertet. (123) Nach jeder Stimulationssitzung wurden die Patienten nachfolgenden Nebenwirkungen und deren Intensität (nicht vorhanden bis schwer) befragt: Kribbeln, Juckreiz, Kopfschmerzen, Nacken- oder Kopfhautschmerzen, Brennen, Hautrötung, Schläfrigkeit, Konzentrationsstörungen, akute Stimmungsschwankungen und andere. Dann mussten die Patienten angeben, ob sie glaubten, dass die erlebte Nebenwirkung mit der Stimulation zusammenhängt (nein bis definitiv). Darüber hinaus ermöglichte der Fragebogen zu Nebenwirkungen die Beurteilung der Qualität und des Erfolges der Verblindung.

### **2.7 Entzündungsparameter**

Entzündungsparameter im Blut, C-reaktives Protein (CRP) und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), sowie im Stuhl, Calprotectin, wurden zu Studienbeginn und am Ende der Behandlung (Tag 5) gemessen, um die Entzündungs- und Krankheitsaktivität während des Stimulationsperiode zu überwachen. Dies ermöglichte es uns einerseits zu überprüfen, ob mögliche Veränderungen der Schmerzen nicht auf Veränderungen der Krankheitsaktivität oder der peripheren Entzündung zurückzuführen waren, da bekannt ist, dass höhere Entzündungsniveaus und Krankheitsaktivität mit höheren Schmerzniveaus korrelieren. Ebenfalls erlaubte es zu überprüfen, dass es keine signifikanten Unterschiede in der Krankheitsaktivität zwischen den beiden Studiengruppen gab.

### **2.8 Nachuntersuchung (Follow-up)**

Eine Woche nach Behandlungsende wurden die Patienten gebeten, an einer Nachuntersuchung teilzunehmen, bei der die Schmerzmessungen (VAS und PPT) sowie die Fragebögen zu Krankheitsaktivität, Schmerz-Katastrophisieren, funktionellen Symptomen und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wiederholt wurden. Patienten, die nicht persönlich an der Nachuntersuchung teilnehmen konnten, wurden gebeten, die ausgefüllten Fragebögen per Post zu versenden. Ziel des Follow-up war es zu beurteilen, ob möglicherweise beobachtete Effekte von tDCS bestehen blieben oder bereits nachließen.

## 2.9 Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen wurden mit GraphPad Prism Version 4.00 für Windows (GraphPad Software, USA) durchgeführt. Zur Beurteilung der Baseline Vergleiche der Fragebögen und Entzündungsmarker wurden ungepaarte zweiseitige t-Tests verwendet. Die Daten wurden als Mittelwert und Standardabweichung (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) dargestellt. Der primäre Endpunkt der Druckschmerzmessung (PPT) sowie die Schmerzintensität auf der VAS wurden mit gemischten ANOVA-Modellen analysiert. Dabei waren die abhängigen Variablen jeweils die PPT- oder VAS-Werte und die unabhängigen Variablen die Lokalisation, also entweder die Hand oder der Bauch (links vs. rechts), die Gruppe (aktiv vs. Placebogruppe), die Zeit (vor vs. nach fünf-tägiger Stimulation oder vs. Follow-up-Analysen) sowie die Interaktion von Zeit und Gruppe. (113) Post-hoc-Vergleiche wurden durchgeführt, um Schmerzmessungen vor und nach der Stimulationsperiode unter Verwendung ungepaarter zweiseitiger t-Tests zu vergleichen. Bei Bedarf wurden Post-hoc-Vergleiche unter Verwendung der Bonferroni-Korrektur durchgeführt. (113) Für intraindividuelle Vergleiche wurden gepaarte, zweiseitige t-Tests angewandt. Die folgenden Beschreibungen der statistischen Signifikanz beziehen sich auf einen p-Wert  $<0,05$  und ein statistischer Trend zeigt einen p-Wert  $<0,1$  an.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Patientengruppen und -charakteristika**

Es wurden 20 Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung (Durchschnittsalter:  $37,5 \pm 12,9$  Jahre; Männer: 7, Frauen: 13) in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden in zwei Gruppen à zehn Patienten randomisiert. Eine Gruppe erhielt die aktive tDCS und eine die Placebo-Stimulation. Tabelle 1 zeigt den Vergleich der Baseline-Daten zwischen den beiden Gruppen. Tabelle 2 zeigt die ausführlichen Patienten- und Krankheitscharakteristika die zu Studienbeginn erhoben wurden sowie weitere detaillierte Merkmale und Medikamente.

Patient 8 brach zu Beginn die Studie ab und wurde für die statistische Analyse nicht berücksichtigt. Die weiteren 19 Patienten erhielten die kompletten fünf Tage der aktiven oder Placebo-Stimulation. Fünf Patienten kamen nicht zum Follow-up, drei von diesen schickten jedoch per Post die ausgefüllten Fragebögen zu. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Baseline-Daten der Patienten sowie in den Ausgangsmessungen des primären und der sekundären Endpunkte zwischen den beiden Patientengruppen, siehe Tabelle 1.

**Tabelle 1: Vergleich der Baseline-Daten zwischen beiden Gruppen**

	aktive tDCS	sham tDCS	p-Wert
<b>Anzahl (n)</b>	10	10	
<b>Geschlecht</b>			
männlich (n)	3	4	
weiblich (n)	7	6	
<b>Alter - Jahre (<math>\pm</math> SD)</b>	40,6 (12,5)	34,4 (13,2)	0,29
<b>Grunderkrankung</b>			
Colitis ulcerosa (n)	3	3	
Morbus Crohn (n)	7	7	
<b>Krankheitsdauer - Jahre (<math>\pm</math> SD)</b>	9,4 (8,8)	7 (4,7)	0,46
<b>Krankheitsaktivität (<math>\pm</math> SD)</b>	7,3 (3,3)	9 (3,6)	0,28
<b>Medikamente</b>			
TNF $\alpha$ - Blocker	7	5	
Andere krankheitsspezifische Medikamente	8	8	
Regelmäßige Schmerzmedikation	7	7	
<b>Seite der Stimulation</b>			
rechts (n)	2	5	
links (n)	8	5	
<b>Seite des maximalen Schmerzes</b>			
rechts (n)	8	5	
links (n)	2	5	
<b>Händigkeit</b>			
rechts (n)	9	9	
links (n)	1	1	
<b>Fragebögen</b>			
Pain Catastrphizing Scale ( $\pm$ SD) [0-52]	26,4 (13,3)	31,7 (9,8)	0,32
IBDQ ( $\pm$ SD) [32-224]	118,4 (26,0)	103,8 (25,0)	0,22
Beck Depressions Inventar ( $\pm$ SD) [0-63]	15,1 (8,4)	21,2 (9,8)	0,15
IBS-SSS ( $\pm$ SD) [0-500]	299 (42,7)	336,6 (47,3)	0,08
Schmerzen über letzten 6 Monate - VAS [0-10] ( $\pm$ SD)	5,8 (1,43)	6,3 (1,3)	0,47
<b>Schmerz</b>			
VAS [0-10] ( $\pm$ SD)	4,9 (1,7)	4,4 (2,1)	0,56
PPT Bauch rechts, [0-11 kg/cm <sup>2</sup> ] ( $\pm$ SD)	1,5 (0,9)	1,8 (0,9)	0,53
PPT Bauch links, [0-11 kg/cm <sup>2</sup> ] ( $\pm$ SD)	1,8 (0,9)	1,8 (0,7)	0,95
PPT Hand rechts, [0-11 kg/cm <sup>2</sup> ] ( $\pm$ SD)	4,2 (1,5)	4,2 (1,1)	0,99
PPT Hand links, [0-11 kg/cm <sup>2</sup> ] ( $\pm$ SD)	4,4 (1,3)	3,6 (0,9)	0,15
<b>Entzündungswerte</b>			
CRP, mg/l ( $\pm$ SD) [<5mg/l]	7,2 (8,7)	6,4 (10,5)	0,85
BSG, mm nach 1 Stunde ( $\pm$ SD) [< 15-25 mm/h]	17,1 (15,6)	16,7 (9,9)	0,94
Calprotectin, mg/kg ( $\pm$ SD) [<50mg/kg]	395 (470)	464 (956)	0,85

Die Werte sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD). Die p-Werte wurden mittels ungepaarter zweiseitiger t-Tests berechnet. Die Krankheitsaktivität wurde anhand des Harvey-Bradshaw Index für Morbus Crohn (erreichbarer Punktwert: 0-18 + Anzahl der flüssigen Stuhlgänge) oder des Simple Clinical Colitis Activity Index für Colitis Ulcerosa (erreichbarer Punktwert: 0-19) gemessen. IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire für gesundheitsbezogene Lebensqualität, IBS-SSS: Irritable Bowel Syndrome - Severity Scoring System, VAS: visuelle Analogskala, PPT: Druckschmerzschwelle, CRP: C-reaktives Protein BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit. In den [ ]-Klammern finden sich die Normwerte für Laborwerte bzw. Minimum und Maximum Werte der Fragebögen.

**Tabelle 2: Ausführliche Patienten- und Krankheitscharakteristika**

Patienten-ID	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
tDCS	aktiv	aktiv	placebo	placebo	aktiv	placebo	aktiv	placebo	aktiv	placebo
Geschlecht	weiblich	weiblich	männlich	weiblich	männlich	männlich	weiblich	männlich	weiblich	weiblich
Alter - Jahre	44	30	37	29	20	28	61	57	49	50
Grunderkrankung	CU	CU	MC	MC	MC	MC	MC	CU	MC	MC
Befallsmuster	Pancolitis	Pancolitis	Ileum + Kolon	Ileum + Kolon	Ileum + Kolon	Terminales Ileum	Terminal es Ileum	Pancolitis	Ileum + Kolon	Ileum + Kolon
Montralklassifikation	E3	E3	A2 L3 B3	A2 L3 B2	A1 L3 B2	A2 L1 B2	A2 L1 B2	E3	A2 L3 B2	A2 L3 B3
Extraintestinale Manifestation	keine	Arthritis	Arthralgie	Arthralgie	keine	Spondylarthritis, Erythema nodosum	Arthralgie	Arthritis	Arthralgie	Arthralgie
Krankheitsdauer (Jahre)	7	4	17	10	5	3	10	2	24	7
OP	keine	keine	Appendektomie	Ileozökalresektion	Ileozökalresektion	Ileozökalresektion	Ileozökalresektion	keine	Ileozökalresektion, Kolonsegmentresektion, Appendektomie	Ileozökalresektion, Ileumsegmentresektion
Krankheitsaktivität	8	8	7	6	5	11	8	13	10	6
Seite der Stimulation	links	rechts	rechts	rechts	rechts	rechts	links	links	links	links
Seite des maximalen Schmerzes	rechts	links	links	links	links	links	rechts	rechts	rechts	rechts
Händigkeit	rechts	rechts	rechts	rechts	links	links	rechts	rechts	rechts	rechts
Pain Catastrophizing Scale (0-52)	21	51	19	41	29	35	34	20	20	44
IBDQ (32-224)	81	95	96	88	134	95	118	92	144	126
Beck Depressions Inventar (0-63)	17	30	13	20	22	18	17	28	5	16
IBS-SSS (0-500)	254	352	344	330	239	374	296	340	360	323
Krankheitsspezifische Medikamente	Azathioprin, Infliximab	Prednisolon, Azathioprin, Adalimumab	Prednisolon, Azathioprin, Adalimumab	Prednisolon, Budenofalk	Adalimumab	Infliximab	keine	Prednisolon	Mercaptopurin	Prednisolon
Schmerzspezifische Medikamente	keine	Buscopan, Novaminsulfon	Buscopan	keine	Buscopan, Novaminsulfon	Buscopan, Novaminsulfon	Ibuprofen	Novaminsulfon	keine	Novaminsulfon
Schmerzen über letzten 6 Monate (VAS 0-10)	4	5	6	5,5	7	7,5	5	7,5	4	3,5
Baselinewerte										
VAS (0-10)	2	7,5	6	5	5	0	6	3	3	2,5
PPT Bauch re (0-11 kg/cm <sup>2</sup> )	2,5	0,34	2,2	0,75	1,4	2	1,5	2,2	0,56	1,1
PPT Bauch li (0-11 kg/cm <sup>2</sup> )	3,1	0,47	2,7	0,49	1,8	1,5	1,9	2,5	1,7	1,4
PPT Hand re (0-11 kg/cm <sup>2</sup> )	4,2	4,8	4,2	2,6	4,4	4	2,3	5,5	3,5	3,3
PPT Hand li (0-11 kg/cm <sup>2</sup> )	4,4	5,2	3,2	2,2	5,5	4	2,7	4,9	4,1	2,7
CRP (<5mg/l)	7,5	10,3	9,3	0,4	21,6	7,7	2,9	na	1,1	1
BSG (< 15-25 mm/h)	52	29	18	24	7	16	14	na	10	6
Calprotectin (<50mg/kg)	> 1200	> 1200	135,4	109	513	348,4	150,8	na	<50,0	< 50,0

Die Krankheitsaktivität wurde anhand des Harvey–Bradshaw Index für Morbus Crohn (erreichbarer Punktwert: 0-18 + Anzahl der flüssigen Stuhlgänge) oder des Simple Clinical Colitis Activity Index für Colitis Ulcerosa (erreichbarer Punktwert: 0-19) gemessen. TDCS: transkranielle Gleichstromstimulation, CU: Colitis Ulcerosa, MC: Morbus Crohn, OP: Operation, IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire für gesundheitsbezogene Lebensqualität, IBS-SSS: Irritable Bowel Syndrome - Severity Scoring System, VAS: visuelle Analogskala, PPT: Druckschmerzschwelle, li: links, re: rechts, CRP: C-reaktives Protein BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit. In Klammern finden sich die Normwerte für Laborwerte bzw. Minimum und Maximum Werte der Fragebögen.



**Tabelle 2b Fortführung: Ausführliche Patienten- und Krankheitscharakteristika**

Patienten-ID	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
tDCS	placebo	aktiv	aktiv	aktiv	placebo	placebo	placebo	aktiv	aktiv	placebo
Geschlecht	weiblich	männlich	weiblich	weiblich	weiblich	weiblich	weiblich	weiblich	männlich	männlich
Alter - Jahre	23	49	29	50	31	23	18	32	42	48
Grunderkrankung	CU	MC	CU	MC	MC	MC	CU	MC	MC	MC
Befallsmuster	Linksseitenkolitis	Terminales Ileum	Linksseitenkolitis	Ileum + Kolon	terminales Ileum	Ileum + Kolon	Pankolitis	Kolon	Terminales Ileum	Terminales Ileum
Montralklassifikation	E2	A2 L1 B1	E2	A2 L3 B3	A2 L1 B2	A2 L3 B2	E3	A2 L2 B3	A2 L1 B2	A2 L1 B2
Extraintestinale Manifestation	Arthritis	keine	keine	Spondylarthritis, Erythema nodosum	Arthralgie, Erythema nodosum	Arthralgie	Arthritis	Abzess	Arthralgie	Arthralgie
Krankheitsdauer (Jahre)	10	1	14	24	8	6	6	2	1	1
OP	keine	keine	keine	Proktokolektomie	Ileozökalresektion	keine	Pan-kolektomie	perianale Fistel Resektion	Ileozökalresektion	keine
Krankheitsaktivität	7	4	2	14	8	17	7	6	8	8
Seite der Stimulation	rechts	links	links	links	links	rechts	links	links	links	links
Seite des maximalen Schmerzes	links	rechts	rechts	rechts	rechts	links	rechts	rechts	rechts	rechts
Händigkeit	rechts	rechts	rechts	rechts	rechts	rechts	rechts	rechts	rechts	rechts
Pain Catastrophizing Scale (0-52)	41	20	29	0	28	27	21	24	36	41
IBDQ (32-224)	116	152	124	146	155	92	114	105	85	64
Beck Depressions Inventar (0-63)	25	9	9	4	7	16	27	23	15	42
IBS-SSS (0-500)	438	303	263	283	307	312	255	350	290	343
Krankheitsspezifische Medikamente	Azathioprin, Infiximab	Azathioprin, Infiximab	Infiximab, Mesalazin	Adalimumab, MTX	Infiximab	Prednisolon	Prednisolon	Salofalk	Adalimumab, Prednisolon, Celebrex	Infiximab, Azathioprin, Prednisolon
Schmerzspezifische Medikamente	keine	Novaminsulfon	keine	Diclofenac	Buscopan	keine	Fentanylpflaster	Ibuprofen	keine	Novaminsulfon
Schmerzen über letzten 6 Monate (VAS 0-10)	7	5,5	7	5,5	5	7	6,5	8,5	6,5	7
Baselinewerte										
VAS (0-10)	7	5	5	4,5	4	6	5	7	3,5	5
PPT Bauch re (0-11 kg/cm <sup>2</sup> )	1,6	1,7	2,5	2,3	1,6	1,5	3,9	2,1	0,36	1,1
PPT Bauch li (0-11 kg/cm <sup>2</sup> )	1,6	2,2	1,4	3,3	2,2	1,6	2,6	1,8	0,37	1,2
PPT Hand re (0-11 kg/cm <sup>2</sup> )	4,5	4,9	2,3	7,6	5,7	3,8	5,4	4,7	3,3	3,1
PPT Hand li (0-11 kg/cm <sup>2</sup> )	4,1	5,9	2,5	6	4,4	3,3	4,7	4,5	3	2,6
CRP (<5mg/l)	< 0,3	2	1,1	23,5	1,8	33,1	2,5	1,1	1,3	1,3
BSG (< 15-25 mm/h)	10	8	7	32	6	38	16	8	4	16
Calprotectin (<50mg/kg)	78,2	>600,0	43	61	283	>3000,0	79,4	< 50,0	77,9	91,8

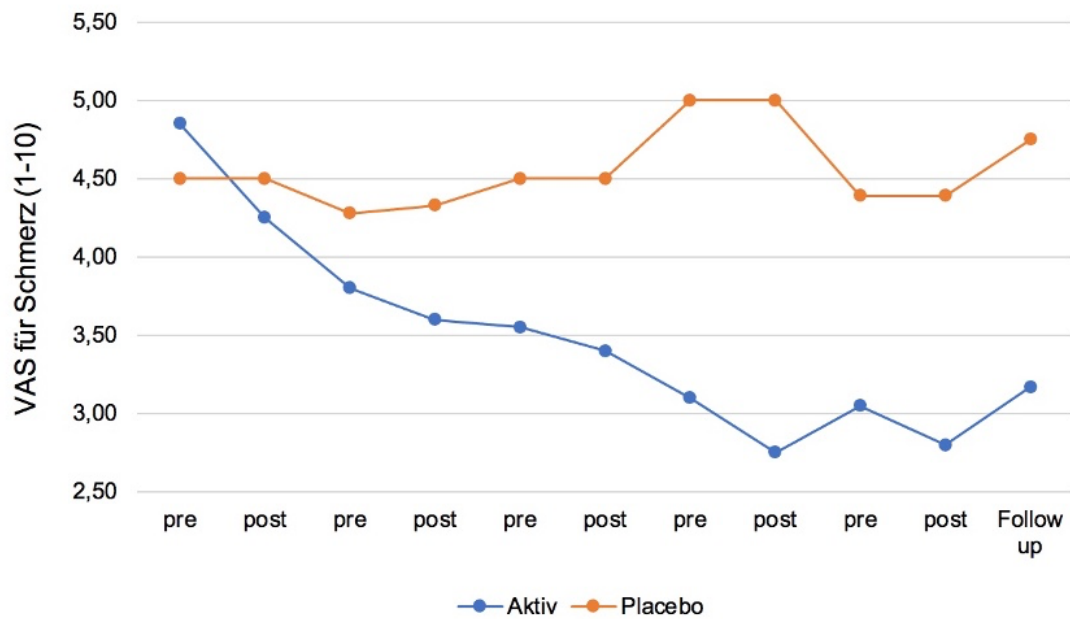
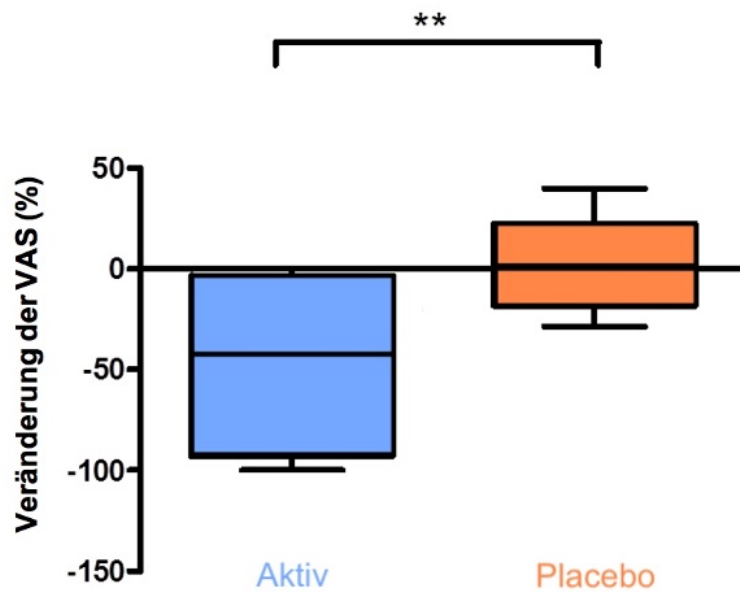
Die Krankheitsaktivität wurde anhand des Harvey–Bradshaw Index für Morbus Crohn (erreichbarer Punktwert: 0-18 + Anzahl der flüssigen Stuhlgänge) oder des Simple Clinical Colitis Activity Index für Colitis Ulcerosa (erreichbarer Punktwert: 0-19) gemessen. TDCS: transkranielle Gleichstromstimulation, CU: Colitis Ulcerosa, MC: Morbus Crohn, OP: Operation, IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire für gesundheitsbezogene Lebensqualität, IBS-SSS: Irritable Bowel Syndrome - Severity Scoring System, VAS: visuelle Analogskala, PPT: Druckschmerzschwelle, li: links, re: rechts, CRP: C-reaktives Protein BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit. In Klammern finden sich die Normwerte für Laborwerte bzw. Minimum und Maximum Werte der Fragebögen.

### 3.2 Globaler Schmerz – VAS

Die Ausgangswerte der VAS unterschieden sich nicht im Gruppenvergleich zu Studienbeginn (t-Test:  $p = 0,56$ ; aktive Gruppe:  $4,85 \pm 1,7$ ; Placebogruppe:  $4,55 \pm 1,6$ ). Die ANOVA mit VAS (abhängige Variable) und unabhängigen Variablen wie Zeit (vor vs. nach Stimulation), Gruppe (aktive vs. Placebo-Stimulation) und Interaktion der Zeit#Gruppe zeigte ein signifikantes Ergebnis für den Faktor Interaktion Zeit und Gruppe ( $F(1,39) = 9,5$ ;  $p = 0,0144$ ). Dies deutet darauf hin, dass sich die VAS zwischen den Gruppen im Laufe der Zeit signifikant verändert hat.

Ein Post-hoc-t-Test ergab einen signifikanten Unterschied der VAS nach der fünf-tägigen Stimulation (t-Test:  $p = 0,014$ ; aktive Gruppe:  $-2,05 \pm 2,05$  [vor:  $4,85 \pm 1,7$ ; nach:  $2,8 \pm 2,3$ ]; Placebogruppe:  $-0,1 \pm 1,0$  [vor:  $4,55 \pm 1,6$ ; nach:  $4,45 \pm 1,3$ ]).

Die Evaluation der Follow-up-Daten, die eine Woche nach Beendigung der tDCS ausgewertet wurden, zeigten keine signifikanten Ergebnisse der VAS zwischen den Gruppen (ANOVA:  $F(1,37) = 6,7$ ,  $p = 0,15$ ; t-Test: [t2-t1-Werte]:  $p = 0,18$ ; aktive Gruppe:  $-1,44 \pm 2,7$ ; Placebogruppe:  $0,28 \pm 2,2$ ).

**A****B**

**Abbildung 9: Veränderung der visuellen Analogskala (VAS).**

A. Zeitlicher Verlauf der Veränderung in der VAS für beide Gruppen an Tagen 1-5 jeweils vor und nach Stimulation, sowie beim Follow-up. B. Bloxplot der Veränderung in der VAS (%) für die aktive Gruppe und Placebogruppe. Die Daten werden als Veränderung in Prozent dargestellt ( $[(t_2 - t_1)/t_1] \times 100$ ). (Aktive Gruppe:  $-103 \pm 97\%$ ; Placebogruppe:  $-6 \pm 0,5\%$ ; t-test:  $P=0.0042$ )

### 3.3 Lokalisierter Schmerz – PPT

#### 3.3.1 Abdomen

Die Ausgangswerte zu Studienbeginn ergaben im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede (rechte Seite: t-Test:  $p = 0,53$ ; aktive Gruppe:  $1,5 \pm 0,9$ ; Placebogruppe:  $1,8 \pm 0,9$ ; linke Seite: t-Test:  $p = 0,95$ ; aktive Gruppe:  $1,8 \pm 0,9$  Placebogruppe:  $1,8 \pm 0,7$ ).

Zunächst wurde eine ANOVA durchgeführt, die die PPT-Werte beider Seiten des Abdomens als abhängige Variable hatte und folgende unabhängigen Variablen umfasste: Zeit (vor und nach der Stimulation), Gruppe (aktive vs. Placebo-Stimulation), Seite (rechts vs. links) und Interaktion von Zeit und Gruppe. Die ANOVA ergab ein signifikantes Ergebnis für die Interaktion Zeit und Gruppe ( $F(1,79) = 4,4$ ,  $p = 0,0003$ ), was auf einen signifikanten Effekt der tDCS zwischen den Gruppen im Zeitverlauf gemessen anhand der PPT hinweist.

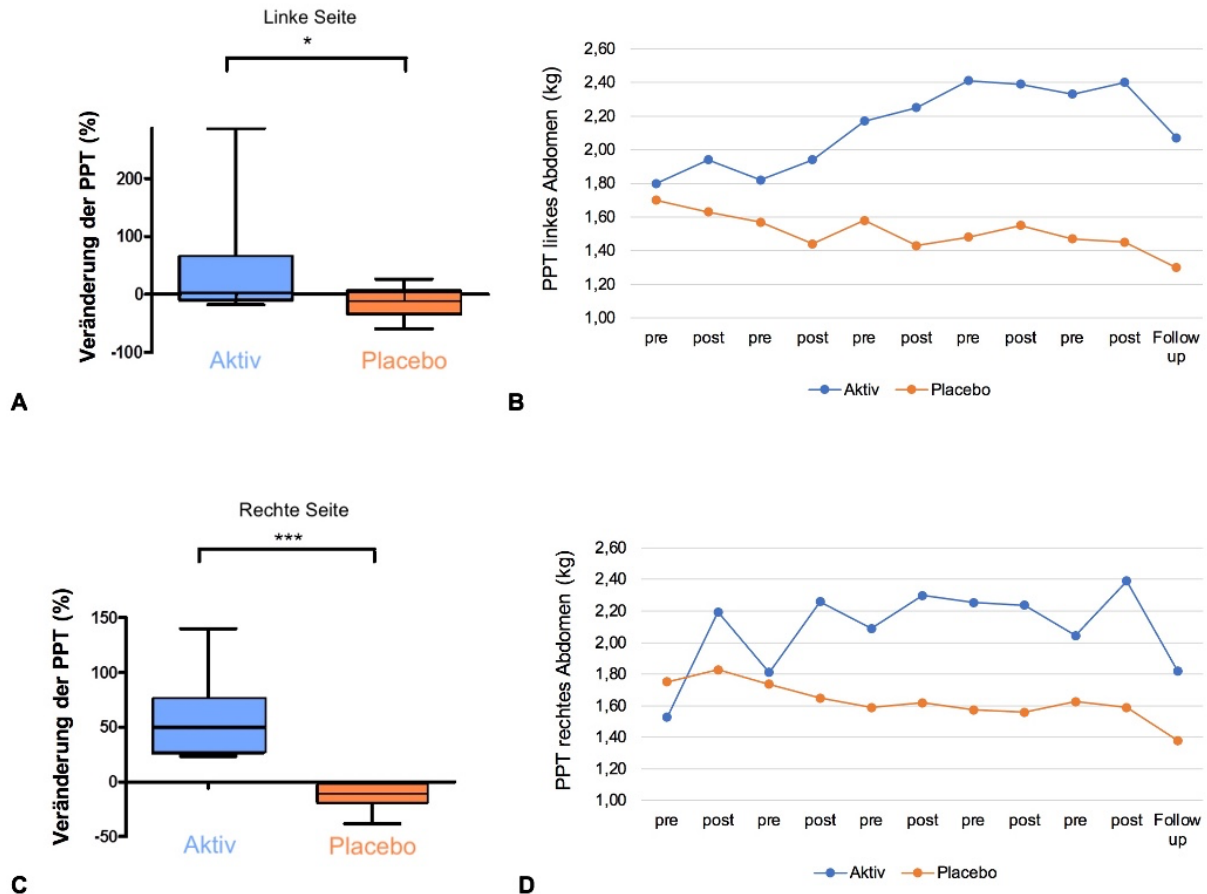
Danach wurden beide Seiten getrennt voneinander analysiert:

Die ANOVA der PPT der rechten Seite des Abdomens mit den Faktoren Zeit, Gruppe und Interaktion der Zeit und Gruppe zeigte eine signifikante Interaktion ( $F(1,39) = 2,7$ ,  $p = 0,0036$ ).

Dieselbe ANOVA, die nur die PPT der linken Seite des Abdomens enthielt, wurde ebenso durchgeführt und zeigte einen nicht signifikanten Trend, dass sich die PPT in den Gruppen im Laufe der Zeit unterschiedlich ändert ( $F(1,39) = 1,8$ ,  $p = 0,063$ ).

Dann wurden Post-hoc-t-Tests durchgeführt, die einen signifikanten Unterschied in der PPT für die rechte Seite des Abdomens zeigten (t-Test [t<sub>2</sub>-t<sub>1</sub>-Werte]:  $p = 0,0036$ : aktive Gruppe:  $0,86 \pm 0,97$  kg; Placebogruppe:  $-0,18 \pm 0,144$  kg).

Insgesamt gab es einen signifikanten Anstieg der PPT von  $+0,86$  kg (vor:  $1,53 \pm 0,81$  kg; nach:  $2,39 \pm 1,53$  kg) auf der rechten Seite des Bauches für die aktive Gruppe, was eine Verringerung der Schmerzwahrnehmung widerspiegelt, da die Schmerzgrenze erst mit höheren Intensitäten erreicht wird. Im Gegensatz dazu zeigten sich in der Placebogruppe keine signifikanten Unterschiede in der PPT vor und nach Stimulation. Die gleichen Effekte waren auf der linken Seite des Abdomens ebenfalls zu beobachten, sie waren jedoch weniger ausgeprägt (aktive Gruppe:  $+0,6$  kg; vor:  $1,8 \pm 0,9$  kg; nach:  $2,4 \pm 1,32$  kg; Placebogruppe:  $-0,25$  kg; vor:  $1,78 \pm 0,67$  kg; nach:  $1,53 \pm 0,72$  kg).



**Abbildung 10: Veränderung der Druckschmerzschwelle (PPT).**

**A.** Bloxplot der Veränderung der PPT (%) des linken Abdomens für die aktive Gruppe und Placebogruppe. Die Daten werden als Veränderung in Prozent dargestellt  $([t_2-t_1]/t_1) \times 100$ . (Aktive Gruppe:  $48 \pm 89\%$ ; Placebogruppe:  $-14 \pm 25\%$ ; t-test:  $P=0.0498$ ). **C.** Bloxplot der Veränderung der PPT (%) des rechten Abdomens für die aktive Gruppe und Placebogruppe. Die Daten werden als Veränderung in Prozent dargestellt  $([t_2-t_1]/t_1) \times 100$ . (Aktive Gruppe:  $57 \pm 36\%$ ; Placebogruppe:  $-13 \pm 11\%$ ; t-test:  $P=0.000014$ ). **B** und **D.** Zeitlicher Verlauf der Veränderung der PPT für das linke und rechte Abdomen für beide Gruppen an Tagen 1-5 jeweils vor und nach Stimulation, sowie beim Follow-up.

### Follow-up Werte des Bauches

Zunächst wurde eine ANOVA durchgeführt mit den abhängigen Variablen der PPT-Werte beider Seiten des Abdomens bei dem Follow-up und den unabhängigen Variablen Zeit (vor vs. nach der Stimulation), Gruppe (aktive vs. Placebo-Stimulation), Seite (rechts vs. links) und Interaktion der Zeit und Gruppe. Die ANOVA ergab einen signifikanten Effekt für die Interaktion der Zeit und Gruppe ( $F(1,69) = 5,22, p = 0,027$ ), was auf einen signifikanten Unterschied in den PPT-Änderungen der Gruppen über die Zeit hinweist. Danach wurden wieder beide Seiten getrennt voneinander analysiert:

Die ANOVA der PPT-Werte der rechten Seite des Abdomens und den Faktoren Zeit, Gruppe und Interaktion von Zeit und Gruppe zeigte nur einen Trend, aber keine

signifikanten Ergebnisse ( $F(1,34) = 3,51, p = 0,084$ ). Die gleiche ANOVA wurde für die PPT der linken Seite des Abdomens angewendet, und ergab ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse ( $F(1,34) = 1,53, p = 0,24$ ).

Der t-Test zeigte ein signifikantes Ergebnis der PPT beim Follow-up für die rechte Seite des Abdomens (t-Test ( $[(t_2 - t_1) / t_1] \times 100$ ):  $p = 0,0055$ ; aktive Gruppe:  $40 \pm 29$  [%]; Placebogruppe:  $-6 \pm 23$  [%]). Im Gegensatz dazu zeigte die linke Seite des Abdomens kein signifikantes Ergebnis der Follow-up-Daten (t-Test:  $p = 0,14$ ; aktive Gruppe:  $43 \pm 72$  [%]; Placebogruppe:  $-4 \pm 35$  [%]).

Insgesamt zeigte sich auf der rechten Seite des Abdomens ein Anstieg der PPT von  $+0,29$  kg (vor:  $1,53 \pm 0,81$  kg; Follow-up:  $1,82 \pm 1,13$  kg) in der aktiven Gruppe, was eine anhaltende Verringerung der Schmerzwahrnehmung widerspiegelt. Im Gegensatz dazu nahm die PPT der Placebogruppe um  $-0,35$  kg ab (vor:  $1,80 \pm 0,84$  kg; Follow-up:  $1,45 \pm 0,7$  kg).

Die gleichen Effekte waren auf der linken Abdomenseite vorhanden, jedoch weniger ausgeprägt (aktive Gruppe:  $+0,27$  kg; vor:  $1,8 \pm 0,9$  kg; Follow-up:  $2,07 \pm 1,09$  kg; Placebogruppe:  $-0,35$  kg; vor:  $1,78 \pm 0,67$  kg; Follow-up:  $1,43 \pm 0,63$  kg).

### **3.3.2 Hand**

Die Ausgangswerte zu Studienbeginn waren in den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (rechte Seite: t-Test:  $p = 0,99$ ; aktive Gruppe:  $4,2 \pm 1,5$ ; Placebogruppe:  $4,2 \pm 1,1$ ; linke Seite: t-Test:  $p = 0,15$ ; aktive Gruppe:  $4,4 \pm 1,3$ ; Placebogruppe:  $3,6 \pm 0,9$ ).

Zunächst wurde eine ANOVA durchgeführt, die die PPT beider Hände (abhängige Variable) und die unabhängigen Variablen Seite, Zeit, Gruppe und Interaktion von Zeit und Gruppe umfasste. Die ANOVA ergab ein signifikantes Ergebnis für die Interaktionsanalyse von Zeit und Gruppe ( $F(2,79) = 18,64, p = 0,00001$ ), was auf einen signifikanten Effekt der Gruppe über die Zeit hinweist. Danach wurden beide Hände getrennt analysiert:

Die ANOVA der PPT-Werte der rechten Hand mit den Faktoren Zeit, Gruppe und Interaktion der Zeit und Gruppe zeigte eine signifikante Interaktion der Zeit und Gruppe ( $F(2,39) = 10,2, p = 0,0012$ ).

Dieselbe ANOVA der PPT-Werte der linken Hand zeigte ebenso ein signifikantes Ergebnis ( $F(2,39) = 6,78, p = 0,0064$ ).

Der Post-hoc-t-Test zeigte jedoch nur einen statistischen Trend (nicht signifikant) in der PPT der rechten Hand (rechte Hand: t-Test [t2-t1-Werte]:  $p = 0,076$ ; aktive Gruppe:  $-0,41 \pm 0,95$  kg; Placebogruppe:  $-1,13 \pm 0,75$  kg), während in der linken Hand keine signifikanten Veränderungen der PPT nachweisbar waren (linke Hand: t-Test [t2-t1-Werte]:  $p = 0,92$ ; aktive Gruppe:  $-0,61 \pm 1,13$  kg; Placebogruppe:  $-0,65 \pm 0,64$  kg).

### **Follow-up Werte der Hand**

Zunächst wurde wieder eine ANOVA durchgeführt, welche die PPT-Werte beider Hände umfasste sowie die unabhängigen Faktoren Seite (rechts gegen links) und Interaktion der Zeit und Gruppe (Zeit: vor oder nach der Stimulation; Gruppe: aktiv gegen Placebo-Stimulation). Die ANOVA ergab ein signifikantes Ergebnis für die Interaktion von Zeit und Gruppe ( $F(1,67) = 4,73$ ,  $p = 0,0137$ ), was auf einen signifikanten Effekt auf die PPT zwischen den Gruppen im Zeitverlauf hinweist. Dann wurden beide Seiten getrennt analysiert:

Die ANOVA der PPT der rechten Hand und den Faktoren Zeit, Gruppe und Interaktion der Zeit und Gruppe zeigte nur einen Trend, aber keine signifikanten Ergebnisse ( $F(1,33) = 3,24$ ,  $p = 0,075$ ). Die gleiche ANOVA wurde für die PPT der linken Hand angewendet und ergab keinen signifikanten Unterschied der Ergebnisse ( $F(1,33) = 2,34$ ,  $p = 0,14$ ). Zusätzlich zeigte der t-Test keine signifikanten Änderungen der PPT-Follow-up-Daten sowohl der rechten Hand (t-Test [t2-t1-Werte]:  $p = 0,096$ ; aktive Gruppe:  $-0,175 \pm 0,57$  kg; Placebogruppe:  $-0,83 \pm 0,83$  kg), als auch der linken Hand (t-Test [t2-t1-Werte]:  $p = 0,902$ ; aktive Gruppe:  $0,375 \pm 0,82$  kg; Placebogruppe:  $-0,33 \pm 0,57$  kg).

### **3.4 Entzündungsparameter (CRP, BSG, Calprotectin)**

Die CRP-Ausgangswerte im Gruppenvergleich waren zu Studienbeginn nicht signifikant unterschiedlich (t-Test:  $0,85$ ; aktive Gruppe:  $7,2 \pm 8,7$  mg /dl; Placebogruppe:  $6,4 \pm 10,5$  mg /dl). Nach der fünf-tägigen Stimulation ließen sich weiterhin keine signifikanten Unterschiede des CRP-Wertes zwischen beiden Gruppen nachweisen. (t-Test [t2-t1-Wert]:  $p = 0,13$ ; aktive Gruppe:  $-1,3 \pm 7,8$  mg /dl; Placebogruppe:  $4,7 \pm 8,5$  mg /dl).

Die BSG Ausgangswerte zeigten im Gruppenvergleich zu Studienbeginn keinen signifikanten Unterschied (t-Test:  $0,94$ ; aktive Gruppe:  $17,1 \pm 15,6$  mm/h; Placebogruppe:  $16,7 \pm 9,9$  mm/h). Nach der fünf-tägigen Stimulation ließen sich

weiterhin keine signifikanten Unterschiede der BSG zwischen den Gruppen nachweisen. (t-Test [t2-t1-Wert]:  $p = 0,84$ ; aktive Gruppe:  $0,4 \pm 3,7$  mm/h; Placebogruppe:  $-0,1 \pm 7,2$  mm/h).

Die Calprotectin-Ausgangswerte unterschieden sich ebenso nicht signifikant im Gruppenvergleich (t-Test:  $0,81$ ; aktive Gruppe:  $395 \pm 470$  mg/kg; Placebogruppe:  $485 \pm 1021$  mg/kg). Nach der Stimulation gab es weiterhin keine signifikanten Unterschiede im fäkalen Calprotectin (Änderung [t2-t1-Wert]: t-Test:  $p = 0,13$ ; aktive Gruppe:  $-105,39 \pm 268$  mg/kg; Placebogruppe:  $41,28 \pm 70$  mg/kg).

### **3.5 Fragebögen**

#### **3.5.1 Deutsche Version der Schmerz-Katastrophisieren-Skala**

Die Auswertung der deutschen Version der Schmerz-Katastrophisieren-Skala ergab zu Studienbeginn keine signifikanten Unterschiede zwischen der aktiven Gruppe und der Placebogruppe mittels einem interindividuellen Vergleich zwischen den Gruppen mit einem ungepaartem 2-seitigem t-Test:  $P = 0,325$ , aktive Gruppe  $26,4 \pm 13,3$ , Placebogruppe  $31,7 \pm 9,8$ .

Nach fünf Tagen Stimulation zeigte die aktive Gruppe eine signifikante Verringerung des Schmerz-Katastrophisieren-Wertes im Vergleich zur Placebogruppe: im interindividuellen Vergleich unter Verwendung eines ungepaarten 2-seitigen t-Tests ergab sich  $p = 0,046$ ; aktive Gruppe:  $19,1 \pm 10,5$ , Placebogruppe:  $29,4 \pm 10,4$ . Im Anschluss wurde ein intraindividueller Vergleich innerhalb der jeweiligen Gruppen unter Verwendung eines gepaarten zwei-seitigen t-Tests durchgeführt. Es ergab sich ein  $p = 0,027$  in der aktiven Gruppe sowie ein  $p = 0,207$  in der Placebogruppe.

In dem Follow-up eine Woche nach der Stimulation war die Verringerung des Schmerz-Katastrophisierens in der aktiven Gruppe nicht mehr signifikant (interindividueller Vergleich zwischen Gruppen unter Verwendung eines ungepaarten zwei-seitigen t-Tests:  $p = 0,177$ ; aktive Gruppe:  $21,6 \pm 11,9$ ; Placebogruppe:  $29,0 \pm 9,8$ ; sowie intraindividueller Vergleich innerhalb der jeweiligen Gruppen unter Verwendung eines gepaarten 2-seitigen t-Tests: aktive Gruppe  $p = 0,063$ , Placebogruppe  $p = 0,125$ ).



### **3.5.2 Fragebogen zu Erfassung des Schweregrades von funktionellen Symptomen (IBS-SSS)**

Die Auswertung des IBS-SSS ergab zu Studienbeginn keine signifikanten Unterschiede zwischen der aktiven Gruppe und der Placebogruppe. Der interindividuelle Vergleich mittels ungepaartem 2-seitigem t-Test ergab  $p= 0,079$  (aktive Gruppe:  $299 \pm 42,7$ ; Placebogruppe:  $336,6 \pm 47,3$ ).

Nach fünf Tagen Stimulation zeigte die aktive Gruppe eine signifikante Reduktion des IBS-SSS im Vergleich zur Placebogruppe: der interindividuelle Vergleich zwischen den Gruppen unter Verwendung eines ungepaarten zwei-seitigen t-Tests ergab ein  $p= 0,021$  (aktive Gruppe:  $258,2 \pm 56,9$ ; Placebogruppe:  $326,6 \pm 59,6$ ; intraindividueller Vergleich innerhalb der jeweiligen Gruppen unter Verwendung eines gepaarten zwei-seitigen t-Tests: aktive Gruppe:  $p= 0,015$ ; Placebogruppe  $p=0,628$ ).

In dem Follow-up eine Woche nach Stimulationsende war die Verringerung der IBS-SSS in der aktiven Gruppe nicht mehr signifikant, zeigte jedoch immer noch einen statistischen Trend (interindividuelle Vergleich zwischen Gruppen unter Verwendung eines ungepaarten zwei-seitigen t-Tests:  $p= 0,054$ , aktiv Gruppe:  $237,9 \pm 100,2$ , Placebogruppe:  $313,3 \pm 52,8$ ; intraindividueller Vergleich innerhalb der jeweiligen Gruppen unter Verwendung eines gepaarten zwei-seitigen t-Tests: aktive Gruppe:  $p= 0,078$ ; Placebogruppe  $p= 0,221$ ).

### **3.5.3 Krankheitsaktivitätscores für CED: HBI und SCCAI**

Die Auswertung der deutschen Version der Krankheitsaktivitätscores (HBI und SCCAI) ergab zu Studienbeginn keine signifikanten Unterschiede zwischen aktiver und Placebogruppe (interindividuelle Vergleich zwischen Gruppen mit ungepaartem zwei-seitigem t-Test:  $p = 0,287$ ; aktive Gruppe:  $7,3 \pm 3,3$ ; Placebogruppe:  $9 \pm 3,6$ ).

Nach fünf Tagen Stimulation wurde bei beiden Gruppen keine signifikante Veränderung der Krankheitsaktivität festgestellt (interindividuelle Vergleich zwischen Gruppen unter Verwendung eines ungepaarten zwei-seitigen t-Tests:  $p= 0,567$ : aktive Gruppe:  $6,6 \pm 4,5$ ; Placebogruppe:  $7,7 \pm 3,5$ ; intraindividueller Vergleich innerhalb der jeweiligen Gruppen unter Verwendung eines gepaarten 2-seitigen t-Tests: aktive Gruppe:  $p= 0,285$ ; Placebogruppe:  $p=0,415$ ).

Im Follow-up eine Woche nach Stimulationsende wurde ebenfalls keine signifikante Änderung der Krankheitsaktivität zwischen beiden Gruppen festgestellt (interindividuelle Vergleich zwischen Gruppen unter Verwendung eines ungepaarten

zwei-seitigen t-Tests:  $p = 0,415$ ; aktive Gruppe:  $7,4 \pm 4,3$ , Placebogruppe:  $7,3 \pm 2,9$ ; intraindividueller Vergleich innerhalb der jeweiligen Gruppen unter Verwendung eines gepaarten zwei-seitigen t-Tests: aktive Gruppe:  $p = 1$ , Placebogruppe:  $p = 0,351$ ).

#### **3.5.4 Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei entzündlichen Darmerkrankungen (IBDQ)**

Die Auswertung des IBDQ zeigte zu Studienbeginn keine signifikanten Unterschiede zwischen der aktiven und Placebogruppe (interindividueller Vergleich zwischen Gruppen unter Verwendung eines ungepaarten zwei-seitigen t-Tests:  $p = 0,216$ ; aktive Gruppe:  $118,4 \pm 26,0$ ; Placebogruppe:  $103,8 \pm 25,0$ ).

Nach fünf Tagen Stimulation wurde bei beiden Gruppen keine signifikante Änderung des IBDQ-Scores festgestellt (interindividueller Vergleich zwischen Gruppen unter Verwendung eines ungepaarten zwei-seitigen t-Tests:  $p = 0,205$ ; aktive Gruppe:  $127,6 \pm 28,2$ ; Placebogruppe:  $111,1 \pm 26,2$ ; intraindividueller Vergleich innerhalb der jeweiligen Gruppen unter Verwendung eines gepaarten zwei-seitigen t-Tests: aktive Gruppe:  $p = 0,078$ ; Placebogruppe:  $p = 0,113$ ).

In dem Follow-up wurde ebenfalls keine signifikante Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität festgestellt (interindividueller Vergleich zwischen Gruppen unter Verwendung eines ungepaarten zwei-seitigen t-Tests:  $p = 0,266$ , aktive Gruppe:  $134,9 \pm 38,1$ ; Placebogruppe:  $116,6 \pm 26,5$ ; intraindividueller Vergleich innerhalb der jeweiligen Gruppen unter Verwendung eines gepaarten zwei-seitigen t-Tests: aktive Gruppe:  $p = 0,040$ ; Placebogruppe:  $p = 0,058$ ).

#### **3.5.5 Nebenwirkungsfragebogen**

Tabelle 3 stellt die Nebenwirkungen dar, welche anhand eines modifizierten Fragebogens (123) ermittelt wurden. Zwischen den Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bei den Nebenwirkungen (Kopfschmerzen, Nackenschmerzen, Juckreiz, Kribbeln usw.), außer dass in der aktiven Gruppe häufiger Hautrötungen auftraten (genauer Fisher-Test für kategoriale Daten:  $p = 0,006$ , aktive Gruppe: 8 / 10; Placebogruppe: 1/10).

**Tabelle 3: Nebenwirkungen der tDCS in beiden Gruppen**

<b>Nebenwirkungen</b>	<b>aktive tDCS (x/10)</b>	<b>Placebo tDCS (x/10)</b>
Kopfschmerzen	0	1 (10%)
Nackenschmerzen	0	0
Schmerzen auf der Kopfhaut	2 (20%)	0
Brennen an der Kopfhaut	5 (50%)	5 (50%)
Kribbeln	8 (80%)	7 (70%)
Juckreiz	7 (70%)	4 (40%)
gerötete Haut	8 (80%)	1 (10%)
Verbrennung auf der Kopfhaut	0	0
Schläfrigkeit	2/10 (20%)	0
Konzentrationschwierigkeiten	0	0
Akute Gemütsveränderung	0	0

## 4. Diskussion

### 4.1 Einordnung der Ergebnisse in die aktuelle Literatur

Insgesamt zeigte unsere Pilotstudie eine signifikante Reduktion von chronischen Bauchschmerzen bei CED-Patienten nach einer fünf-tägigen Stimulation mit anodalen tDCS. Beide verwendeten Schmerzmessungen (die VAS und die Druckschmerzmessung) ergaben eine signifikante Schmerzreduktion. Ebenfalls zeigte sich in der aktiven tDCS-Gruppe eine signifikante Reduktion in den Ergebnissen der Fragebögen zu Schmerz-Katastrophisieren und zu funktionellen Symptomen (IBS-SSS). Dies spricht dafür, dass die Patienten, neben einer signifikanten Schmerzreduktion, auch von einer klinisch relevanten Besserung bezüglich funktioneller Symptome profitierten. Eine signifikante Abnahme der Ergebnisse des Fragebogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnte nicht nachgewiesen werden. Zwischen beiden Gruppen zeigte sich weder vor noch nach der Stimulation ein signifikanten Unterschied der laborchemischen Entzündungsparameter oder der durch Fragebogen erfassten Krankheitsaktivität. So ist davon auszugehen, dass die beobachteten Effekte der tDCS nicht auf Veränderungen in der entzündlichen Krankheitsaktivität zurückzuführen sind. Ebenfalls spricht dies dafür, dass keine Gruppe eine bessere immunsuppressive Therapie über die Stimulationsdauer erhalten hat, welche die Ergebnisse hätte beeinflussen können.

Im Follow-up, eine Woche nach Ende der fünf-tägigen Stimulation, bestand in der aktiven Gruppe weiterhin eine signifikante Schmerzreduktion im rechten Abdomen, was

in der Baseline-Messung der Ort der höchsten Schmerzintensität war. Dies weist auf eine Langzeitwirkung der tDCS hin. Die beobachteten Ergebnisse der Fragebögen zu funktionellen Symptomen sowie Schmerz-Katastrophisieren waren jedoch im Follow-up nicht mehr signifikant verändert.

Unsere Ergebnisse stimmen mit denen von zahlreichen weiteren Studien zur Schmerzreduktion durch tDCS bei anderen chronischen Schmerzsyndromen überein (u.a. Fibromyalgie, neuropathischer Schmerz, chronische Pankreatitis, Phantomschmerzen). (51-54, 74, 75, 85, 109, 143-149) Fregni et al. und Antal et al. zeigten eine signifikante Schmerzreduktion sowohl bei Patienten mit zentralen Schmerzen nach Rückenmarksverletzung als auch bei Patienten mit Fibromyalgie nach aktiver tDCS mit den gleichen Einstellungen wie in unserer Studie. (51, 52, 143) Bayer et al. haben in einem Review die Effekte der tDCS bei unterschiedlichen Formen von chronischen abdominellen Schmerzen untersucht. (150) Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die tDCS positive Effekte auf die Schmerzreduktion bei diversen intra-abdominellen Schmerzsyndromen haben kann. (150) U.a. haben Fenton et al. und Simis et al. beschrieben, dass die tDCS bei Patienten mit chronischem Beckenbodenschmerz (= „Chronic Pelvic Pain Syndrom“) zu einer signifikanten Schmerzreduktion, gemessen anhand der VAS bzw. PPT, führte. (151, 152) Weiterhin kam es in einer Studie zu einer Reduktion in der Analgetika-Einnahme nach tDCS bei Patienten mit abdominellen Schmerzen bei Post-ERCP-Pankreatitis. (153)

Langanhaltende Effekte der anodalen tDCS zur Behandlung chronischer Schmerzen wurden in anderen Studien ebenfalls mehrfach beschrieben. (48, 81, 91, 154, 155) So beschrieben Fregni et al. eine anhaltende analgetische Wirkung über drei Wochen (51) und Antal et al. sogar eine bis zu vier Wochen anhaltende Wirkung. (91) In einem Case Report konnten die analgetischen Effekte nach einer fünf-tägigen Stimulationsdauer bei Phantomschmerz bis zu zwei Monate nach Ende der Stimulation beobachtet werden. (154) Valle et al. sahen ebenfalls anhaltende Effekte der Schmerzreduktion bis zu zwei Monate nach einer 10-tägigen tDCS bei neuropathischen Schmerzen. (149) Ibrahim et al. zeigten eine Schmerzreduktion in Patienten mit viszeralen Schmerzen bei hepatozellulärem Karzinom nach einer zehn-tägigen tDCS mit anhaltenden Effekten über einen Monat. (90) Unsere Studienergebnisse stehen somit im Einklang mit vorherigen Studien. Da wir eine Follow-up-Untersuchung nach einer Woche hatten, sind

uns leider länger andauernde Effekte entgangen. Mit dem Wissen aus der bisherigen Literatur ist davon auszugehen, dass je länger die Stimulation angewendet wird, desto länger auch anhaltende (analgetische) Effekte zu beobachten sind.

Unsere Ergebnisse unterstützen so insgesamt die Vielfalt an Vorstudien, dass die tDCS einen vielversprechenden Ansatzpunkt zur Therapie von chronischen Schmerzen darstellt. Da tDCS in der Lage scheint, die lokale kortikale Erregbarkeit zu modulieren, könnte sie die maladaptiven zentralen Veränderungen der Gehirnaktivität, die bei chronischen Schmerzen entstehen, zumindest teilweise rückgängig machen.

#### **4.2 Rolle der funktionellen Bildgebung und andere Gehirnstimulationsverfahren im Vergleich**

Neueste Erkenntnisse unterstreichen die zentrale Rolle des Gehirns bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von chronischen Schmerzen. Es ist unstrittig, dass es bei chronischen Schmerzen zu peripheren und zentralen Veränderungen des Nervensystems und zur Fehlregulation von zentralen Prozessen kommt, die mit der Schmerzwahrnehmung und der Regulation und Modulation von Schmerzbahnen in Zusammenhang stehen. Die Ergebnisse unserer Studie unterstützen diese Erkenntnisse und deuten darauf hin, dass dies ebenso für chronische Bauchschmerzen bei CED-Patienten gilt.

Chronische Schmerzen entstehen durch eine Vielzahl an Mechanismen, die im ZNS ablaufen. Zur Darstellung der beteiligten Hirnareale und deren Aktivität bei chronischen Schmerzzuständen haben sich Neuroimaging Methoden wie z.B. die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) als sehr wirksam erwiesen. fMRT ist eine radiologische Technik, die die Bildgebung der funktionellen Aktivität im Gehirn ermöglicht. Sie liefert Informationen zur Aktivierung von Gehirnarealen, die sich sowohl auf bestimmte Funktionen als auch auf funktionale Konnektivität beziehen. (34) So wurden zahlreiche Hirnregionen, die körperliche und emotionale Modalitäten beinhalten (u.a. Berührung, motorische Aktivierung, Hören, Sehen, Wut), zuvor mit fMRT identifiziert. (22, 156) Infolgedessen stellt die fMRT eine Möglichkeit dar, um die spezifischen Hirnregionen, die an der Schmerzverarbeitung beteiligt sind, zu identifizieren. Dies erlaubt einerseits ein besseres Verständnis der Schmerzentstehung und -bearbeitung, andererseits erlaubt es genauere Ansatzpunkte für die tDCS bzw. andere neuromodulatorische Techniken zu identifizieren. In der Tat konnten durch

fMRT kortikale und subkortikale Bereiche der Schmerzwahrnehmung und Schmerzmodulation identifiziert werden. Zu den am häufigsten bei chronischen Schmerzzuständen aktivierten Hirnarealen gehören der somatosensorische Kortex, der ACC, die Thalamuskern und die Insula. (22) Als konkretes Beispiel haben fMRT-Studien gezeigt, dass es bei der Fibromyalgie zu veränderter regionaler zerebraler Aktivität in den Thalamuskernen kommen kann, im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen. (51, 157) Mehrere neuere Studien zeigten anhand von funktioneller Bildgebung, dass diese strukturellen und funktionellen Veränderungen reversibel waren, nachdem die chronischen Schmerzen durch erfolgreiche Behandlung behoben wurden. (34-40) Dies deutet daraufhin, dass die strukturellen Veränderungen bei chronischen Schmerzen zumindest teilweise reversibel sind, was eine wichtige Voraussetzung für eine mögliche erfolgreiche und adäquate Therapie chronischer Schmerzen darstellt. Neben der funktionellen Bildgebung konnten neurophysiologische Studien ebenfalls zeigen, dass chronische Schmerzen zu einer Dysfunktion der kortikalen Erregbarkeit und kortikospinalen Bahnen führen. (87, 158) Unter anderem wurde eine Abnahme der intrakortikalen Hemmung beschrieben, welche auf der Enthemmung der absteigenden Hemmsysteme basiert. (159, 160) Dies führt, wie bereits beschrieben, zu einer erhöhten kortikalen Erregbarkeit und weist auf ein Ungleichgewicht zwischen den GABAergen (inhibitorisch) und glutamatergen (exzitatorisch) Systemen hin. (87, 161, 162)

Weiterhin konnte man durch fMRT die Effekte der anodalen tDCS untersuchen. Fischer et al. hat anhand von fMRT beweisen können, dass die anodale tDCS von M1 zu einer Erhöhung der Erregbarkeit dieses Areales führt. (163)

Das Konzept, Schmerzen durch Modulation zentraler Strukturen zu behandeln, ist nicht neu. Pharmakologische Therapien wie u.a. Opioide, Antikonvulsiva und Antidepressiva sind Medikamente, die ebenfalls auf die zentralen Veränderungen bei chronischen Schmerzen abzielen. Insbesondere kann die Wirkung der absteigenden Hemmsysteme durch diese zentral wirkenden Arzneimittel verstärkt werden. (69) Bei chronischen Schmerzen kommt es jedoch durch die Enthemmung der absteigenden Hemmsysteme zum Wirkungsverlust bzw. Resistenz dieser Analgetika. Psychologische Ansätze zur Schmerzbehandlung (u.a. kognitive Verhaltenstherapie, Hypnose, und akzeptanzbasierte Therapien) wurden ebenfalls bereits mehrfach erforscht, haben sich jedoch als nicht klinisch relevant wirksam bei chronischen Schmerzen gezeigt. So

wurden mehrere Methoden und neuromodulatorische Therapien entwickelt und untersucht, um Gehirnsysteme zu beeinflussen. Hierzu zählen unter anderem die transkranielle Magnetstimulation, tiefe Hirnstimulation und tDCS. Einige Erfolge konnten bei der direkten Stimulation von kortikalen und subkortikalen Bereichen mit transkranieller Magnetstimulation und tiefer Hirnstimulation berichtet werden. (34, 164-167) Bei ausgewählten Patientengruppen konnte z.B. gezeigt werden, dass die tiefe Hirnstimulation bestimmter Hirnregionen eine wirksame Langzeitbehandlung für chronische Schmerzen darstellen kann. (165) Die invasive Natur der tiefen Hirnstimulation ist jedoch ein offensichtlicher Nachteil dieser Methode, insbesondere wenn man bedenkt, dass sie nicht bei allen Patienten wirksam ist. (34, 165) Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die transkranielle Magnetstimulation zwar das Potenzial zur kurzfristigen Linderung chronischer neuropathischer Schmerzen hat, jedoch ist die Datenlage zu anderen chronischen Schmerzsyndromen lückenhaft und kontrovers. (164, 166, 167) Deshalb ist die transkranielle Magnetstimulation nur zur Behandlung neuropathischer Schmerzen in Europa zugelassen, jedoch noch nicht für die Behandlung anderer chronischer Schmerzen. (162, 168). Ebenfalls ist die transkranielle Magnetstimulation aktuell noch relativ teuer, die Anwendung aufwendig und es muss unter direkter Aufsicht in medizinischen Zentren durchgeführt werden. Da bereits mehrfach gezeigt wurde, dass die tDCS die Hirnaktivität modulieren und auch zu langanhaltenden Effekt führen kann, (48, 81) entschieden wir uns die tDCS als nicht-invasive, nebenwirkungsarme, kostengünstige, einfach anwendbare und vielversprechende Methode zur möglichen Behandlung chronischer Bauchschmerzen weiter zu erforschen.

#### **4.3 Vermuteter Wirkmechanismus der tDCS**

Die vollständigen und genauen Mechanismen der tDCS, die für die analgetischen Effekte verantwortlich sind, sind noch nicht völlig verstanden. Neben der bekannten direkten Wirkung der tDCS auf das Ruhemembranpotential von Neuronen, die in Nervenzellverbänden eine erhöhte oder reduzierte Erregbarkeit nach sich zieht, gibt es mehrere Erklärungsmodelle für die Wirkung der tDCS. Bereits vor vielen Jahren wurde in Tiermodellen gezeigt, dass die tDCS die neuronale Aktivität beeinflussen und verändern kann. Insbesondere hat man bei Ratten und Katzen gezeigt, dass die positive Polarisierung entsprechend einer anodalen tDCS des Kortex die spontane Feuerrate von Neuronen der tiefen kortikalen Strukturen erhöht, während die negative

Polarisation entsprechend einer kathodalen tDCS die Feuerrate verringert. (79, 83, 169) Lang et al. (82) haben zudem anhand der Positronenemissionstomographie (PET) des regionalen zerebralen Blutflusses zeigen können, dass die anodale bzw. kathodale tDCS zu einer Zunahme bzw. Abnahme des zerebralen Blutflusses in den stimulierten kortikalen und subkortikalen Bereichen führt. So konnte nach aktiver tDCS eine Erhöhung des zerebralen Blutflusses u.a. im Motorkortex, im Frontalpol, im primären sensomotorischen Kortex und in den hinteren Hirnregionen gesehen werden. (82)

Man hat weiterhin nachweisen können, dass die Wirkung der tDCS neben dem Motorkortex auch andere Strukturen erreichen und beeinflussen kann, welche an der Entstehung und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen beteiligt sind. (87) Diese umfassen mehrere Bereiche wie den kontralateralen M1, den Thalamus, den kaudalen Teil des ACC, den parieto-okzipitalen Übergang, den Sulcus temporalis superior und das Kleinhirn. (82) Insbesondere wurde mehrfach beschrieben, dass die tDCS über die Veränderung der Erregbarkeit der direkt darunter liegenden stimulierten Hirnregionen, auch tiefer liegende Gehirnareale wie z.B. u.a. Thalamus und subthalamische Kerne beeinflussen kann. (48, 81). Dies wird dadurch erklärt, dass kortikothalamische Bahnen die Aktivität im Thalamus beeinflussen können, obwohl dieser weit weg vom Stimulationsort liegt. (87) Da der M1 somatotopisch angeordnet ist und Eingaben über den Thalamus erhält, welcher wiederum Informationen von der Peripherie, vom Kleinhirn und von den Basalganglien zusammenfasst, stehen diese beiden Gehirnareale in Verbindung. (87) Ebenfalls erhält der M1 über Assoziationsfasern sensorische und sensible Informationen vom somatosensorischen und prämotorischen Kortex sowie vom limbischen System. (87) Durch die anodale tDCS kommt es zur Erhöhung der Erregbarkeit des stimulierten motorischen Kortex. (91, 163, 170) Durch die Erhöhung der Erregbarkeit des motorischen Kortex kann also die Schmerzwahrnehmung der tiefergelegenen neuronalen Bereiche, welche an der Schmerzverarbeitung beteiligt sind, durch indirekte Effekte moduliert werden. (91) Dass eine oberflächliche tDC-Stimulation bis zum Thalamus reichen kann, kann man sich also dadurch erklären, dass dieser Gehirnareale miteinander vernetzt sind. So erreichen die kortikothalamische Nervenbahnen den Thalamus, welcher von diesen in seiner Spontanaktivität verändert werden kann. (87)

Man vermutet weiter, dass die anodale tDCS von M1 zur direkten Stimulation der Neuronen der Pyramidenbahn führt, wodurch es zu einer Abnahme der Übererregbarkeit der Thalamus- und Hirnstammkerne kommt und als Folge zu einer



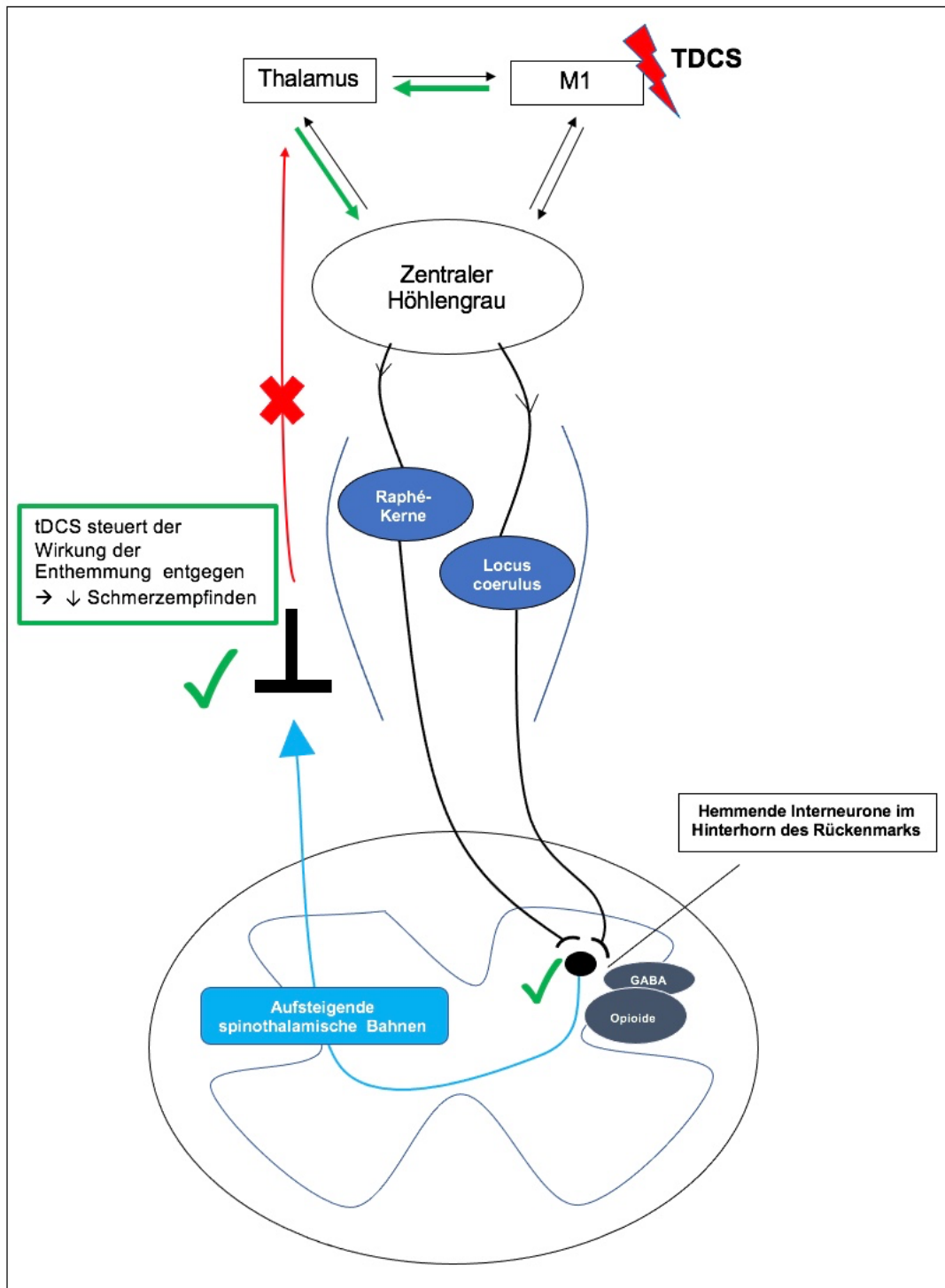
Hemmung dieser Areale, sodass der Enthemmung der absteigenden Hemmsysteme gegengesteuert wird. (87) Es wird postuliert, dass dies auf eine Modulation der funktionellen Wechselwirkung zwischen M1 und diesen Bereichen über kortiko-kortikale und kortiko-subkortikale Verbindungen zurückzuführen ist. (82, 171-173) Durch Erreichen der tieferen Strukturen kann die tDCS also z.B. der maladaptiven Enthemmung der absteigenden Hemmsysteme gegensteuern und so zur Schmerzlinderung führen. (87) Hieraus ergibt sich, dass tDCS ein wirksames Mittel sein kann, um anhaltende und weit verbreitete Veränderungen der regionalen neuronalen Aktivität hervorzurufen. (82)

Studien haben ebenfalls anhand von Magnetresonanztomographie (MRS) gezeigt, dass anodale tDCS die lokale kortikale GABA-Konzentration im M1 reduziert (174, 175) und die lokalen Glutamat- und Glutaminspiegel im intraparietalen und präfrontalen Kortex erhöht. (176, 177) Dies wird dadurch untermauert, dass der Effekt der tDCS auf die kortikospinale Erregbarkeit durch einen glutamatabhängigen NMDA-Rezeptorantagonisten Dextromethorphan blockiert werden kann. (178) Liebetanz et al. hat in der Tat gezeigt, dass die durch anodale tDCS induzierte erhöhte kortikale Erregbarkeit durch die Gabe von Dextromethorphan erneut supprimiert werden kann, was dafürspricht, dass NMDA-Rezeptoren eine wichtige Rolle bei der tDCS-induzierten Neuroplastizität spielen. (178) Die beobachteten Wirkungen der tDCS basieren also vermutlich teilweise auf neurobiologischen Signalwegen (glutamaterg und GABAerg), welche einen Einfluss auf die Erregbarkeit und Hemmung der kortikalen Neurone haben. (87)

In Anbetracht dieser Erkenntnisse unterstützt unsere Studie ebenfalls die Hypothese der zentralen Schmerzentstehung bzw.- aufrechterhaltung von chronisch abdominalen Schmerzen. Weiter bekräftigt sie die Annahme, dass neuromodulatorische Techniken wie die tDCS geeignete therapeutische Ansatzpunkte zur Behandlung chronischer abdominaler Schmerzen darstellen, da sie Membranpotenziale und Erregungszustände beeinflussen können und so auch die dysfunktionale Plastizität innerhalb des nozizeptiven Systems ändern können. (87, 113) Da die anodale Stimulation insgesamt die kortikale Erregbarkeit erhöht, ist in Zusammenschau der Befunde davon auszugehen, dass eine Schmerzreduktion mit einer Hochregulierung der motorischen Kortexaktivität zusammenhängt. (91)

Die tDCS sollte natürlich nicht die antientzündliche bzw. immunmodulatorische Therapie bei CED ersetzen. Immunsuppressive Medikamente wie Prednisolon, Azathioprin und Biologicals (anti-TNF- alpha-Blocker und Integrin-Antagonisten) stellen weiterhin die Basis der Therapie der CED dar, um die entzündlichen intestinalen Veränderungen zu behandeln und so auch die akuten Schmerzereignisse zu vermindern. Primär soll die immunmodulatorische Therapie durch ihre antientzündliche Wirkung die Entstehung chronischer Schmerzen verhindern, indem es durch die Behandlung des Akutschmerzes gar nicht zur peripheren und zentralen Sensibilisierung, sowie zu plastischen ZNS-Veränderungen kommt. Aus unserer Sicht stellt daher die tDCS eine mögliche begleitende Therapieoption in therapierefraktären Fällen dar, in denen chronische Schmerzen trotz einer optimalen immunsuppressiven und analgetischen Therapie persistieren. Insbesondere könnte durch den positiven Einfluss der tDCS auf die Enthemmung der absteigenden Hemmsysteme, der Opioidresistenz bei chronischem Schmerz gegengesteuert werden. Hierdurch würde es einerseits zu einem besseren Ansprechen auf Analgetika kommen und andererseits könnte es insgesamt die dauerhafte Einnahme hoher Dosen Analgetika, die mit einem entsprechenden Nebenwirkungsprofil und hohem Sucht- und Abhängigkeitspotenzial einhergeht, reduzieren.

Um die genaueren Mechanismen der tDCS zu verstehen sind jedoch weitere Studien, insbesondere mit funktioneller Bildgebung, notwendig. Anhand der funktionellen Bildgebung könnte man versuchen die Hirnareale darzustellen, welche während der tDCS eine Aktivität aufweisen, um ein besseres Verständnis der Wirkmechanismen zu erlangen. Weiterhin müssen noch weitere Stimulationsorte und -einstellungen, sowie unterschiedliche Stimulationsdauern untersucht werden, um die Methode der tDCS zur Schmerzreduktion zu optimieren und ggf. als festen Bestandteil in die Schmerztherapie aufzunehmen.



**Abbildung 11: Erklärungsmodell eines möglichen Wirkmechanismus der tDCS.**

Durch anodale tDCS kommt es zur erhöhten Erregbarkeit des M1. Über kortico-kortikale und kortico-subkortikale Verbindungen erreicht die Wirkung der tDCS auf M1 tiefer liegende Gehirnareale und beeinflusst die Schmerzempfindung dieser.

Man vermutet, dass die anodale tDCS von M1 zur direkten Stimulation der Neuronen der Pyramidenbahn führt, wodurch es zu einer Abnahme der Übererregbarkeit der Thalamus- und Hirnstammkerne kommt und als Folge zu einer Hemmung dieser Areale, sodass der Enthemmung der absteigenden Hemmsysteme gegengesteuert wird.

#### 4.4 Langzeitwirkung der tDCS

Insgesamt weiß man aus Studien mit anderen Applikationsindikationen, dass die tDCS langanhaltende Effekte verursachen kann. So zeigte bspw. Nitsche et al., dass die tDCS von M1 zu einer Verbesserung des impliziten motorischen Lernens führen kann (96) und Antal et al., dass tDCS von M1 und der extrastriären Sehrinde zur einer Verbesserung des visuellen-motorischen Lernens führt. (179) Diese Eigenschaften sind mit der Annahme vereinbar, dass aktivitätsabhängige synaptische Plastizität wie LTP und LTD durch tDCS moduliert bzw. induziert werden und so tDCS auch auf das Langzeitgedächtnis bei chronischen Schmerzen einen Einfluss haben könnte. In der Tat haben in-vitro Modelle gezeigt, dass die anodale tDCS zur LTP über Neurotransmitter führen kann, die das Öffnen von AMPA (a-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid) - Kanälen erleichtern und so auch indirekt den NMDA-Rezeptorkanal. (180) Ältere Studien haben bereits gezeigt, dass eine Stimulation über mindestens fünf Minuten zu einer anhaltenden Änderung der neuronalen Feuerraten über die Stimulationsdauer hinaus, führen kann. (77, 81, 181) Aktuelle Studien haben bestätigt, dass die Änderungen der Erregbarkeit über die Stimulationsdauer hinaus persistieren können, wenn tDCS über mindestens drei Minuten appliziert wird und können bis zu einer Stunde anhalten bei einer Stimulationsdauer von mindestens zehn Minuten. (77, 81) Aus der Summe der Erkenntnisse vieler Studien besteht die Annahme, dass die Länge der Stimulationsdauer mit der Dauer der anhaltenden Wirkung korreliert. Neben dieser direkten Dosis-Wirkungs-Beziehung einer einzelnen tDCS-Sitzung gibt es auch einen kumulativen Effekt der tDCS: So führen mehrere Sitzungen an aufeinanderfolgenden Tagen zu langanhaltenden Effekten. Die kumulativen Effekte mehrerer Sitzungen tDCS bzw. die langanhaltende Wirkung, sind in Folge auch möglicherweise durch Mechanismen der LTP bzw. LTD zu erklären, da hierdurch langanhaltende bzw. dauerhafte plastische Veränderungen induziert werden können über repetitive Verstärkung der synaptischen Übertragung an den Zielstrukturen. Die tDCS des M1 könnte so dauerhafte Veränderungen der kortikospinalen Erregbarkeit hervorrufen und den maladaptiven Veränderungen, die bei chronischen Schmerzen entstehen, gegensteuern. (87, 178, 182).

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die tDCS des zerebralen Kortex zu akuten und langanhaltenden Veränderungen der synaptischen Erregbarkeit führen

kann. Die genaue Patholphysiologie ist jedoch noch nicht ausreichend erforscht und bedarf weiteren Studien, um die tiefgründigen Mechanismen zu verstehen. Insgesamt unterstützen und belegen jedoch multiple Arbeiten unsere Ergebnisse, dass die anodale tDCS von M1 zu einer anhaltenden Reduktion chronisch abdomineller Schmerzen über mehrere komplementär wirkenden Mechanismen führt. Durch die nachgewiesene langanhaltende Wirkung der tDCS, welche am ehesten auf dem Prinzip der LTP basiert, wäre es ebenfalls denkbar nach der akuten Behandlung der chronischen Bauchschmerzen mit tDCS („Induktionstherapie“) eine Art „Erhaltungstherapie“ zu etablieren. Hierzu wären weitere Studien interessant, in denen man etwa im Anschluss an die akute Behandlungsphase mit täglicher Stimulation die tDCS einmal wöchentlich fortführt, um die beobachteten Effekte der tDCS über einen längeren Zeitraum aufrechtzuerhalten.

#### **4.5 Sicherheit und Nebenwirkungen**

Iyer et al. (93) haben in einer Studie die Sicherheit und Nebenwirkungen der tDCS untersucht. Es gab keinen Hinweis für eine signifikante Verschlechterung der kognitiven oder motorischen Funktion, im Gegenteil fanden sie eine signifikante Verbesserung der verbalen Flüssigkeit nach Stimulation mit anodaler tDCS. (93) Es gab ebenfalls keine visuell erkennbaren Veränderungen in den EEG-Aufzeichnungen der Probanden. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass keine Gefahr von signifikanten Nebenwirkungen bei der Anwendung von tDCS im Bereich von 1 bis 2 mA über 20 Minuten besteht. Mehrere Probanden berichteten über Kribbeln oder Juckreiz im Bereich der Elektroden, die Häufigkeit und Intensität dieser Sensationen war jedoch in beiden Gruppen (aktiv versus Placebo) gleich. Diese Ergebnisse stimmen mit weiteren Studien überein, welche die tDCS mit den gleichen Einstellungen untersucht haben. (51, 52, 80, 81)

In unserer Studie konnten wir ebenfalls keine hochgradigen Nebenwirkungen feststellen. (113) Zwischen den Gruppen (aktiv vs. Placebo) wurden keine signifikanten Unterschiede bei den milden Nebenwirkungen (Kopfschmerzen, Nackenschmerzen, Juckreiz, Kribbeln usw.) festgestellt. Es kam lediglich in der aktiven Gruppe häufiger zu Hautrötungen unter der geklebten Elektrode. Während weitere Untersuchungen zu Sicherheit und Nebenwirkungen, insbesondere auf die Auswirkungen einer längeren oder wiederholten Exposition, erforderlich sind, scheint die Behandlung frei von

unmittelbaren nachteiligen Auswirkungen zu sein, sodass von einer sicheren Anwendung, vor allem im Rahmen der untersuchten Einstellungen, auszugehen ist.

#### **4.6 Limitationen der Studie**

Unsere Studie weist einige Limitationen auf, die an dieser Stelle benannt und diskutiert werden sollen:

1. Die zentrale Limitation der Studie ergibt sich aus der relativ kleinen Kohorte bzw. geringen Fallzahl. Hierdurch könnte die Aussagekraft der Ergebnisse und die externe Validität der Studie reduziert sein. Um dies jedoch zu verringern, erfolgte vor Beginn der Studie eine Fallzahlkalkulation, um die Anzahl an Patienten zu berechnen, die pro Gruppe notwendig sind, um ein statistisch signifikantes Ergebnis des primären Endpunkts zu erreichen. Die Fallzahlkalkulation basierte auf Ergebnissen anderer tDCS-Studien zur Schmerzbehandlung. In Anbetracht der guten Wirkstärke von tDCS ergab sich eine Gruppengröße von 8 Personen je Gruppe (8 Patienten in der aktiven und 8 Patienten in der Placebo-Gruppe). Um potentielle Drop-outs zu adressieren, erhöhten wir die Fallzahl auf 10 Patienten pro Gruppe.

2. Eine weitere Limitation besteht darin, dass die Patienten während der gesamten Studiendauer weiter Analgetika bei Bedarf und ihre antiinflammatorische Medikation einnehmen durften. Es wurde sich für dieses Vorgehen entschieden, da es aus ethischen Gründen nicht vertretbar war, die Patienten ihre Krankheits-spezifische Medikation pausieren zu lassen (dies wäre mit dem Risiko eines Auslösens eines akuten Krankheitsschubs verbunden gewesen) und ebenso Schmerzen zu ertragen. Des Weiteren wurde ein Schmerz-/Analgetikagebuch über insgesamt 3 Wochen geführt: eine Woche vor der Stimulation, in der Woche der Stimulation und eine Woche nach Stimulation, um allzu große Ausreißer in der Analgetika-Bedarfsmedikations-Einnahme detektieren zu können und dies bei der Interpretation der Studienergebnisse zu berücksichtigen. Bei allen Patienten zeigte sich im Falle einer regelmäßigen Analgetika Einnahme kein Unterschied im Einnahmemuster über die untersuchten 3 Wochen. Ebenfalls konnte zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Analgetika-Einnahme festgestellt werden. So ist insgesamt davon auszugehen, dass hierdurch ein potenziell möglich gewesener Bias vermieden wurde und sich die unterschiedlichen Patientenangewohnheiten der Analgetika-Einnahme durch Randomisierung ausgeglichen haben. (113)

3. Weiter wurden unter den gewählten Einschlusskriterien alle CED-Patienten unabhängig von deren Krankheitsaktivität eingeschlossen und die krankheitsspezifische Medikation konnte wie oben diskutiert weiter eingenommen werden, wodurch ein relativ heterogenes Patientenkollektiv entstanden ist. So ist letztendlich eine Beeinflussung der Ergebnisse durch Änderungen in der Krankheitsaktivität nicht komplett auszuschließen. Da die krankheitsspezifische Medikation weiter eingenommen wurde, lässt erwarten, dass es zu keinen großen und relevanten Krankheitsaktivitätsveränderungen während der Studie kam. Wichtig ist zudem darauf hinzuweisen, dass die Patienten vor Studieneinfluss mindestens vier Wochen lang eine stabile und unveränderte krankheitsspezifische Medikation aufweisen mussten. Hierdurch sollte ebenfalls sichergestellt werden, dass es zu keiner kurzfristigen Änderung in der Krankheits-/Entzündungsaktivität kam, was die Studienergebnisse insbesondere in Hinblick auf die Schmerzreduktion hätte beeinflussen können. Um eine potenzielle Beeinflussung zu detektieren, benutzen wir verschiedene Monitoring-Instrumente: Fragebögen zur Krankheitsaktivität sowie laborchemische Entzündungsparameter im Blut (BSG, CRP) und Stuhl (Calprotectin). Insgesamt zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der durch validierte Fragebögen erfassten Krankheitsaktivität oder der laborchemischen Entzündungsparameter zwischen den beiden Gruppen, dies galt für die Zeitpunkte vor und nach der Stimulation. So ist davon auszugehen, dass keine Gruppe eine wirksamere immunsuppressive Therapie erhalten hat, welche die Ergebnisse hätte beeinflussen können und dass die beobachteten Effekte der tDCS nicht auf Veränderungen in der entzündlichen Krankheitsaktivität zurückzuführen sind. Zukünftige Studien sollten eine mehr homogene Patientenkohorte einschließen, um zunächst die Wirksamkeit der tDCS in den unterschiedlichen Patientenkollektiven zu testen und dann konsekutiv die externe Validität der Studienergebnisse zu erhöhen.

4. Eine weitere mögliche Limitation ist, dass es in der aktiven tDCS-Gruppe häufiger zu Hautrötungen unter der Elektrode kam, was die Verblindung der Patienten hätte beeinflussen können. Die Bewertung einer Hautrötung wurde jedoch vom Studienmitarbeiter vorgenommen, der auch die tDCS-Therapie applizierte und somit nicht verblindet war, was eine Bias hinsichtlich einer häufigeren Feststellung von Hautrötung möglich macht. Da im Untersuchungszimmer kein Spiegel vorhanden war und die Hautrötung nach kurzer Zeit verblasste sowie die Elektroden erst nach der erneuten Druckschmerzschwellen-Messung nach Stimulationsende und Verlassen des Raumes des verblindeten Untersuchers entfernt wurden, ist nicht davon auszugehen,

dass die Verblindung sowohl des Patienten als auch des verblindeten Untersuchers beeinträchtigt wurde. Darüber hinaus wurde den Probanden beider Gruppen vor der tDCS mitgeteilt, dass zu Stimulationsbeginn Kribbeln, Juckreiz und andere Empfindungen zu erwarten sind. Dies wurde in beiden Gruppen gleichermaßen mit dem Nebenwirkungen-Fragebogen bestätigt, sodass hierdurch von einer robusten Verblindung ausgegangen werden kann.

5. Die kurze Follow-up Dauer stellt ebenfalls eine Limitation unserer Studie dar. Durch die Follow-up Dauer von lediglich einer Woche sind uns leider mögliche länger andauernde analgetische Effekte entgangen. Wie oben bereits beschreiben haben multiple Studien anhaltende Effekte über vier bis acht Wochen nachgewiesen. (51, 90, 91, 149) Bei unserer Nachuntersuchung nach einer Woche zeigte sich weiterhin eine signifikante Schmerzreduktion im rechten Abdomen, sodass es unklar bleibt wie lange die analgetischen Effekte andauerten. Die nachfolgenden Studien sollten dies adressieren und weitere Follow-up Untersuchungen nach bspw. 2, 4, 8 und 12 Wochen einplanen, um diese langanhaltenden Effekte zu messen.

6. Ferner haben wir lediglich die anodale Stimulation des M1 untersucht. Wir haben uns für M1 als Stimulationsort entschieden, da man einerseits weiß, dass M1 ein wichtiger Teil der Schmerzneuromatrix darstellt, mit efferenten Verbindungen zu vielen subkortikalen Regionen und sich diese Elektrodenpositionierung und Geräteeinstellung andererseits in multiplen Vorstudien am effektivsten zur Schmerzbehandlung gezeigt haben. (51, 52, 91, 101) Einige Studien haben ebenfalls die Auswirkungen von tDCS des dorso-lateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) untersucht. Insbesondere konnte u.a. im Rahmen der Behandlung der Fibromyalgie mehrfach gezeigt werden, dass die tDCS des DLPFC zur signifikanten Schmerzlinderung führt. (107, 109, 149) Der DLPFC scheint also ebenso eine wichtige Rolle bei der Schmerzverarbeitung zu spielen, insbesondere bei der emotionalen Wahrnehmung von Schmerz. (183) Dieser Bereich könnte demnach einen weiteren therapeutischen Ansatzpunkt bei chronischen Schmerzen darstellen. Nichtsdestotrotz entschieden wir uns für den bisher am meisten genutzten Stimulationsort für eine Schmerzbehandlung, den M1, und dessen empirisch belegten Nutzen. Weitere Studien sind notwendig, um den optimalen Stimulationsort der tDCS zur Schmerzreduktion zu überprüfen und zu bestätigen. Es wäre ebenfalls von Bedeutung die Effekte einer simultanen tDCS mehrerer Regionen, zu untersuchen. So wäre es interessant eine Studie durchzuführen, bei der man gleichzeitig mehrere Orte stimuliert, z.B M1 und DLPFC. Durch eine simultane Stimulation der DLPFC neben



M1 könnte es möglicherweise unterstützend durch kumulative Effekte zu einer verstärkten Schmerzreduktion kommen, u.a. durch die gleichzeitige Modulation der Schmerzwahrnehmung, sowie den positiven Einfluss auf die negativen Begleitsymptome von Schmerzen (z.B. depressive Verstimmung, Fatigue). Ebenfalls muss der Effekt der Polarität der tDCS weiter untersucht werden. Wir haben eine anodale Stimulation durchgeführt, da sich diese in den meisten Studien zur Schmerzreduktion bewährt hat. In neueren Studien, insbesondere zur Forschung von tDCS bei Migränepatienten wurde jedoch gezeigt, dass eine kathodale Stimulation des M1 auch zur Beschwerdeverbesserung und Schmerzlinderung führt, wobei die genaue Pathophysiologie noch nicht komplett verstanden ist. (110)

7. Weiterhin haben wir uns in unserer Studie auf die Stimulationseinstellungen (u.a. Elektrodengröße, Dauer, Intensität, Häufigkeit) anderer Studien berufen, die sich bis dato als sicher und wirksam erwiesen haben. Jedoch wäre es ebenfalls interessant, in weiteren Studien andere Stimulationseinstellungen zu untersuchen, um zu sehen, ob eine längere Dauer der Stimulation bzw. eine höhere Stimulationsintensität zusätzliche positive Effekte zeigen, oder ob dies mit höheren Nebenwirkungen verbunden ist. Es gibt bereits einige Arbeiten, die die Sicherheit einer höheren Stimulationsintensität mit bis zu 4 mA untersucht haben. (184-186) Diese haben nach einer 30-minütigen Stimulation mit 4 mA keine höhergradigen Nebenwirkungen feststellen können. (184) Es bleibt jedoch noch zu untersuchen, ob eine höhere Stimulationsintensität auch mit einem klinischen Benefit einhergeht. Es wird postuliert, dass eine erhöhte Stimulationsintensität, was zu einer erhöhten Stromdichte führt, mit stärkeren neuroplastischen und hirnmulatorischen Effekte einhergehen und so stärkere Effekte auslösen könnte, indem tiefere Hirnareale wie die Insula und Thalamuskern, welche an der zentralen Schmerzverarbeitung beteiligt sind, noch effektiver und mit mehr Stärke erreicht werden. (185, 186)

Die in unserer Studie ausgewählte Stimulationshäufigkeit von fünf Tagen ist ebenfalls kritisch zu diskutieren. Obwohl eine Stimulationsdauer von fünf Tagen bereits vielversprechende Ergebnisse zur Schmerzreduktion zeigte, gibt es mittlerweile viele Studien, welche längere Intervalle (von zehn bis zu 60 tDCS-Sitzungen) untersucht haben. (109, 110, 149) Valle et al. haben tatsächlich den Unterschied zwischen einer 5-tägigen und 10-tägigen tDCS in der Schmerzbehandlung bei Fibromyalgie untersucht. (149) Es wurde gezeigt, dass die 10-tägige Stimulation zur länger anhaltenden Schmerzreduktion führt, mit Effekten die bis zu zwei Monaten anhalten. (149) So ist

davon auszugehen, dass eine längere tDCS-Dauer über mehrere Wochen zu nachhaltigeren Ergebnissen führen und in Zukunft solche Studien anzustreben sind. Zusammenfassend müssen die optimale Stimulationseinstellungen für eine möglichst effektive Schmerzreduktion, insbesondere was die Langzeitwirkung angeht, noch weiter erforscht werden.

#### **4.7 Schlussfolgerung und Ausblick**

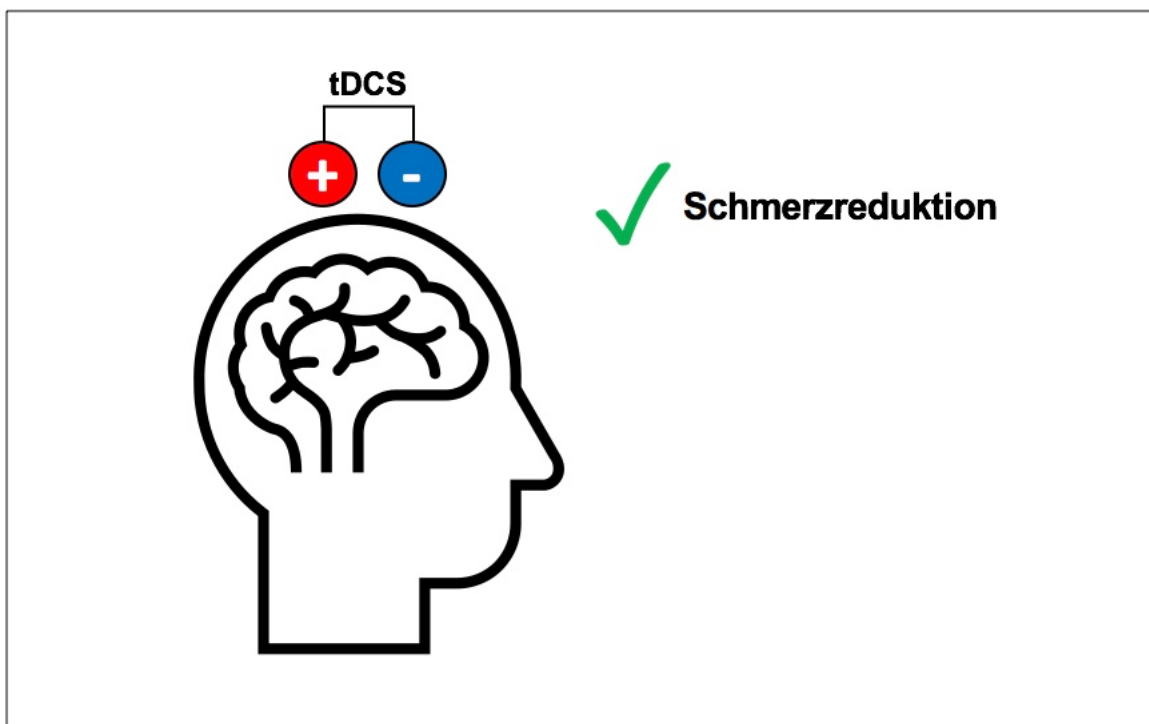
Zusammenfassend entstehen chronische Schmerzen durch plastische Veränderungen im peripheren und zentralen Nervensystem. Unter anderem kommt es durch die periphere und zentrale Sensibilisierung sowie Enthemmung der absteigenden Hemmsysteme zu einem Zustand der Übererregbarkeit der Hirnareale, welche an der zentralen Schmerzverarbeitung und -aufrechterhaltung beteiligt sind. Wir haben gezeigt, dass die anodale tDCS von M1 zu einer signifikanten Schmerzreduktion bei chronischen abdominellen Schmerzen bei CED-Patienten führt. Darüber hinaus kam es zu einer Besserung der begleitenden funktionellen Beschwerden und Schmerz-Katastrophisieren, gemessen anhand einer Punktwerte-Abnahme in den jeweiligen Fragebögen. Ebenfalls zeigte die tDCS-Therapie signifikant langanhaltende Effekte der Schmerzreduktion, die bis eine Woche nach Stimulationsende anhielten.

Die Ergebnisse unserer Studie unterstützen die Annahme, dass chronische Bauchschmerzen bei CED-Patienten durch zentrale Mechanismen entstehen und aufrechterhalten werden. Die tDCS, eine Therapie, die diese zentralen Mechanismen adressiert, kann daher zu einer Schmerzreduktion führen. Ein zentraler Mechanismus der Schmerzreduktion durch tDCS scheint das Gegensteuern der maladaptiven Enthemmung der absteigenden Hemmsysteme zu sein, was in Folge zu deren Wiederherstellung führen könnte. (91) Weitere Studien sind jedoch noch notwendig um die Methode und deren Anwendung zu optimieren und in den klinischen Alltag einzuführen.

Insgesamt wurde die tDCS mehrfach als kostengünstige Methode einer nicht-invasiven Hirnstimulation beschrieben. (98, 187, 188) In einer Studie von Zaghi et al. wurden u.a. die unterschiedlichen Kosten zwischen tDCS und transkranieller Magnetstimulation verglichen. Insgesamt zeigte sich über ein Behandlungsjahr die tDCS als kostengünstigste Variante der nicht-invasiven Hirnstimulation. (187) Die Kosten einer Sitzung tDCS, einschließlich Geräte-, Personal- und Krankenhauskosten, betrugen 167,27 US-Dollar im Vergleich zu 207,24 US-Dollar für die transkranielle Magnetstimulation. (187) Insbesondere sind die Gerätekosten deutlich günstiger bei der tDCS. Sauvaget et al. hat im Rahmen einer Kostenanalyse zur tDCS bei Behandlung von Depressionen gezeigt, dass die Gerätekosten für 15 tDCS-Sitzungen 99 Euro betragen. (188) In einer ähnlichen Analyse zur transkraniellen Magnetstimulation wurden die Gerätekosten für 15 Sitzungen auf 503,55 Euro berechnet. (189)

Ebenfalls haben mehrere Studien die häusliche Anwendung von tDCS zur Behandlung unterschiedlicher Entitäten von chronischen Schmerzen, u.a. Trigeminusneuralgie, Fibromyalgie und chronische myofasziale Schmerzen, untersucht. (109, 190-192) In der Studie von Brietzke et al. führten 60 tDCS Sitzungen über 12 Wochen bei einer häuslichen Anwendung zu einer signifikanten Schmerzreduktion bei Fibromyalgie-Patienten. (109) Insgesamt zeigten die Studien, dass eine häusliche Anwendung der tDCS bei korrekten Schulung und Anweisungen gut durchzuführen ist. (109, 190-192) Dies spricht dafür, dass die tDCS unter den korrekten Bedingungen eine leicht anzuwendende Therapiemöglichkeit darstellen könnte. Durch eine häusliche Durchführung der tDCS könnten ebenfalls insgesamt die Kosten weiter reduziert werden, da ein großer Anteil der Personal- und Krankenhauskosten wegfallen würden.

Insgesamt stellt tDCS eine sehr sichere, einfach anzuwendende, nebenwirkungsarme und kostengünstige Therapie dar. Im Prinzip wäre eine häusliche Selbstanwendung mit der korrekten Schulung denkbar, was das große klinische Potenzial dieser Technik weiter erhöht. Insgesamt könnte die tDCS eine vielversprechende Begleittherapie zur Behandlung therapierefraktärer chronischer abdomineller Schmerzen bei CED-Patienten sein.



**Abbildung 12: Anodale tDCS von M1 führt zu einer signifikanten Schmerzreduktion bei chronischen abdominellen Schmerzen bei CED-Patienten.**

## 5. Literaturverzeichnis

1. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769-78.
2. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54.e42; quiz e30.
3. Windsor JW, Kaplan GG. Evolving Epidemiology of IBD. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(8):40.
4. Morrison G, Van Langenberg DR, Gibson SJ, Gibson PR. Chronic pain in inflammatory bowel disease: characteristics and associations of a hospital-based cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(6):1210-7.
5. Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child*. 2003;88(11):995-1000.
6. Herold G und Mitarbeiter. *Innere Medizin*. Köln 2013.
7. Docherty MJ, Jones RC, Wallace MS. Managing pain in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011;7(9):592-601.
8. Bielefeldt K, Davis B, Binion DG. Pain and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(5):778-88.
9. Fairbrass KM, Costantino SJ, Gracie DJ, Ford AC. Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease in remission: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(12):1053-62.
10. Long MD, Drossman DA. Inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, or what?: A challenge to the functional-organic dichotomy. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(8):1796-8.
11. Halpin SJ, Ford AC. Prevalence of symptoms meeting criteria for irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(10):1474-82.
12. Aziz I, Simrén M. The overlap between irritable bowel syndrome and organic gastrointestinal diseases. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(2):139-48.

13. Hoekman DR, Zeevenhooven J, D'Haens GR, Benninga MA. The prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in inflammatory bowel disease patients in remission. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(9):1086-90.
14. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2009;10(9):895-926.
15. Neumann S, Doubell TP, Leslie T, Woolf CJ. Inflammatory pain hypersensitivity mediated by phenotypic switch in myelinated primary sensory neurons. *Nature*. 1996;384(6607):360-4.
16. Samad TA, Moore KA, Sapirstein A, Billet S, Allchorne A, Poole S, Bonventre JV, Woolf JC. Interleukin-1beta-mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature*. 2001;410(6827):471-5.
17. Woolf CJ, Thompson SW. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain*. 1991;44(3):293-9.
18. Sandkühler J. Learning and memory in pain pathways. *Pain*. 2000;88(2):113-8.
19. Martucci KT, Ng P, Mackey S. Neuroimaging chronic pain: what have we learned and where are we going? *Future Neurol*. 2014;9(6):615-26.
20. Kuner R, Flor H. Structural plasticity and reorganisation in chronic pain. *Nat Rev Neurosci*. 2016;18(1):20-30.
21. Kumbhare DA, Elzibak AH, Noseworthy MD. Evaluation of Chronic Pain Using Magnetic Resonance (MR) Neuroimaging Approaches: What the Clinician Needs to Know. *Clin J Pain*. 2017;33(4):281-90.
22. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*. 2005;9(4):463-84.
23. 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 Stimul*. 2019;12(4):978-80.
24. 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. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25(2):147-e82.

25. 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. *Eur Radiol.* 2014;24(10):2499-506.
26. 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. *J Crohns Colitis.* 2015;9(7):532-40.
27. 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.
28. Kuchinad A, Schweinhardt P, Seminowicz DA, Wood PB, Chizh BA, Bushnell MC. Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? *J Neurosci.* 2007;27(15):4004-7.
29. Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, Levy RM, Harden RN, Parrish TB, Gitelman DR. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci.* 2004;24(46):10410-5.
30. Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, Straube A, Kämpfe N, Draganski B, Diener HC, Bogdahn U, May A. Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache. *Neurology.* 2005;65(9):1483-6.
31. Obermann M, Rodriguez-Raecke R, Naegel S, Holle D, Mueller D, Yoon MS, Theysohn N, Blex S, Diener HC, Katsarava Z. Gray matter volume reduction reflects chronic pain in trigeminal neuralgia. *Neuroimage.* 2013;74:352-8.
32. Seminowicz DA, Labus JS, Bueller JA, Tillisch K, Naliboff BD, Bushnell MC, Mayer EA. Regional gray matter density changes in brains of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2010;139(1):48-57.e2.
33. May A. Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain.* 2008;137(1):7-15.
34. Chapin H, Bagarinao E, Mackey S. Real-time fMRI applied to pain management. *Neurosci Lett.* 2012;520(2):174-81.
35. Gwilym SE, Filippini N, Douaud G, Carr AJ, Tracey I. Thalamic atrophy associated with painful osteoarthritis of the hip is reversible after arthroplasty: a longitudinal voxel-based morphometric study. *Arthritis Rheum.* 2010;62(10):2930-40.

36. Obermann M, Nebel K, Schumann C, Holle D, Gizewski ER, Maschke M, Goadsby PJ, Diener HC, Katsarava Z. Gray matter changes related to chronic posttraumatic headache. *Neurology*. 2009;73(12):978-83.
37. Rodriguez-Raecke R, Niemeier A, Ihle K, Ruether W, May A. Brain gray matter decrease in chronic pain is the consequence and not the cause of pain. *J Neurosci*. 2009;29(44):13746-50.
38. Seminowicz DA, Wideman TH, Naso L, Hatami-Khoroushahi Z, Fallatah S, Ware MA, Jarzem P, Bushnell MC, Shir Y, Ouellet JA, Stone LS. Effective treatment of chronic low back pain in humans reverses abnormal brain anatomy and function. *J Neurosci*. 2011;31(20):7540-50.
39. Harris RE, Napadow V, Huggins JP, Pauer L, Kim J, Hampson J, Sundgren PC, Foerster B, Petrou M, Schmidt-Wilcke T, Clauw DJ. Pregabalin rectifies aberrant brain chemistry, connectivity, and functional response in chronic pain patients. *Anesthesiology*. 2013;119(6):1453-64.
40. Maarrawi J, Peyron R, Mertens P, Costes N, Magnin M, Sindou M, Laurent B, Garcia-Larrea L. Brain opioid receptor density predicts motor cortex stimulation efficacy for chronic pain. *Pain*. 2013;154(11):2563-8.
41. Srinath A, Young E, Szigethy E. Pain management in patients with inflammatory bowel disease: translational approaches from bench to bedside. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(12):2433-49.
42. Takeuchi K, Smale S, Premchand P, Maiden L, Sherwood R, Thjodleifsson B, Bjornsson E, Bjarnason I. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(2):196-202.
43. Forrest K, Symmons D, Foster P. Systematic review: is ingestion of paracetamol or non-steroidal anti-inflammatory drugs associated with exacerbations of inflammatory bowel disease? *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(10):1035-43.
44. Kaplan MA, Korelitz BI. Narcotic dependence in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 1988;10(3):275-8.
45. Hanson KA, Loftus EV, Harmsen WS, Diehl NN, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Clinical features and outcome of patients with inflammatory bowel disease who use narcotics: a case-control study. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(5):772-7.
46. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, Pritchard ML, Sandborn, WJ. Serious infections and mortality in association with



- therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(5):621-30.
47. Grunkemeier DM, Cassara JE, Dalton CB, Drossman DA. The narcotic bowel syndrome: clinical features, pathophysiology, and management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(10):1126-39; quiz 1-2.
  48. Nardone R, Höller Y, Leis S, Höller P, Thon N, Thomschewski A, Golaszewski S, Brigo F, Trinka E. Invasive and non-invasive brain stimulation for treatment of neuropathic pain in patients with spinal cord injury: a review. *J Spinal Cord Med*. 2014;37(1):19-31.
  49. Nguyen JP, Nizard J, Keravel Y, Lefaucheur JP. Invasive brain stimulation for the treatment of neuropathic pain. *Nat Rev Neurol*. 2011;7(12):699-709.
  50. Fregni F, DaSilva D, Potvin K, Ramos-Estebanez C, Cohen D, Pascual-Leone A, Freedman SD. Treatment of chronic visceral pain with brain stimulation. *Ann Neurol*. 2005;58(6):971-2.
  51. Fregni F, Gimenes R, Valle AC, Ferreira MJ, Rocha RR, Natalle L, Bravo R, Rigonatti SP, Freedman SD, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Boggio PS. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2006;54(12):3988-98.
  52. Fregni F, Boggio PS, Lima MC, Ferreira MJ, Wagner T, Rigonatti SP, Castro AW, Souza DR, Riberto M, Freedman SD, Nitsche MA, Pascual-Leone A. 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.
  53. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S. Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1991;52:137-9.
  54. Lefaucheur JP, Antal A, Ahdab R, Ciampi de Andrade D, Fregni F, Khedr EM, Nitsche M, Paulus W. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) to relieve pain. *Brain Stimul*. 2008;1(4):337-44.
  55. Bonica JJ. The need of a taxonomy. *Pain*. 1979;6(3):247-8.
  56. Woolf CJ, Physicians ACo, Society AP. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med*. 2004;140(6):441-51.

57. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009;139(2):267-84.
58. Meßlinger K. Somatoviszzerale Sensibilität. In: Klinke R, Pape H-C, Kurtz A, Silbernagel S, editors. *Physiologie*. 6 ed: Thieme; 2009. p. 644-73.
59. Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature*. 1983;306(5944):686-8.
60. Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*. 1993;361(6407):31-9.
61. Drdla R, Sandkühler J. Long-term potentiation at C-fibre synapses by low-level presynaptic activity in vivo. *Mol Pain*. 2008;4:18.
62. Chen L, Huang LY. Protein kinase C reduces Mg<sup>2+</sup> block of NMDA-receptor channels as a mechanism of modulation. *Nature*. 1992;356(6369):521-3.
63. Lan JY, Skeberdis VA, Jover T, Grooms SY, Lin Y, Araneda RC, Zheng X, Bennett MV, Zukin RS. Protein kinase C modulates NMDA receptor trafficking and gating. *Nat Neurosci*. 2001;4(4):382-90.
64. Ikeda H, Stark J, Fischer H, Wagner M, Drdla R, Jäger T, Sandkühler J. Synaptic amplifier of inflammatory pain in the spinal dorsal horn. *Science*. 2006;312(5780):1659-62.
65. Sandkühler J. Understanding LTP in pain pathways. *Mol Pain*. 2007;3:9.
66. McCarberg B, Peppin J. Pain Pathways and Nervous System Plasticity: Learning and Memory in Pain. *Pain Med*. 2019;20(12):2421-37.
67. Yi M, Zhang H. Nociceptive memory in the brain: cortical mechanisms of chronic pain. *J Neurosci*. 2011;31(38):13343-5.
68. Hughes DI, Todd AJ. Central Nervous System Targets: Inhibitory Interneurons in the Spinal Cord. *Neurotherapeutics*. 2020;17(3):874-85.
69. Pertovaara A, Almeida A. Chapter 13 Descending inhibitory systems. *Handb Clin Neurol*. 2006;81:179-92.
70. Lin Q, Peng YB, Willis WD. Inhibition of primate spinothalamic tract neurons by spinal glycine and GABA is reduced during central sensitization. *J Neurophysiol*. 1996;76(2):1005-14.
71. Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol*. 2002;66(6):355-474.
72. Rasche D, Rinaldi PC, Young RF, Tronnier VM. Deep brain stimulation for the treatment of various chronic pain syndromes. *Neurosurg Focus*. 2006;21(6):E8.

73. Nizard J, Raoul S, Nguyen JP, Lefaucheur JP. Invasive stimulation therapies for the treatment of refractory pain. *Discov Med*. 2012;14(77):237-46.
74. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S. Treatment of thalamic pain by chronic motor cortex stimulation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1991;14(1):131-4.
75. Fregni F, Freedman S, Pascual-Leone A. Recent advances in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation techniques. *Lancet Neurol*. 2007;6(2):188-91.
76. Nitsche MA, Doemkes S, Karaköse T, Antal A, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W. Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Neurophysiol*. 2007;97(4):3109-17.
77. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*. 2000;527 Pt 3:633-9.
78. Datta A, Elwassif M, Bikson M. Bio-heat transfer model of transcranial DC stimulation: comparison of conventional pad versus ring electrode. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2009;2009:670-3.
79. Creutzfeldt OD, Fromm GH, Kapp H. Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. *Exp Neurol*. 1962;5:436-52.
80. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, Paulus W, Hummel F, Boggio PS, Fregni F, Pascual-Leone A. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul*. 2008;1(3):206-23.
81. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*. 2001;57(10):1899-901.
82. Lang N, Siebner HR, Ward NS, Lee L, Nitsche MA, Paulus W, Rothwell JC, Lemon RN, Frackowiak RS. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *Eur J Neurosci*. 2005;22(2):495-504.
83. Purpura DP, MCMurty JG. Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *J Neurophysiol*. 1965;28:166-85.
84. Polanía R, Paulus W, Nitsche MA. Modulating cortico-striatal and thalamo-cortical functional connectivity with transcranial direct current stimulation. *Hum Brain Mapp*. 2012;33(10):2499-508.
85. Knotkova H, Cruciani RA. Non-invasive transcranial direct current stimulation for the study and treatment of neuropathic pain. *Methods Mol Biol*. 2010;617:505-15.

86. Dasilva AF, Mendonca ME, Zaghi S, Lopes M, Dossantos MF, Spierings EL, Bajwa Z, Datta A, Bikson M, Fregni F. tDCS-induced analgesia and electrical fields in pain-related neural networks in chronic migraine. *Headache*. 2012;52(8):1283-95.
87. Zortea M, Ramalho L, Alves RL, Alves CFDS, Braulio G, Torres ILDS, Fregni F, Caumo W. Transcranial Direct Current Stimulation to Improve the Dysfunction of Descending Pain Modulatory System Related to Opioids in Chronic Non-cancer Pain: An Integrative Review of Neurobiology and Meta-Analysis. *Front Neurosci*. 2019;13:1218.
88. Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG. Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2006;117(4):845-50.
89. Cai G, Xia Z, Charvet L, Xiao F, Datta A, Androulakis XM. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Efficacy of Repeated Transcranial Direct Current Stimulation for Migraine. *J Pain Res*. 2021;14:1171-83.
90. 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 Med*. 2018;19(3):550-60.
91. Antal A, Terney D, Kuhn S, Paulus W. Anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex ameliorates chronic pain and reduces short intracortical inhibition. *J Pain Symptom Manage*. 2010;39(5):890-903.
92. 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, Benseñor IM, ELECT-TDCS Investigators. Trial of Electrical Direct-Current Therapy versus Escitalopram for Depression. *N Engl J Med*. 2017;376(26):2523-33.
93. Iyer MB, Mattu U, Grafman J, Lomarev M, Sato S, Wassermann EM. Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology*. 2005;64(5):872-5.
94. Hummel F, Celnik P, Giraux P, Floel A, Wu WH, Gerloff C, Cohen LG. Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain*. 2005;128(Pt 3):490-9.

95. Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, Covre P, Nitsche M, Pascual-Leone A, Fregni F. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2006;249(1):31-8.
96. Nitsche MA, Schauenburg A, Lang N, Liebetanz D, Exner C, Paulus W, Tergau F. Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *J Cogn Neurosci.* 2003;15(4):619-26.
97. Nitsche MA, Boggio PS, Fregni F, Pascual-Leone A. Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): a review. *Exp Neurol.* 2009;219(1):14-9.
98. 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). *Clin Neurophysiol.* 2017;128(1):56-92.
99. Pacheco-Barrios K, Cardenas-Rojas A, Thibaut A, Costa B, Ferreira I, Caumo W, Fregni F. Methods and strategies of tDCS for the treatment of pain: current status and future directions. *Expert Rev Med Devices.* 2020;17(9):879-98.
100. O'Connell NE, Marston L, Spencer S, DeSouza LH, Wand BM. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;4:CD008208.
101. Mori F, Codecà C, Kusayanagi H, Monteleone F, Buttari F, Fiore S, Bernardi G, Koch G, Centonze D. Effects of anodal transcranial direct current stimulation on chronic neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *J Pain.* 2010;11(5):436-42.
102. 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.* 2010;133(9):2565-77.
103. Yang S, Chang MC. Transcranial Direct Current Stimulation for the Management of Neuropathic Pain: A Narrative Review. *Pain Physician.* 2021;24(6):E771-E81.

104. Moisset X, Lefaucheur JP. Non pharmacological treatment for neuropathic pain: Invasive and non-invasive cortical stimulation. *Rev Neurol (Paris)*. 2019;175(1-2):51-8.
105. Alwardat M, Pisani A, Etoom M, Carpenedo R, Chinè E, Dauri M, Leonardis F, Natoli S. Is transcranial direct current stimulation (tDCS) effective for chronic low back pain? A systematic review and meta-analysis. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020;127(9):1257-70.
106. Patricio P, Roy JS, Rohel A, Gariépy C, Émond C, Hamel É, Massé-Alarie H. The Effect of Non-invasive Brain Stimulation to Reduce Non-specific Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin J Pain*. 2021.
107. Costa B, Ferreira I, Trevizol A, Thibaut A, Fregni F. Emerging targets and uses of neuromodulation for pain. *Expert Rev Neurother*. 2019;19(2):109-18.
108. Andrade SM, de Brito Aranha REL, de Oliveira EA, de Mendonça CTPL, Martins WKN, Alves NT, Fernández-Calvo B. Transcranial direct current stimulation over the primary motor vs prefrontal cortex in refractory chronic migraine: A pilot randomized controlled trial. *J Neurol Sci*. 2017;378:225-32.
109. Brietzke AP, Zortea M, Carvalho F, Sanches PRS, Silva DPJ, Torres ILDS, Fregni F, Caumo W. Large Treatment Effect With Extended Home-Based Transcranial Direct Current Stimulation Over Dorsolateral Prefrontal Cortex in Fibromyalgia: A Proof of Concept Sham-Randomized Clinical Study. *J Pain*. 2020;21(1-2):212-24.
110. Rahimi MD, Fadardi JS, Saeidi M, Bigdeli I, Kashiri R. Effectiveness of cathodal tDCS of the primary motor or sensory cortex in migraine: A randomized controlled trial. *Brain Stimul*. 2020;13(3):675-82.
111. Poreisz C, Boros K, Antal A, Paulus W. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull*. 2007;72(4-6):208-14.
112. Simis M, Adeyemo BO, Medeiros LF, Miraval F, Gagliardi RJ, Fregni F. Motor cortex-induced plasticity by noninvasive brain stimulation: a comparison between transcranial direct current stimulation and transcranial magnetic stimulation. *Neuroreport*. 2013;24(17):973-5.
113. 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.

114. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971;9(1):97-113.
115. Walmsley RS, Ayres RC, Pounder RE, Allan RN. A simple clinical colitis activity index. *Gut*. 1998;43(1):29-32.
116. Best WR. Predicting the Crohn's disease activity index from the Harvey-Bradshaw Index. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(4):304-10.
117. Meyer K, Sprott H, Mannion AF. Cross-cultural adaptation, reliability, and validity of the German version of the Pain Catastrophizing Scale. *J Psychosom Res*. 2008;64(5):469-78.
118. Rose M, Fliege H, Hildebrandt M, Körber J, Arck P, Dignass A, Klapp B. [Validation of the new German translation version of the "Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire" (SIBDQ)]. *Z Gastroenterol*. 2000;38(4):277-86.
119. Häuser W, Dietz N, Grandt D, Steder-Neukamm U, Janke KH, Stein U, Stallmach A. Validation of the inflammatory bowel disease questionnaire IBDQ-D, German version, for patients with ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis. *Z Gastroenterol*. 2004;42(2):131-9.
120. Betz C, Mannsdörfer K, Bischoff SC. [Validation of the IBS-SSS]. *Z Gastroenterol*. 2013;51(10):1171-6.
121. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.
122. Beck AT, Steer RA. Internal consistencies of the original and revised Beck Depression Inventory. *J Clin Psychol*. 1984;40(6):1365-7.
123. 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. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011;14(8):1133-45.
124. DaSilva AF, Volz MS, Bikson M, Fregni F. Electrode positioning and montage in transcranial direct current stimulation. *J Vis Exp*. 2011(51).
125. Wallace BA, Ashkan K, Benabid AL. Deep brain stimulation for the treatment of chronic, intractable pain. *Neurosurg Clin N Am*. 2004;15(3):343-57, vii.
126. Wagner T, Fregni F, Fecteau S, Grodzinsky A, Zahn M, Pascual-Leone A. Transcranial direct current stimulation: a computer-based human model study. *Neuroimage*. 2007;35(3):1113-24.

127. Kane RL, Bershadsky B, Rockwood T, Saleh K, Islam NC. Visual Analog Scale pain reporting was standardized. *J Clin Epidemiol.* 2005;58(6):618-23.
128. Bijur PE, Silver W, Gallagher EJ. Reliability of the visual analog scale for measurement of acute pain. *Acad Emerg Med.* 2001;8(12):1153-7.
129. Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. *Pain.* 1976;2(2):175-84.
130. Jensen K, Andersen HO, Olesen J, Lindblom U. Pressure-pain threshold in human temporal region. Evaluation of a new pressure algometer. *Pain.* 1986;25(3):313-23.
131. Pfau DB, Krumova EK, Treede RD, Baron R, Toelle T, Birklein F, Eich W, Geber C, Gerhardt A, Weiss T, Magerl W, Maier C. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): reference data for the trunk and application in patients with chronic postherpetic neuralgia. *Pain.* 2014;155(5):1002-15.
132. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet.* 1980;1(8167):514.
133. Higgins PD, Schwartz M, Mapili J, Krokos I, Leung J, Zimmermann EM. Patient defined dichotomous end points for remission and clinical improvement in ulcerative colitis. *Gut.* 2005;54(6):782-8.
134. Bennebroek Evertsz' F, Nieuwkerk PT, Stokkers PC, Ponsioen CY, Bockting CL, Sanderman R, Sprangers MA. The patient simple clinical colitis activity index (P-SCCAI) can detect ulcerative colitis (UC) disease activity in remission: a comparison of the P-SCCAI with clinician-based SCCAI and biological markers. *J Crohns Colitis.* 2013;7(11):890-900.
135. Cano A, Leonard MT, Franz A. The significant other version of the Pain Catastrophizing Scale (PCS-S): preliminary validation. *Pain.* 2005;119(1-3):26-37.
136. Sullivan MJ, Thorn B, Haythornthwaite JA, Keefe F, Martin M, Bradley LA, Lefebvre JC. Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain. *Clin J Pain.* 2001;17(1):52-64.
137. Janke KH, Steder-Neukamm U, Bauer M, Raible A, Meisner C, Hoffmann JC, Gregor M, Klump B, Häuser W. [Quality of life assessment in Inflammatory Bowel Disease (IBD): German version of the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ-D; disease-specific instrument for quality of life



- assessment) -- first application and comparison with international investigations]. *Gesundheitswesen*. 2005;67(8-9):656-64.
138. Janke KH, Klump B, Steder-Neukamm U, Hoffmann J, Häuser W. [Validation of the German version of the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (Competence Network IBD, IBDQ-D)]. *Psychother Psychosom Med Psychol*. 2006;56(7):291-8.
  139. Gracie DJ, Williams CJ, Sood R, Mumtaz S, Bholah MH, Hamlin PJ, Ford AC. Negative Effects on Psychological Health and Quality of Life of Genuine Irritable Bowel Syndrome-type Symptoms in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(3):376-84.e5.
  140. Minderhoud IM, Oldenburg B, Wismeijer JA, van Berge Henegouwen GP, Smout AJ. IBS-like symptoms in patients with inflammatory bowel disease in remission; relationships with quality of life and coping behavior. *Dig Dis Sci*. 2004;49(3):469-74.
  141. Simrén M, Axelsson J, Gillberg R, Abrahamsson H, Svedlund J, Björnsson ES. Quality of life in inflammatory bowel disease in remission: the impact of IBS-like symptoms and associated psychological factors. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(2):389-96.
  142. Fuller-Thomson E, Sulman J. Depression and inflammatory bowel disease: findings from two nationally representative Canadian surveys. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(8):697-707.
  143. Antal A, Terney D, Kühnl S, Paulus W. Anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex ameliorates chronic pain and reduces short intracortical inhibition. *J Pain Symptom Manage*. 2010;39(5):890-903.
  144. Nguyen JP, Lefaucheur JP, Decq P, Uchiyama T, Carpentier A, Fontaine D, Brugières P, Pollin B, Fève A, Rostaing S, Cesaro P, Keravel Y. Chronic motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. Correlations between clinical, electrophysiological and anatomical data. *Pain*. 1999;82(3):245-51.
  145. Nguyen JP, Velasco F, Brugières P, Velasco M, Keravel Y, Boleaga B, Brito F, Lefaucheur JP. Treatment of chronic neuropathic pain by motor cortex stimulation: results of a bicentric controlled crossover trial. *Brain Stimul*. 2008;1(2):89-96.

146. Peyron R, Faillenot I, Mertens P, Laurent B, Garcia-Larrea L. Motor cortex stimulation in neuropathic pain. Correlations between analgesic effect and hemodynamic changes in the brain. A PET study. *Neuroimage*. 2007;34(1):310-21.
147. Nuti C, Peyron R, Garcia-Larrea L, Brunon J, Laurent B, Sindou M, Mertens P. Motor cortex stimulation for refractory neuropathic pain: four year outcome and predictors of efficacy. *Pain*. 2005;118(1-2):43-52.
148. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S. Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. *J Neurosurg*. 1993;78(3):393-401.
149. 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. *J Pain Manag*. 2009;2(3):353-61.
150. Bayer KE, Neeb L, Bayer A, Wiese JJ, Siegmund B, Prüß MS. Reduction of intra-abdominal pain through transcranial direct current stimulation: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(39):e17017.
151. Fenton BW, Palmieri PA, Boggio P, Fanning J, Fregni F. A preliminary study of transcranial direct current stimulation for the treatment of refractory chronic pelvic pain. *Brain Stimul*. 2009;2(2):103-7.
152. Simis M, Reidler JS, Duarte Macea D, Moreno Duarte I, Wang X, Lenkinski R, Petrozza JC, Fregni F. Investigation of central nervous system dysfunction in chronic pelvic pain using magnetic resonance spectroscopy and noninvasive brain stimulation. *Pain Pract*. 2015;15(5):423-32.
153. 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. *Gastrointest Endosc*. 2011;73(6):1158-64.
154. 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. *J Pain Symptom Manage*. 2013;46(4):e1-4.

155. Marlow NM, Bonilha HS, Short EB. Efficacy of transcranial direct current stimulation and repetitive transcranial magnetic stimulation for treating fibromyalgia syndrome: a systematic review. *Pain Pract.* 2012;13(2):131-45.
156. Thorp SL, Suchy T, Vadivelu N, Helander EM, Urman RD, Kaye AD. Functional Connectivity Alterations: Novel Therapy and Future Implications in Chronic Pain Management. *Pain Physician.* 2018;21(3):E207-E14.
157. Kwiatek R, Barnden L, Tedman R, Jarrett R, Chew J, Rowe C, Pile K. Regional cerebral blood flow in fibromyalgia: single-photon-emission computed tomography evidence of reduction in the pontine tegmentum and thalami. *Arthritis Rheum.* 2000;43(12):2823-33.
158. Niddam DM, Hsieh JC. Neuroimaging of muscle pain in humans. *J Chin Med Assoc.* 2009;72(6):285-93.
159. Cardinal TM, Antunes LC, Brietzke AP, Parizotti CS, Carvalho F, De Souza A, Da Silva Torres IL, Fregni F, Caumo W. Differential Neuroplastic Changes in Fibromyalgia and Depression Indexed by Up-Regulation of Motor Cortex Inhibition and Disinhibition of the Descending Pain System: An Exploratory Study. *Front Hum Neurosci.* 2019;13:138.
160. Gussew A, Rzanny R, Güllmar D, Scholle HC, Reichenbach JR. 1H-MR spectroscopic detection of metabolic changes in pain processing brain regions in the presence of non-specific chronic low back pain. *Neuroimage.* 2011;54(2):1315-23.
161. Mhalla A, de Andrade DC, Baudic S, Perrot S, Bouhassira D. Alteration of cortical excitability in patients with fibromyalgia. *Pain.* 2010;149(3):495-500.
162. Lefaucheur JP, Drouot X, Ménard-Lefaucheur I, Keravel Y, Nguyen JP. Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology.* 2006;67(9):1568-74.
163. Fischer DB, Fried PJ, Ruffini G, Ripolles O, Salvador R, Banus J, Ketchabaw WT, Santarnecchi E, Pascual-Leone A, Fox MD. Multifocal tDCS targeting the resting state motor network increases cortical excitability beyond traditional tDCS targeting unilateral motor cortex. *Neuroimage.* 2017;157:34-44.
164. Lima MC, Fregni F. Motor cortex stimulation for chronic pain: systematic review and meta-analysis of the literature. *Neurology.* 2008;70(24):2329-37.

165. Bittar RG, Kar-Purkayastha I, Owen SL, Bear RE, Green A, Wang S, Aziz TZ. Deep brain stimulation for pain relief: a meta-analysis. *J Clin Neurosci*. 2005;12(5):515-9.
166. Lefaucheur JP, Drouot X, Keravel Y, Nguyen JP. Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex. *Neuroreport*. 2001;12(13):2963-5.
167. Lefaucheur JP. New insights into the therapeutic potential of non-invasive transcranial cortical stimulation in chronic neuropathic pain. *Pain*. 2006;122(1-2):11-3.
168. André-Obadia N, Mertens P, Lelekov-Boissard T, Afif A, Magnin M, Garcia-Larrea L. Is Life better after motor cortex stimulation for pain control? Results at long-term and their prediction by preoperative rTMS. *Pain Physician*. 2014;17(1):53-62.
169. Bindman LJ, Lippold OC, Redfearn JW. The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow an (2) in the production of long-lasting after-effects. *J Physiol*. 1964;172:369-82.
170. Knotkova H, Nitsche MA, Cruciani RA. Putative physiological mechanisms underlying tDCS analgesic effects. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:628.
171. Plewnia C, Lotze M, Gerloff C. Disinhibition of the contralateral motor cortex by low-frequency rTMS. *Neuroreport*. 2003;14(4):609-12.
172. Gilio F, Rizzo V, Siebner HR, Rothwell JC. Effects on the right motor hand-area excitability produced by low-frequency rTMS over human contralateral homologous cortex. *J Physiol*. 2003;551(Pt 2):563-73.
173. Schambra HM, Sawaki L, Cohen LG. Modulation of excitability of human motor cortex (M1) by 1 Hz transcranial magnetic stimulation of the contralateral M1. *Clin Neurophysiol*. 2003;114(1):130-3.
174. Stagg CJ, Best JG, Stephenson MC, O'Shea J, Wylezinska M, Kincses ZT, Morris PG, Matthews PM, Johansen-Berg H. Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. *J Neurosci*. 2009;29(16):5202-6.
175. Kim S, Stephenson MC, Morris PG, Jackson SR. tDCS-induced alterations in GABA concentration within primary motor cortex predict motor learning and motor memory: a 7 T magnetic resonance spectroscopy study. *Neuroimage*. 2014;99:237-43.

176. Clark VP, Coffman BA, Trumbo MC, Gasparovic C. Transcranial direct current stimulation (tDCS) produces localized and specific alterations in neurochemistry: a <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy study. *Neurosci Lett*. 2011;500(1):67-71.
177. Hone-Blanchet A, Edden RA, Fecteau S. Online Effects of Transcranial Direct Current Stimulation in Real Time on Human Prefrontal and Striatal Metabolites. *Biol Psychiatry*. 2016;80(6):432-8.
178. 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*. 2002;125(Pt 10):2238-47.
179. Antal A, Nitsche MA, Kincses TZ, Kruse W, Hoffmann KP, Paulus W. Facilitation of visuo-motor learning by transcranial direct current stimulation of the motor and extrastriate visual areas in humans. *Eur J Neurosci*. 2004;19(10):2888-92.
180. Kronberg G, Rahman A, Sharma M, Bikson M, Parra LC. Direct current stimulation boosts hebbian plasticity in vitro. *Brain Stimul*. 2020;13(2):287-301.
181. 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.
182. Lang N, Nitsche MA, Paulus W, Rothwell JC, Lemon RN. Effects of transcranial direct current stimulation over the human motor cortex on corticospinal and transcallosal excitability. *Exp Brain Res*. 2004;156(4):439-43.
183. Boggio PS, Zaghi S, Lopes M, Fregni F. Modulatory effects of anodal transcranial direct current stimulation on perception and pain thresholds in healthy volunteers. *Eur J Neurol*. 2008;15(10):1124-30.
184. Chhatbar PY, Chen R, Deardorff R, Dellenbach B, Kautz SA, George MS, Feng W. Safety and tolerability of transcranial direct current stimulation to stroke patients - A phase I current escalation study. *Brain Stimul*. 2017;10(3):553-9.
185. Khadka N, Borges H, Paneri B, Kaufman T, Nassis E, Zannou AL, Shin Y, Choi H, Kim S, Lee K, Bikson M. Adaptive current tDCS up to 4 mA. *Brain Stimul*. 2020;13(1):69-79.
186. Nitsche MA, Bikson M. Extending the parameter range for tDCS: Safety and tolerability of 4 mA stimulation. *Brain Stimul*. 2017;10(3):541-2.
187. Zaghi S, Heine N, Fregni F. Brain stimulation for the treatment of pain: A review of costs, clinical effects, and mechanisms of treatment for three different central neuromodulatory approaches. *J Pain Manag*. 2009;2(3):339-52.

188. Sauvaget A, Tostivint A, Etcheverrigaray F, Pichot A, Dert C, Schirr-Bonnais S, Clouet J, Sellal O, Mauduit N, Leux C, Cabelguen C, Bulteau S, Riche VP. Hospital production cost of transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of depression. *Neurophysiol Clin.* 2019;49(1):11-8.
189. Etcheverrigaray F, Bulteau S, Machon LO, Riche VP, Mauduit N, Tricot R, Sellal O, Sauvaget A. [Hospital production cost of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of depression]. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2015;63(4):268-74.
190. Hagenacker T, Bude V, Naegel S, Holle D, Katsarava Z, Diener HC, Obermann M. Patient-conducted anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex alleviates pain in trigeminal neuralgia. *J Headache Pain.* 2014;15:78.
191. Pérez-Borrego YA, Campolo M, Soto-León V, Rodríguez-Matas MJ, Ortega E, Oliviero A. Pain treatment using tDCS in a single patient: tele-medicine approach in non-invasive brain stimulation. *Brain Stimul.* 2014;7(2):334-5.
192. Carvalho F, Brietzke AP, Gasparin A, Dos Santos FP, Vercelino R, Ballester RF, Sanches PRS, Da Silva DP, Torres ILS, Fregni F, Caumo W. Home-Based Transcranial Direct Current Stimulation Device Development: An Updated Protocol Used at Home in Healthy Subjects and Fibromyalgia Patients. *J Vis Exp.* 2018(137).

## 6. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Annabelle Portia Farmer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Schmerzreduktion bei Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung durch transkranielle Gleichstromstimulation – eine randomisierte kontrollierte Studie“ 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 dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://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 unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## 7. Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Annabelle Portia Farmer hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Volz MS, Farmer A, Sigmund 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. PMID: 26469395.

Beitrag im Einzelnen: Patientenrekrutierung, Durchführung der Studie und Erhebung von Primärdaten, Zusammentragen der Daten, Erstellung von Tabellen, Korrekturlesen des Manuskriptes

\_\_\_\_\_  
Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift der Doktorandin



## **8. Lebenslauf**

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





## 9. Publikationsliste

1. 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. PMID: 26469395.
2. 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 Stimul*. 2019 Jul-Aug;12(4):978-980. doi: 10.1016/j.brs.2019.03.001. Epub 2019 Mar 5. PMID: 30905546.

## **10. Danksagung**

Ich möchte mich zunächst bei Frau Prof. Dr. Magdalena Prüß für die Überlassung des Themas, die intensive Betreuung, sowie konstruktive Kritik und Korrektur der Dissertation bedanken.

Mein Dank gebührt auch Frau Prof. Dr. Britta Sigmund für die freundliche Aufnahme in das Team und die Klinik.

Weiterhin bedanke ich mich recht herzlich bei Herrn Dr. Jochen Maul und Herrn Dr. Jan Preiß, dass ich an der CED-Sprechstunde teilnehmen durfte und für ihre Hilfe bei der Patientenrekrutierung.

An dieser Stelle möchte ich ebenfalls den Probanden, die an der Studie teilgenommen haben und die Erstellung dieser Arbeit ermöglicht haben, meinen Dank aussprechen.

Vielen lieben Dank an Antonia Wolf und Charlotte Carstens für das Korrekturlesen.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Freund, Daniel Mauer, für die stetige liebevolle Unterstützung und Motivation während des gesamten Studiums und der Promotion.

Insbesondere bedanke ich mich auch bei meinen Eltern, Christine und Paul Farmer, die von Anfang an mir immer bei Seite standen und in allem motivierten und unterstützen.

Der größte Dank gilt meiner Schwester, Kimberley Farmer, ohne die alles nicht möglich gewesen wäre. Vielen Dank für den stetigen Beistand und Ermutigung, die unzähligen motivierenden, aufbauenden Worte und Momente über unsere gemeinsame Studienzeit, sowie die Unterstützung und konstruktive Ratschläge bei der Erstellung dieser Arbeit.