

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

DISSERTATION

**„Reduktion der Schmerzwahrnehmung bei Patientinnen mit Endometriose und
chronischen Unterbauchschmerzen durch transkranielle
Gleichstromstimulation“**

**„Reduction of pain perception in patients with endometriosis and chronic
pelvic pain by transcranial direct current stimulation“**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jackie Lisa Grünert

aus Berlin

Datum der Promotion: 23.03.2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	V
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Tabellenverzeichnis.....	VI
Zusammenfassung.....	VII
Abstract.....	IX
1. Einleitung.....	1
1.1 Pathophysiologie des Schmerzes.....	1
1.1.1 Periphere und zentrale Prozesse der Schmerzentstehung und -weiterleitung.....	1
1.1.2 Prozesse der zerebralen Schmerzverarbeitung.....	4
1.2 Neurophysiologische Grundlagen der Schmerzchronifizierung.....	5
1.2.1 Mechanismen der peripheren Schmerzsensibilisierung.....	6
1.2.2 Mechanismen der zentralen Schmerzsensibilisierung.....	7
1.2.3 Strukturelle und funktionelle zerebrale Veränderungen.....	9
1.3 Schmerzchronifizierung bei Patientinnen mit Endometriose.....	11
1.3.1 Das Krankheitsbild Endometriose.....	11
1.3.2 Periphere Mechanismen der Schmerzchronifizierung bei Endometriose.....	12
1.3.3 Zentrale Mechanismen der Schmerzchronifizierung bei Endometriose.....	14
1.4 Die transkranielle Gleichstromstimulation als Therapieoption für chronische Schmerzen.....	16
1.5 Fragestellung und Zielsetzung.....	20
2. Methoden.....	21
2.1 Studiendesign.....	21
2.1.1 Patientenrekrutierung.....	24
2.1.2 Einschlusskriterien.....	24
2.1.3 Ausschlusskriterien.....	25
2.1.4 Randomisierung.....	25
2.1.5 Fallzahlberechnung.....	25
2.2 Intervention.....	26
2.3 Erhobene klinische Parameter.....	29

2.3.1 Numerische Rating-Skala	29
2.3.2 Druckschmerzschwellenmessung	29
2.3.3 von Frey-Monofilamente	30
2.4 Fragebögen	31
2.4.1 Edinburgh- Händigkeitsfragebogen	31
2.4.2 Beck- Depressions- Inventar (Originalversion).....	31
2.4.3 Pain Catastrophizing Scale.....	32
2.4.4 Schmerzfragebogen Endometriose	33
2.4.5 Nebenwirkungsfragebogen zu tDCS	33
2.4.6 statistische Analysen der klinischen Daten	33
3. Ergebnisse.....	35
3.1 Patientencharakteristika	35
3.2 Schmerzassessment	36
3.2.1 Numerische Rating-Skala	36
3.2.2 Druckschmerzschwelle Unterbauch	39
3.2.3 Druckschmerzschwellenmessung (PPT): Unterbauch rechts	43
3.2.4 Druckschmerzschwellenmessung (PPT): Abdomen links	45
3.2.5 Druckschmerzschwellenmessung (PPT) Hand rechts	47
3.2.6 Druckschmerzschwelle (PPT) Hand links.....	48
3.2.7 Schmerzschwelle mittels VFM Abdomen rechts	49
3.2.8 Schmerzschwelle mittels VFM Abdomen links	50
3.2.9 Schmerzschwelle mittels VFM Hand rechts	51
3.2.10 Schmerzschwelle mittels VFM Hand links.....	51
3.2.11 Wahrnehmungsschwelle mittels VFM Abdomen	52
3.2.12 Wahrnehmungsschwelle mittels VFM Hände.....	53
3.3 Fragebögen	54
3.3.1 Beck-Depressions-Inventar	54
3.3.2 Pain Catastrophizing Scale.....	55
3.4 Nebenwirkungen.....	56
4. Diskussion	57
4.1 Ergebnisse der klinisch erhobenen Parameter	57

4.2. Methoden.....	64
4.2.1 Studiendesign	64
4.2.2 Anwendung tDCS	65
4.3 Limitationen	69
4.4 Zusammenfassende Interpretation und Ausblick	70
Literaturverzeichnis	73
Eidesstattliche Versicherung	90
Lebenslauf.....	91
Publikationsliste.....	92
Danksagung	93

Abkürzungsverzeichnis

ACC.....	Anteriorer cingulärer Kortex
AMPA..	A-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionsäure
ATP	Adenosintriphosphat
BDI	Beck – Depressions – Inventar
BDNF..	brain-derived neurotrophic factor
CGRP .	Calcitonin Gene-Related Peptide
CPP	chronic pelvic pain, chronische Unterleibschmerzen
DLPFC.....	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
EEG.....	Elektroenzephalografie
fMRT.....	funktionelle Magnetresonanztomografie
FU.....	Follow-Up
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
IASP	International Association for the study of pain
IL	Interleukin
LTP	Langzeitpotenzierung
M _{Diff}	Mittlere Differenz
MW	Mittelwert
NGF	Nerve growth factor
NMDA.....	N-Methyl-D-Aspartat
NO	Stickstoffmonoxid
NRS.....	numerische Rating-Skala
PAG.....	Periaquäduktales Grau
PCS.....	Pain Catastrophizing Scale
PET ..	Positronen-Emissions-Tomografie
PFC	Präfrontaler Cortex
PPT ...	Druckschmerzschwellenmessung
S1 .	Primärer somatosensorischer Kortex
S2.....	Sekundärer somatosensorischer Kortex
SD	Standardabweichung
tDCS.....	transkranielle Gleichstromstimulation
TENS.....	Transkutane elektrische Nervenstimulation
TRPV1...	Vanilloidrezeptoren des Typs 1
VAS	visuelle Analogskala
VFM.....	Von Frey Monofilamente
VPL....	Nucleus ventralis posterolateralis
VPM...	Nucleus ventralis posteromedialis
WDR.....	Wide dynamic range
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verarbeitung und Weiterleitung nozizeptorischer Reize. Eigene Abbildung. Erstellt mithilfe von 3D-Modellen von Microsoft PowerPoint. In Anlehnung an Abb. 1 von Zhuo (30).	4
Abbildung 2: Entstehung Endometriose-assoziiierter Schmerzen. Eigene Abbildung. In Anlehnung an Abb. 3 von Brawn et al. (105).	12
Abbildung 3: Randomisierung und Studienaufbau. Eigene Abbildung. In Anlehnung an „Supplementary Fig.1“ von Neeb et Bayer et al. (180). A: Randomisierung, B: Studienaufbau	23
Abbildung 4: Lage des primär motorischen Kortexes. Kortikale Areale markiert nach dem 10/20-System. Eigene Abbildung. In Anlehnung an Abb. 2 von DaSilva et al. (143).	28
Abbildung 5: Utensilien	28
Abbildung 6 A-C: Veränderung der NRS	39
Abbildung 7 A-C: Veränderungen Druckschmerzschwelle	42
Abbildung 8: Veränderungen Druckschmerzschwelle am rechten Abdomen	44
Abbildung 9: Veränderungen Druckschmerzschwelle am linken Abdomen	46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika. Geplante Veröffentlichung als „Baseline and disease characteristics“. Übersetzt und verändert.	35
Tabelle 2 Schmerzschwelle Abdomen rechts	50
Tabelle 3 Schmerzschwelle Abdomen links.....	51
Tabelle 4 Wahrnehmungsschwelle Abdomen.....	52
Tabelle 5 Wahrnehmungsschwelle Hände	53
Tabelle 6 Scores der Fragebögen	55
Tabelle 7 Nebenwirkungen	56

Zusammenfassung

Einleitung: Endometriose ist eine der häufigsten Erkrankungen von Frauen im reproduktiven Alter, die häufig mit chronischen Unterleibschmerzen (CPP) assoziiert ist. Die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) ist eine etablierte, nicht-invasive Methode zur Stimulation des Gehirns, die nachweislich die Erregbarkeit in darunterliegenden Gehirnarealen verändert. Es gibt zahlreiche vielversprechende Studienergebnisse zur Reduktion von chronischen Schmerzen unter anderem bei neuropathischen oder zentralen Schmerzen durch tDCS. Ziel dieser Studie ist es, die schmerzreduzierenden Eigenschaften von tDCS bei Patientinnen mit CPP aufgrund von Endometriose zu untersuchen.

Methoden: Diese randomisierte, Placebo-kontrollierte und doppel-verblindete Studie umfasste 20 Patientinnen mit Endometriose und CPP (definiert als: Intensität $\geq 3/10$ auf der numerischen Rating-Skala (NRS), Dauer ≥ 3 Monate in den letzten 6 Monaten). Anodale tDCS oder Placebostimulation wurde für 20 Minuten an zehn Tagen über dem primären motorischen Kortex mit einer Stromstärke von 2 mA appliziert. Primärer Endpunkt war die statistisch signifikante Schmerzreduktion anhand der Druckschmerzschwellenmessung (PPT). Sekundäre Endpunkte waren Veränderungen der NRS, Veränderungen der Hautsensitivität mittels Von Frey Monofilamenten (VFM) und die Ergebnisse verschiedener Fragebögen (Beck-Depressions-Inventar, Pain Catastrophizing Scale). Eine Woche nach Beendigung der Intervention erfolgte eine erneute Erhebung der Daten im Rahmen einer Follow-Up Untersuchung.

Ergebnisse: In der anodalen tDCS-Gruppe kam es zu einer signifikanten Schmerzreduktion im Vergleich zur Placebogruppe. Der analgetische Effekt der anodalen tDCS äußerte sich durch eine signifikant erhöhte PPT des Abdomens (entsprechend einer Schmerzreduktion), welche zum Follow-Up weiterhin bestand und signifikant war. Zudem resultierte die tDCS nach der zehntägigen Intervention in einer signifikanten Reduktion der NRS ausschließlich in der Verumgruppe, die zum Follow-Up nicht mehr signifikant war. Es kam weiterhin zu einer beim Follow-Up signifikanten Verringerung des Schmerzkatastrophisierens nach anodaler tDCS.

Schlussfolgerung: Die transkranielle Gleichstromstimulation erwies sich als wirksame Methode zur Schmerzreduktion bei Patientinnen mit chronischen Endometriose-assoziierten Schmerzen bzw. CPP und könnte zukünftig ein Bestandteil in individualisierten, multimodalen Schmerztherapiekonzepten sein. Die Ergebnisse stützen

zudem die Theorie, dass die Entstehung und Aufrechterhaltung von CPP, Prozessen der zentralen Sensibilisierung zugrunde liegt.

Abstract

Background: Endometriosis is one of the most common conditions affecting women of reproductive age, often associated with chronic abdominal pain (CPP). Transcranial direct current stimulation (tDCS) is an established, non-invasive method of stimulating the brain that has been shown to alter excitability in underlying brain areas. There are numerous promising study results on the reduction of chronic pain among others in neuropathic or central pain by tDCS. The purpose of this study is to investigate the pain-reducing properties of tDCS in patients with CPP due to endometriosis.

Methods: This randomized, placebo-controlled, double-blinded study included 20 patients with endometriosis and CPP (defined as : $\geq 3/10$ on the numeric rating scale (NRS), duration ≥ 3 months in the last 6 months). Anodal tDCS or sham stimulation were applied over the primary motor cortex with 2 mA for 20 minutes over a period of ten days. The primary end point was the statistically significant reduction of pain using the pressure pain threshold measurement (PPT). Secondary endpoints were changes in NRS, changes in skin sensitivity using Von Frey Monofilaments (VFM), and the results of various questionnaires (Beck's Depression Inventory, Pain Catastrophizing Scale). One week after the final intervention, data were collected again during a follow-up examination.

Results: A significant reduction in pain in the anodal tDCS group compared to the placebo group was shown. The analgesic effect of anodal tDCS was reflected in an increased abdominal pressure pain threshold (equivalent to pain reduction), which remained significant at follow-up-examination. In addition, tDCS resulted in a significant NRS-reduction only in the verum group after ten days of intervention, which was no longer significantly lower compared to placebo at follow-up examination. Furthermore, there was a reduction in pain catastrophizing, which was significant at follow-up for anodal tDCS but not directly post-intervention.

Conclusion: Transcranial direct current stimulation proved to be an effective method for pain reduction in patients with chronic endometriosis-associated pain and could be a component of modern, individualized, multimodal pain therapy concepts in the future. Furthermore, the results support the role of central sensitization as a contributing factor to developing and maintaining chronic pelvic pain.

1. Einleitung

1.1 Pathophysiologie des Schmerzes

Laut der International Association for the Study of Pain (IASP) wird Schmerz definiert als "eine unangenehme sensorische und emotionale Erfahrung, die mit einer tatsächlichen oder potenziellen Gewebeschädigung einhergeht oder in Form einer solchen Schädigung beschrieben wird" (1). Die Fähigkeit, Schmerz wahrzunehmen dient evolutionsbiologisch als eine essenzielle Warnfunktion, die für das Überleben, die Gesundheit und das Wohlbefinden eines Lebewesens unerlässlich ist. Die Empfindung „Schmerz“ soll als Reaktion eine Verhaltensänderung auslösen, um uns vor potenziell lebensbedrohlichen Reizen zu schützen (2, 3). Die Erfahrung von Schmerz ist sehr komplex und beinhaltet viele Mechanismen und Interaktionen zwischen dem peripheren und dem zentralen Nervensystem (4).

1.1.1 Periphere und zentrale Prozesse der Schmerzentstehung und -weiterleitung

Die Generierung eines (potenziell) schmerzhaften Signals beginnt in der Peripherie mittels Nozizeption. Nozizeption beschreibt den Prozess der Wahrnehmung von Schmerzen mittels peripherer Schmerzrezeptoren, sogenannter Nozizeptoren und deren Weiterleitung an höher gelegene Zentren im Gehirn (5). Nozizeptoren liegen als multimodale freie Nervenendigungen vor und kommen mit Ausnahme von Gehirn und parenchymatösen Organen überall im Körper vor (4). Sie besitzen verschiedene Ionenkanäle und Rezeptoren, die thermische, chemische oder mechanische Stimuli in elektrochemische Signale umsetzen (6). Nozizeption beinhaltet vier grundlegende Schritte: Transduktion, Übertragung, Modulation und Wahrnehmung (7).

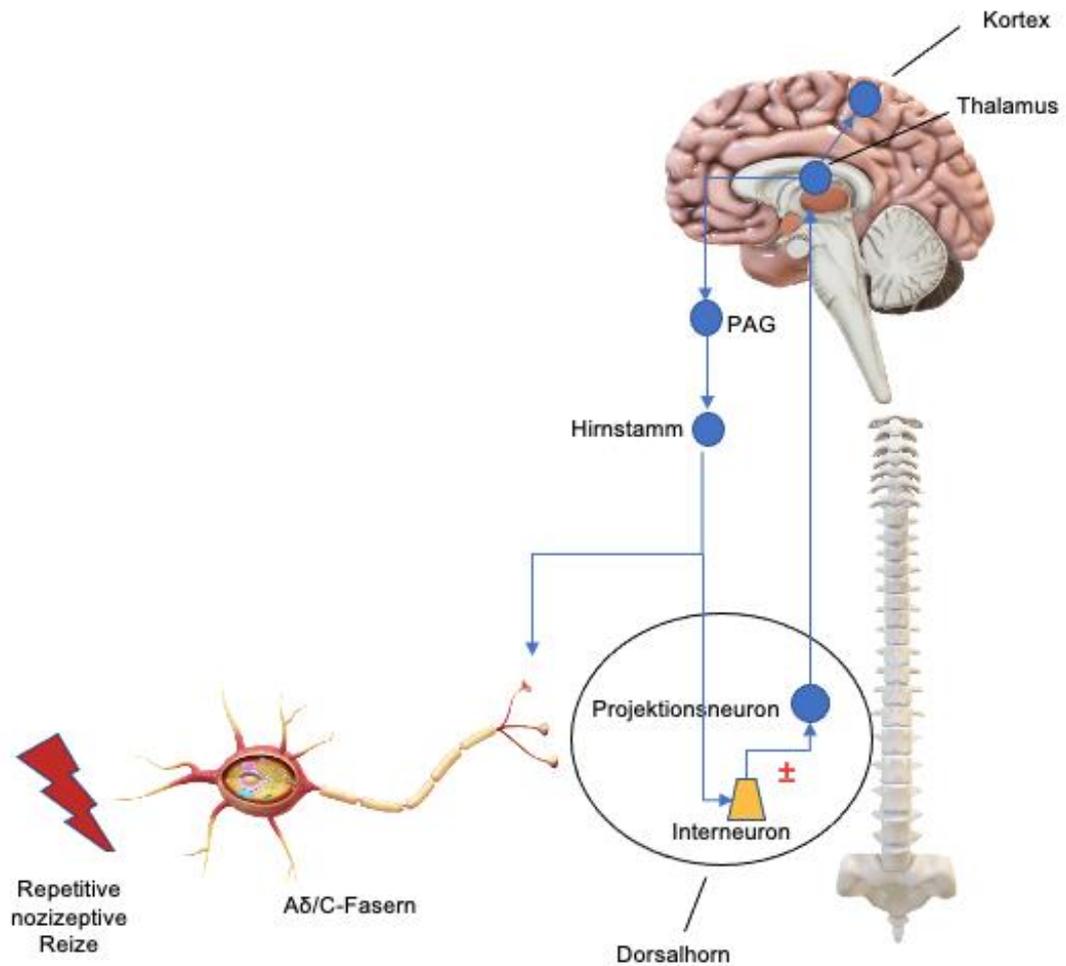
Zu Beginn gibt es einen Stimulus, der den nozizeptiven Rezeptor aktiviert. Anschließend findet der Prozess der Transduktion statt, also die Umwandlung des Reizes in ein biochemisches Signal im Rezeptor (8). Daraufhin wird der Impuls an das zentrale Nervensystem (ZNS) weitergeleitet. Im Rückenmark wird das Signal verschaltet und moduliert, was die Intensität des neuronalen Signals zusätzlich entweder erhöhen oder verringern kann (9). Der Aufstieg zur Großhirnrinde führt zur Wahrnehmung des neuronalen Signals als Schmerz (10). Die Bewertung der eingehenden Signale ist individuell sehr unterschiedlich und das Schmerzerleben sehr subjektiv. Es ist u.a. von

früheren Erfahrungen geprägt und muss nicht unbedingt kohärent mit der Reizintensität sein (11). Die Weiterleitung des Signales erfolgt hauptsächlich über C- und über A δ -Fasern. A δ -Fasern besitzen eine Myelinscheide und erzeugen einen meist gut lokalisierbaren frühen Schmerz. Die langsamer leitenden C-Fasern ohne Myelinscheide verursachen hingegen einen verzögerten späten Schmerz, der zudem oft schlechter lokalisierbar ist (12). Die Nervenzellkörper des 1. Neurons befinden sich in den Spinalganglien. Von hier aus projizieren die afferenten Nervenfasern die sensiblen Informationen in das Cornu posterius medullae spinalis (=Dorsalhorn) des Rückenmarks, in die sich dort befindenden 2. Neurone (13).

Glutamat ist der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter aller primären Afferenzen und wirkt an den postsynaptischen ionotropen A-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionsäure-Rezeptoren (AMPA-Rezeptoren), Kainat- und N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDA-Rezeptoren), woraufhin ein postsynaptisches Signal erzeugt wird (14). Bei ausreichend starkem Signal bzw. ausreichend starker Summierung verschiedener Signale wird ein Aktionspotential generiert, welches vom 2. Neuron weitergeleitet wird. Der NMDA-Rezeptor nimmt dabei eine Sonderstellung ein, da er unter Standardbedingungen eine untergeordnete Rolle spielt und die Weiterleitung hauptsächlich über die AMPA- und Kainat-Rezeptoren erfolgt. Die Bindeglieder zwischen den eingehenden Afferenzen des 1. Neurons und den Projektionsneuronen (=2. Neuron), die die Informationen weiter zum Gehirn leiten, sind inhibitorische oder exzitatorische Interneurone. Mit ihrer Hilfe werden Schmerzausbreitung und -stärke in hohem Maße moduliert und reguliert (15-17). Zu den schmerzhemmenden Transmittern der Interneurone gehören u.a. γ -Aminobuttersäure (GABA) und Endorphine, die an Opioid-Rezeptoren der prä- und postsynaptischen Membran binden können (18). Demzufolge ist das Dorsalhorn des Rückenmarks ein Ort, an dem komplexe Schaltkreise wirken und an dem sensorische Informationen der eingehenden Afferenzen sowohl lokal-segmentalen als auch supraspinalen Mechanismen einer Erregungs- und Inhibitionssteuerung unterworfen werden (19). Im Anschluss kreuzen die Fasern des 2. Neurons auf Segmentebene in der Commissura alba und laufen anschließend in den Vorderseitenstrangbahnen des Rückenmarks in den Thalamus (8, 20). Dieser sorgt für eine gezielte Verarbeitung der eingehenden Informationen und filtert und verschaltet die eingehenden Sinneseindrücke. Hier befindet sich der Zellkörper des 3. Neurons. Das Schmerzsignal wird v.a. in den lateralen Nucleus ventralis posterolateralis (VPL), den medialen Nuclei intralaminares und den Nucleus centromedianus des Thalamus

verarbeitet und von dort weiter in den somatosensorischen Kortex, ins limbische System und in die Insula übermittelt (21, 22). Viszerale Nozizeption und Schmerz sind vermutlich hauptsächlich in der Insula lokalisiert (23). Obwohl der größte Teil der Projektionsneurone direkt zum Thalamus führt, scheinen einige Fasern im parabrachialen Nukleus des dorsolateralen Hirnstamms zu enden (19). Dessen ausführende Nervenfasern stellen wiederum eine schnelle Verknüpfung zu der Amygdala her, die Teil des limbischen Systems ist und von der angenommen wird, dass sie zur emotionalen Qualität der Schmerzerfahrung beiträgt und für die aversiven Eigenschaften der Schmerzerfahrung relevant ist (24). Die nozizeptiven Bahnen des Kopfes hingegen haben den Zellkörper des ersten Neurons im Ganglion trigeminale und ziehen nicht ins Rückenmark, sondern in den Nucleus spinalis nervus trigemini im Hirnstamm, wo sie auf die Gegenseite kreuzen, dann in den Nucleus ventralis posteromedialis (VPM) und von da aus weiter an den somatosensorischen Kortex übermitteln (25).

Die sensorischen Informationen gelangen zudem zu Neuronen der rostralen ventralen Medulla und des periaquäduktalen Grau des Mittelhirns (PAG) und können dort absteigende Rückkopplungssysteme aktivieren. Diese efferenten nozizeptiven Bahnen können die Schmerzwahrnehmung zusätzlich modulieren und für eine deszendierende Hemmung sorgen (26, 27). Die Neurone entspringen dem PAG, ziehen dann zum Hirnstamm in die Nuclei raphe magnus bzw. Nucleus caeruleus und laufen weiter kaudal zum Rückenmark (28). Von dort aus können sie entweder direkt serotonerg hemmend auf die Synapsen der Nozizeptoren wirken oder für eine indirekte Schmerzreduktion durch noradrenerge Aktivierung hemmender Interneurone im Dorsalhorn des Rückenmarks sorgen (29). Zur Verdeutlichung der beschriebenen nozizeptorischen Eingänge, deren Weiterleitung und Verarbeitung, sowie zur Darstellung der absteigenden Rückkopplungssysteme wurden die Vorgänge in Abbildung 1 schematisch visualisiert.



Legende:

PAG: Periaquäduktalen Grau, ± = inhibitorische/exzitatorische Wirkung

Abbildung 1: Verarbeitung und Weiterleitung nozizeptorischer Reize. Eigene Abbildung. Erstellt mithilfe von 3D-Modellen von Microsoft PowerPoint. In Anlehnung an Abb. 1 von Zhuo (30).

1.1.2 Prozesse der zerebralen Schmerzverarbeitung

Das Aufkommen nichtinvasiver bildgebender Untersuchungen hat in den letzten Jahren neue Erkenntnisse zu den zerebralen Verarbeitungsmechanismen von Schmerzsignalen geliefert und tiefere Einblicke in die beteiligten Strukturen ermöglicht.

Bekannt ist mittlerweile, dass das Neuron dritter Ordnung im somatosensorischen Kortex endet und dort kein einzelnes Zentrum aktiviert, sondern in ein komplexes Netzwerk

eingebettet ist. Dieses wird allgemein auch als "Schmerzmatrix" bezeichnet. Beteiligte Strukturen sind der Thalamus, der präfrontale Kortex (PFC), die primären und sekundären Kortex (S1 und S2), sowie u.a. die Insula und der anteriore cinguläre Kortex (ACC). Die Amygdala, der Hirnstamm und das Zerebellum scheinen ebenfalls in die Schmerz-Prozessierung involviert zu sein (31). Beim Empfinden schmerzhafter Reize tritt in all diesen Arealen vermehrte Aktivität auf, woraus auf die Beteiligung an der Verarbeitung von Schmerzreizen geschlossen werden kann. Diese sogenannte Schmerzmatrix sollte nicht als statische Formation betrachtet werden, sondern vielmehr als fluides Netzwerk, das von verschiedensten Faktoren moduliert wird und so zu einer individuellen Schmerzwahrnehmung führt (32). Sensorisch-diskriminierende Informationen, wie Ort, Qualität, Intensität und Dauer des Schmerzes werden dabei über den VPL in die somatosensorischen Kortex-Areale S1 und S2 geleitet. Da überwiegend laterale Teile des Thalamus in die Weiterleitung involviert sind, werden diese Hirnareale dem lateralen Schmerzsystem zugeordnet, wohingegen das mediale Schmerzsystem die Generierung der emotional-affektiven Antwort über die Weiterleitung der Informationen von den medialen Thalamuskernen ins limbische System, in die Insula und in den PFC ermöglicht (33). An der kognitiven Verarbeitung und Beurteilung des Schmerzes scheinen PFC, ACC, anteriore Insula und parietaler Kortex beteiligt zu sein (34). Wie wir den Schmerz letztendlich wahrnehmen und bewerten, scheint u.a. essentiell von unserer Erwartungshaltung und vorangegangenen abgespeicherten Schmerzerfahrungen abhängig zu sein (35).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unterschiedlichste Hirnregionen an der Verarbeitung nozizeptiver Informationen aus der Peripherie beteiligt sind und die komplexe Interaktion zwischen diesen Arealen den vielschichtigen subjektiven Eindruck von „Schmerz“ verursacht.

1.2 Neurophysiologische Grundlagen der Schmerzchronifizierung

Als chronischer Schmerz werden persistierende oder wiederkehrende Schmerzen bezeichnet, die je nach Literatur über 3 bzw. 6 Monate andauern (36, 37). Obwohl die schmerzauslösende Erkrankung bzw. die Verletzung bereits abgeheilt ist, können die Schmerzen weiterhin bestehen bleiben. In diesem Fall verliert der Schmerz seine evolutionsbiologische Warnfunktion und bekommt einen eigenen Krankheitswert (38). Dies kann mit erheblicher emotionaler Belastung oder funktioneller Einschränkung, wie

der Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten und Verhinderung der Teilnahme an sozialen Aufgaben, assoziiert sein (39). Die Behandlung chronischer Schmerzen stellt nach wie vor eine komplexe Herausforderung im klinischen Alltag dar und die Erprobung und Erforschung neuer Therapien zur suffizienten Schmerzlinderung sind essenziell (40). Ursächlich für die chronischen Schmerzen sind verschiedene periphere als auch zentrale Vorgänge, welche im Folgenden näher erläutert werden.

1.2.1 Mechanismen der peripheren Schmerzsensibilisierung

Die periphere Sensibilisierung ist häufig die Folge von Veränderungen der Zusammensetzung des chemischen Milieus in der Umgebung der Nervenfasern, die durch Entzündungsprozesse hervorgerufen wurden. Entzündungen infolge von Gewebeschäden führen zur Rekrutierung und Aktivierung von Zellen, darunter Mastzellen, Makrophagen, Neutrophile, Basophile, Endothelzellen und Fibroblasten, die Entzündungs- und Schmerzmediatoren wie Histamin, Nerve growth factor (NGF), Bradykinin, Prostaglandine, Adenosintriphosphat (ATP) und Leukotriene freisetzen. Nozizeptoren übermitteln zudem nicht nur Informationen an das ZNS, sondern sind auch in der Lage, Transmitter aus ihrem peripheren Ende, darunter die Neuropeptide Substanz P und Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), in die lokale Umgebung abzusondern und so zur Aufrechterhaltung des entzündlichen Milieus beizutragen (41). NGF ist ein Entzündungsmediator, der bei der Entstehung der peripheren Sensibilisierung eine entscheidende Rolle spielt. Er wird von Mastzellen freigesetzt und für die Aktivierung und Rekrutierung sogenannter stummer Nozizeptoren (englisch: silent nociceptors) verantwortlich gemacht. Diese viszerale Afferenzen gehören einer Untergruppe von C-Faser-Nozizeptoren an, die unter physiologischen Bedingungen unempfindlich gegenüber mechanischen und thermischen Stimuli sind, aber durch NGF für diese Reize sensibilisiert werden. NGF bindet an den Tyrosinkinase-Rezeptor A und sorgt für die Phosphorylierung von Vanilloidrezeptoren des Typs 1 (TRPV1-Rezeptoren) (42-44). Einmal aktiviert, können die normalerweise stummen Nozizeptoren so sensibilisiert werden, dass sie auch nach Abklingen der Entzündung aktiv bleiben (45). Auch Veränderungen an spannungsgesteuerten Natriumkanälen scheinen eine Rolle bei entzündlichen Schmerzen zu spielen und chronisch viszerale Übererregbarkeit zu verursachen (46, 47). Neuere Studien deuten zudem auf eine Rolle der P2X3-Rezeptoren, die ATP-vermittelte Schmerzsignale übertragen, bei der peripheren

Sensibilisierung hin (48, 49). Sie scheinen durch Neuropeptide wie NGF und CGRP moduliert zu werden, wodurch die Signalübertragung verstärkt zu werden scheint (50, 51). Aller Voraussicht nach tragen weitere Mechanismen zur peripheren Sensibilisierung bei. Ein entzündliches Umfeld scheint die verstärkte Genexpression von an der Schmerzweiterleitung beteiligten Neurotransmittern zu initiieren und für eine veränderte Expression, Dichte und Verteilung von Ionenkanälen zu sorgen, wodurch insgesamt die Erregbarkeit in den verletzten Afferenzen erhöht, und die neurogene Entzündungsreaktion verstärkt wird (41, 52-54). Infolgedessen führt die periphere Sensibilisierung dazu, dass die Schwelle für die neuronale Aktivierung sinkt und ein harmloser Reiz, der normalerweise keine Schmerzen hervorruft, als schmerzhaft empfunden wird. Ein Phänomen, das man als Allodynie bezeichnet. Außerdem kann es vorkommen, dass bestehende Schmerzen verstärkt wahrgenommen werden, was als Hyperalgesie bezeichnet wird (55). Diese Mechanismen können eine nützliche Anpassung sein, um eine bestehende Gewebeverletzung vor weiteren Schäden nach der Entwicklung einer Entzündung zu schützen (7). Bei anhaltender Entzündung oder Fehlanpassung an die sensibilisierenden Reize können die Nozizeptoren allerdings chronisch überempfindlich werden. Daraus resultiert ein veränderter Zustand der Nozizeptorfunktion, der als periphere Sensibilisierung bezeichnet wird. Das bedeutet, dass selbst wenn die Entzündung bereits abgeklungen ist und histologisch keine Verletzung mehr festgestellt werden kann, die Reize weiterhin als schmerzhaft empfunden werden, da die Aktivierungsschwelle der Nozizeptoren dauerhaft herabgesetzt ist (56).

1.2.2 Mechanismen der zentralen Schmerzsensibilisierung

Die zentrale Sensibilisierung bezeichnet einen Zustand der Übererregbarkeit des ZNS, die zu einer verstärkten Verarbeitung von nozizeptiven Schmerzreizen führt (57). Die verstärkte Stimulation und Aktivierung peripherer Nozizeptoren durch entzündliche Mediatoren bewirkt die gesteigerte Freisetzung von Neurotransmittern wie Glutamat und Neuropeptiden wie Substanz P und CGRP im Dorsalhorn des Rückenmarks und kann zu einer verstärkten spinalen nozizeptiven Übertragung führen (58). Dabei spielen die bereits beschriebenen NMDA-Rezeptoren eine besondere Rolle. Die unter normalen Bedingungen weitestgehend stillen Rezeptoren werden durch die andauernde und erhöhte Freisetzung von Neurotransmittern und anschließende postsynaptische

Depolarisation durch Natriumeinstrom über AMPA-Rezeptoren, verstärkt aktiviert (59). Die übermäßige Depolarisation führt zu einem erhöhten Calcium-Einstrom, der zu nachgeschalteten Aktivierung verschiedener Signaltransduktionswege und Second-Messenger-Systeme führt, die insbesondere die Aktivierung von verschiedenen Kinasen bewirken (60). Darauf folgend kann es zur Phosphorylierung von Ionenkanälen und Rezeptoren kommen, wodurch sich die Membraneigenschaften ändern. Diese synaptische Plastizität, die man als Langzeitpotenzierung (engl. long-term potentiation, LTP) bezeichnet, führt zu einer gesteigerten Erregbarkeit der postsynaptischen Neurone und einen vermehrten Einbau von Ionenkanälen in die postsynaptische Membran (61-63). Verschiedene andere Mediatoren, wie die Neuropeptide Substanz P und CGRP, NGF, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), Bradykinin, Stickstoffmonoxid (NO) sowie die Aktivierung metabotroper Glutamat-Rezeptoren an der Membran postsynaptischer Neurone, können mit zu diesen Prozessen beitragen (62, 64-67). Zu den nachgeschalteten Signalwegen gehört u.a. die Aktivierung verschiedener Proteinkinasen, die durch die Regulierung der Aktivität von Glutamatrezeptoren, Kaliumkanälen und durch die Induktion der Transkription verschiedener Gene zur zentralen Schmerzsensibilisierung beitragen (68). Weitere Transkriptionsfaktoren sind zudem für die Induktion und Aufrechterhaltung der Schmerzüberempfindlichkeit verantwortlich, indem sie die Translation von Genprodukten fördern und so den Phänotyp der Neurone verändern. Die Expression von spezifischen Genen wird so u.a. gesteuert (62). Weiterhin scheint es zu einer Verringerung der hemmenden Einflüsse auf die Dorsalhornneurone zu kommen. Diese sogenannte Disinhibition von GABAergen Interneuronen erhöht die Weiterleitung noxischer Reize durch verstärkte Depolarisierung und Erregung der Projektionsneurone (69). Zudem konnten Veränderungen an der Mikroglia und den Astrozyten festgestellt werden (70).

Neben nozizeptiven und neuropathischen Schmerzmechanismen wurde der Begriff der noziplastischen Schmerzen als eine dritte Schmerzkategorie durch die IASP eingeführt, welche als Schmerzen definiert werden, die durch eine veränderte Nozizeption entstehen (71). Dabei fehlen Hinweise auf eine tatsächliche oder drohende Gewebeschädigung, die die Aktivierung peripherer Nozizeptoren und die damit einhergehende Schmerzentstehung ursächlich hinreichend erklären könnten, und es finden sich ebenfalls keine Anhaltspunkte auf eine Läsion des somatosensorischen Systems (71). Das bedeutet, dass das Schmerzmodulierende System funktionell verändert ist, ohne dass sich Hinweise auf Verletzungen oder Krankheiten finden lassen. Auch wenn die

zugrundeliegenden Mechanismen noch nicht vollständig verstanden sind, werden für die Entstehung neben einer erhöhten Schmerzverarbeitung im ZNS ebenso eine veränderte Modulation von Schmerzen verantwortlich gemacht, denen zentrale Sensibilisierungsprozesse zugrunde zu liegen scheinen (72).

Insgesamt lässt sich sagen, dass verschiedenste molekulare Prozesse, von denen nur einige hier beschrieben wurden, zu einer erhöhten Erregbarkeit der Membranen der Projektionsneurone, zu einer verstärkten Konnektivität zwischen den Synapsen und zu einer Verringerung hemmender Einflüsse auf diese führen können, wodurch in der Summe eine verstärkte und anhaltende Reizweiterleitung ermöglicht wird. Als Folge dieser Prozesse kommt es zu einer abnormen Reaktion auf schädliche und teilweise auch harmlose Reize und zu einer Ausbreitung der Sensibilisierung über die Läsionsstellen hinaus (62).

1.2.3 Strukturelle und funktionelle zerebrale Veränderungen

Seit langem ist bekannt, dass unser ZNS dazu in der Lage ist, sich reaktiv in Abhängigkeit von der Aktivität neuronaler Strukturen zu reorganisieren. Diese Formbarkeit, die als neuronale Plastizität bezeichnet wird, beruht auf zellulärer Ebene auf der LTP, die weiter oben bereits beschrieben wurde (73). Mehr und mehr wird deutlich, dass auch bei chronischen Schmerzzuständen eine Reorganisation stattfindet und anhaltender nozizeptiver Input funktionelle und morphologische Fehlanpassungsprozesse im Gehirn auslöst, die wiederum das Erleben chronischer Schmerzen weiter verschlimmern können (74). Fortschritte in funktionellen bildgebenden Untersuchungen des Gehirns, wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) haben es ermöglicht, bei chronischen Schmerzzuständen nach strukturellen und funktionellen Unterschieden im ZNS zu suchen (75). Diese zeigen, dass chronische Schmerzpatienten und -patientinnen im Vergleich zu gesunden Vergleichsgruppen makroskopische Veränderungen in ihrer Hirnstruktur aufweisen. Sie zeigen Atrophien in Hirnarealen wie dem PFC, dem Thalamus, dem ACC und der Insula, die wie weiter oben beschrieben zur Schmerzmatrix gehören (76). Die Ergebnisse vieler verschiedener Studien deuten auf eine Abnahme der grauen Substanz in den an der Schmerzverarbeitung beteiligten Bereichen bei chronischen Schmerzpatienten und -patientinnen hin. Obwohl die spezifische Abnahme der grauen Substanz bei den verschiedenen Krankheiten etwas variiert, zeigt sich im

ACC, der Insula und dem PFC in der Regel bei allen Krankheiten eine Atrophie (77, 78). Zudem konnte in einigen Studien eine erhöhte Aktivität in Arealen, die an der Schmerzverarbeitung beteiligt sind, nachgewiesen werden. Unter anderem zeigte sich im Tierversuch, in dem chronisch entzündliche Darmerkrankungen untersucht wurden, eine erhöhte Aktivität im ACC und in der Insula (79). Die Ergebnisse einer systemischen Übersichtsarbeit zu strukturellen und funktionellen Magnetresonanztomographie-Veränderungen bei Fibromyalgie-Patienten, deuteten auf eine erhöhte Aktivierung der Schmerzmatrix und niedrigere Schmerzschwellen im Vergleich zur Kontrollgruppe hin (80). Diese Veränderungen zeigten sich ebenfalls bei einer Übersichtsarbeit zu chronischen Rückenschmerzen (81). Funktionelle Umstrukturierungen sowohl im somatosensorischen als auch im motorischen System konnten bei einer Reihe von chronischen Schmerzzuständen nachgewiesen werden (82, 83). Chronische Schmerzen scheinen zur Entwicklung einer Art somatosensorischer Schmerzerinnerungen zu führen, die sich in Veränderungen der somatotopischen Karte im somatosensorischen Kortex manifestieren (84, 85). Es gibt zudem Hinweise darauf, dass chronische Schmerzen eine Störung der GABA-vermittelten intrakortikalen Hemmung verursachen. Eine Studie konnte mittels Magnetresonanztomographie zeigen, dass es im Thalamus zu einer signifikanten Reduktion von hemmenden Neurotransmittern kommt, was wiederum zu einer veränderten Thalamus-Kortikalen Konnektivität führt. Die chronischen Schmerzen führten hier augenscheinlich zu einer verstärkten funktionalen Konnektivität zwischen Thalamus und den primären und sekundären somatosensorischen Kortizes (86). Auch im ACC konnte eine kortikale Disinhibition nachgewiesen werden (87).

Einige Studien stellten Veränderungen im PAG fest, welches eine wichtige Funktion bei der absteigenden Modulation von Schmerzen spielt. So konnte bei Fibromyalgie-Patienten und Patientinnen eine erhöhte funktionelle Konnektivität in Hirnregionen wie ACC, PFC und Insula (88) und eine verringerte funktionale Konnektivität im absteigenden schmerzmodulierenden System nachgewiesen werden (80). Auch bei Patienten und Patientinnen mit chronischen Rückenschmerzen und Migräne zeigten sich Veränderungen in der funktionellen Konnektivität des PAGs im fMRT (89, 90). Diese Ergebnisse decken sich auch mit Untersuchungen im Tierversuch (91).

Mehr und mehr bildgebende Studien finden Belege dafür, dass sich bei einer Vielzahl von chronischen Schmerzzuständen spezifische Veränderungen der grauen Substanz und eine veränderte funktionale Konnektivität und Aktivität in bestimmten Hirnregionen feststellen lassen. Gegenstand zukünftiger Forschung wird es sein zu klären, ob diese

Veränderungen Folgen eines chronischen Inputs von Schmerzsignalen sind bzw. ob es Faktoren sind, die zur Entstehung chronischer Schmerzen beitragen oder ob gegebenenfalls beides zutrifft.

1.3 Schmerzchronifizierung bei Patientinnen mit Endometriose

1.3.1 Das Krankheitsbild Endometriose

Endometriose bezeichnet das Vorhandensein von Gewebe mit dem histologischen Erscheinungsbild von endometrialen Drüsen und Stroma, das sich außerhalb der Gebärmutterhöhle befindet (92). Die Endometriose kann sich klinisch mit sehr heterogenen Beschwerden äußern und ist deshalb mit einem komplexen Beschwerdebild assoziiert (93). Mit einer Prävalenz von 10-15 % ist es eine der häufigsten Erkrankungen von Frauen im reproduktiven Alter (94). Die Erkrankung ist mit zunächst zyklischen, später auch mit chronischen Schmerzen assoziiert und hat neben Einschränkungen der individuellen Lebensqualität auch ökonomische und gesundheitspolitische Relevanz (93, 95). Dennoch sind Ätiologie und Pathogenese, sowie ursächliche Mechanismen für die durch die Endometriose hervorgerufenen chronischen Schmerzen nach wie vor nur unzureichend verstanden, während wirksame therapeutische Interventionen begrenzt bleiben (93, 96). Die am häufigsten zugeschriebenen Schmerzsymptome der Endometriose sind u.a. Dysmenorrhoe, Dyspareunie, Dyschezie, Dysurie, sowie zyklische und azyklische Unterbauchschmerzen, die zu vielfältigen Beeinträchtigungen des Alltags und der Lebensqualität führen können (97-99). Mindestens sechs Monate bestehende, intermittierende oder kontinuierliche Schmerzen im Unterbauch, im Becken oder in den intrapelvinen Strukturen werden als chronische Beckenschmerzen (engl. chronic pelvic pain, CPP) bezeichnet (100). Diese sind eine häufige klinische Manifestation der Endometriose. Bei 71-87% der Frauen mit CPP können laparoskopisch Endometrioseherde gefunden werden (101). Frauen mit chronischen Beckenschmerzen weisen eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit unabhängig vom Vorhandensein oder Schweregrad einer Endometriose oder komorbider Schmerzsyndrome auf (102). Der Schweregrad der Symptome korreliert nicht immer mit der Ausdehnung der Endometriose, und die Schmerzen treten häufig postoperativ wieder auf, auch wenn keine neuen Läsionen sichtbar sind (103, 104). Die klinisch beobachteten Widersprüche zwischen dem Schweregrad der Endometriose und dem Vorhandensein oder der Stärke

von Schmerzen deuten darauf hin, dass zusätzliche komplexe Schmerzmechanismen bei der Entstehung chronischer Schmerzen bei Endometriose beteiligt sind. Nahelegend scheint das Zusammenwirken nozizeptiver, entzündlicher und neuropathischer Mechanismen (105, 106).

Das Zusammenwirken verschiedener Komponenten an der Entstehung chronischer Schmerzen ist in Abbildung 2 zur Veranschaulichung dargestellt.

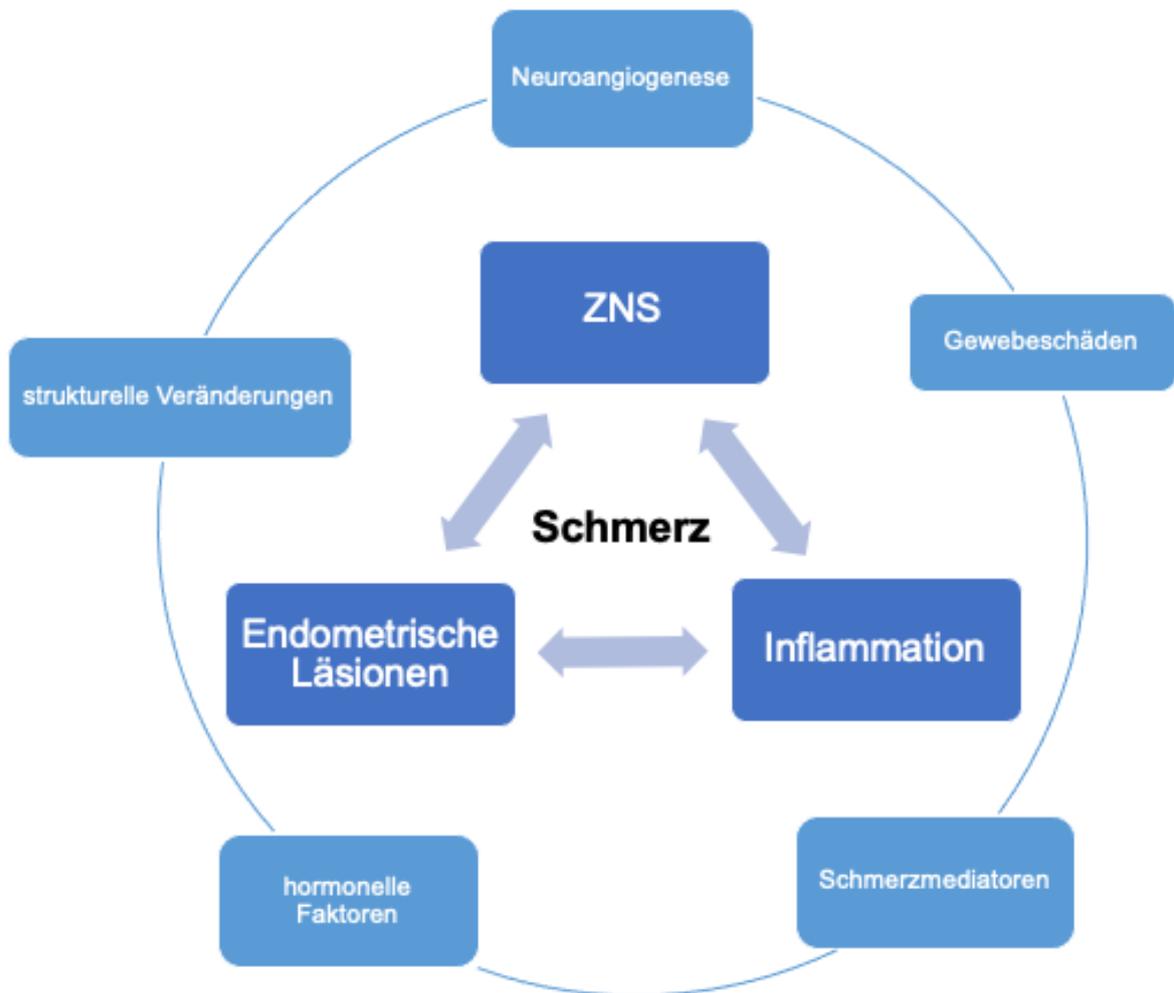


Abbildung 2: Entstehung Endometriose-assoziiierter Schmerzen. Eigene Abbildung. In Anlehnung an Abb. 3 von Brawn et al. (107).

1.3.2 Periphere Mechanismen der Schmerzchronifizierung bei Endometriose

Nach neueren Erkenntnissen sind zyklische Blutungen aus den Läsionen und anschließende Entzündungen verantwortlich für die Auslösung proinflammatorischer

Reaktionen, die wiederum zu einer Aktivierung der sensorischen Nerven und einer veränderten Aktivierung von nozizeptiven Bahnen führen (108, 109). Eindeutige Beweise für das Vorliegen von Nozizeptoren in Eingeweiden, einschließlich der Fortpflanzungsorgane, sind seit längerem bekannt (110, 111). Eine Reihe von Studien konnte zeigen, dass die ektopischen Läsionen einen Prozess der Neuroangiogenese zur Erhaltung ihrer eigenen neuralen und vaskulären Versorgung in Gang setzen (112, 113). Es stellte sich weiterhin heraus, dass die Dichte der Nervenfasern in peritonealen endometriotischen Läsionen höher ist als im Peritoneum von Frauen ohne Endometriose. Dabei handelt es sich um sensorische, cholinerge und adrenerge Nervenfasern, die die Läsionen innervieren, wobei sensorische und adrenerge Nervenfasern häufig gemeinsam lokalisiert waren (114). Prinzipiell scheint das Vorhandensein von Endometriose-assoziierten Nervenfasern im Peritoneum für die Entwicklung von Endometriose-assoziierten Beckenschmerzen und Dysmenorrhoe eine Rolle zu spielen, da eine verstärkte Nervenfaserninnervation mit dem Schweregrad von Endometriose-assoziierten Unterleibsschmerzen und Dysmenorrhoe korreliert (115). Eine andere Studie konnte zwar keine Unterschiede in der Konzentration von Nervenfasern zwischen Endometriose-Patientinnen und Kontrollpersonen feststellen. Sie bewies aber, dass 74,5% der Endometrioseherde Kontakt zu schmerzleitenden Substanz-P-positiven Nervenfasern aufwies und fand Hinweise darauf, dass peritoneale endometriotische Zellen neurotrophe Eigenschaften aufweisen: u.a wurde in der immunhistochemischen Analyse die Expression des neurotrophen Faktors NGF sowohl bei Epithel- als auch Stromazellen der peritonealen endometriotischen Läsionen nachgewiesen (113). Obwohl die Rolle des NGF bei der Entstehung von chronischen Schmerzen nicht vollständig geklärt ist, wird angenommen, dass er die neuronale Sensibilisierung fördert und so zu der Entstehung von anhaltenden entzündlichen Schmerzen beiträgt, indem er die Ausbreitung von Nozizeptoren fördert, die Zahl der sensorischen Neuronen an Entzündungsherden erhöht und möglicherweise auch innerhalb des zentralen Nervensystems vorantreibt (116, 117). Wie bereits oben beschrieben, wird der Entzündungsmediator NGF u.a. auch mit der Aktivierung stummer Nozizeptoren in Zusammenhang gebracht, was sowohl die Empfindlichkeit als auch den Schweregrad viszeraler Schmerzen erheblich erhöht (42). Seine Überexpression bei Patientinnen mit Endometriose könnte eine mögliche Erklärung für das Auftreten von Schmerzen und Hyperalgesie sein. Neurotrophe Faktoren sind für die Entwicklung sowohl autonomer Neuronen als auch sensorischer afferenter Neuronen verantwortlich, von denen letztere

nozizeptive Reize übertragen können (118). Es wird vermutet, dass diese entstehenden Nervenfasern dorsale Wurzelneuronen im zentralen Nervensystem beeinflussen und die Schmerzwahrnehmung der Patientinnen verstärken (119).

Darüber hinaus scheinen Inflammationsprozesse bei der Entstehung von chronischen Schmerzen bei Endometriose-Patientinnen von enormer Bedeutung zu sein (120-122). Die Endometriumzellen in der Peritonealhöhle scheinen die Rekrutierung und Aktivierung von Makrophagen zu fördern, die verschiedene Zytokine synthetisieren und absondern und damit Inflammationsprozesse in Gang setzen (121). Proinflammatorische Zytokine werden u.a. dafür verantwortlich gemacht, sowohl entzündliche als auch neuropathische Schmerzen und Hyperalgesie auszulösen oder mindestens zu begünstigen (123). Unter anderem induziert dies die Sensibilisierung des Capsaicinrezeptors TRPV1, der von primär afferenten Neuronen im Spinalganglion exprimiert wird (124). TRPV1-Kanäle spielen wie oben bereits beschrieben eine wichtige Rolle bei der Schmerzweiterleitung und es wird angenommen, dass sie zur Entstehung und Aufrechterhaltung von chronischen Schmerzen beitragen (125). TRPV1-Kanäle sind in erhöhter Konzentration in peritonealen Endometrioseherden bei Frauen zu finden, die an chronischen Unterleibschmerzen leiden im Vergleich zu Frauen, die keine chronischen Schmerzen aufweisen (126, 127). Auch der bereits erwähnte NGF aktiviert einen Signalweg, der zu Hochregulation von TRPV1-Kanälen in der Oberflächenmembran führt (128). Die Modulation der TRPV1-Aktivität und die damit einhergehende Veränderung des Membranpotenzials könnte zu der peripheren Sensibilisierung bei Endometriose-Patientinnen beitragen.

Im Endeffekt verursacht die Endometriose eine Entzündung im Beckenbereich und setzt dadurch Mechanismen in Gang, die viszerale Schmerzen verursachen können. Durch diese entzündlichen Prozesse wird die Qualität und Quantität von Entzündungsmediatoren und Neurotransmittern verändert, wodurch eine Sensibilisierung der peripheren Nerven durch einen strukturellen Umbau der peripheren Synapsen und eine Beschleunigung der Reizleitung entlang der Nervenfasern gefördert wird (122).

1.3.3 Zentrale Mechanismen der Schmerzchronifizierung bei Endometriose

Zunehmend wird deutlich, dass sich chronische Unterbauchschmerzen nicht hinreichend mit dem Vorhandensein einer Endometriose erklären lassen und man kommt mehr und

mehr zu dem Schluss, dass die chronischen Schmerzen auf eine Störung des Schmerzregulationssystems im ZNS zurückzuführen sind (102, 107, 129-131).

In einer Studie wurde gezeigt, dass Patientinnen mit Endometriose, die unter chronischen Schmerzen leiden, vergrößerte rezeptive Reflexfelder aufwiesen. Darüber hinaus wurden deutlich niedrigere Schmerz- und Reflexschwelle nach Stimulation des Nervus suralis im Vergleich zu der Kontrollgruppe festgestellt (132). Beides weist auf eine generelle Übererregbarkeit im zentralen Nervensystem hin.

Neuere Studien untersuchen und unterstützen die Hypothese, dass zentrale Schmerzsensibilisierungsprozesse ein wichtiger Auslöser beim Entstehen des CPP sein könnten (107). Es wurde gezeigt, dass die anhaltende nozizeptive Reizung durch entzündliche Endometrioseherde zu einer langanhaltenden zentralen Sensibilisierung der sensorischen Afferenzen führt und die chronischen Reize aus dem geschädigten Gewebe strukturelle und funktionelle Veränderungen im zentralen Nervensystem induzieren (96, 131, 133, 134). Bei von Endometriose betroffenen Patienten die über chronische Beckenschmerzen klagten, konnten u.a. Unregelmäßigkeiten in der Mikrostruktur der Sakralwurzel gefunden werden (135). Die pathologischen Befunde der Sakralwurzeln korrelierten zudem signifikant mit der Schmerzstärke (136). Im Tiermodell konnte dargestellt werden, dass Endometriose die Genexpression in schmerzverarbeitenden Bereichen des Gehirns, einschließlich der Insula, des Hippocampus und der Amygdala, moduliert und Schmerzsensibilisierung, Angst und Depressivität erhöht (137). Im PAG konnten zudem Veränderungen in der Expression von Opioid- und NMDA-Rezeptoren festgestellt werden, die möglicherweise eine Veränderung der Schmerzmodulation bewirken (138). Dazu zeigten klinische Studien, dass Frauen, die an mit Endometriose assoziierten, chronischen Beckenbodenschmerzen litten, sowohl eine verstärkte glutamaterge Neurotransmission in der anterioren Insula als auch eine stärkere Konnektivität der vorderen Insula mit dem medialen präfrontalen Kortex aufwiesen (130). Frauen mit Endometriose-assoziiertes CPP zeigten zudem ein vermindertes Volumen der grauen Substanz in Hirnregionen, die essenziell für die Schmerzwahrnehmung sind, darunter im Thalamus, in der Insula und im Gyrus cinguli. Die Verringerung des Volumens korrelierte mit der Schmerzempfindlichkeit. Frauen mit CPP ohne Endometriose zeigten ebenfalls eine Verringerung des Volumens der grauen Substanz im Thalamus. Bei Patientinnen mit Endometriose, die keine chronischen Schmerzen angaben, wurde eine solche Verringerung nicht beobachtet. Interessanterweise wurde bei diesen aber stattdessen

eine Zunahme des Volumens der grauen Substanz im PAG und rechten präfrontalen Kortex festgestellt. Die Autoren werteten dies als Anpassungsprozess an einen erhöhten nozizeptiven Input, denn je größer die Volumenzunahme des PAGs war, desto mehr Druck wurde von den Probandinnen toleriert, bevor dieser als schmerzhaft wahrgenommen wurde (129). Im Tiermodell konnten ebenfalls Veränderungen in der Hirnaktivität bei Ratten, denen zuvor Endometriose-ähnliches Gewebe implantiert worden war, im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe festgestellt werden. Sie zeigten klinisch eine Verringerung der Schmerzschwelle und die Analysen der durchgeführten fMRTs deuteten auf eine Reorganisation im ACC, Thalamus und Hippocampus hin. Die Untersuchung von Proben aus diesen Hirnregionen zeigte eine stark erhöhte Expression von TRPV1- und NMDA- Rezeptoren, woraufhin die Autoren auf eine abnormale neuronale Funktion schlossen (139).

Die Endometriose ist eine chronische Erkrankung und erfordert eine individuell-adaptierte Langzeittherapie. Die Schmerzen können noch lange nach Abklingen der auslösenden Pathophysiologie bestehen bleiben. Dies hat zur Folge, dass Therapien, die auf die Peripherie abzielen, einschließlich der laparoskopischen Entfernung von Endometrioseherden, nur eine unzureichende Schmerzlinderung bewirken. Therapierefraktäre chronische Unterbauchschmerzen stellen bis heute eine Herausforderung dar. Um eine adäquate Schmerzlinderung zu erreichen, ist die Erforschung neuer, auch nicht-pharmakologischer Therapieoptionen von hoher Relevanz (140, 141). Ein Teil der Patientinnen weist auch nach Ausschöpfung operativer, hormoneller und analgetischer Therapien chronische Unterbauchschmerzen auf, weshalb multimodale Konzepte und Therapien zur Reduktion der chronischen Schmerzen erarbeitet werden müssen (93).

1.4 Die transkranielle Gleichstromstimulation als Therapieoption für chronische Schmerzen

Forschungsergebnisse aus den letzten Jahren machen deutlich, dass chronische Unterbauchschmerzen zu Veränderungen im zentralen Schmerzsystem führen (102, 107, 129, 130). Dies legt den Einsatz von Therapien nahe, die auf das zentrale Nervensystem und dessen maladaptive Veränderungen abzielen. Die tDCS ist eine zunehmend erprobte Technik zur nicht-invasiven Stimulation des Gehirns, die die kortikale Erregbarkeit moduliert (142). Es ist eine risikoarme, einfach zu handhabende

und kostengünstige Methode, deren typische Nebenwirkungen, z. B. Hautreizung, Juckreiz, Kribbeln und Rötungen vorübergehend, mild und geringfügig sind (143-145). Bei der tDCS wird ein schwacher Gleichstrom über Elektroden, die an der Kopfhaut befestigt sind, an die Großhirnrinde abgegeben. Auch wenn die zugrundeliegenden Mechanismen von tDCS noch nicht vollständig verstanden sind, stützen viele Studien die Wirksamkeit der Methode. So reduzierte in vorherigen Studien tDCS signifikant chronische Schmerzen u.a. bei Fibromyalgie, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sowie bei mit Rückenmarksverletzungen assoziierten neuropathischen Schmerzen (142, 146-150). Evidenzbasierte Leitlinien für den therapeutischen Einsatz der tDCS wurden zuletzt 2016 herausgegeben. Damals konnte eine Level B Empfehlung für die anodale tDCS des primären motorischen Kortex bei dem chronischen Schmerzsyndrom Fibromyalgie ausgesprochen werden (151). Die tDCS wird bisher aber nicht von der deutschen S3-Leitlinie zum Fibromyalgie-Syndrom empfohlen.

Die führende Hypothese besagt, dass tDCS zu einer Verschiebung des Ruhemembranpotentials führt. Daraus resultierend, bewirkt tDCS die Modulation der Erregbarkeit einzelner Neurone und konsekutiv dann gesamter Nervenzellverbände des Kortex. Infolgedessen kommt es zu einer sekundären Modulation der mit der Schmerz-Verarbeitung in Verbindung stehenden neuronalen Regionen wie dem Thalamus, wodurch schlussendlich analgetische Effekte vermittelt werden (152-154). Abhängig von der Polarität der hirnstimulierenden Elektrode kommt es zu einer Erregung oder Hemmung: eine anodale Stimulation (= Applikation der Anode über dem zu stimulierenden Hirnbereich) führt zu einer Depolarisation und damit Erregung des unter der Elektrode liegenden Kortex, während eine kathodische Stimulation (= Applikation der Kathode über dem zu stimulierenden Hirnbereich) zu einer Hyperpolarisierung und damit Hemmung führt (155). Liebetanz et al. postulierten, dass länger anhaltende Effekte der anodalen tDCS aufgrund einer NMDA-Rezeptor vermittelten Verstärkung der synaptischen Übertragung ausgelöst werden (156). Die neuroplastische Wirkung von tDCS auf die kalziumabhängige synaptische Plastizität glutamaterger Neurone wird durch pharmakologische Studien bestätigt, die aufzeigen konnten, dass die tDCS-Effekte durch eine Blockade von NMDA-Rezeptoren abgeschwächt wird (157). Anodale tDCS scheint analgetische Effekte u.a. durch zeitliche Summierung induzierte Plastizität der endogenen deszendierender Schmerzsysteme zu vermitteln (158). Neueste Erkenntnisse aus Tierversuchen deuten auf eine erhöhte Expression von NMDA-

Rezeptoren im PAG infolge von tDCS-Stimulationen hin, die zu einer verstärkten, NMDA-Rezeptor vermittelten Unterdrückung der Schmerz Wahrnehmung führen (159).

Verschiedene PET-Studien offenbarten einen erhöhten regionalen zerebralen Blutfluss in den mit Schmerzen in Verbindung stehenden Hirnbereichen wie dem Thalamus und der Insula, nach der elektrischen Stimulation des Motorkortex (153, 160). Eine Studie konnten mittels Protonenmagnetresonanzspektroskopie spezifische neurochemische Veränderungen nach Applikation von tDCS detektieren. Nach anodaler Stimulation konnten signifikant erniedrigte Glutamat- und Glutamin-Werte im ACC festgestellt werden (161). In einer weiteren Studie konnten erhöhte N-Acetylaspartat-, Glutamat- und Glutamin-Werte nachgewiesen werden, die allerdings nur sehr kurzzeitig anhielten und unmittelbar nach der Stimulation nicht mehr festzustellen waren (162). Biochemische Veränderungen in schmerzbezogenen neuronalen Schaltkreisen, die zudem mit der Schmerzstärke korrelierten, wurden auch bei einer Studie zu chronischen Beckenschmerzen festgestellt (163). Ebenfalls konnte eine Veränderung der Serumspiegel verschiedener Entzündungsmarker u.a. von BDNF, β -Endorphin und TNF- α nach tDCS aufgezeigt werden (164, 165) Ein weiterer möglicher Erklärungsansatz für die analgetische Wirkung könnte die Aktivierung des endogenen Opioidsystems sein als Reaktion auf die Neuromodulation des motorischen Kortex, wie PET-Studien nahelegen (166). Sowohl aktive tDCS als auch eine Placebostimulation scheinen eine endogene μ -Opioidrezeptor-vermittelte Aktivierung der Neurotransmission im PAG und Pracuneus sowie im Thalamus bzw. PFC auszulösen, welche allerdings ausschließlich in der aktiven tDCS-Gruppe zu einer zusätzlichen Aktivierung des präfrontalen Kortex, sowie zu signifikanten analgetischen Effekten führte (167). Im Tierversuch konnte neben der Verbindung zum endogenen Opioidsystem zudem einen Zusammenhang der analgetischen Wirkung mit dem adenosinergen, serotonergen, noradrenergen, cannabioden, GABAergen glutamatergen System aufgezeigt werden (168). Und auch am Menschen ließ sich in der Magnetresonanzspektroskopie eine lokal reduzierte GABAerge Neurotransmission feststellen (169).

Mehrere Studien untermauern die Annahme, dass analgetische Effekte vorrangig durch eine anodale Stimulation des primären motorischen Kortex erzielt werden (170-172). Obwohl die Rolle des primären motorischen Kortex bei Schmerzen nicht vollständig geklärt ist, scheint er sowohl aufsteigende als auch absteigende Schmerzbahnen zu modulieren, indem er u.a. Einfluss auf das PAG und den Thalamus nimmt (173). Auch Wechselwirkungen mit der Insula konnten in Studien nachgewiesen werden (174).

Die Datenlage zu Schmerzreduktion bei Endometriose mittels tDCS ist aktuell noch sehr gering. Ein Fallbericht von 2015 konnte eine Reduktion der Schmerzen, die mittels VAS ermittelt wurden, um 60% nach 10-tägiger Stimulation vorweisen und auch nach 4 Monaten konnte bei der Patientin immer noch ein 30-prozentiger Rückgang der Schmerzen beobachtet werden (175). Alle weiteren Studien schlossen Probandinnen mit chronischen Beckenschmerzen ein und konzentrierten sich nicht spezifisch auf das Krankheitsbild Endometriose. Eine Studie konnte bereits nach einer einmaligen Stimulation eine signifikante Schmerzlinderung bei den Probandinnen feststellen (176), wohingegen eine andere Studie nur mäßige Effekte nach 2-tägiger Stimulation von therapierefraktären Patienten mit CPP beobachtete (177). Der Vergleich von alleiniger transkutaner elektrischer Nervenstimulation (TENS) und kombinierter TENS mit tDCS, welche jeweils einmalig erfolgte, konnte keinen zusätzlichen Nutzen der Kombination der beiden Verfahren feststellen. Sowohl die ausschließliche Anwendung von TENS als auch die Kombination mit tDCS führte zu einer geringen Verbesserung der Schmerzen (178). Interessante Ergebnisse liefert eine Studie, die zusätzlich zu einer 10-tägigen Stimulation von insgesamt 9 Probanden und Probandinnen mit chronischen Beckenschmerzen, die Konzentrationen neuronaler Metaboliten im ACC, Thalamus und primären Motorkortex mittels Magnetresonanztomographie gemessen hat. Auch wenn sich anschließend keine signifikante Verbesserung der Werte der visuellen Analogskala (VAS) feststellen ließen, zeigten sich signifikant Erhöhungen der sensorischen Schwellenwerte und der Schmerz-Schwellenwerte, die mittels von Frey Monofilamenten gemessen wurden. Zudem korrelierten die biochemischen Veränderungen in den schmerzbezogenen neuronalen Schaltkreisen mit der Schmerzintensität. Die Probanden hatten unter anderem signifikant niedrigere N-Acetylsäure- und Kreatin/Phosphokreatin-Werte im primären motorischen Kortex im Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe (163).

Diverses spricht dafür, dass tDCS eine vielversprechende Methode für die Modulation von Schmerzsyndromen ist. Die Anwendung von tDCS bewirkte bei einer Vielzahl von chronischen Schmerzkrankungen eine Reduktion der Schmerzwahrnehmung (146-148, 179). Die Behandlung birgt somit großes Potential zukünftig in individuelle multimodale Therapiekonzepte integriert zu werden und zu einer Verbesserung der Lebensqualität beizutragen, Nichtsdestotrotz besteht nach wie vor Bedarf an sorgfältig konzipierten Studien, die wesentlich größere Studienpopulationen untersuchen und deren Stimulationsphasen über längere Zeiträume appliziert werden, um abschließende Empfehlungen aussprechen zu können (151). Bis auf den beschriebenen Case-Report

konnten bei der Literaturrecherche keine weiteren Studien gefunden werden, die die Wirksamkeit von tDCS bei chronifizierten Schmerzpatientinnen speziell mit Endometriose untersucht haben. Insbesondere hier ist der Forschungsbedarf enorm, um Patientinnen, die auf die herkömmlichen Therapien nur unzureichend ansprechen neue Behandlungsoptionen im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes anbieten zu können.

1.5 Fragestellung und Zielsetzung

Es gibt bisher keine publizierte Studie mit mehreren Patientinnen, die die Anwendung von anodaler tDCS zur Schmerzreduktion über dem primären motorischen Kortex bei Patientinnen mit Endometriose überprüft. In Zusammenschau der oben dargelegten zentralen Veränderungen und maladaptiven Prozessen infolge von CPP bei Endometriose und dem Wissen über die tDCS, mittels einer transkraniellen kortikalen Erregbarkeitsänderung die Funktion bzw. die Erregbarkeit tiefer gelegene Hirnstrukturen beeinflussen zu können, kommt zwangsläufig die Frage auf, ob die tDCS bei Endometriose-Patientinnen und CPP ebenfalls zu einer messbaren Schmerzreduktion führt, wie dies schon bei anderen chronischen Schmerzerkrankungen gezeigt wurde. Um weitere Erkenntnisse diesbezüglich und damit auch zur Schmerzverarbeitung zu gewinnen und eine neue Therapieoption der Schmerzbehandlung bei Endometriose-Patientinnen aufzuzeigen, wurden folgende Zielparameter und Hypothesen formuliert:

Primäre Hypothese:

Bei Patientinnen mit Endometriose führt anodale tDCS zu einer statistisch signifikanten Reduktion der Schmerzwahrnehmung verglichen mit einer Placebostimulation.

Primärer Zielparameter:

Das konkrete Ziel dieser Studie ist es, zu untersuchen, ob die anodale tDCS über dem primären Motorkortex bei Patientinnen mit Endometriose und CPP zu einer Reduktion in der Schmerzwahrnehmung führt. Dies wird mithilfe von der Druckschmerzschwellenmessung (engl.: pressure pain threshold = PPT) ermittelt.

Primärer Endpunkt:

Der primäre Endpunkt ist die Reduktion der Schmerzwahrnehmung mittels Druckschmerzschwellenmessung bei Patientinnen mit Endometriose und CPP nach anodaler Stimulation (Verumgruppe), verglichen mit der Placebostimulation (Placebogruppe).

Sekundäre Hypothese:

Nach aktiver anodaler Stimulation kommt es zudem im Vergleich zur Placebostimulation zu einer signifikanten Reduktion bei der subjektiven Schmerzmessung mittels der numerische Rating-Skala für Schmerz (NRS), zu einer erhöhten Schmerztoleranz der Hautsensitivität gemessen mittels VFM und zu einer Reduktion von Depressivität und schmerzbezogenen Katastrophisieren (Beck-Depressions-Inventar, Pain-Catastrophizing-Scale).

Sekundäre Zielparameter:

Vergleich verschiedener Skalen, Messungen und Fragebögen nach aktiver anodaler Stimulation im Gegensatz zu der Placebostimulation bei Patientinnen mit Endometriose.

Sekundäre Endpunkte:

Sekundäre Endpunkte sind die Veränderungen in der NRS, Veränderungen der Hautsensitivität mittels VFM und die Ergebnisse in den einzelnen Fragebögen im Vergleich von Verum- und Placebogruppe.

2. Methoden

2.1 Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine Placebo-kontrollierte, randomisierte und doppelt-blinde Studie, die die Auswirkungen der anodalen tDCS auf die Schmerzwahrnehmung von Endometriose-Patientinnen mit chronischen Endometriose-assoziierten pelvinen Schmerzen untersucht. Der Behandlungszeitraum bestand aus zehn Tagen (von Montag bis Freitag, an zwei aufeinanderfolgenden Wochen) mit einer Stimulationspause am Wochenende. Patientinnen mit Endometriose und chronisch pelvinen Schmerzen erhielten täglich eine 20 Minuten andauernde Stimulation mittels

tDCS, die abhängig von der Gruppenzugehörigkeit entweder aktiv anodal bzw. als Placebostimulation durchgeführt wurde. Die Stimulation erfolgte über dem primären motorischen Kortex, da sich hier in vergangenen Studien der größte analgetische Effekt gezeigt hat (145-147, 179). Da bei allen Patientinnen die Schmerzen diffus im Unterbauch auftraten, wurde über dem primären motorischen Kortex der dominanten Gehirnhemisphäre stimuliert, die mithilfe des Fragebogens zur Handpräferenz nach Oldfield zur Bestimmung der dominanten Hemisphäre ermittelt wurde (180). Bei anodaler Stimulation wurde ein Gleichstrom von 2 Milliampere (mA) über 20 Minuten appliziert. Bei der Scheinstimulation wurde der Stromfluss hingegen nach 30 Sekunden wieder heruntergefahren. Initiales Jucken und Kribbeln treten bei beiden Gruppen somit gleich verteilt auf. Diese Placebo-Anwendung hat in vorherigen Studien eine valide Verblindungssituation ergeben (181). Jeden Tag wurden verschiedene Parameter jeweils vor und nach der Stimulation erfasst, um mögliche Effekte der tDCS auf die Schmerzwahrnehmung beurteilen zu können. Zu den erhobenen Parametern gehörte die numerische Rating-Skala, die Von Frey Monofilamente und die Druckschmerzschwelle. Außerdem wurde täglich nach jeder Stimulation ein Fragebogen zur standardisierten Erfassung von Nebenwirkungen der tDCS ausgehändigt und von den Probandinnen ausgefüllt. Zusätzlich wurden am ersten und am letzten Stimulationstag verschiedene Fragebögen (Beck – Depressions – Inventar und Pain Catastrophizing Scale) erfasst. Am ersten Tag wurde zudem ein spezieller Schmerzfragebogen zur Endometriose an die Probandinnen übergeben, der die aktuelle Schmerzsymptomatik und Informationen zum Krankheitsverlauf erfragt. Durch das Führen eines Schmerz-Medikamenten-Tagebuchs, welches den Patientinnen im Vorfeld per Post zugesendet wurde, konnte der Schmerzverlauf und die Medikamenteneinnahme über den Behandlungszeitraum, plus eine Woche vor und nach Therapie, überwacht werden. Üblicherweise erfolgte sieben bis zwölf Tage nach Stimulationsende ein Follow-Up-Termin. Bei dem Follow-Up-Termin wurden erneut die Schmerzmessungen mittels NRS, VFM und die Erhebung der Druckschmerzschwelle durchgeführt, sowie die oben genannten Fragebögen erfasst. Wenn es den Probandinnen nicht möglich war, zum Follow-Up erneut in Präsenz zu erscheinen, durch z.B. der Wohnhaftigkeit in einer anderen Stadt, wurde das Follow-Up telefonisch durchgeführt und alle Parameter wie beschrieben bis auf Druckschmerzschwelle und VFM erhoben. Die Patientinnen wurden in diesen Fällen gebeten, die Fragebögen sieben Tage nach Abschluss der letzten Intervention erneut

auszufüllen und per Post bzw. eingescannt per E-Mail zurückzusenden. Der Studienaufbau ist in Abbildung 3 schematisch dargestellt.

Die Studie entspricht den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki und das Design und die Methodik der Studie sind von der lokalen Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin genehmigt.

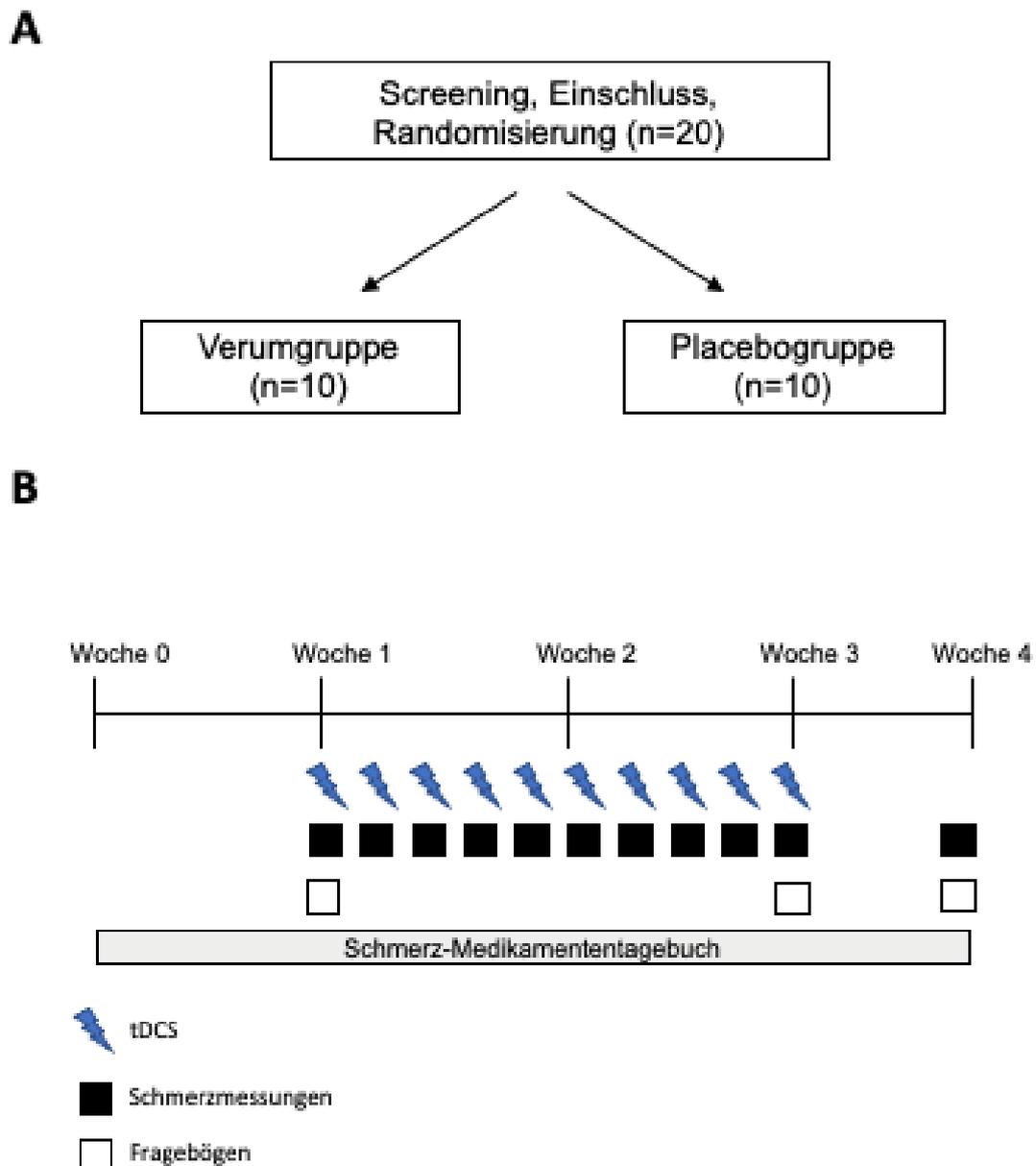


Abbildung 3: Randomisierung und Studienaufbau. Eigene Abbildung. In Anlehnung an „Supplementary Fig.1“ von Neeb et Bayer et al. (182). A: Randomisierung, B: Studienaufbau

2.1.1 Patientenrekrutierung

Der Einschluss von Studienprobandinnen erfolgte zum Teil über die Endometriose-Sprechstunde in der Hochschulambulanz am Campus Virchow Klinikum. Zusätzlich wurde ein Studienaufruf auf der Website der Endometriose-Vereinigung Deutschland e.V. gestartet und der Studienaufruf im E-Mail-Verteiler der Berliner Endometriose-Selbsthilfegruppe geteilt. Das (Nicht-) Vorliegen der genannten Ein- und Ausschlusskriterien wurde vor Studieneinschluss anamnestisch durch den einschließenden Studienarzt bzw. durch die durchführende Doktorandin in Rücksprache mit den betreuenden Studienärzten, sowie mithilfe der Durchsicht der vorliegenden Arzt- und Ambulanzbriefe geprüft. Wenn die Patientin alle Ein- und kein Ausschlusskriterium (siehe unten) erfüllt hat, wurde sie über eine mögliche Teilnahme an der Studie schriftlich und mündlich aufgeklärt. Wenn sie nach minimaler Bedenkzeit von 24 Stunden ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme gegeben hatte, wurde sie in die Studie aufgenommen. Zudem wurde mindestens ein Tag Abstand zwischen der Einwilligung und dem Stimulationsbeginn eingehalten. Nach Einschluss in die Studie waren die Patientinnen gegenüber der Stimulationsart (aktiv anodal oder Placebo) verblindet. Sie erhielten eine Fallnummer, welche anhand der Reihenfolge der Einwilligung zugewiesen wurde. Die Randomisierung erfolgte entsprechend einer zuvor erstellten Randomisierungs-Liste. Jede Teilnehmerin konnte ohne Angabe von Gründen zu jedem Zeitpunkt aus der Studie ausscheiden bzw. eine beabsichtigte Studienteilnahme widerrufen. Die Studie hatte keinerlei Einfluss auf die medizinische Betreuung der Patientinnen. Entsprechend der Richtlinien wurde die Behandlung aller Patientinnen weiterhin fortgeführt. Am Ende der Studie wurde eine Aufwandsentschädigung von 100 Euro (einmalige Pauschale für den Zeitaufwand), sowie eine Fahrtkostenpauschale von 0,30 Euro/km an die Teilnehmerinnen ausgezahlt.

2.1.2 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patientinnen, die folgende Einschlusskriterien erfüllten:

- Patientinnen mit Endometriose (laut Eigenanamnese, Arztbrief, Ambulanzakte etc.)
- Alter von ≥ 18 bis zur Menopause
- Vorhandensein chronischer pelviner Schmerzen. Diese wurden definiert als Schmerzen, die über eine Dauer von 3 Monate bestehen und bei einer

durchschnittlichen Intensität von ≥ 3 von 10 auf der numerischen Rating-Skala liegen.

2.1.3 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patientinnen, die folgende Kriterien aufwiesen:

- Schwere oder unbehandelte internistische Erkrankungen wie z.B. Insulinpflichtiger Diabetes Mellitus
- Schwere oder unbehandelte neurologische Erkrankungen wie z.B. Zustand nach Schlaganfall, Subarachnoidalblutung oder Multiple Sklerose
- Schwere oder unbehandelte psychische Störungen wie z.B. Schizophrenie oder bipolare Störungen
- Chronischer Drogenkonsum
- Schwangerschaft oder Stillzeit

2.1.4 Randomisierung

Ein Doktorand aus der gleichen Arbeitsgruppe, welcher nicht direkt an der Studiendurchführung beteiligt war, hat die Erstellung der Randomisierungs-Liste vor Beginn der Studie mit Hilfe des computer-basierten Zufallsgenerators RANDOM.ORG (<https://www.random.org>) im permutierten 4-Blockdesign vorgenommen. Die Patientinnen wurden in einem Zuteilungsverhältnis 1:1 in Verumgruppe (aktiv anodale tDCS) und Placebogruppe (Placebostimulation) aufgeteilt, um den direkten Vergleich beider Stimulationsmodi zu ermöglichen. Nach der Reihenfolge des Studieneintritts wurde den Probandinnen konsekutiv eine Fallzahlnummer zugeordnet, welche anhand der Randomisierungsliste einem Stimulationsmodus zugeordnet war. Am ersten Studientag wurde der unverblindeten Doktorandin, welche die Studie durchführte, die Gruppenzuteilung der jeweiligen Probandin mitgeteilt.

2.1.5 Fallzahlberechnung

Für Patientinnen mit Endometriose gibt es bisher nur eine unzureichende Datenlage, um die Schmerzreduktion nach einer Stimulation mit anodaler tDCS bewerten zu können. So musste für diese Pilotstudie eine Fallzahlschätzung aus Resultaten von anderen Studien mit anderen Patientengruppen herangezogen werden (147, 179). Der Typ-I-Fehler (Alpha-Fehler) wurde auf 5% und der Typ-II-Fehler (Beta-Fehler) wurde auf 10%

festgelegt. Die angenommene Teststärke für statistische Signifikanz betrug 90%. Für die Fallzahlkalkulation wurde ein durchschnittlicher Unterschied von 8% (+/- 6%) in der Verumgruppe und ein durchschnittlicher Unterschied von 1% (+/- 1%) in der Placebogruppe angenommen. Zudem wurde von einer normal verteilten Population ausgegangen. Daraus resultierte eine Anzahl von insgesamt 8 Patientinnen, die pro Gruppe erforderlich wären, um statistisch signifikante Ergebnisse zu erreichen. Um die Abbruchquote und andere unerwartete Faktoren zu berücksichtigen, wurde die Stichprobengröße auf zehn Probandinnen pro Gruppe und damit insgesamt auf 20 Patientinnen erhöht (149).

2.2 Intervention

Die transkranielle Gleichstromstimulation wurde mithilfe eines batteriebetriebenen Gleichstromstimulationsgerätes (TCT Research Limited, Hongkong, China) appliziert. Die für die tDCS verwendeten Elektroden bestanden aus einer leitfähigen Gummielektrode. Die Größe beider Elektroden (Anode und Kathode) betrug jeweils 35 cm². Beide Elektroden waren mit Schwämmen überzogen, die vor jeder Intervention mit Kochsalzlösung (NaCl 0,9%) getränkt wurden. Dies wurde zum einen vorgenommen, um den Hautwiderstand möglichst gering zu halten und zum anderen, um Nebenwirkungen wie Kribbeln und Brennen zu verringern (183). Um die Leitfähigkeit zu erhöhen, wurden zudem die Haare von der Stimulationsstelle zur Seite gekämmt und die Hautoberfläche mit Wasser gereinigt, um Anzeichen von Lotion, Schmutz oder ähnlichem zu entfernen. Die anodale Stimulation erfolgte in Verum- und Placebogruppe über dem primär motorischen Kortex. Unter Anwendung der Konvention des Elektroenzephalografie-(EEG) 10/20 -Systems wurde der Kopf vermessen, um die richtige Position der Anode sicherzustellen. Die Platzierung der Anode entspricht der C3/C4 EEG-Position (siehe Abbildung 4), während die Kathode auf der kontralateralen Seite supraorbital positioniert wurde. Befestigt wurden die Elektroden am Kopf mithilfe elastischer Gummibänder. Die anodale Stimulation erfolgte über der dominanten Gehirnhemisphäre, die zuvor mithilfe des Fragebogens zur Handpräferenz nach Oldfield ermittelt wurde. Studien zeigen weitreichende Veränderungen in der Aktivität kortikaler und subkortikaler Areale und Veränderung der Aktivität des kontralateralen motorischen Kortex in Folge einer Stimulation des primären motorischen Kortex einer Gehirnhälfte mittels tDCS, was wahrscheinlich über eine Aktivitätsveränderung des Thalamus vermittelt wird (184).

Daher wird angenommen, dass eine unilaterale tDCS-Behandlung für Patienten mit bilateralen Schmerzen ausreichend ist, um eine Schmerzreduktion herbeiführen zu können (184). Wie eingangs erwähnt, wurde die tDCS an zehn Tagen für jeweils 20 Minuten appliziert. Dabei wurde jeweils von Montag bis Freitag an zwei aufeinanderfolgenden Wochen stimuliert und an dem Wochenende dazwischen eine Stimulationspause eingelegt. Die Stromstärke betrug 2 mA, was sich als sicher in der Anwendung beim Menschen erwiesen hat (185). Das tDCS-Gerät war so konfiguriert, dass die Stromstärke in den ersten 20 Sekunden in einer sogenannten „ramp-up“-Phase langsam auf die Maximalstromstärke von 2 mA anstieg. In der Verumgruppe wurde nach der „ramp-up“-Phase kontinuierlich mit einer Stromstärke von 2 mA für 20 min weiterstimuliert. In der Placebogruppe hingegen wurde nach gleicher initialer „ramp-up“-Phase, das tDCS-Gerät nach 30 Sekunden wieder heruntergefahren. Studien zeigten, dass eine tDCS, die weniger als 3 min andauert, keine Auswirkungen auf die kortikale Erregbarkeit hat (155). Initiales Jucken und Kribbeln treten somit aber zu Beginn in beiden Gruppen gleich auf und sorgen für ein valides Verblindungs-Setting. Die Scheinstimulation wird, wie die aktive Stimulation, für 20 Minuten durchgeführt. Keinem Teilnehmer war es möglich, das Gerät während der Stimulation zu sehen. Die Patientinnen wurden gebeten, die Augen während der Stimulation zu schließen und sich zu entspannen. In vorherigen Studien hat sich gezeigt, dass diese Verfahrensweise eine valide Methode darstellt, die Probandinnen gegenüber der Intervention zu verblenden (145, 181). Täglich wurden in beiden Studiengruppen am Ende jeder Intervention Nebenwirkungen mithilfe eines nach Brunoni et al. modifizierten Fragebogens festgehalten (183).

Die verwendeten Utensilien für die Schmerzmessungen, sowie das tDCS-Gerät sind in Abbildung 5 abgebildet.

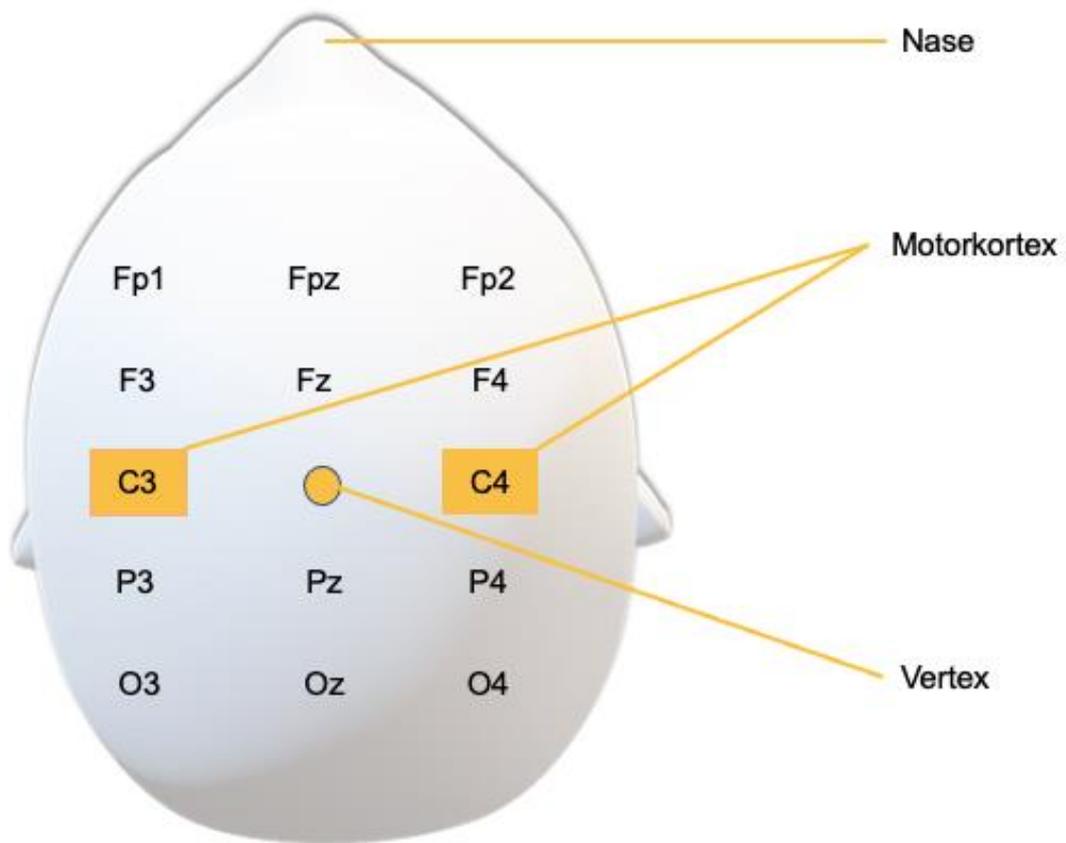


Abbildung 4: Lage des primär motorischen Kortexes. Kortikale Areale markiert nach dem 10/20-System. Eigene Abbildung. In Anlehnung an Abb. 2 von DaSilva et al. (145).

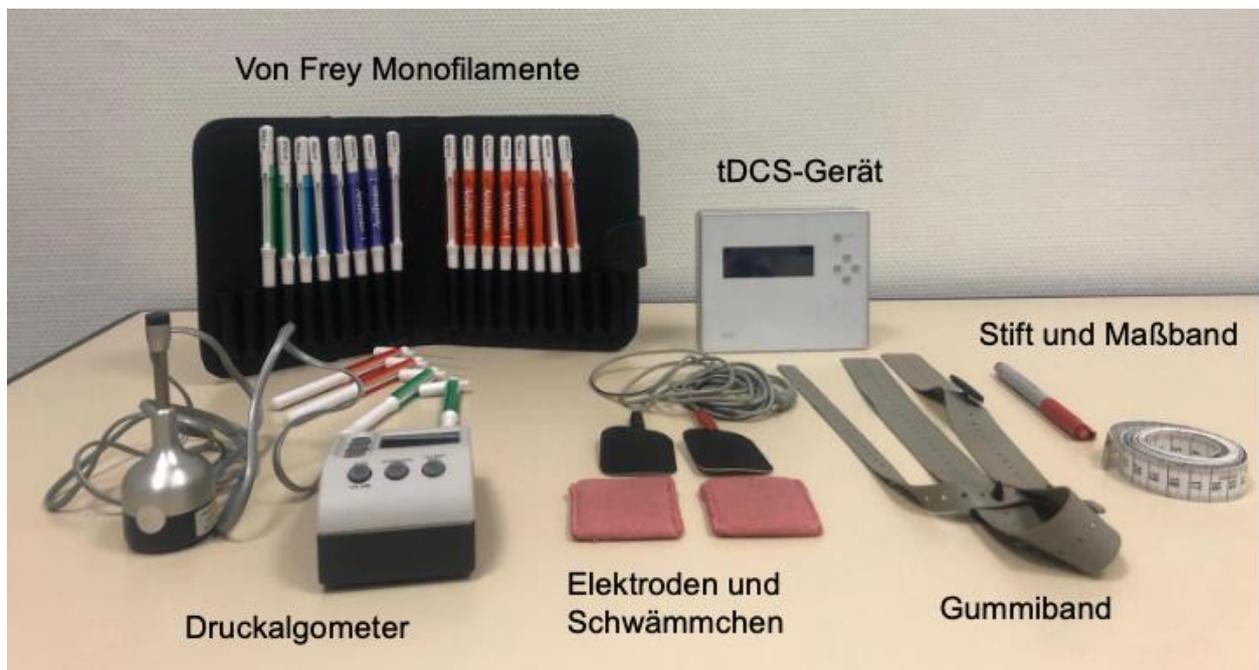


Abbildung 5: Utensilien

2.3 Erhobene klinische Parameter

Zur Evaluation der Wirksamkeit der tDCS-Therapie wurden verschiedene subjektive und objektive Methoden der klinischen Algesimetrie angewendet. Das Schmerzassessment umfasste die numerische Rating-Skala als subjektiven Parameter, die Druckschmerzschwellenmessung, sowie die Wahrnehmungs- und Schmerzschwelle mittels der von Frey Monofilamente als objektive Parameter. Die Schmerzmessungen erfolgten an allen Stimulationstagen täglich vor und nach der Stimulation, sowie bei dem Follow-Up-Termin. Die Messungen an Tag 1 und Tag 10, sowie zum Follow-Up erfolgten durch einen gegenüber der Stimulation (aktiv anodal vs. Placebo) verblindeten Untersucher. An Tag 1 und 10 der Interventionswochen, sowie zum Follow-Up wurden die Probandinnen zudem gebeten, verschiedene Fragebögen auszufüllen.

2.3.1 Numerische Rating-Skala

Demografische und klinische Parameter wurden zu Beginn der Studie erfasst, einschließlich des durchschnittlichen NRS der letzten sechs Monate und des NRS zum Baseline-Zeitpunkt (gemittelter Wert der angegebenen NRS-Werte im Medikamenten-Schmerztagebuch in der Woche vor Studienbeginn). Um die Schmerzen quantitativ zu bewerten und die subjektive Schmerzwahrnehmung zu erfassen, hat es sich in Humanstudien bewährt, die numerische Rating-Skala zu verwenden (186). Die Probandinnen wurden täglich zu Beginn und zum Ende der Intervention gebeten, die Intensität der Schmerzen auf einer Skala von 0-10 einzuordnen. Sie wurden vorab darüber aufgeklärt, dass 10 für „stärkste vorstellbare Schmerzen“ und 0 für „kein Schmerz“ stehen.

2.3.2 Druckschmerzschwellenmessung

Die algometrische Druckschmerzmessung (englisch: Pressure Pain Threshold, PPT) wurde unter Zuhilfenahme eines Druckalgometers durchgeführt, um das Schmerzerleben der Studienteilnehmerinnen zu quantifizieren und reproduzierbar zu machen. Bei dieser Schmerzmessung wird der Druck auf eine bestimmte Fläche ermittelt, der notwendig ist, um von einem nicht schmerzhaften Druckreiz in ein schmerzhaftes Druckgefühl überzugehen oder anders ausgedrückt: die Mindestkraft, die aufgebracht werden muss, um ein schmerzhaftes Gefühl zu verursachen. Die Erfassung der PPT ist in der Schmerzforschung ein gängiges Verfahren, das sich als valide zur

Schmerzquantifizierung qualifiziert hat (187). Die Druckschmerzschwellen wurden mit einem Druckalgometer (QuickMedical, WA, USA) im Thenarbereich der linken und rechten Hand, sowie am linken und rechten Unterbauch täglich vor und nach Intervention in kg/cm^2 gemessen. Die Messung erfolgte in jeder Region an vier dicht beieinander liegenden Punkten. Der Mittelwert aller vier Messungen ergab die Druckschmerzschwelle für die jeweilige Region. Der Algometer verfügte über eine Auflagefläche von 1cm^2 , welche mit langsamer und konstanter Geschwindigkeit senkrecht gegen die jeweiligen Regionen gedrückt wurde. Die Messung erfolgte durch einen im Verfahren geschulten Untersucher, der an Tag 1, 10 und zum Follow-Up zudem gegenüber der Interventionsgruppenzugehörigkeit verblindet war. Die Studienteilnehmerinnen wurden angewiesen, sich bequem auf einer Trage hinzulegen und verbal anzugeben, wenn die Druckapplikation schmerzhaft wurde. Sobald die Druckapplikation als schmerzhaft wahrgenommen wurde, wurde die Messung unterbrochen und der entsprechende Wert auf dem Ziffernblatt des Algometers abgelesen und notiert. Weder der Untersucher noch die Patientinnen war es möglich während der Untersuchung die Anzeige des Algometers zu sehen.

2.3.3 von Frey-Monofilamente

Zur Bestimmung der allgemeinen sensorischen Wahrnehmungs- und Schmerzschwelle wurden die von Frey-Monofilamente verwendet. Die Werte wurden am linken und rechten Thenarbereich sowie auf beiden Seiten des Unterbauchs erhoben. Die Messungen folgten kohärent mit den Druckschmerzschwellenmessungen jeden Tag vor und nach der tDCS-Intervention. Die Filamente sind individuell konfiguriert, um eine Zielkraft von 0,008 bis 300 Gramm zu erreichen. Jedes Filament besitzt eine Faser mit einer bestimmten Länge und einem bestimmten Durchmesser, der den Widerstand des Monofilaments gegen den darauf angewandten Druck bestimmt. Die Spitze der Faser wird im rechten Winkel mit langsam ansteigender Kraft gegen die Haut der jeweiligen Region gedrückt, bis sich die Faser biegt. Da sich bei weiterem Druck zwar die Krümmung verstärkt, aber nicht zu einem höheren Druck auf der Haut führt, ermöglicht diese Methode eine reproduzierbare Kraft auszuüben und die Höhe der aufgebrachten Kraft zu bestimmen (188). Zur Beurteilung der Wahrnehmungs- bzw. Schmerzschwelle, wurden die Probandinnen aufgefordert mit geschlossenen Augen Platz zu nehmen und verbal mitzuteilen, wenn sie das Gefühl hatten, die Berührung durch die VFM wahrzunehmen

bzw. ab wann die Berührung durch die Fasern als schmerzhaft wahrgenommen wurde. Die VFM wurden für die Untersuchung in aufsteigender Kraftstufe angewandt und für die jeweilige Körperregion notiert.

2.4 Fragebögen

An Tag 1, Tag 10, sowie zum Follow-Up-Termin wurden verschiedene Fragebögen erhoben, zu denen die deutsche Version der Pain Catastrophizing Scale (PCS) und das Beck-Depressions-Inventar (BDI) gehörten. Ein spezieller Schmerzfragebogen für Endometriosepatientinnen und der Fragebogen zur Handpräferenz nach Oldfield, der zur Bestimmung der dominanten Gehirnhemisphäre dient, wurde ausschließlich an Tag 1 erfasst (180). Die Fragebögen zum Follow-Up wurden den Probandinnen am letzten Tag ausgehändigt. Sie wurden instruiert, diese am Tag des Follow-Ups auszufüllen und mitzubringen. Wenn es ihnen nicht möglich war persönlich zu erscheinen, wurden sie gebeten, die Fragebögen per Post oder eingescannt per E-Mail zuzuschicken.

2.4.1 Edinburgh- Händigkeitfragebogen

Der Edinburgh-Händigkeitfragebogen wurde entwickelt, um die Dominanz der rechten oder linken Hand einer Person objektiv zu bestimmen. Der kurze Fragebogen enthält zehn alltägliche Handlungen. Die Probandinnen wurden gebeten anzugeben, mit welcher Hand diese jeweils ausgeführt werden, um die Händigkeit zu bestimmen (180). Der Fragebogen wurde zu Beginn der Studie erfasst und entschied darüber, welche Seite des Kopfes mittels tDCS stimuliert wurde. Es wurde sich dazu entschieden, die kontralaterale Gehirnhälfte zur dominanten Hand zu stimulieren, da alle Probandinnen diffuse Schmerzen angaben, die sich nicht zu einer bestimmten Seite hin lateralisierten.

2.4.2 Beck- Depressions- Inventar (Originalversion)

Das Beck-Depressions- Inventar ist eine validierte psychologische Testung zur Erfassung der Schwere depressiver Symptome (189). Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen, die die häufigsten Symptome einer Depression erfragen und von denen die zutreffendste ausgewählt werden soll. Es gibt jeweils vier Antwortmöglichkeiten, die mit null bis drei Punkten bewertet werden. Es können minimal 0 und maximal 63 Punkte erreicht werden. Die Probandinnen wurden an Tag 1, 10 und zum Follow-Up dazu aufgefordert, selbst zu beurteilen, wie sie sich in der letzten Woche gefühlt haben.

Studien zeigen eine hohe Prävalenz von Symptomen einer Depression bei Endometriose-Patientinnen, die unter CPP leiden (190, 191). Es besteht darüber hinaus ein signifikanter Zusammenhang zwischen Depression und Schmerzsymptomen und depressive Symptome sind mit einem stärkeren Schmerzempfinden assoziiert (192). Mit der Erhebung des BDIs konnte zum einen sichergestellt werden, dass sich die beiden Interventionsgruppen diesbezüglich nicht signifikant voneinander unterscheiden und zum anderen konnte so beurteilt werden, ob es im Verlauf des Interventionszeitraums zu Veränderungen der Stimmung bei den Probandinnen kam. Daher wurden in dieser Studie alle Probandinnen zu Beginn der Studie mithilfe der Originalversion des BDI auf depressive Symptome untersucht (193).

2.4.3 Pain Catastrophizing Scale

Schmerzkatastrophisierung ist gekennzeichnet durch eine negative kognitiv-affektive Einstellung auf erwartete oder tatsächliche Schmerzen. Man versteht darunter die relative Unfähigkeit, schmerzbezogene Gedanken zu regulieren, das Gefühl der Hilflosigkeit in Gegenwart von Schmerzen sowie die Tendenz, negative Aspekte oder mögliche negative Konsequenzen zu überhöhen (194). Die Pain Catastrophizing Scale ist ein weit verbreiteter Fragebogen zur Quantifizierung der schmerzbezogenen Katastrophisierung und wurde entwickelt, um die Schmerzerfahrung und den Umgang mit diesen zu erheben (195). Die deutsche Version des Pain Catastrophizing Scale wurde an Tag 1, an Tag 10 und zum Follow-Up an die Probandinnen ausgehändigt. Das Messinstrument erfasst verschiedene Dimensionen schmerzbezogener Gedanken und Gefühle. Jede der 13 Aussagen kann anhand einer 5-Punkte-Skala bewertet werden, wobei ein höherer Wert als größeres Katastrophisieren angesehen wird. Die Probandinnen wurden gebeten, über vergangene schmerzhaft Erfahrungen nachzudenken und auf einer Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 4 (ständig) anzugeben, inwieweit die Gedanken und Gefühle beim Erleben von Schmerzen auftreten. Minimal können 0 und maximal 52 Punkte erreicht werden. Die PCS ergibt einen Gesamtwert und drei Unterskalen zur Bewertung von Grübeln, Magnifikation und Hilflosigkeit (195). Verschiedene Studien legen den Verdacht nahe, dass eine erhöhte Katastrophisierungstendenz zu der Verstärkung bzw. Aufrechterhaltung chronischer Schmerzzustände beiträgt und mit höheren Schmerzwerten und geringerer Lebensqualität verbunden ist (192, 196, 197). Die Erhebung der deutschen Version der Pain Catastrophizing Scale ermöglichte es, die

Interventionsgruppen zu Beginn auf Unterschiede hinsichtlich der Katastrophisierungstendenz zu untersuchen und zu bewerten, ob es im Verlauf der Studie zu einer Abnahme des Katastrophisierens kam.

2.4.4 Schmerzfragebogen Endometriose

Ein spezieller „Schmerzfragebogen zur Endometriose“, der im Endometriose- und Schmerzzentrum der Charité entwickelt wurde und die aktuelle Schmerzsituation der Endometriose-Patientinnen erfasst, wurden von allen Teilnehmerinnen zu Beginn der Studie ausgefüllt. Der Fragebogen ist in vier Teile gegliedert und besteht im ersten Teil aus Fragen zur allgemeinen Krankheitsgeschichte, im zweiten Teil aus Fragen zu zyklusabhängigen Beschwerden, im dritten Teil aus Fragen zu zyklusunabhängigen Beschwerden und im vierten Teil aus allgemeinen Fragen. Er wurde für die Diagnosesicherung und Beurteilung des Krankheitsverlaufs entwickelt und liefert Informationen über die aktuelle Schmerzsymptomatik.

2.4.5 Nebenwirkungsfragebogen zu tDCS

Jeden Tag nach der Stimulation wurden die Nebenwirkungen Kopfschmerzen, Nackenschmerzen, Schmerzen auf der Kopfhaut, Kribbeln, Juckreiz, gerötete Haut, Verbrennungen auf der Kopfhaut, Schläfrigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, akute Gemütsveränderungen bzw. das Auftreten anderer Nebenwirkungen mithilfe eines standardisierten Fragebogens erfragt und überwacht (183). Die Intensität der Nebenwirkungen, die Annahme, ob diese mit der tDCS in Zusammenhang stehen und Anmerkungen der Patientinnen konnten ebenfalls in dem Fragebogen vermerkt werden.

2.4.6 statistische Analysen der klinischen Daten

Die klinischen Daten wurden mit Microsoft Excel (Version 16.55) und IBM SPSS Statistics (Version 25) analysiert. Abbildungen wurden mithilfe von GraphPad Prism (Version 4.00) entworfen. Zu Beginn der explorativen Analyse der Daten dieser Pilotstudie wurde untersucht, ob sich signifikante Unterschiede zwischen Verum- und Placebogruppe bezüglich demografischer Eigenschaften und Baseline-Parameter feststellen lassen. Die Parameter wurden auf Normalverteilung mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests untersucht. Wenn die Parameter normalverteilt waren, wurde mittels t-Tests für unabhängige Stichproben auf Mittelwertunterschiede zwischen Verum- und Placebogruppe zum

Baselinezeitpunkt (Tag 1 der Interventionswoche vor der ersten Stimulation) getestet. Waren die Parameter nicht-normalverteilt, wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Es wurde weiterhin geprüft, ob es signifikante Unterschiede der Fragebögen zum Baselinezeitpunkt, am Tag 10 post-interventionell und zum Follow-Up gibt. Für die jeweiligen Gruppen wurde zudem mittels t-Test für gepaarte Stichproben bzw. bei nicht normalverteilten Daten mittels Wilcoxon-Tests, analysiert, ob es zu Mittelwertunterschieden zwischen den jeweiligen Tagen kommt.

Die Daten werden als Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) dargestellt. Als statistisch signifikant wurde ein p – Wert $< 0,05$ definiert. Als statistischer Trend wird sich im Folgenden auf einen p – Wert $< 0,1$ bezogen.

Mittels der mixed ANOVA wurde analysiert, ob sich die Gruppen über die Zeit hinweg bezüglich des NRS bzw. des PPT unterschieden. Die Voraussetzungen für die Durchführung der ANOVA, Sphärizität und Varianzgleichheit, wurden mittels Mauchly-Tests, Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen und Box-Test auf Gleichheit der Kovarianzenmatrizen ($p > 0,05$) überprüft. Als Maß für die Effektstärke wurde für die ANOVAs jeweils das partielle Eta-Quadrat (η^2) angegeben. Nach Cohen liegen die Grenzen des partiellen η^2 für die Größe des Effekts bei 0.01 (kleiner Effekt), 0.06 (mittlerer Effekt) und 0.14 (großer Effekt). Die abhängigen Variablen der Analyse waren dabei die NRS bzw. die PPT. Als Innersubjektfaktor die Zeit (Tag 1 prä-Intervention vs. Tag 10 post-Intervention vs. Follow-Up) und als Zwischensubjektfaktor wurde die Gruppenzugehörigkeit (Verum- vs. Placebogruppe) definiert. Der Interaktionseffekt von Zeit \times Gruppe sowie Bonferroni-korrigierte post-hoc-Tests wurden für die jeweiligen Parameter interpretiert. Daran anschließend wurden post-hoc Vergleiche mittels des gepaarten t-Tests zwischen den jeweiligen Zeitpunkten für die jeweiligen Gruppen durchgeführt, deren Effektstärke im Falle von signifikanten Ergebnissen nach Cohens d angegeben wurde. Dabei bezieht sich $|d|=0,2$ auf einen kleinen, $|d|=0,5$ auf einen mittleren und $|d| \geq 0,8$ auf einen großen Effekt. Die im Vorfeld festgelegte Fallzahlplanung wurde durchgeführt, um einen statistisch signifikanten Effekt nachweisen zu können. Eine Definition zur klinischen Signifikanz wurde aufgrund der geringen Stichprobengröße in dieser Pilotstudie nicht getroffen. Daher wird im Folgenden ausschließlich von statistischer und nicht von klinischer Signifikanz gesprochen.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Insgesamt wurden in die Studie 20 Probandinnen mit Endometriose eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter betrug 32,1 ($\pm 8,4$) Jahre und die Altersspanne reichte von 19 bis 53 Jahren. Eine postmenopausale Probandin mit CPP wurde in Rücksprache in die Studie eingeschlossen, da die Endometriose-Beschwerden postmenopausal persistierten und die Patientin weiterhin unter Endometriose-assoziierten chronischen Schmerzen litt.

Die Randomisierung der Probandinnen erfolgte in einem Verteilungsverhältnis von 1:1, d.h. es befanden sich jeweils zehn Patientinnen in der Verumgruppe und zehn Patientinnen in der Placebogruppe. Die beiden Gruppen wurden bezüglich demografischer Parameter, sowie ihrer Baseline-Messwerte miteinander verglichen. Die Zusammenfassung der Patientencharakteristika zum Baseline-Zeitpunkt der Studie sind in Tabelle 1 auf der nachfolgenden Seite zusammengefasst. Der Gruppenvergleich zeigte, dass sich die Probandinnen bezüglich der Parameter Alter, Abstand der Intervention zum Diagnosezeitpunkt, PCS, BDI, \bar{O} NRS der letzten 6 Monate, \bar{O} NRS zum Baseline-Zeitpunkt, PPT rechte Hand, PPT linke Hand, PPT rechter UB, PPT linker UB, VFM rechte Hand, VFM linke Hand, VFM rechter UB, VFM linker UB, nicht signifikant voneinander unterschieden, womit die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen als gegeben betrachtet werden kann.

Tabelle 1: Patientencharakteristika. Geplante Veröffentlichung als „Baseline and disease characteristics“. Übersetzt und verändert.

	Verumgruppe	Placebogruppe	p-Wert
Anzahl (n)	10	10	
Alter in Jahren (\pmSD)	35,5 ($\pm 8,8$)	28,7 ($\pm 6,8$)	0,07
Abstand Intervention zum Diagnosezeitpunkt in Jahren (\pmSD)	4,7 ($\pm 4,6$)	3,4 ($\pm 2,6$)	0,63
Medikation			
krankheitsspezifisch	8	8	

Schmerzmedikation - regelmäßige Einnahme	9	9	
Schmerzen während des Geschlechtsverkehrs	9	9	
Seite der Stimulation			
Rechts (n)	2	0	
Links (n)	8	10	
Händigkeit			
Rechts (n)	8	10	
Links (n)	2	0	
Baseline-Werte: Fragebögen			
Pain Catastrophizing Scale (\pm SD)	30,6 (\pm 10,6)	27,6 (\pm 11,9)	0,56
Becks-Depression- Inventar (\pm SD)	14,5 (\pm 7,5)	16,1 (\pm 3,9)	0,29
Durchschnittliche Schmerzen innerhalb der letzten 6 Monate - VAS (0-10) (\pm SD)	5,7 (\pm 1,5)	5,1 (\pm 0,9)	0,38
Baseline-Werte: Schmerzassessment			
VAS X/10 (\pm SD)	4,2 (\pm 1,2)	3,3 (\pm 1,3)	0,15
PPT rechter Thenar [kg] (\pm SD)	8,2 (\pm 2,6)	9,6 (\pm 3,8)	0,37
PPT linker Thenar [kg] (\pm SD)	8 (\pm 3)	8,4 (\pm 3,6)	0,81
PPT rechter UB [kg] (\pm SD)	3,1 (\pm 1,8)	3,2 (\pm 1,7)	0,58
PPT linker UB [kg] (\pm SD)	3,1 (\pm 2,1)	3,5 (\pm 1,4)	0,63
VFM rechter Thenar [kg] (\pm SD)	236 (\pm 86,8)	276 (\pm 50,5)	0,39
VFM linker Thenar [kg] (\pm SD)	236 (\pm 103,6)	248 (\pm 86,5)	0,85
VFM rechter UB [kg] (\pm SD)	256 (\pm 93,2)	268 (\pm 70,0)	0,91
VFM linker UB [kg] (\pm SD)	260 (\pm 84,3)	276 (\pm 50,6)	0,97

3.2 Schmerzassessment

3.2.1 Numerische Rating-Skala

Vor Beginn der Intervention wurde mittels t-Test für unabhängige Stichproben untersucht, ob die sich die Gruppen (Verumgruppe vs. Placebogruppe) signifikant voneinander

unterschieden. Die NRS-Werte der letzten sechs Monate unterschieden sich nicht statistisch signifikant (t-Test: $p=0,382$; Verumgruppe: $5,7\pm 1,5$; Placebogruppe: $5,1\pm 0,9$). Zusätzlich wurde mittels t-Test für unabhängige Stichproben untersucht, ob sich die Gruppen bezüglich ihrer Baseline-Werte unterschieden. Die Baseline-Werte ergaben sich aus dem Mittelwert der NRS-Werte der 1. Woche im Medikamenten-Schmerz-Tagebuch, d.h. der Baseline-Wert der jeweiligen Probandin entsprach dem gemittelten NRS-Wert der Woche vor Studienbeginn. Im Falle von fehlenden Medikamenten-Schmerztagebüchern wurde der NRS-Wert des ersten Studientags verwendet, der vor der ersten Stimulation von den Probandinnen angegeben wurde. Auch hier unterschieden sich die beiden Gruppen statistisch nicht signifikant voneinander (t-Test: $p=0,15$; Verumgruppe: $4,15\pm 1,18$; Placebogruppe: $3,30\pm 1,34$). In unsere Studie wurden eine Patientin mit einem durchschnittlichen NRS-Wert von 3 in den letzten 6 Monaten, sowie zwei Patientinnen mit einem durchschnittlichen Wert von 3,5 eingeschlossen. Die restlichen 17 Probandinnen wiesen hingegen eine $NRS \geq 4$ auf.

Um die Wirksamkeit der tDCS-Intervention evaluieren zu können, wurde zur statistischen Auswertung die Mixed ANOVA mit dem abhängigen Faktor der NRS-Werte und dem unabhängigen Faktor der Gruppenzugehörigkeit (Verumgruppe vs. Placebogruppe) verwendet. Zwischensubjektfaktor war dabei die Gruppenzugehörigkeit und der Innersubjektfaktor die Zeit (vor vs. nach Interventionszeitraum).

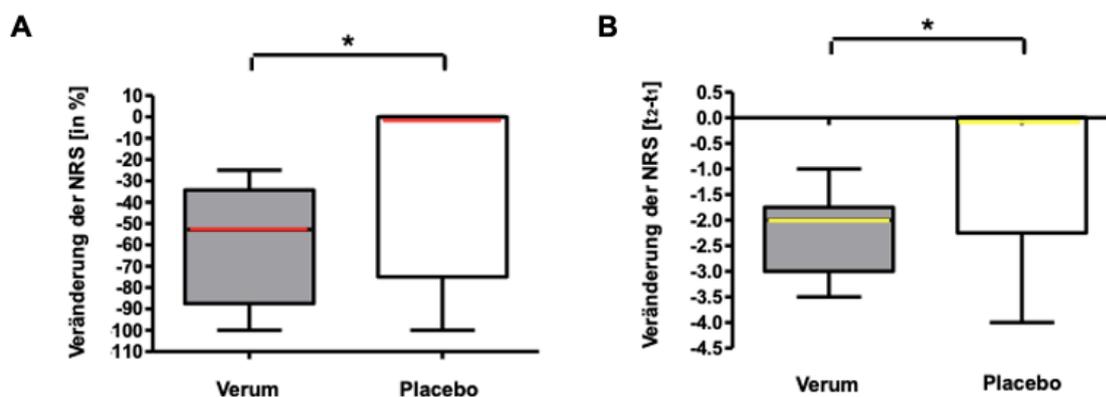
Die Normalverteilung der NRS-Werte war für alle Variablen – bis auf den Baselinewert der Verumgruppe ($p=0,04$) – gegeben, wie mittels Shapiro-Wilk-Test ($p>0,05$) überprüft wurde. Da die Mixed ANOVA relativ robust gegenüber Verletzungen der Normalverteilungsannahme ist und nur eine einzige Variable nicht normalverteilt war, wurde ohne Maßnahmen anzuwenden mit der Analyse der Daten fortgefahren. Der Innersubjektfaktor Zeit hatte jeweils nur zwei Stufen, wodurch die Voraussetzung der Sphärizität immer erfüllt ist. Homogenität der Fehlervarianzen zwischen den Gruppen war gemäß dem Levene-Test für alle Variablen gegeben ($p>0,05$). Homogenität der Kovarianzenmatrizen war gemäß dem Box-Test auf Gleichheit der Kovarianzen ebenfalls erfüllt ($p>0,05$).

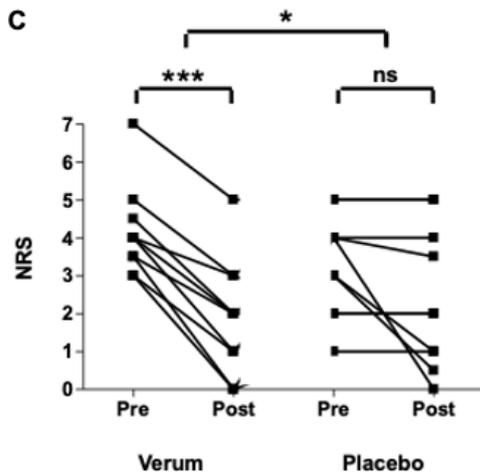
Der Interaktionseffekt zwischen Zeit \times Gruppenzugehörigkeit war statistisch signifikant ($F(1,18)=6,97$, $p=0,02$, partielles $\eta^2=0,28$). Die Änderung der mittleren NRS-Werte über den Interventionszeitraum hinweg war mit $p=0,02$ statistisch signifikant und ist in Abbildung 6 B dargestellt.

Im Anschluss wurden die einfachen Haupteffekte des Innersubjektfaktors überprüft. In der Verumgruppe gab es einen statistisch signifikanten Effekt der Zeit auf die NRS-Werte: $F(1,9)=88,90$, $p<0,001$, partielles $\eta^2=0,91$. In der Placebogruppe war der Effekt der Zeit auf die NRS-Werte hingegen nicht signifikant: $F(1,9)=3,96$, $p=0,08$, partielles $\eta^2=0,31$. Ein Bonferroni-korrigierter post-hoc Test zeigte eine signifikante ($p<0,001$) Veränderung der NRS-Werte in der Verumgruppe vom Baseline-Zeitpunkt zu nach dem Interventionszeitraum (mittlere Differenz (M_{Diff})= $2,25$, 95%-CI (1.7,2.8)). In der Placebogruppe war dieser hingegen nicht signifikant $p=0,08$ (M_{Diff} = $0,90$, 95%-CI (-0.1, 1.9)). Ein post-hoc t-Test der Verumgruppe ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den NRS-Werten, $t(9)=9,43$ $p<0,001$. Die Effektstärke war mit $d=2,98$ nach Cohen groß. Für die Placebogruppe war der Unterschied hingegen nicht signifikant: $t(9)=1,99$, $p=0,08$.

Insgesamt zeigte sich eine Verringerung der NRS-Werte in der Verumgruppe von 2,25 Punkten (Baseline-Zeitpunkt: $4,15 \pm 1,18$; Tag 10 post-Intervention: $1,90 \pm 1,52$), was einer Reduktion um 54,2% der NRS-Werte entspricht.

In der Placebogruppe zeigte sich eine Verringerung der Mittelwerte der NRS-Werte von 0,90 Punkten (Baseline-Zeitpunkt: $3,30 \pm 1,34$; Tag 10 post-Intervention: $2,40 \pm 1,85$), was einer Reduktion der NRS-Werte um 27,3% entspricht (siehe Abbildung 6A). Die individuellen Veränderungen der NRS im Vergleich von vor zu nach dem Interventionszeitraum in der Verum- und Placebogruppe sind in Abbildung 6C visualisiert.





Legende: *= $p < 0,05$, ***= $p < 0,001$, ns=nicht signifikant, NRS=Numerische Rating-Skala, t_1 /Prä=vor dem Interventionszeitraum, t_2 /Post=nach dem Interventionszeitraum, Rote/gelbe Linie=Median

Abbildung 6 A-C: Veränderung der NRS

Im Anschluss wurde evaluiert, ob sich die NRS-Werte vom Follow-Up im Vergleich zu den Werten vor der Intervention verbesserten. Die Voraussetzungen (Normalverteilung der Daten, Sphärizität, Homogenität der Fehlervarianzen zwischen den Gruppen, Homogenität der Kovarianzenmatrizen) waren alle erfüllt. Dabei konnte kein signifikanter Interaktionseffekt zwischen der Zeit und den Interventionsgruppen ($F(1,18) < 0,001$, $p = 1,0$, partielles $\eta^2 < 0,001$) festgestellt werden. Ein post-hoc t-Test der NRS-Werte vor der Intervention hin zum Follow-Up war sowohl in der Verumgruppe ($t(9) = 0,70$, $p = 0,50$) als auch in der Placebogruppe ($t(9) = 0,95$, $p = 0,37$) nicht mehr signifikant.

Die NRS-Werte verringerten sich um 0,45 NRS-Punkte in der Verumgruppe (Baseline-Zeitpunkt: $4,15 \pm 1,18$; Follow-Up: $3,70 \pm 1,95$). Diese Reduktion entspricht 10,8% der NRS-Werte. In der Placebogruppe zeigte sich ebenfalls eine Reduktion der NRS von 0,45 Punkten (Baseline-Zeitpunkt: $3,30 \pm 1,34$; Follow-Up: $2,85 \pm 1,45$), was einer Reduktion um 13,6% entspricht.

3.2.2 Druckschmerzschwelle Unterbauch

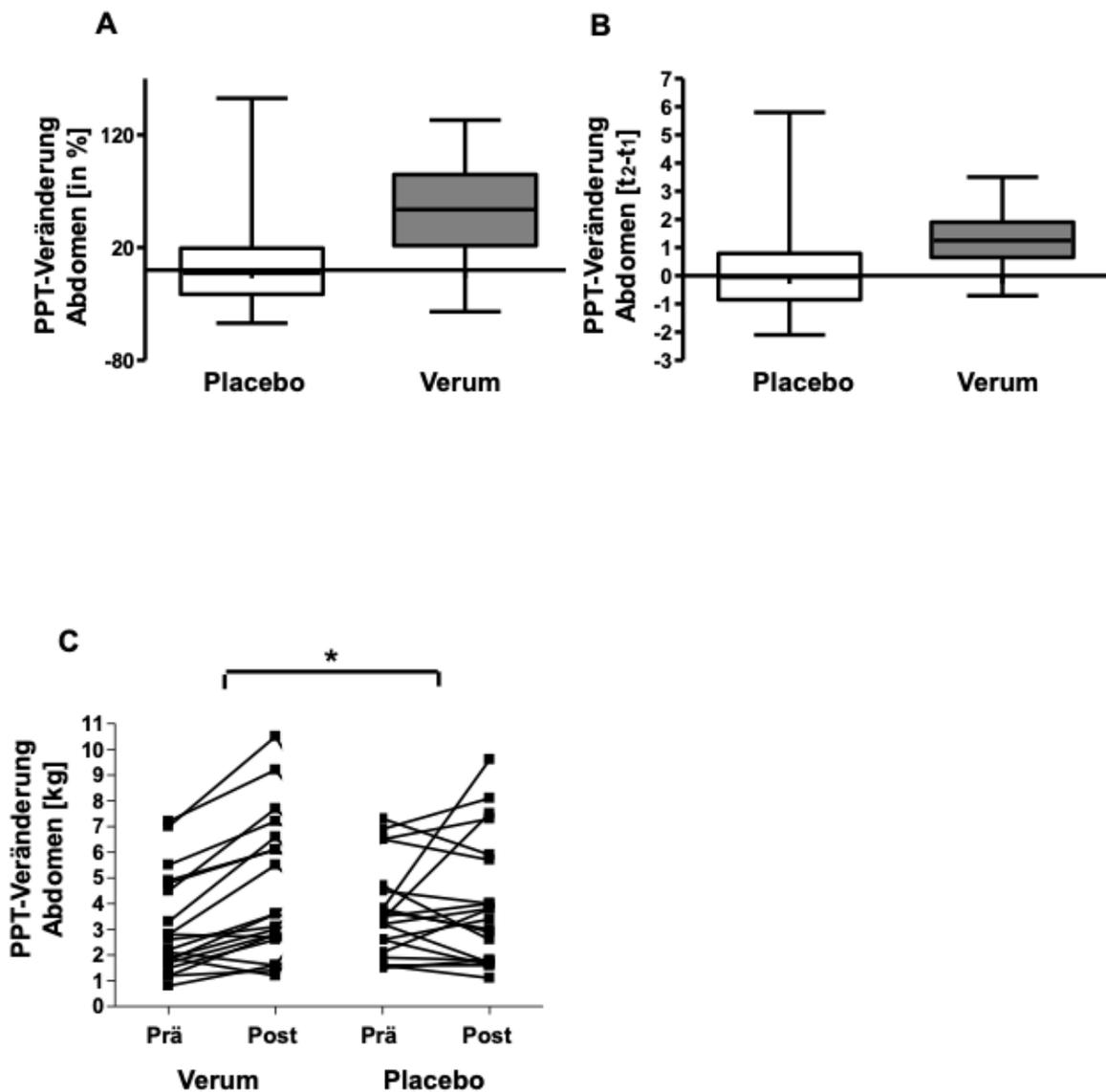
Die Baselinewerte unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen, wie mittels t-Test für unabhängige Stichproben überprüft wurde: $t(38) = 1,12$, $p = 0,27$ (Verumgruppe: $3,1 \pm 1,9$ kg; Placebogruppe: $3,7 \pm 1,8$ kg).

Zunächst wurde mit einem Mixed Model (lineares gemischtes Modell) überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen der abhängigen Variable Druckschmerzschwelle beider Abdomenseiten und den unabhängigen Faktoren Gruppe (Verum vs. Placebo) und Zeit (vor vs. nach Stimulation) besteht. Es zeigte sich ein signifikanter Effekt (Zeit*Gruppe), $F(1,79)=5,97$, $p=0,0177$, zwischen den Gruppen im Zeitverlauf von vor zu nach dem Interventionszeitraum.

Im Anschluss wurde eine Mixed ANOVA mit dem abhängigen Faktor der PPT-Werte beider Unterbauch-Seiten und dem unabhängigen Faktor der Gruppenzugehörigkeit (Verumgruppe vs. Placebogruppe) angewandt. Zwischensubjektfaktor war die Gruppenzugehörigkeit und Innersubjektfaktor war der Messzeitpunkt (vor vs. nach Intervention). Die PPT-Werte waren normalverteilt, wie eine Überprüfung mit dem Shapiro-Wilk-Test ergab ($p>0,05$). Da der Innersubjektfaktor nur zwei Stufen hatte, war Sphärizität gegeben. Homogenität der Fehlervarianzen zwischen den Gruppen war gemäß dem Levene-Test für alle Variablen erfüllt ($p>0,05$). Der Box-Test auf Gleichheit der Kovarianzenmatrizen ergab ein $p=0,032$. Einige Autoren empfehlen den Box-Test nicht auf einem Signifikanzlevel von 0,05 zu prüfen, sondern auf 0,025 oder 0,01 (198). Andere empfehlen die Prüfung sogar auf 0,001 (199, 200). Uns an diesen Empfehlungen orientierend, sind wir von einer Homogenität der Kovarianzenmatrizen ausgegangen.

Es gab eine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Zeit und den Interventionsgruppen: $F(1,38)=4,43$, $p=0,04$, partielles $\eta^2=0,10$ (siehe Abbildung 7B). In der anschließenden Analyse der einfachen Haupteffekte des Innersubjektfaktors ergab sich ein statistisch signifikanter Effekt der Zeit auf die PPT-Werte in der Verumgruppe ($F(1,19)=26,26$, $p<0,001$, partielles $\eta^2=0,58$), der in der Placebogruppe nicht zu beobachten war ($F(1,19)=0,56$, $p=0,46$, partielles $\eta^2=0,03$). Ein Bonferroni-korrigierter post-hoc Test wies eine signifikante ($p<0,001$) Erhöhung der PPT-Werte in der Verumgruppe ($M_{\text{Diff}}=1,36$, 95%-CI (0.80,1,92)) nach, die in der Placebogruppe nicht auftrat ($p=0,46$, $M_{\text{Diff}}=0,32$, 95%-CI (-0.56,1,19)). Post-hoc durchgeführte t-Tests für gepaarte Stichproben zeigten eine signifikante Erhöhung der Druckschmerzschwelle in der Verumgruppe: $t(19)=-5,12$, $p<0,001$, $d=1,15$, welche sich in der Placebogruppe nicht beobachten ließ: $t(19)=-0,75$, $p=0,46$. Der Mittelwert der PPT-Werte in der Verumgruppe erhöhte sich von vor der Intervention zu nach der Intervention um 1,36 kg (prä-Stimulation: $3,09\pm 1,92$; post-Stimulation $4,45\pm 2,73$). Das bedeutet, es musste nach dem Interventionszeitraum 44% mehr Gewicht aufgewandt werden, um die Schmerzgrenze

zu erreichen. Eine Erhöhung der PPT-Werte kann hier im Sinne einer erhöhten Schmerzschwelle und damit einer Verringerung der Schmerzwahrnehmung gedeutet werden, da mehr Druck benötigt wurde, um die Schmerzgrenze zu erreichen. In der Placebogruppe war diese Mittelwert-Differenz deutlich geringer ausgeprägt, erhöhte sich aber ebenfalls um 0,31 kg (prä-Stimulation: $3,75 \pm 1,82$; post-Stimulation $4,06 \pm 2,48$), was einer Erhöhung von 8.3% entspricht (siehe Abbildung 7A). Die individuellen Veränderungen der PPT im Vergleich von vor zu nach dem Interventionszeitraum in der Verum- und Placebogruppe sind in Abbildung 7C dargestellt.



Legende: *= $p < 0,05$, PPT=Druckschmerzschwellenmessung, t_1 /Prä=vor dem Interventionszeitraum, t_2 /Post=nach dem Interventionszeitraum

Abbildung 7 A-C: Veränderungen Druckschmerzschwelle

Im Anschluss wurde die ANOVA wiederholt mit der Änderung, dass beim Innersubjektfaktor Zeit die Werte von vor der Intervention vs. Follow-Up analysiert wurden. Die Daten waren für alle Gruppen – bis auf die Follow-Up-Werte der Verumgruppe ($p=0,04$) – normalverteilt. Da die ANOVA relativ robust gegen Verletzungen der Normalverteilungsannahme ist und nur eine Variable betroffen war, wurde die Analyse ohne Transformation der Daten fortgeführt. Sphärizität und Homogenität der Fehlervarianzen war erfüllt. Der Box-Test auf Gleichheit der Kovarianzenmatrizen lag bei $p=0,003$ und wurde entsprechend der weiter oben beschriebenen Annahmen als gegeben interpretiert. Die Interaktion zwischen der Zeit und den Interventionsgruppen war zum Follow-Up hin nicht mehr signifikant: $F(1,28)=2,30$, $p=0,14$, partielles $\eta^2=0,08$. In der Analyse der einfachen Haupteffekte des Innersubjektfaktors ließ sich weiterhin ein statistisch signifikanter Effekt der Zeit auf die PPT-Werte in der Verumgruppe nachweisen ($F(1,13)=18,38$, $p=0,001$, partielles $\eta^2=0,59$), der in der Placebogruppe nicht zu beobachten war ($F(1,15)=1,25$, $p=0,26$, partielles $\eta^2=0,08$). Ein Bonferroni-korrigierter post-hoc Test zeigte eine signifikante ($p=0,001$) Erhöhung der PPT-Werte in der Verumgruppe zum Follow-Up ($M_{\text{Diff}}=2,04$, 95%-CI (1.01,3.06)), den es in der Placebogruppe nicht gab ($p=0,26$, $M_{\text{Diff}}=0,77$, 95%-CI (-0.64,2.18)). Post hoc durchgeführte t-Tests für gepaarte Stichproben bestätigten zum Follow-Up weiterhin eine signifikante Erhöhung der Druckschmerzschwelle in der Verumgruppe: $t(13)=-4,29$, $p=0,001$, $d=1,15$, welche sich in der Placebogruppe nicht beobachten ließ: $t(15)=-1,16$, $p=0,26$. Der Mittelwert der PPT-Werte in der Verumgruppe erhöhte sich von vor der Intervention zu nach der Intervention um 2,03 kg (prä-Stimulation: $3,51 \pm 2,16$; post-Stimulation $5,54 \pm 3,69$). Das bedeutet, es musste 57,8% mehr Gewicht aufgewandt werden, um die Schmerzgrenze zu erreichen. In der Placebogruppe erhöhte sich die Mittelwertdifferenz ebenfalls um 0,76 kg (prä-Stimulation: $3,88 \pm 1,99$; post-Stimulation $4,64 \pm 2,65$), was einer Erhöhung von 19.6% entspricht. Bei der Interpretation der Daten muss beachtet werden, dass nicht alle Probandinnen am Follow-Up teilnahmen und die Analyse nur für die Werte von 15 Probandinnen evaluiert werden konnten ($N_{\text{Verum}}=7$, $N_{\text{Placebo}}=8$).

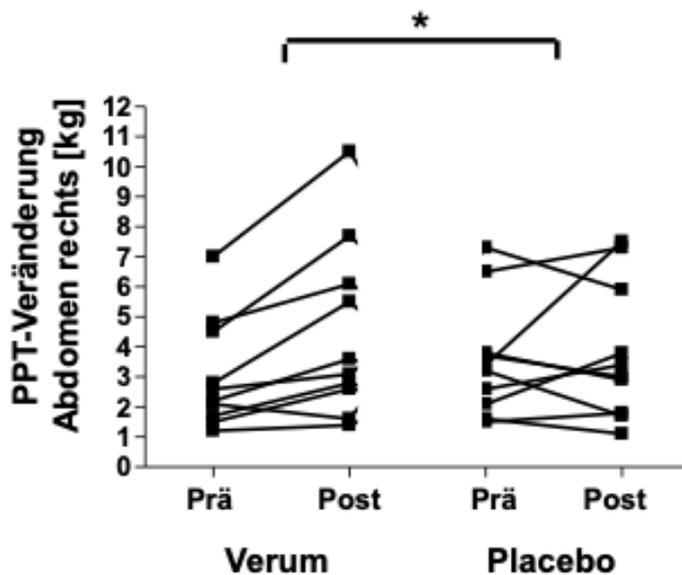
Im Anschluss hieran wurden die beiden Seiten nochmal getrennt voneinander analysiert, um mögliche Seiten-spezifische Effekte zu detektieren, wie nachfolgend beschrieben wird.

3.2.3 Druckschmerzschwellenmessung (PPT): Unterbauch rechts

Die Baselinewerte unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (rechte Abdomenseite: t-Test für unabhängige Stichproben: $p=0,54$; Verumgruppe: $3,0\pm 1,8\text{kg}$; Placebogruppe: $3,6\pm 1,9\text{kg}$).

Die PPT-Werte waren für alle Gruppen normalverteilt, Sphärizität und Varianzgleichheit waren ebenfalls gegeben. Es gab keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Zeit und der Interventionsgruppe: $F(1,18)=3,02$, $p=0,099$, partielles $\eta^2=0,144$. Es trat aber ein signifikanter Haupteffekt der Zeit auf, $F(1,18)=6,42$, $p=0,02$, partielles $\eta^2=0,26$. Ein statistisch signifikanter Effekt der Zeit auf die PPT-Werte wurde in der Verumgruppe beobachtet ($F(1,9)=12,3$, $p=0,007$, partielles $\eta^2=0,58$), welcher in der Placebogruppe nicht signifikant war ($F(1,9)=0,25$, $p=0,63$, partielles $\eta^2=0,03$). Ein Bonferroni-korrigierter post-hoc Test zeigte eine signifikante Erhöhung der PPT-Werte der rechten Abdomenseite ($p=0,007$) in der Verumgruppe ($M_{\text{Diff}}=1,45$, 95%-CI (0.52,2.39)), die in der Placebogruppe nicht zu beobachten war ($p=0,54$, $M_{\text{Diff}}=0,270$, 95%-CI (-0.95,1.49)). Post-hoc t-Tests wiesen nach, dass es zu einem signifikanten Unterschied in der Verumgruppe kam: $t(9)=-3,51$, $p=0,007$, $d=1,11$. In der Placebogruppe war dieser nicht signifikant: $t(9)=-0,5$, $p=0,63$. Die Mittelwerte der PPT-Werte erhöhten sich in der Verumgruppe um 1,45 kg (prä-Stimulation: $3,04\pm 1,84$; post-Stimulation $4,49\pm 2,93$). Das heißt, es musste 48,7% mehr Gewicht aufgewandt werden, um die Schmerzgrenze zu erreichen. Eine Erhöhung der PPT-Werte nach der Intervention kann hier wieder im Sinne einer erhöhten „Schmerzresistenz“ und damit einer Verringerung der Schmerzwahrnehmung gedeutet werden. In der Placebogruppe war diese Mittelwert-Differenz deutlich geringer ausgeprägt, erhöhte sich aber ebenfalls um 0,27 kg (prä-Stimulation: $3,57\pm 1,94$; post-Stimulation $3,84\pm 2,3$), was einer Erhöhung von 7.6% entspricht.

Die individuellen Veränderungen der PPT der rechten Abdomenseite im Vergleich von vor zu nach dem Interventionszeitraum sind jeweils für Verum- und Placebogruppe in Abbildung 8 dargestellt.



Legende: *= $p < 0,05$, PPT=Druckschmerzschwellenmessung, Prä=vor dem Interventionszeitraum, Post=nach dem Interventionszeitraum

Abbildung 8: Veränderungen Druckschmerzschwelle am rechten Abdomen

Im Anschluss wurde wieder eine ANOVA durchgeführt, um zu prüfen, ob sich zum Follow-Up immer noch Unterschiede feststellen lassen. Da nicht alle Probandinnen in der Lage waren persönlich zum Follow-Up zu erscheinen, konnten hier in die Analyse nur die Werte von 15 Probandinnen evaluiert werden ($N_{\text{Verum}}=7$, $N_{\text{Placebo}}=8$), bei denen die Messung zum Follow-Up-Termin durchgeführt wurde. Alle Voraussetzungen für die Durchführung der ANOVA waren erfüllt. Es ließ sich keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Zeit und der Interventionsgruppe feststellen: $F(1,13)=0,79$, $p=0,389$, partielles $\eta^2=0,06$. Es trat aber ein statistisch signifikanter Effekt der Zeit auf die PPT-Werte in der Verumgruppe auf: $F(1,6)=8,54$, $p=0,027$, partielles $\eta^2=0,59$, der sich in der Placebo-Gruppe nicht feststellen ließ: $F(1,7)=0,79$, $p=0,41$, partielles $\eta^2=,10$. Ein Bonferroni-korrigierter post-hoc Test konnte eine signifikante Änderung der PPT-Werte der rechten Abdomenseite in der Verumgruppe nachweisen ($p=0,027$, $M_{\text{Diff}}=2,11$, 95%-CI (0.34,3,89)), die in der Placebogruppe nicht auftrat ($p=0,41$, $M_{\text{Diff}}=0,94$, 95%-CI (-1.56,3,44)).

Im Vergleich der Werte konnte in der Verumgruppe im post-hoc t-Test immer noch ein signifikanter Unterschied festgestellt werden: $t(6)=-2,92$, $p=0,027$, $d=1,10$. In der

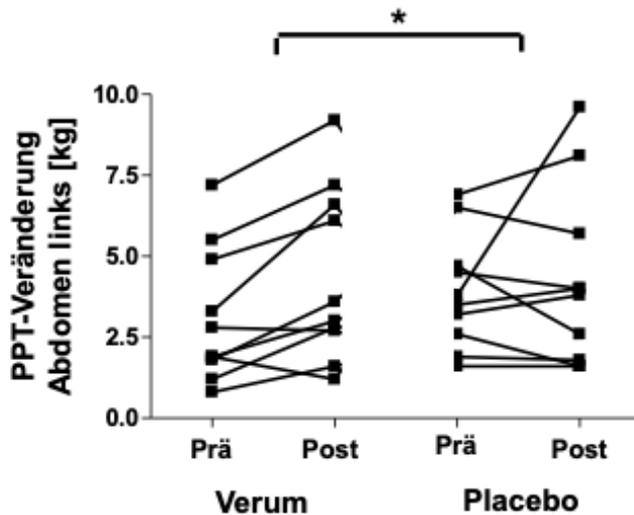
Placebogruppe zeigte sich wie zuvor kein signifikanter Unterschied: $t(7)=-0,89$, $p=0,41$. Interessanterweise konnte in der Verumgruppe beim Follow-Up ein höherer Anstieg der Mittelwerte beobachtet werden als direkt nach dem Interventionszeitraum. Der Mittelwert war am Follow-Up um 2,11 kg höher als vor der Stimulation (prä-Stimulation: $3,45\pm 2,06$; Follow-Up: $5,60\pm 3,81$). Dies entspricht einer Steigerung um 60,5%. Auch in der Placebogruppe ließ sich ein Anstieg der Mittelwerte um 0,937kg feststellen (prä-Stimulation: $3,74\pm 2,16$; post-Stimulation: $4,68\pm 3,00$), was einer Erhöhung von 25% entspricht.

3.2.4 Druckschmerzschwellenmessung (PPT): Abdomen links

Die Baselinewerte unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (linke Abdomenseite: t-Test für unabhängige Stichproben: $p=0,625$; Verumgruppe: $3,1\pm 2,1$ kg; Placebogruppe: $3,5\pm 1,4$ kg).

Alle Voraussetzungen für die ANOVA (siehe oben) konnten als erfüllt betrachtet werden. Es gab keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Zeit und den Untersuchungsgruppen: $F(1,18)=1,44$, $p=0,25$, partielles $\eta^2=0,07$. Festgestellt werden konnte wiederum ein statistisch signifikanter Haupteffekt der Zeit: $F(1,18)=4,60$, $p=0,046$, partielles $\eta^2=0,20$. Bei getrennter Betrachtung der Gruppen zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt der Zeit auf die PPT-Werte in der Verumgruppe: $F(1,9)=12,91$, $p=0,006$, partielles $\eta^2=0,59$, der sich in der Placebogruppe nicht feststellen ließ: $F(1,9)=0,29$, $p=0,61$, partielles $\eta^2=0,03$. Bei Evaluation des Bonferroni-korrigierten post-hoc Tests zeigte sich eine signifikante Veränderung der PPT-Werte der Verumgruppe ($p=0,006$, $M_{\text{Diff}}=1,27$, 95%-CI (0.47,2.07)). In der Placebogruppe war der paarweise Vergleich nicht signifikant ($p=0,61$, $M_{\text{Diff}}=0,36$, 95%-CI (-1.16,1.88)). Die im Anschluss daran durchgeführten post hoc t-Tests ergaben, dass es in der Verumgruppe zu einer signifikanten Erhöhung der PPT-Werte kam: $t(9)=-3,59$, $p=0,006$, $d=1,13$, die in der Placebogruppe nicht auftrat: $t(9)=-0,54$, $p=0,61$. In der Verumgruppe kam es zu einer Erhöhung des Mittelwertes um 1,27 kg (prä-Stimulation: $3,13\pm 2,09$; post-Stimulation: $4,40\pm 2,68$). Dies entspricht einer Steigerung der Schmerzschwelle um 40,6%. In der Placebogruppe kam es hingegen nur zu einer Erhöhung von 0,36 kg (prä-Stimulation: $3,92\pm 1,78$; post-Stimulation: $4,28\pm 2,76$), was einer Steigerung um 9,2% entspricht. Die individuellen Veränderungen der PPT der linken Abdomenseite im Vergleich von vor zu

nach dem Interventionszeitraum sind jeweils für Verum- und Placebogruppe in Abbildung 9 dargestellt.



Legende: *= $p < 0,05$, PPT=Druckschmerzschwellenmessung, Prä=vor dem Interventionszeitraum, Post=nach dem Interventionszeitraum

Abbildung 9: Veränderungen Druckschmerzschwelle am linken Abdomen

Daran anknüpfend folgte eine ANOVA, die die PPT-Werte von vor der Stimulation mit den Werten vom Follow-Up verglich. Alle Voraussetzungen für die ANOVA waren erfüllt. Beachtet werden muss auch hier, dass insgesamt nur die Daten von 15 Probandinnen (Verum=7, Placebo=8) eingeschlossen werden konnten, da fünf Probandinnen nur an einem telefonischen Follow-Up teilnahmen und die Messungen nicht noch einmal erfolgen konnten. Es gab keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Zeit und Gruppe: $F(1,13)=1,48$, $p=0,25$, partielles $\eta^2=0,10$. Allerdings zeigte sich wiederum ein statistisch signifikanter Effekt der Zeit: $F(1,13)=5,24$, $p=0,04$, partielles $\eta^2=0,29$. Nach Aufteilung der Daten in die jeweiligen Gruppen ließ sich ein signifikanter Effekt der Zeit in der Verumgruppe nachweisen: $F(1,6) = 8,49$, $p=0,03$, partielles $\eta^2=0,59$, der sich in der Placebogruppe nicht feststellen ließ: $F(1,7)=0,48$, $p=0,51$, partielles $\eta^2=0,07$. Der Bonferroni-korrigierte post-hoc Test demonstrierte eine signifikante Erhöhung der PPT-Werte in der Verumgruppe ($p=0,027$, $M_{\text{Diff}}=1,96$, 95%-CI (0.31,3.60)), die in der Placebogruppe nicht auftrat ($p=0,51$, $M_{\text{Diff}}=0,60$, 95%-CI (-1.44,2.64)). Beim Follow-Up bestätigten die durchgeführten post-hoc t-Tests in der Verumgruppe immer noch eine

signifikante Änderung: $t(6)=-2,91$, $p=0,03$, $d=1,10$. In der Placebogruppe war auch zum Follow-Up keine signifikante Änderung nachweisbar: $t(7)=-0,70$, $p=0,51$.

In der Verumgruppe betrug die Differenz der Mittelwerte zwischen prä-Stimulation und dem Follow-Up 1,96kg (prä-Stimulation: $3,53\pm 2,42$; Follow-Up: $5,49\pm 3,87$). Damit erhöhte sich die Schmerzschwelle zum Follow-Up um 55,5%. In der Placebogruppe betrug die Differenz 0,6 kg (prä-Stimulation: $4,01\pm 1,94$; Follow-Up: $4,61\pm 2,45$) und erhöhte sich damit um 15%.

3.2.5 Druckschmerzschwellenmessung (PPT) Hand rechts

Die Baselinewerte unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (rechte Hand: t-Test für unabhängige Stichproben: $p=0,369$; Verumgruppe: $8,2\pm 2,6$ kg; Placebogruppe: $9,6\pm 3,8$ kg).

Die Werte waren bis auf die Variable PPT-Werte Prä-Stimulation der Verumgruppe normalverteilt, wie eine Überprüfung mit dem Shapiro-Wilk-Test ergab ($p>0,05$). Da die Mixed ANOVA relativ robust gegen Verletzungen der Annahme der Normalverteilung ist, wurde ohne Transformation der Daten fortgefahren. Alle weiteren Voraussetzungen waren erfüllt. Es gab eine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Zeit und den Interventionsgruppen: $F(1,18)=4,29$, $p=0,05$, partielles $\eta^2=0,19$. Es konnte kein signifikanter Effekt der Zeit, weder in der Verumgruppe ($F(1,9)=0,71$, $p=0,42$, partielles $\eta^2=0,07$) noch in der Placebogruppe ($F(1,9)=4,77$, $p=0,06$, partielles $\eta^2=0,35$) nachgewiesen werden. Ein Bonferroni-korrigierter post-hoc Test zeigte keine signifikante Änderung der Schmerzschwelle, weder in der Verumgruppe ($p=0,42$, $M_{\text{Diff}}=0,75$, 95%-CI (-1.27,2.77)) noch in der Placebogruppe ($p=0,06$, $M_{\text{Diff}}=-1,71$, 95%-CI (-3.48,0.61)). Durchgeführte post-hoc t-Tests konnten weder in der Verumgruppe ($t(9)=-0,84$, $p=0,42$) noch in der Placebogruppe ($t(9) = 2,18$, $p=0,06$) signifikante Unterschiede nachweisen. In der Verumgruppe zeigte sich eine Differenz der Mittelwerte von 0,75kg (prä-Stimulation: $8,00\pm 2,97$, post-Stimulation: $8,75\pm 4,55$), was einer Erhöhung der Schmerzschwelle um 9,4% entspricht. In der Placebogruppe sank die Schmerzschwelle um -1,71kg (prä-Stimulation: $10,06\pm 3,37$, post-Stimulation: $8,35\pm 3,81$), was einer Herabsetzung der Schmerzschwelle von 17% entspricht.

In der Analyse der Werte vom Follow-Up konnten nur die Daten von 16 Probandinnen evaluiert werden ($N_{\text{Verum}}=8$, $N_{\text{Placebo}}=8$), da nicht alle Probandinnen persönlich am Follow-Up teilnehmen konnten. Alle Voraussetzungen für die ANOVA waren erfüllt. Ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen der Zeit und den Interventionsgruppen konnte nicht festgestellt werden: $F(1,14)=3,08$, $p=0,10$, partielles $\eta^2=0,18$. Es trat weder in der Verumgruppe ($F(1,7)=2,25$, $p=0,18$, partielles $\eta^2=0,24$) noch in der Placebogruppe ($F(1,7)=0,83$, $p=0,39$, partielles $\eta^2=0,11$) ein signifikanter Effekt der Zeit auf. Ein Bonferroni-korrigierter post-hoc Test bestätigte keine signifikante Änderung der Schmerzschwelle in der Verumgruppe ($p=0,18$, $M_{\text{Diff}}=1,54$, 95%-CI (-0.89,3.96)) und in der Placebogruppe ($p=0,39$, $M_{\text{Diff}}=-0,58$, 95%-CI (-2.07,0.92)). Auch beim Follow-Up konnten bei post-hoc durchgeführten t-Tests weder in der Verumgruppe ($t(7)=-1,50$, $p=0,18$) noch in der Placebogruppe ($t(7)=0,91$, $p=0,39$) signifikante Unterschiede festgestellt werden. In der Verumgruppe kam es zu einem Anstieg der Schmerzschwelle um 1,54 kg (prä-Stimulation: $8,29\pm 3,15$, Follow-Up: $9,83\pm 4,51$), was einem Anstieg um 18,6% entspricht. In der Placebogruppe kam es zu einer Herabsetzung der Schmerzschwelle um -0,58kg (prä-Stimulation: $10,60\pm 3,55$, Follow-Up: $10,03\pm 3,67$), was wiederum einer Senkung um 5,5% gleichkommt.

3.2.6 Druckschmerzschwelle (PPT) Hand links

Die Baselinewerte unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (linke Hand: t-Test für unabhängige Stichproben: $p=0,805$; Verumgruppe: 8 ± 3 ; Placebogruppe: $8,4\pm 3,6\text{kg}$).

Die Werte waren bis auf die Variable Prä-Stimulation Verumgruppe normalverteilt. Auch hier wurde ohne Transformation der Daten fortgefahren. Alle anderen Voraussetzungen der ANOVA waren erfüllt. Es gab keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Zeit und Interventionsgruppe ($F(1,18)=3,40$, $p=0,08$, partielles $\eta^2=0,16$). Es kam weder in der Verumgruppe ($F(1,9)=0,77$, $p=0,40$, partielles $\eta^2=0,08$) noch in der Placebogruppe ($F(1,9)=3,38$, $p=0,10$, partielles $\eta^2=0,27$) zu einem signifikanten Effekt der Zeit.

In der Verumgruppe kam es zu einem Anstieg der Schmerzschwelle um 0,75kg (prä-Stimulation: $7,85\pm 3,22$, post-Stimulation: $8,60\pm 4,41$). Dies entspricht einer Anhebung der Schmerzschwelle um 9,6%. Wohingegen in der Placebogruppe eine Herabsenkung der Schmerzschwelle um -1,29kg (prä-Stimulation: $9,07\pm 3,12$, post-Stimulation: $7,78\pm 3,22$)

beobachtet wurde, was eine Verringerung der Druckschmerzschwelle um 14,2% gleichkommt. Ein Bonferroni-korrigierter post-hoc Test zeigte keine signifikante Änderung der Schmerzschwelle der Verumgruppe ($p=0,40$, $M_{\text{Diff}}=0,75$, 95%-CI (-1.19,2.69) oder in der Placebogruppe ($p=0,10$, $M_{\text{Diff}}=-1,29$, 95%-CI (-2.88,0.30)). Die post-hoc durchgeführten t-Tests zeigten keine signifikanten Unterschiede in der Verumgruppe ($t(9)=-0,88$, $p=0,40$) oder in der Placebogruppe ($t(9)=1,84$, $p=0,10$).

Darauf folgte eine ANOVA, die die PPT-Werte von vor der ersten Stimulation mit den Werten vom Follow-Up verglich. Alle Voraussetzungen wurden überprüft und waren erfüllt. Es trat keine signifikante Interaktion zwischen der Zeit und den Interventionsgruppen auf: $F(1,14)=0,73$, $p=0,41$, partielles $\eta^2=0,05$. Es gab keinen statistisch signifikanten Effekt der Zeit auf die PPT-Werte in der Verum- ($F(1,7)=0,59$, $p=0,47$, partielles $\eta^2=0,08$) noch in der Placebogruppe ($F(1,7)=0,20$, $p=0,67$, partielles $\eta^2=0,03$). Ein Bonferroni-korrigierter post-hoc Test zeigte keine signifikante Änderung der Druckschmerzschwelle weder in der Verum ($p=0,47$, $M_{\text{Diff}}=0,83$, 95%-CI (-1.72,3.37) noch in der Placebogruppe ($p=0,67$, $M_{\text{Diff}}=-0,48$, 95%-CI (-3.00,2.05)). Die post-hoc t-Tests waren weder in der Verum ($t(7)=-0,77$, $p=0,47$) noch in der Placebogruppe ($t(7)=0,44$, $p=0,67$) signifikant. In der Verumgruppe konnte ein Anstieg der Druckschmerzschwelle um 0,82 kg beobachtet werden (prä-Stimulation: $8,34\pm 3,32$, Follow.Up: $9,16\pm 4,52$), was einem Anstieg um 9,8% entspricht. In der Placebo-Gruppe kam es zu einer Reduktion um 0,48kg (prä-Stimulation: $9,30\pm 3,48$, Follow-Up: $8,83\pm 3,18$), was einer Verringerung um -5,2% gleichkommt.

3.2.7 Schmerzschwelle mittels VFM Abdomen rechts

Wie die unten angegebene Tabelle 2 zeigt, betrug der Mittelwert der VFM für die Schmerzwahrnehmung in der Placebo-Gruppe zu Beginn 268 ± 70 und in der Verumgruppe 256 ± 93 . Nach der zehntägigen Intervention erhöhte sich der Mittelwert sowohl in der Verumgruppe ($M=300\pm 0$) mit einer M_{Diff} von 44 als auch in der Placebo-Gruppe ($M=288\pm 38$) mit einer $M_{\text{Diff}} = 20$. Beim Follow-Up (FU) war der Mittelwert in beiden Gruppen 300. Fehlende Werte beruhen auf der Tatsache, dass nicht alle Probandinnen persönlich zum Follow-Up erschienen und die Messungen nicht bei allen durchgeführt werden konnten ($N=8$ pro Interventionsgruppe). Der Modus war in beiden Gruppen an allen Tagen 300.

Da die Daten nicht normalverteilt waren (Shapiro-Wilk $<0,05$) wurde im Anschluss der Wilcoxon-Test verwendet, um zu prüfen, ob sich signifikante Unterschiede der Mittelwerte zwischen prä-Interventionszeitraum und post-Interventionszeitraum bzw. zum Follow-Up feststellen ließen. Dies ließ sich jedoch in keiner der beiden Gruppen beobachten, weder im Vergleich von vor der Intervention zu nach der Intervention (Verum: $Z=-1,34$, $p=0,18$; Placebo: $Z=-1,34$, $p=0,18$) noch von vor der Intervention zum Follow-Up (Verum: $Z=-1,00$, $p=0,32$; Placebo: $Z=-1,34$, $p=0,18$).

Tabelle 2 Schmerzschwelle Abdomen rechts

tDCS			Prä rechts	Post rechts	FU rechts
Placebo	N = 10	Vorhanden	10	10	8
		Fehlend	0	0	2
	Mittelwert	268,00	288,00	300,00	
	Median	300,00	300,00	300,00	
	Modus	300	300	300	
Verum	N = 10	Vorhanden	10	10	8
		Fehlend	0	0	2
	Mittelwert	256,00	300,00	300,00	
	Median	300,00	300,00	300,00	
	Modus	300	300	300	

3.2.8 Schmerzschwelle mittels VFM Abdomen links

Der Mittelwert der Schmerzschwelle betrug vor der Intervention in der Verumgruppe 260 ± 84 und erhöhte sich post-interventionell sowie zum Follow-Up auf 300 ± 0 ($M_{Diff}=40$). In der Placebogruppe erhöhte sich der Mittelwert von 276 ± 51 prä-interventionell auf 288 ± 38 post-interventionell ($M_{Diff}=12$) bzw. zu 300 ± 0 zum Follow-Up ($M_{Diff}=24$), dargestellt in Tabelle 3. Bei der Überprüfung mittels Wilcoxon-Tests konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden, weder im Vergleich von vor der Intervention zu nach der Intervention (Verum: $Z=-1,42$, $p=0,16$; Placebo: $Z=-1,00$, $p=0,32$) noch von vor der Intervention zum Follow-Up (Verum: $Z=-1,00$, $p=0,32$; Placebo: $Z=-1,42$, $p=0,1$).

Tabelle 3 Schmerzschwelle Abdomen links

tDCS			Prä links	Post links	FU links
Placebo	N = 10	Vorhanden	10	10	8
		Fehlend	0	0	2
	Mittelwert	276,00	288,00	300,00	
	Median	300,00	300,00	300,00	
	Modus	300	300	300	
Verum	N = 10	Vorhanden	10	10	8
		Fehlend	0	0	2
	Mittelwert	260,00	300,00	300,00	
	Median	300,00	300,00	300,00	
	Modus	300	300	300	

3.2.9 Schmerzschwelle mittels VFM Hand rechts

Der Mittelwert der Schmerzschwelle betrug vor Intervention in der Verumgruppe 236 ± 86 und erhöhte sich post-interventionell sowie zum Follow-Up auf 300 ± 0 ($M_{\text{Diff}}=64$). In der Placebogruppe veränderte sich der Mittelwert (276 ± 51) nicht von vor der Intervention zu post-Intervention, erhöhte sich aber auf 300 ± 0 zum Follow-Up ($M_{\text{Diff}}=24$). Bei der Überprüfung mittels Wilcoxon-Tests ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen, weder im Vergleich von vor der Intervention zu nach der Intervention (Verum: $Z=-1,8$, $p=0,06$; Placebo: $Z=0$, $p=1$) noch von vor der Intervention zum Follow-Up (Verum: $Z=-1,6$, $p=0,10$; Placebo: $Z=-1,00$, $p=0,32$).

3.2.10 Schmerzschwelle mittels VFM Hand links

Der Mittelwert betrug vor Intervention in der Verumgruppe 236 ± 104 und erhöhte sich post-interventionell auf 300 ± 0 ($M_{\text{Diff}}=64$) und zum Follow-Up auf 285 ± 43 ($M_{\text{Diff}}=49$). In der Placebogruppe erhöhte sich der Mittelwert von 248 ± 87 prä-interventionell auf 276 ± 51 post-interventionell ($M_{\text{Diff}}=28$) bzw. zu 300 ± 0 zum Follow-Up ($M_{\text{Diff}}=52$). Die Überprüfung mittels Wilcoxon-Tests erbrachte keine signifikanten Unterschiede, weder im Vergleich von prä-Intervention zu post-Intervention (Verum: $Z=-1,63$, $p=0,10$; Placebo: $Z=-1,34$, $p=0,18$), noch von vor der Intervention zum Follow-Up (Verum: $Z=-1,34$, $p=0,18$; Placebo: $Z=-1,41$, $p=0,16$).

3.2.11 Wahrnehmungsschwelle mittels VFM Abdomen

Beim Vergleich der mittleren Werte der sensorischen von Frey-Monofilamente von vor zu nach dem Interventionszeitraum sowie im Vergleich von vor dem Interventionszeitraum zum Follow-Up, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$) für Verum- und Placebogruppe (Verum rechts prä-post: $z = -0,74$, $p = 0,46$; Verum rechts prä-FU: $z = -0,54$, $p = 0,59$; Verum links prä-post: $z = -0,26$, $p = 0,80$, Verum links prä-FU: $z = -0,41$, $p = 0,68$; Placebo rechts prä-post: $z = -0,53$, $p = 0,60$; Placebo rechts prä-FU: $z = -1,34$, $p = 0,89$; Placebo links prä-post: $z = -0,38$, $p = 0,71$; Placebo links prä-FU: $z = -1,89$, $z = 0,06$). Laut Shapiro-Wilk-Test waren die Daten nicht normalverteilt ($p < 0,05$), weshalb die Überprüfung mittels Wilcoxon-Tests vorgenommen wurde. Rechts wie links kam es zu einem leichten Absinken der Mittelwerte im Vergleich von prä-interventionell zu post-interventionell. Am Follow-Up konnten wieder nur die Werte von 16 Probandinnen analysiert werden ($N = 8$ pro Interventionsgruppe), da nicht alle Probandinnen beim Follow-Up persönlich erscheinen konnten. Der Mittelwert verringerte sich in der Verumgruppe auf beiden Seiten im Vergleich zu vor der Intervention. In der Placebogruppe traf dies ebenfalls auf die rechte Seite zu. Links kam es hingegen zu einem Anstieg. Alle Mittelwerte mit den dazugehörigen Standardabweichungen sind in Tabelle 4 für die Messzeitpunkte Tag 1 prä-Intervention, Tag 10 post-Intervention, sowie für das Follow-Up für beide Abdomenseiten dargestellt.

Tabelle 4 Wahrnehmungsschwelle Abdomen

tDCS		N	Minimum	Maximum	MW	SD
0	Prä rechts	10	,008	,600	,07580	,185181
	Post rechts	10	,008	,160	,03300	,048454
	FU rechts	8	,008	,400	,06925	,135186
	Prä links	10	,008	,160	,02560	,047486
	Post links	10	,008	,400	,04840	,123597
	FU links	8	,008	,160	,03700	,050675
1	Prä rechts	10	,008	,070	,02220	,019515
	Post rechts	10	,008	,070	,01780	,019194

FU rechts	8	,008	,070	,01875	,021406
Prä links	10	,008	,400	,06480	,126839
Post links	10	,008	,070	,02220	,019515
FU links	8	,008	,160	,03000	,052807

3.2.12 Wahrnehmungsschwelle mittels VFM Hände

Einige Variablen waren laut Shapiro-Wilk-Test nicht normalverteilt, weshalb die Analysen mittels Wilcoxon-Tests durchgeführt. Für die Verumgruppe konnte im Vergleich der Mittelwerte der rechten Hand von prä- zu post-interventionell ein signifikanter Effekt ($z=-2,50$, $p=0,01$) nachgewiesen werden. Alle anderen Vergleiche mittels Wilcoxon-Tests zeigten keine signifikanten Veränderungen (Verum rechts prä-FU: $z=-1,84$, $p=0,07$; Verum links prä-post: $z=-0,95$, $p=0,34$, Verum links prä-FU: $z=-0,54$, $p=0,59$; Placebo rechts prä-post: $z=-0,51$, $p=0,61$; Placebo rechts prä-FU: $z=-1,58$, $p=0,11$; Placebo links prä-post: $z=-0,97$, $p=0,33$; Placebo links prä-FU: $z=-0,52$, $z=0,61$).

In der Verumgruppe kam es im Vergleich von prä-Intervention zu post-Intervention zu einem Absinken der Mittelwerte an beiden Händen. In der Placebogruppe war dieser Effekt ebenfalls an der rechten Hand zu beobachten. An der linken Hand kam es hingegen zu einem leichten Anstieg. Beim Follow-Up konnten, wie zuvor nur die Daten von 16 Probandinnen analysiert werden. Die Mittelwerte mit der zugehörigen Standardabweichung sind in der folgenden Tabelle 5 nochmals zusammengefasst.

Tabelle 5 Wahrnehmungsschwelle Hände

tDCS		N	Minimum	Maximum	MW	SD
0	Prä rechts	10	,008	,160	,05380	,043486
	Post rechts	10	,008	,160	,04980	,045660
	FU rechts	8	,020	,070	,02875	,018077
	Prä links	10	,008	,070	,02980	,017900
	Post links	10	,008	,070	,03780	,024211
	FU links	8	,020	,070	,02875	,018077
1	Prä rechts	10	,008	,070	,04660	,026900
	Post rechts	10	,008	,040	,02360	,012285

FU rechts	8	,008	,070	,02575	,020436
Prä links	10	,008	,070	,02660	,018715
Post links	10	,008	,070	,02020	,018486
FU links	8	,008	,040	,02050	,013256

3.3 Fragebögen

3.3.1 Beck-Depressions-Inventar

Die Daten wurden zu Beginn mittels des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung überprüft. Die Mehrzahl der Werte waren gemäß Shapiro-Wilk-Test nicht normalverteilt ($p < 0,05$). Aufgrund dessen wurde im Anschluss der Mann-Whitney U Test verwendet, um zu analysieren, ob sich die BDI-Werte an den jeweiligen Tagen signifikant zwischen den Gruppen unterschieden. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den BDI-Werten der beiden Interventionsgruppen zum Baseline-Zeitpunkt der Studie ($U=36,00$, $Z=-1,06$, $p=0,29$), ebenso wenig wie post-interventionell ($U=43,00$, $Z=-0,53$, $p=0,60$) oder beim Follow-Up ($U=37,50$, $Z=-0,62$, $p=0,54$), dargestellt in Tabelle 6.

Im Anschluss wurde der Wilcoxon-Tests verwendet, um zu untersuchen, ob sich signifikante Veränderungen zwischen vor zu nach der Intervention bzw. zwischen vor der Intervention zum Follow-Up jeweils für die Verum- und für die Placebogruppe feststellen ließen. Der Median der BDI-Werte senkte sich weder in der Verum- noch in der Placebogruppe signifikant (Verum: $z=-0,60$, $p=0,55$, Placebo: $z=-1,02$, $p=0,31$). Beim Vergleich der Werte beim Follow-Up konnten ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede der BDI-Werte in der Verum- oder der Placebogruppe festgestellt werden (Verum: $z=0,34$, $p=0,34$; Placebo: $z=-1,83$, $P=0,07$). Wichtig zu erwähnen ist hier, dass in der Analyse beim Follow-Up der Placebogruppe nur die Daten von insgesamt neun Probandinnen in die Analyse miteingeschlossen werden konnten, da die Werte einer Patientin fehlten (wurden nicht zugesendet, trotz vermehrter Nachfrage).

3.3.2 Pain Catastrophizing Scale

Zu Beginn wurden die Daten auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Test geprüft ($p > 0,05$), die für alle Variablen gegeben war. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den PCS-Werten der Verum- und der Placebogruppe zum Baselinezeitpunkt, wie mittels ungepaarter t-Tests überprüft wurde: $t(18) = -0,64$, $p = 0,53$. Auch beim interindividuellen Vergleich zwischen den Interventionsgruppen post-interventionell ($t(18) = -0,51$, $p = 0,62$) sowie am Follow-Up ($t(17) = -1,8$, $p = 0,25$) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den PCS-Werten der Placebo- und Verumgruppe festgestellt werden (siehe Tabelle 6).

Im Anschluss daran wurde jeweils für die Verum- und die Placebogruppe mittels t-Test für gepaarte Stichproben analysiert, ob es zu einer signifikanten Veränderung der Mittelwerte der PCS-Werte von vor zu nach der Intervention bzw. von vor der Intervention zum Follow-Up kam. In der Verumgruppe konnte nach dem Interventionszeitraum keine statistisch signifikante Änderung nachgewiesen werden: $t(9) = 1,93$, $p = 0,09$. Bei Betrachtung der Werte zum Follow-Up ließ sich hingegen ein signifikanter Unterschied feststellen: $t(9) = 2,46$, $p = 0,04$.

In der Placebogruppe war der Unterschied weder nach dem Interventionszeitraum ($t(9) = 1,75$, $p = 0,12$) noch zum Follow-Up ($t(8) = 2,23$, $p = 0,06$) signifikant. Bei der Analyse zum Follow-Up der Placebogruppe konnten lediglich die Werte von neun Probandinnen verwendet werden. Die Fragebögen der zehnten Probandin lagen nicht vor.

Die Scores der erhobenen Fragebögen von Tag 1 und Tag 10 der Interventionszeit sowie die Scores am Follow-Up sind in der Tabelle 6 als Mittelwert und Standardabweichung der jeweiligen Gruppen dargestellt. Zusätzlich sind die p-Werte der interindividuellen Vergleiche mit angegeben.

Tabelle 6 Scores der Fragebögen

Fragebogen	Zeitpunkt	Verumgruppe	Placebogruppe	p-Wert
Pain Catastrophizing Scale	Tag 1	30,9 ($\pm 11,1$)	27,6 ($\pm 11,9$)	0,53
	Tag 10	26,5 ($\pm 14,6$)	23,7 ($\pm 9,7$)	0,62
	Follow-Up	25,4 (12,7)	19,0 (10,6)	0,25
Beck Depression Inventar	Tag 1	14,8 ($\pm 8,3$)	15,3 ($\pm 4,0$)	0,29
	Tag 10	14,6 ($\pm 12,2$)	14,2 ($\pm 7,9$)	0,6

3.4 Nebenwirkungen

Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen waren sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe Kribbeln und Jucken. Die Probandinnen in der Placebogruppe berichteten jedoch zumeist, dass die Symptome nur zu Beginn der Stimulation auftraten und dann verschwanden. Diese Beschreibung ist passend zu den gewählten Verblindungsmodalitäten. Da alle Probandinnen in den ersten 30 Sekunden gleich stimuliert wurden, war zu erwarten, dass das Kribbeln und Jucken zu Beginn bei beiden Gruppen gleich verteilt ist. Durch Habituation verschwindet auch das anfängliche Kribbeln/Jucken in der Verumgruppe nach ca. 3min vergleichbar mit der Placebogruppe. Anzumerken ist, dass einige Probandinnen in der Verumgruppe die Symptome aber während der gesamten Stimulation und nicht nur zu Beginn wahrnahmen.

Insgesamt vertrugen die Probandinnen die Behandlung gut und es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen auf. Alle aufgetretenen unerwünschten Nebenwirkungen sind in Tabelle 7 auf der folgenden Seite aufgeführt.

Tabelle 7 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen	Verumgruppe (n=10)	Placebogruppe (n=10)
Kopfschmerzen	5/10 (50%)	8/10 (80%)
Nackenschmerzen	5/10 (50%)	7/10 (70%)
Schmerzen auf der Kopfhaut	4/10 (40%)	2/10 (20%)
Kribbeln	10/10 (100%)	10/10 (100%)
Juckreiz	10/10 (100%)	8/10 (80%)
Gerötete Haut	6/10 (60%)	0/10 (0%)
Verbrennungen auf der Kopfhaut	0/10 (0%)	0/10 (0%)
Schläfrigkeit	9/10 (90%)	8/10 (80%)
Konzentrationsschwierigkeiten	1/10 (10%)	3/10 (30%)
Akute Gemütsveränderung	0/10 (0%)	0/10 (0%)
Schwindel	2/10 (20%)	1/10 (10%)

Gefühl der Entspannung	2/10 (0%)	0/10 (0%)
Übelkeit	0/10 (0%)	1/10 (10%)
Verschwommenes Sehen	0/10 (0%)	1/10 (10%)
Zucken des Augenlids	0/10 (0%)	2/10 (20%)
Lichtblitze	0/10 (0%)	1/10 (10%)
Kälteempfinden	2/10 (20%)	0/10 (0%)

4. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob die aktiv anodale tDCS des primären motorischen Kortex bei Patientinnen mit chronischen Endometriose-assoziierten pelvinen Schmerzen zu einer Schmerzreduktion führt im Vergleich zu der Placebostimulation der Kontrollgruppe. Die Ergebnisse zeigen, dass es zu einer signifikanten Schmerzreduktion nach einer zehntägigen aktiv anodalen Stimulation des primären motorischen Kortex kommt, quantifiziert durch die PPT des Unterbauchs und der NRS. Zudem zeigten sich eine signifikante Reduktion der PPT des Unterbauchs in der Follow-up Visite. Darüber hinaus kam es in der aktiven Gruppe zu einer signifikanten Reduktion des Schmerzkatastrophisierens, gemessen mittels der PCS, zum Follow-up-Zeitpunkt eine Woche nach Beendigung der Stimulation.

4.1 Ergebnisse der klinisch erhobenen Parameter

Zu Beginn der Auswertung wurde die Vergleichbarkeit der Gruppen bewertet, um auszuschließen, dass signifikante Unterschiede zwischen den beiden Interventionsgruppen (Verumgruppe vs. Placebogruppe) auf vorherige Unterschiede zurückzuführen waren und um damit die unabsichtliche Verfälschung der Studienergebnisse zu verhindern. Die vorgenommene Randomisierung scheint eine ausreichend gleiche Verteilung sichergestellt zu haben, da die Gruppenvergleichbarkeit für alle Parameter gegeben war.

Druckschmerzschwellenmessung

Nach einer zehntägigen Anwendung der tDCS ließ sich eine signifikante Erhöhung der PPT an beiden Abdomenseiten in der Verumgruppe feststellen. Zwar zeigte sich in der

Placebogruppe eine Veränderung in die gleiche Richtung, jedoch waren diese statistisch nicht signifikant. Die statistisch signifikante Erhöhung der Druckschmerzschwelle der Verumgruppe bestand weiterhin zur Follow-Up-Untersuchung, welche wiederum in der Placebogruppe nicht auftrat. Schlussfolgernd kann man der aktiv anodalen tDCS eine signifikante Wirksamkeit zur Schmerzreduktion nach zehntägiger Stimulation des Motorkortex attestieren, die zudem über den Interventionszeitraum hinaus zu persistieren scheint und im Sinne von langanhaltenden Effekten zu einer fortdauernden Verbesserung der pelvinen Schmerzen über einen ungewissen Zeitraum führt.

Die Druckschmerzschwellenmessung ist eine häufig verwendete Methode in der Schmerzforschung zur objektiven Quantifizierung von Schmerzen und erlaubt Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der Behandlung zu ziehen, da sie indirekt Hinweise auf den Schmerzzustand ermöglicht (201-205). Studien zeigen, dass Patienten mit chronischen Schmerzen eine prinzipiell niedrigere Druckschmerzschwelle als gesunde Kontrollpersonen aufweisen (206). Die Erhöhung der Druckschmerzschwelle infolge einer zehntägigen anodalen tDCS wird hier im Sinne einer später erreichten Schmerzschwelle und somit einer erhöhten Schmerztoleranz interpretiert (206, 207). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind kongruent mit den Ergebnissen der vorangegangenen Studie unserer Arbeitsgruppe zu Reduktion der Schmerzwahrnehmung durch tDCS bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (149). Die Ergebnisse anderer Studien, die den Effekt der tDCS anhand der PPT untersuchten, zeigten ebenfalls eine angehobene Druckschmerzschwelle nach der Intervention. Dies konnte bei chronischen Schmerzsyndromen wie Fibromyalgie (208), bei chronischen Schmerzen aufgrund einer Kniearthrose (209, 210), bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie (211) sowie bei Patienten mit CPP (163) beobachtet werden.

Die Druckschmerzschwelle der Hände erhöhte sich in keiner der beiden Interventionsgruppen signifikant über den Interventionszeitraum hinweg. Interessanterweise sank die PPT aber in der Placebogruppe, wohingegen es in der Verumgruppe über den Interventionszeitraum zu einem Anstieg der PPT an beiden Händen kam, auch wenn dieser nicht signifikant war. Die erhöhte PPT in der Verumgruppe, wenn auch nicht signifikant, könnte im Sinne einer generellen Druckschmerztoleranz infolge der Stimulation interpretiert werden, insbesondere deshalb, weil sich in der Placebogruppe ein Absinken zeigte.

Insgesamt bestätigte sich die primäre Hypothese dieser Studie, dass die anodale tDCS zu einer signifikanten Reduktion der Schmerzwahrnehmung gemessen anhand der PPT führt.

Numerische Rating Skala

Die NRS ist eine häufig verwendete Methode in klinischen Studien zur Messung von Schmerzen und zur Evaluation des Therapieerfolgs, da sie zum einen einfach zu handhaben und zu bewerten ist und zum anderen kultur- und sprachübergreifend eingesetzt werden kann (212). Studien belegen zudem ihre Validität, Unterschiede von Schmerzintensitäten festzustellen und attestieren somit ihre Eignung zur Therapieevaluation in randomisiert kontrollierten Studien (213).

Die anodale tDCS des primären motorischen Kortex führte in der Verumgruppe im Verlauf des Interventionszeitraums zu einer signifikanten Reduktion der NRS um 54,2%. In der Placebogruppe zeigte sich eine nicht signifikante, jedoch simultane Reduktion der NRS um 27,3%. Diese könnte im Sinne eines Placebo-Effekts infolge der Scheinstimulation interpretiert werden. Die Reduktion von Schmerz- und Wahrnehmungsschwellen zeigte sich auch in anderen Studien, deren Autoren die Reduktion ebenfalls auf einen Placebo-Effekt zurückführten (214). Das Auftreten eines Placebo-Effekts infolge einer Scheinstimulation konnte zudem in einer Studie bestätigt werden, die die Fähigkeiten zur Lösung kognitiver Aufgaben verglich zwischen einer Gruppe, die eine Scheinstimulation erhielt und einer Gruppe, die keine Stimulation erhielt (215). Insbesondere die Tatsache, dass diese Effekte deutlicher in der subjektiven Schmerzmessung und nicht der objektiven Schmerzmessung auffiel, bestärkt die Annahme eines Placebo-Effekts.

Die signifikante Reduktion der NRS der Verumgruppe stimmt mit zahlreichen Studien überein, die den Effekt der tDCS zur Schmerzlinderung bei anderen Schmerzsyndromen untersuchten und ebenfalls eine signifikantere subjektive Schmerzreduktion der aktiven tDCS feststellen konnten (147, 149, 150, 179).

Zum Follow-Up-Termin zeigte sich weiterhin eine reduzierte NRS in Verum- und Placebogruppe im Vergleich zum Baselinezeitpunkt. Diese unterschied sich jedoch nicht mehr wesentlich zwischen den beiden Interventionsgruppen, d.h. längerfristige Effekte auf die subjektive Schmerzwahrnehmung waren vergleichbar zwischen den Gruppen in der hier vorliegenden Studie. Deshalb könnte man schlussfolgern, dass die weiterhin reduzierte NRS allein auf einen Placebo-Effekt zurückzuführen ist. Dies ist übereinstimmend mit den Ergebnissen einer Studie unserer Arbeitsgruppe zur

Schmerzreduktion nach fünftägiger tDCS von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, die bezüglich der VAS zum Follow-Up ebenfalls keine signifikanten Unterschiede mehr feststellen konnte (149). Die Ergebnisse anderer Studien zeigen teils aber deutlich länger anhaltende Effekte der tDCS auf die subjektive Schmerzwahrnehmung, die partiell einige Tage bis Wochen bestehen blieben (216, 217). Einzelne tDCS-Sitzungen zeigen eine sofortige kurz anhaltende Reduktion von Schmerzen (218, 219), wohingegen mehrere Sitzungen über mindestens fünf Tage mit stärkeren Effekten assoziiert sind, die zudem über einen längeren Zeitraum, teils bis zu mehreren Monaten, bestehen (219, 220). Mit Sicherheit lässt sich sagen, dass Probanden von einer kumulativen Wirkung der tDCS-Behandlung profitieren. Eine höhere Anzahl an Stimulationssitzungen wirkt sich positiv auf das Ausmaß der Schmerzreduktion aus und die Effekte halten zudem länger an (151, 220). Nichtsdestotrotz unterschied sich die subjektive Schmerzwahrnehmung in der hier vorgelegten Studie nicht mehr auffallend zum Follow-Up zwischen Verum- und Placebogruppe, auch wenn die Werte im Vergleich zum Baselinzeitpunkt weiterhin reduziert blieben.

Von Frey-Monofilamente

Zum Vergleich der somatosensorischen Empfindlichkeit vor und nach der Intervention können VFM verwendet werden, um die Wirksamkeit der Maßnahme auf die Schmerz- und Wahrnehmungsschwelle zu beurteilen (221, 222). Die Filamente werden zur Beurteilung der mechanischen Nozizeption verwendet, indem sie einen punktuellen Reiz setzen. Sie können klinisch beispielsweise zur quantitativen sensorischen Testung bei Patienten mit Hyperalgesie oder Allodynie eingesetzt werden (221, 223).

Die mittels der VFM konstatierte Schmerzschwelle erhöhte sich leicht in beiden Interventionsgruppen am Abdomen sowie an den Händen nach dem Interventionszeitraum sowie zum Follow-Up. Die Unterschiede waren allerdings geringfügig, was vor allem an der Tatsache liegt, dass der Modalwert in beiden Gruppen 300g für alle Interventionstage betrug. Dies entspricht der höchstmöglich anwendbaren Kraftstufe der verwendeten Monofilamente. Der durch die VFM induzierte Druck schien bei der Mehrzahl der Patientinnen zu gering gewesen zu sein, um einen Schmerzreiz auszulösen. Bereits am ersten Studientag betrug die Schmerzschwelle bei acht von zehn Probandinnen der Verumgruppe, ebenso wie in der Placebogruppe, 300g für beide Abdomenseiten. An den Händen erreichten jeweils sieben von zehn Patientinnen beider Interventionsgruppen das Maximum von 300g am ersten Tag und für die rechte Hand der

Placebogruppe war dies sogar bei acht Probandinnen der Fall. Die VFM waren schlussfolgernd nicht in der Lage, einen suffizienten Schmerzreiz in der Studienpopulation zu generieren. Die Aussagekraft der Messung sollte deshalb in Frage gestellt werden, da dadurch eine Erhöhung der Schmerzschwelle über den Interventionszeitraum hinweg nicht möglich war zu detektieren.

Die Wahrnehmungsschwelle sank leicht über den Interventionszeitraum hinweg, ausgenommen für die linke Abdomenseite und für die linke Hand der Placebogruppe, bei welchen ein leichter Anstieg zu beobachten war. Dies widerspricht der Erwartung, dass sich die Wahrnehmungsschwelle nach der tDCS-Behandlung infolge einer verringerten Sensibilität erhöht. Ein möglicher Erklärungsansatz hierfür ist die unterschiedliche Weiterleitung und Verarbeitung des ZNS von taktilen nicht-schmerzhaften Wahrnehmungsreizen, ausgelöst durch Druck und nozizeptiven Schmerzempfindungen und dementsprechend eine zu vernachlässigende Wirkung der tDCS auf die Wahrnehmungsschwelle (224).

Die Verwendung der VFM zur Detektion von Allodynie oder Hyperalgesie ist bereits von anderen Autoren kritisiert worden, da die Filamente zwar zu einer nozizeptiven Aktivierung führen können, ohne dabei jedoch notwendigerweise einen subjektiven Schmerzreiz auszulösen (225). Nichtsdestotrotz erfolgte die Bewertung der Effektivität der tDCS mittels VFM auch in anderen Studien (163, 226, 227). Thibaut et al., die die Auswirkungen der tDCS auf die Schmerzwahrnehmung anhand der VFM untersuchten, konnten ebenfalls keine signifikante Veränderung nach der Intervention feststellen (226). Andererseits linderte tDCS abdominale Schmerzempfindungen, die mittels der Analyse der sensorischen und schmerzbezogenen VFM gemessen wurden bei Patienten mit CPP (163). Gesunde Probanden zeigten nach kathodaler tDCS eine signifikant verringerte Empfindlichkeit gemessen durch VFM. Doch weder anodale tDCS noch Scheinstimulation zeigten einen durch die VFM nachweisbaren Effekt (227). Insgesamt zeigen sich in unserer Studie nur geringfügige Auswirkungen auf die Wahrnehmungs- und Schmerzschwelle, deren Aussagekraft zudem zweifelhaft erscheint, weshalb deren Interpretation kritisch erfolgen und ihr nicht zu viel Bedeutung beigemessen werden sollte.

Pain Catastrophizing Scale

Das Schmerzkatastrophisieren, ermittelt anhand der deutschen Version der Pain Catastrophizing Scale, sank sowohl in der Verumgruppe als auch in der Placebogruppe

geringfügig über den Interventionszeitraum hinweg. Zum Follow-Up-Termin erreichte jedoch die Reduktion der Werte ein signifikantes Niveau ausschließlich in der Verumgruppe. Daraus lässt sich ableiten, dass der Effekt auf eine signifikante Änderung des Schmerzkatastrophisierens einen längeren Zeitraum benötigt, um apparent zu werden. In dem Sinne, dass das Schmerzkatastrophisieren der klinischen Schmerzreduktion „nachhängt“.

Eine kurzfristige Abnahme des Schmerzkatastrophisierens ließ sich auch nach anodaler tDCS des primär motorischen Kortex von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen feststellen. Diese war allerdings nur im Vergleich von vor zu nach dem Interventionszeitraum signifikant und ließ sich zum Follow-Up eine Woche später nicht mehr nachweisen im Gegensatz zu dem Ergebnis unserer Studie (149).

In einem Fallbericht einer Fibromyalgie-Patientin, die insgesamt drei verschiedene jeweils zehntägige Interventionen mit tDCS (aktiv über dem primär motorischen Kortex, Scheinstimulation und aktiv über dem dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC)) in einwöchigem Abstand voneinander erhielt, zeigte sich eine Abnahme des subjektiven Schmerzempfindens gemessen mittels der VAS nach tDCS über dem primär motorischen Kortex und dem DLPFC (228). Die Stimulation des DLPFC führte darüber hinaus zu einer deutlichen Abnahme des Schmerzkatastrophisierens ermittelt anhand der Pain-Catastrophizing-Scale-Werte, welche bei der Scheinstimulation und tDCS über dem primär motorischen Kortex nicht zu beobachten war. Abhängig von der Lokalisation der tDCS-Anwendung schien es bei der Probandin demzufolge unterschiedliche Auswirkungen auf die Abnahme des Katastrophisierens zu geben. Der DLPFC ist eine Hirnregion, die eine wichtige Funktion für die emotionale Verarbeitung der Schmerzwahrnehmung hat und die Autoren schlussfolgerten auf eine Herunterregulierung negativer affektiver Zustände infolge der tDCS des DLPFC (228). Die Ergebnisse bestätigten sich in einer Placebo-kontrollierten, randomisierten, doppelblinden Studie, bei der eine 20-tägige aktiv anodale tDCS des DLPFC die Schmerzkatastrophisierungssymptome von Fibromyalgie-Patientinnen deutlich stärker verringerte als die Scheinstimulation (229). Im Gegensatz dazu konnte eine dreitägige medial-präfrontale tDCS von Probanden mit chronischen Rückenschmerzen keine Veränderungen des Schmerzkatastrophisierens feststellen (230).

Zusammengefasst deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die Auswirkung auf die Katastrophisierungssymptome abhängig von dem Stimulationsort sein könnte, und dass die Stimulation des DLPFC zu einer effektiveren Reduktion des Katastrophisierens führen

könnte als die Stimulation des primär motorischen Kortex, der Hirnregion, die in der hier vorgestellten Studie stimuliert wurde (228, 229). Nichtsdestotrotz scheint auch die Stimulation des primär motorischen Kortex zu einer signifikanten Abnahme der Katastrophisierungssymptome führen zu können (149), was sich in unserer Studie ebenfalls zum Follow-Up beobachten ließ.

Bei Frauen mit Endometriose korreliert die Neigung zur Schmerzkatastrophisierung mit anhaltenden postoperativen Schmerzen (231). Darüber hinaus scheint Schmerzkatastrophisieren unabhängig von der Schmerzintensität mit einer geringeren gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Endometriose-Patientinnen assoziiert zu sein (232). Prinzipiell deuten die Ergebnisse von Studien darauf hin, dass Katastrophisieren positiv mit affektiven Aspekten der Schmerzwahrnehmung zusammenhängt (233). Eine Verringerung des Katastrophisierens, die sich in unserer Studie in beiden Interventionsgruppen beobachten ließ, ist demzufolge als positiv zu bewerten, selbst wenn unklar bleibt, wie stark ein Placebo-Effekt Auswirkungen auf die Ergebnisse hatte. Interessant für zukünftige Studien könnte die Untersuchung sein, ob die Stimulation des DLPFC zu einer stärkeren Reduktion der Katastrophisierungssymptome von Endometriose-Patientinnen führt als die Stimulation des primären motorischen Kortex.

Beck-Depressions-Inventar

Die Werte des Beck-Depressions-Inventar sanken ebenfalls in beiden Interventionsgruppen, sowohl zum Ende des Interventionszeitraum als auch zum Follow-Up. Interessanterweise sanken die Werte in der Placebogruppe stärker als in der Verumgruppe, auch wenn die Reduktion in keiner der beiden Interventionsgruppen signifikant war. Die Ergebnisse bestätigen den starken Placebo-Effekt der Behandlung, der sogar zu einer stärkeren Reduktion der Schwere depressiver Symptome in der Placebogruppe führte, obwohl sich die Werte im interindividuellen Vergleich zu keinem der Zeitpunkte signifikant zwischen Placebo- und Verumgruppe unterschieden.

Studien, die die anodale tDCS über dem primär motorischen Kortex applizierten mit dem primären Endpunkt die Schmerzwahrnehmung zu reduzieren, konnten zumeist ebenfalls keine signifikanten Veränderungen des BDI detektieren (147, 234-236). Eine Ausnahme davon demonstrierte eine Studie, die eine fünftägige anodale tDCS des primär motorischen Kortex bei Fibromyalgie-Patientinnen durchführte und eine signifikante Reduktion des BDI nach der Intervention aufzeigen konnte, die zudem fünf Wochen später weiterhin bestand (237). Die Stimulation anderer Hirnregionen, insbesondere des

DLPFC, bewirkte hingegen bei einer Vielzahl von Studien eine antidepressive Wirkung (238-241). Eine Studie, die im „The New England Journal of Medicine“ publiziert wurde, konnte sogar feststellen, dass tDCS als therapeutische Intervention für Patientinnen mit Depression einer alleinigen Therapie mit einem Antidepressivum nicht unterlegen war (242). Im Gegensatz dazu unterschieden sich die Veränderungen der BDI-Werte bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie nicht zwischen den Gruppen: weder eine Stimulation des primär motorischen Kortex noch eine Stimulation des DLPFC oder eine Scheinstimulation führten zu einer signifikanten Reduktion der BDI-Werte (211).

Die Häufigkeit depressiver Symptome ist bei Endometriose-Patientinnen erhöht und insbesondere chronische Endometriose-assoziierte Schmerzen beeinträchtigen das psychische Wohlbefinden der Patientinnen (243, 244). Die aktiv anodale tDCS des primären Motorkortex scheint jedoch nach zehntägiger Stimulation zu keinen signifikanten Unterschieden der BDI-Werte im Vergleich zur Scheinstimulation zu führen. Inwiefern sich die Stimulation einer anderen Hirnregion insbesondere die des DLPFC auf die Schwere der depressiven Symptome bei Endometriose-Patientinnen mit CPP auswirkt, bleibt Gegenstand zukünftiger Forschung und lässt sich zum aktuellen Augenblick nicht beurteilen. Vielversprechend ist, dass eine Stimulation des DLPFC zu einer deutlichen Reduktion von psychologischen Symptomen führen konnte, die mit einem verstärkten Schmerzempfinden assoziiert sind (229). Zukünftig wäre es daher interessant zu evaluieren, inwiefern sich eine anodale Stimulation des DLPFC im Vergleich mit einer Stimulation des primär motorischen Kortex und einer Scheinstimulation als Kontrolle auf die Schmerzwahrnehmung sowie auf die depressive Symptomatik auswirkt.

4.2. Methoden

4.2.1 Studiendesign

Für die ordnungsgemäße Überprüfung der Wirksamkeit einer Methode ist die Verblindung ein essenzieller Aspekt, um bewusste und unbewusste Verzerrungen zu vermeiden. Eine fehlende Verblindung kann zu einer verfälschten Bewertung des Interventionseffekts führen und eine objektive Bewertung beeinträchtigen (245). Die Wirksamkeit der Scheinstimulation zur ausreichenden Verblindung der Probanden hat

sich in Studien als geeignet qualifiziert (181). Um eine optimale Verblindungssituation zu erreichen, wurde allen Probandinnen vor der Stimulation mitgeteilt, dass zu Beginn der Intervention typischerweise ein Kribbeln und ein Jucken unterhalb der Elektroden auftreten kann, das in den meisten Fällen nach kurzer Zeit wieder verschwindet. Durch die initiale 30-sekündige Stimulation der Placebogruppe, die sich nicht von der Verumgruppe unterschied, ist von einer ausreichenden Verblindung der Probandinnen auszugehen. Gandiga et al. demonstrierten, dass Probanden durch dieses Verblindungs-Setting nicht in der Lage waren, zwischen tDCS und Scheinstimulation zu unterscheiden. Zudem traten Schmerzempfindungen und Ermüdung in beiden Gruppen gleichermaßen auf (181). Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen in der hier vorliegenden Studie waren die Sensation Jucken und Kribbeln, die in beiden Untersuchungsgruppen analog auftraten und somit die Verblindung der Probandinnen gegenüber der Stimulationsart bekräftigen.

Doppelt-verblindete Studien gewährleisten darüber hinaus fundierte wissenschaftliche Ergebnisse, die eine objektive Bewertung eines Effekts möglich machen (246). Deshalb wurde die Erhebung aller Schmerzmessungen am ersten und letzten Studientag sowie am Follow-Up durch einen gegenüber der Gruppenzugehörigkeit verblindeten Untersucher durchgeführt. Zusätzlich wurde darauf geachtet, dass die Erhebung der Schmerzmessungen an den genannten Messzeitpunkten durch denselben geschulten Untersucher für eine Probandin erfolgte, um eine untersucherabhängige Beeinflussung zu vermeiden.

Um festzustellen, ob Effekte der anodalen tDCS über den Interventionszeitraum hinaus bestanden, erfolgte eine Follow-Up-Untersuchung sieben bis 12 Tage nach der letzten Intervention. Da keine weitere Follow-Up-Untersuchung im größeren zeitlichen Abstand zur Intervention durchgeführt wurde, lässt sich durch unsere Studie nicht beurteilen, über welchen Zeitraum die Effekte der tDCS insgesamt anhielten.

4.2.2 Anwendung tDCS

TDCS ist eine einfach zu handhabende, kostengünstige und sichere Behandlungsoption, die eine vielversprechende nichtmedikamentöse Ergänzung im Therapieregime chronischer Schmerzen darstellen könnte (143, 144). Die Wirkung der tDCS wird maßgeblich durch die Intensität (Stromstärke), Gesamtzahl der durchgeführten Sitzungen, Dauer einer einzelnen Stimulation und Ort der Applikation beeinflusst (247).

Die größten analgetischen Effekte ließen sich bei anodaler Stimulation des Motorkortex feststellen (146, 151, 248). Mehrere Sitzungen mit tDCS scheinen sich sowohl auf die Dauer der anhaltenden Effekte als auch auf die Wirksamkeit der Behandlung additiv auszuwirken (151). Die 20-minütige anodale Stimulation des primären motorischen Kortex ist eines der häufigsten angewandten Stimulationsprotokolle zur Schmerzreduktion in Humanstudien (248). Zudem hat sich die Anwendung der tDCS mit Intensitäten von <4 mA und Stimulationsdauern von bis zu 60 Minuten pro Tag als sicher in Humanstudien erwiesen und stellt kein Risiko für das Auftreten schwerwiegender unerwünschte Nebenwirkungen dar (249). Deshalb wurde sich in der vorliegenden Studie dafür entschieden, an insgesamt zehn Tagen eine 20-minütige anodale Stimulation des primären motorischen Kortex mit einer Stromstärke von 2 mA durchzuführen. Die tDCS ist eine sichere Methode, deren mögliche Nebenwirkungen geringfügig und vorübergehend sind (247). Konventionelle tDCS-Anwendungen lieferten laut eines Reviews über deren Sicherheit keine Berichte über schwerwiegende oder irreversible Schäden bei über 33.000 Sitzungen und 1000 Probanden (250). Dies wird durch unsere Studie bestätigt, bei der keine schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen auftraten. Leichte Nebenwirkungen wie beispielsweise Kribbeln und Juckreiz traten in beiden Gruppen gleich verteilt auf und hielten nur kurzfristig an.

Zudem konnte gezeigt werden, dass tDCS den Verbrauch von Schmerzmitteln, einschließlich von Opioiden, in den postoperativen Tagen bei verschiedenen chirurgischen Eingriffen verringern kann (251, 252). Darüber hinaus verbesserten zwei präoperative aktive tDCS die postoperativen Schmerzen im Vergleich zur Scheinstimulation (253). Daraus lässt sich ableiten, dass die Anwendung von tDCS in bestimmten Fällen eine therapeutische Alternative bzw. Ergänzung zur alleinigen Verwendung von Analgetika zur Schmerzlinderung darstellen könnte.

Interessanterweise zeigen einige Studien, die den Effekt anodaler tDCS auf das Schmerzempfinden gesunder Probanden untersuchten, keine signifikanten analgetischen Wirkungen im Vergleich zu einer Scheinstimulation, gemessen anhand von Veränderungen somatosensorischer Schmerzschwellen (214, 254). Nach der Intervention traten sowohl in Interventions- und Kontrollgruppe Erhöhungen der Schmerz- und Wahrnehmungsschwellen auf, woraufhin die Autoren auf einen starken Placebo-Effekt der Scheinstimulation schlussfolgerten (214). Die Ergebnisse könnten auch als ein Zeichen für die unterschiedliche kortikale Verarbeitung von Probanden mit gesundem ZNS und Probanden mit chronischen Schmerzen gedeutet werden, was wiederum die

Frage aufwirft, ob die durch chronische Schmerzzustände hervorgerufenen strukturellen und funktionellen Veränderungen leichter durch tDCS modulierbar sind und tDCS vornehmlich im maladaptierten Gehirn wirkt (214). Die Studienlage ist hierhingehend allerdings nicht eindeutig. Es gibt andere Studien, die Effekte von tDCS auf bestimmte somatosensorische Parameter bei gesunden Probanden zeigten und daher eine Modulation annehmen, die unabhängig von abnormaler neuroanaler Aktivität ist und eine Wirksamkeit auf die endogene Schmerzmodulation annehmen (255-257).

Endometriose verursacht bei vielen Frauen chronische Schmerzen, welche ein zentrales Symptom der Erkrankung sind und die häufig trotz Behandlung bestehen bleiben (258). Vorangehende Studien konnten bei chronischen Beckenschmerzen eine signifikante Reduktion der Schmerzen nach zehntägiger Stimulation des primären motorischen Kortex im Vergleich zur Scheinstimulation feststellen (163). In der Studie wurden allerdings sowohl Männer als auch Frauen mit CPP eingeschlossen, welcher durch eine Vielzahl an gynäkologischen und urologischen Erkrankungen entstehen kann (259), daher ist die Vergleichbarkeit zu CPP bei Endometriose fraglich.

Selbst eine einzelne tDCS-Sitzung bewies sich als wirksam für die Reduktion von Schmerzen bei 16 Frauen mit CPP (176). Eine weitere Studie konnte ebenfalls eine mäßige Schmerzreduktion bei sieben Patienten mit therapierefraktären Beckenschmerzen nach einer zweitägigen aktiven tDCS feststellen (177). Doch auch wenn CPP eine häufige Erscheinung bei Endometriose-Patientinnen mit chronischen Schmerzen ist (101), lassen diese Studien nicht unbedingt Rückschlüsse auf die Wirksamkeit für Endometriose-assoziierte Schmerzen zu.

Vielversprechende Ergebnisse lieferte eine Studie, die die Auswirkungen von tDCS auf die Schmerzwahrnehmung von Patientinnen mit primärer Dysmenorrhoe untersuchte und einen schmerzlindernden Effekt der Intervention feststellte, da dies ein Hauptsymptom von Endometriose-Patientinnen ist (260). Eine Stimulation des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex führte zu einer Verbesserung von Angstsymptomen und der funktionellen Kapazität, zeigte aber keine signifikante Reduktion der Schmerzsymptomatik der primären Dysmenorrhoe (261).

Bis auf einen Case-Report stießen wir im Rahmen unserer Literaturrecherche auf keine weiteren Studien zu der Wirksamkeit der tDCS zur Schmerzreduktion speziell für Endometriose-Patientinnen. In diesem Case Report von 2015 konnte eine langanhaltende analgetische Wirkung der tDCS aufgezeigt werden (175). Eine 32 Jahre alte Frau, die seit 20 Jahren an persistierenden chronischen Endometriose-assoziierten

Schmerzen litt, erhielt eine zehntägige 20-minütige tDCS mit einer Stromstärke von 2 mA des linken primären motorischen Kortex. Dies entspricht der Vorgehensweise der hier vorgestellten Studie. In dem Fallbericht verringerten sich die akuten Schmerzsymptome um 60% nach der Intervention, gemessen anhand der visuellen Analogskala. Es zeigten sich weiterhin Verbesserungen in Modulen des Endometriosis Health Profile, einem Fragebogen zur Selbstbewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Endometriose (262). Zudem zeigte sich vier Monate später bei einer Follow-Up-Untersuchung immer noch ein Gesamtrückgang der Schmerzsymptome um 30% (175). Die Ergebnisse des Fallberichts sind bezüglich der Reduktion der VAS nach zehntägiger Stimulation kohärent mit den Ergebnissen unserer Studie, in der sich ein Rückgang der NRS von 54,2% nach Intervention zeigte. Hingegen konnte zum Follow-Up hin nur noch eine Reduktion von 10,8% festgestellt werden, welche zudem bereits sieben bis zwölf Tage nach Intervention und nicht erst nach vier Monaten erfolgte. Allerdings handelte es sich um eine einzelne Probandin und es gab keine Kontrollgruppe, wodurch sich in dem Fallbericht nicht zwischen Effekt und Placebo-Effekt differenzieren lässt. Nichtsdestotrotz zeigen beide Studien, dass anodale tDCS bei Patientinnen mit Endometriose zu einer signifikanten Reduktion der Schmerzwahrnehmung führt, und die hier vorliegende Studie zeigt zudem signifikante Effekte verglichen mit einer Placebostimulation in der Kontrollgruppe.

Wie eingehend ausführlich erläutert, führen chronisch pelvine Schmerzen zu maladaptiven Fehlanpassungsprozessen im Gehirn (129-131). Die Elektrostimulation des Gehirns mittels tDCS bewirkt eine Neuromodulation, die mit einer veränderten kortikalen Erregbarkeit einhergeht und die unter anderem zu einer veränderten Thalamusaktivität führt (152, 154). Eine anodale Stimulation des primären motorischen Kortex führte in der hier vorliegenden Studie zu einer signifikanten Reduktion der subjektiven Schmerzwahrnehmung ermittelt durch die NRS. Objektiviert wurden die Befunde durch eine simultane signifikante erhöhte Druckschmerzschwelle und somit einer signifikanten Schmerzreduktion. Inwiefern die anodale tDCS sich auf die Struktur und Funktionalität schmerzverarbeitender Gehirnregionen auswirkt, ist nur unzureichend erforscht. Eine signifikante Veränderung im fMRT nach aktiv anodaler tDCS konnte erstmal bei Patienten und Patientinnen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen festgestellt werden. Nach fünftägiger Stimulation zeigte sich im fMRT eine erhöhte funktionale Konnektivität von Netzwerken, die mit der Amygdala, der Insula und dem primären somatosensorischen Kortex assoziiert sind im Vergleich zu vor der Intervention

(182). Daher wären explorative MRT-Untersuchungen im longitudinalen Vergleich vor und nach der Intervention mit tDCS von Interesse, um zu untersuchen, ob die anodale tDCS bei Endometriose-assoziierten chronischen Schmerzen ebenfalls mit strukturellen oder funktionellen Veränderungen in schmerzverarbeitenden Schaltkreisen im Gehirn einhergeht.

4.3 Limitationen

Diese Studie weist einige Limitation auf, die nachfolgend erörtert werden. Eine zentrale Einschränkung dieser Studie ist die geringe Stichprobengröße und damit ein erhöhtes Potenzial für Fehler vom Typ II durch eine geringe statistische Power (263). Vor Beginn der Datenerhebung erfolgte daher eine Fallzahlplanung, um mit genügend hoher Sicherheit tatsächlich vorhandene Effekte der tDCS auf die Schmerzwahrnehmung anhand des primären Zielparameters PPT statistisch erfassen zu können. Diese basierte auf Vorgängerstudien zur tDCS-Behandlung anderer chronischen Schmerzzustände (147, 179). Die statistischen Ergebnisse der NRS, VFM und Fragebögen, die als sekundäre Zielparameter in dieser Studie festgelegt wurden, müssen als explorative Daten-Analyse evaluiert werden.

Eine der Placebogruppe zugehörige Probandin (Endom_20) erschien nicht an Tag 4 sowie an Tag 5 unter Angabe von Migräneschmerzen. Da die Probandin jedoch an acht von zehn Interventionstagen anwesend war, wurde die Entscheidung getroffen, die Daten in die Analyse mit einzubeziehen. Nichtsdestotrotz unterschied sich die Stimulationsdauer damit bei einer Probandin der Placebogruppe, was bei der Evaluation der Ergebnisse beachtet werden sollte.

Aus ethischen Gründen war es allen Probandinnen während der Studienteilnahme weiterhin gestattet, Analgetika und krankheitsspezifische Medikamente einzunehmen. Bisherige Studien deuten auch darauf hin, dass mehrere Medikamentenklassen den Effekt der tDCS beeinflussen könnten (264), weshalb die Medikamenteneinnahme während des Interventionszeitraums sowie eine Woche davor und danach mittels eines Medikamenten-Schmerztagebuchs überwacht wurde. Die Angaben der krankheitsspezifischen und analgetischen Medikamenteneinnahme unterschied sich nicht zwischen den Gruppen zu Studienbeginn. Im Vergleich der analgetischen Medikamenteneinnahme während des Interventionszeitraums ließen sich keine erheblichen Unterschiede zwischen Verum- und Placebogruppe beobachten, weshalb

davon ausgegangen werden kann, dass der Einfluss der Analgetikaeinnahme vernachlässigbar ist und sich hinreichend durch die Randomisierung ausglich. Die Medikamenten-Schmerztagebücher waren von vier Probandinnen fehlend (diese wurden von den Probandinnen beim Follow-Up als verloren angegeben). Da dies aber für beide Gruppen gleich verteilt war, d.h. zwei fehlend in der Placebo- und zwei in der Verumgruppe, wurde trotz dessen ein marginaler Einfluss angenommen. Nichtsdestotrotz unterschieden sich die Medikamenten-Schmerztagebücher nicht unerheblich in der Sorgfalt und Genauigkeit der Dokumentation des Schmerzverlaufs und der Medikamentendokumentation, was als eine Limitation angesehen werden könnte. Im Vorfeld der Studiendurchführung wurde sich auf eine Schmerzintensität von ≥ 3 auf der NRS in den letzten sechs Monaten als Einschlusskriterium für die Studienteilnahme festgelegt. Dies erfolgte in Anlehnung an vergleichbare Studien, die die Anwendung von tDCS auf die Schmerzwahrnehmung verschiedener chronischer Schmerzzustände untersuchten (146, 149, 163, 265, 266). Chronische Schmerzen sind definiert als persistierende oder wiederkehrende Schmerzen, die je nach Literatur über 3 bzw. 6 Monate andauern (36, 37). In der Definition chronischer Schmerzen spielt dementsprechend nur die Schmerzdauer, nicht die Schmerzintensität eine Rolle. Einige Studien, die die Auswirkungen von tDCS prüften, verzichteten ganz auf das Kriterium der Schmerzintensität und beriefen sich ausschließlich auf eine Schmerzdauer von ≥ 3 Monaten (267, 268). Es ließen sich gleichwohl verschiedene Studien finden, die sich auf eine höhere Schmerzintensität von ≥ 4 auf der NRS als Einschlusskriterium festlegten (147, 211, 226, 269-271). Daher sollte das verwendete Einschlusskriterium von ≥ 3 kritisch hinterfragt werden, da erst ab einer NRS von ≥ 4 von einer mäßigen Schmerzstärke gesprochen werden kann.

4.4 Zusammenfassende Interpretation und Ausblick

Die bisherige Forschung charakterisiert die Endometriose als eine chronisch entzündliche Erkrankung, die sich zu einem unabhängig von den Läsionen chronischen Schmerzzustand entwickeln kann (93, 99, 105). Die anhaltende nozizeptive Reizung durch endometriotisches Gewebe scheint strukturelle und funktionelle Veränderungen zu verursachen mit dem Risiko, das Schmerzregulationssystem des ZNS zu beeinträchtigen (107, 129, 130). Endometriose ist eine Erkrankung, die sich durch eine Vielzahl von

Symptomen äußert, die von Dysmenorrhoe bis hin zur Unfruchtbarkeit reichen (93). Auch wenn viele Symptome häufig bereits in der Adoleszenz mit der Menarche auftreten, verzögert sich die Diagnose bei vielen Patientinnen erheblich mit einer durchschnittlichen Latenzzeit von etwa zehn Jahren (272, 273). Häufige Fehldiagnosen und die prolongierte Diagnosestellung verzögern eine angemessene Behandlung, was zu einer Verschlechterung und Chronifizierung der Symptome beitragen kann (99). Es ist allgemein anerkannt, dass chronische Schmerzzustände das zentrale Nervensystem durch eine Vielzahl von Mechanismen wie u.a. der Veränderung der kortikospinalen Signalübertragung und Erregbarkeit modulieren (274). Diese zentralen Sensibilisierungsprozesse sind ein Erklärungsansatz für das Fortbestehen der Symptome bei Patientinnen mit Endometriose (107). Die Endometriose kann zu chronischen Schmerzen führen und sollte daher, ebenso wie dies bei anderen chronischen Schmerzerkrankungen üblich ist, im Sinne eines auf die Patientinnen ausgerichteten, individuellen, multimodalen und interdisziplinären Konzepts therapiert werden (275). Dies hat die Konsequenz, anzuerkennen, dass in vielen Fällen ein einziger laparoskopischer Eingriff oder die Verschreibung von Medikamenten nicht ausreichen, um die Schmerzen suffizient zu therapieren (104). Chronische Schmerzen von Endometriose-Patientinnen stellen eine psychische Belastung für die Betroffenen dar, welche zu verstärkten negativen Gedanken und Ohnmachtsgefühlen führen kann, die wiederum das Schmerzempfinden verstärken können (276, 277). Neue Therapien, die eine Verbesserung der chronifizierten Schmerzsymptomatik bewirken, sind somit von enormer klinischer, aber auch ökonomischer Bedeutung (95, 141).

Die Stimulation des primären motorischen Kortex hat sich in Studien zu anderen chronischen Schmerzsyndromen als effektive Therapieoption zur Schmerzreduktion erwiesen (170-172, 278). Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass eine anodale tDCS des primären motorischen Kortex dazu in der Lage ist, Endometriose-assoziierte pelvine Schmerzen zu verringern. Es sind weitere randomisiert kontrollierte Studien mit größerer Stichprobengröße erforderlich, um finale Aussagen über klinisch relevante Effekte treffen zu können. Nichtsdestotrotz scheint eine anodale tDCS des primären Motorkortexes eine vielversprechende Behandlungsoption chronischer, therapie-refraktärer Endometriose-assoziiierter Schmerzen zu sein. In der Zukunft könnte die Behandlung mit tDCS potenziell im Therapiekonzept ergänzt werden. Es ist eine nebenwirkungsarme, sichere und zudem kostengünstigere Therapieoption, um chronische Schmerzen zu verringern, deren langfristige Effekte sich verstärken, je öfter die Stimulation angewandt wird. Eine

Schulung von Patientinnen zur selbstständigen Anwendung in regelmäßigen Abständen wäre eine denkbare zukünftige Implikation in ein modernes individuelles multimodales Therapieregime zur Reduktion der Endometriose-assoziierten chronischen Schmerzen.

Literaturverzeichnis

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, Keefe FJ, Mogil JS, Ringkamp M, Sluka KA, Song XJ, Stevens B, Sullivan MD, Tutelman PR, Ushida T, Vader K. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976-82.
2. Price TJ, Dussor G. Evolution: the advantage of 'maladaptive' pain plasticity. *Curr Biol*. 2014;24(10):R384-6.
3. Sneddon LU. Comparative Physiology of Nociception and Pain. *Physiology* (Bethesda). 2018;33(1):63-73.
4. Kamber N. [Neuroanatomy and Pathophysiology of Pain Perception]. *Ther Umsch*. 2020;77(6):239-45.
5. Tracey WD, Jr. Nociception. *Curr Biol*. 2017;27(4):R129-r33.
6. Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors--noxious stimulus detectors. *Neuron*. 2007;55(3):353-64.
7. Armstrong SA, Herr MJ. Physiology, Nociception. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
8. Bell A. The neurobiology of acute pain. *Vet J*. 2018;237:55-62.
9. Duan B, Cheng L, Ma Q. Spinal Circuits Transmitting Mechanical Pain and Itch. *Neurosci Bull*. 2018;34(1):186-93.
10. Messlinger K, Handwerker HO. [Physiology of pain]. *Schmerz*. 2015;29(5):522-30.
11. Linton SJ, Shaw WS. Impact of psychological factors in the experience of pain. *Phys Ther*. 2011;91(5):700-11.
12. Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*. 2001;413(6852):203-10.
13. Todd AJ. Neuronal circuitry for pain processing in the dorsal horn. *Nat Rev Neurosci*. 2010;11(12):823-36.
14. Tao YX, Gu J, Stephens RL, Jr. Role of spinal cord glutamate transporter during normal sensory transmission and pathological pain states. *Mol Pain*. 2005;1:30.
15. Yasaka T, Kato G, Furue H, Rashid MH, Sonohata M, Tamae A, Murata Y, Masuko S, Yoshimura M. Cell-type-specific excitatory and inhibitory circuits involving primary afferents in the substantia gelatinosa of the rat spinal dorsal horn in vitro. *J Physiol*. 2007;581(Pt 2):603-18.
16. Lu Y, Perl ER. A specific inhibitory pathway between substantia gelatinosa neurons receiving direct C-fiber input. *J Neurosci*. 2003;23(25):8752-8.
17. Santos SF, Rebelo S, Derkach VA, Safronov BV. Excitatory interneurons dominate sensory processing in the spinal substantia gelatinosa of rat. *J Physiol*. 2007;581(Pt 1):241-54.
18. Lau BK, Vaughan CW. Descending modulation of pain: the GABA disinhibition hypothesis of analgesia. *Curr Opin Neurobiol*. 2014;29:159-64.
19. Braz J, Solorzano C, Wang X, Basbaum AI. Transmitting pain and itch messages: a contemporary view of the spinal cord circuits that generate gate control. *Neuron*. 2014;82(3):522-36.
20. Al-Chalabi M, Reddy V, Gupta S. Neuroanatomy, Spinothalamic Tract. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
21. Gauriau C, Bernard JF. A comparative reappraisal of projections from the superficial laminae of the dorsal horn in the rat: the forebrain. *J Comp Neurol*. 2004;468(1):24-56.

22. Gauriau C, Bernard JF. Posterior triangular thalamic neurons convey nociceptive messages to the secondary somatosensory and insular cortices in the rat. *J Neurosci*. 2004;24(3):752-61.
23. Jänig W. [Neurobiology of visceral pain]. *Schmerz*. 2014;28(3):233-51.
24. Neugebauer V. Amygdala pain mechanisms. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;227:261-84.
25. Chichorro JG, Porreca F, Sessle B. Mechanisms of craniofacial pain. *Cephalalgia*. 2017;37(7):613-26.
26. Willis WD, Westlund KN. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *J Clin Neurophysiol*. 1997;14(1):2-31.
27. Leite-Almeida H, Valle-Fernandes A, Almeida A. Brain projections from the medullary dorsal reticular nucleus: an anterograde and retrograde tracing study in the rat. *Neuroscience*. 2006;140(2):577-95.
28. Heinricher MM, Tavares I, Leith JL, Lumb BM. Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity. *Brain Res Rev*. 2009;60(1):214-25.
29. Heinricher MM. Pain Modulation and the Transition from Acute to Chronic Pain. *Adv Exp Med Biol*. 2016;904:105-15.
30. Zhuo M. Cortical excitation and chronic pain. *Trends Neurosci*. 2008;31(4):199-207.
31. Maihöfner C, Bingel U. [Imaging techniques and pain]. *Schmerz*. 2015;29(5):539-43.
32. Bingel U, Tracey I. Imaging CNS modulation of pain in humans. *Physiology (Bethesda)*. 2008;23:371-80.
33. Valet M, Sprenger T, Tölle TR. [Studies on cerebral processing of pain using functional imaging : Somatosensory, emotional, cognitive, autonomic and motor aspects]. *Schmerz*. 2010;24(2):114-21.
34. Kong J, White NS, Kwong KK, Vangel MG, Rosman IS, Gracely RH, Gollub RL. Using fMRI to dissociate sensory encoding from cognitive evaluation of heat pain intensity. *Hum Brain Mapp*. 2006;27(9):715-21.
35. Wiech K. Deconstructing the sensation of pain: The influence of cognitive processes on pain perception. *Science*. 2016;354(6312):584-7.
36. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Finnerup NB, First MB, Giamberardino MA, Kaasa S, Kosek E, Lavand'homme P, Nicholas M, Perrot S, Scholz J, Schug S, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JWS, Wang SJ. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015;156(6):1003-7.
37. Wozniak S. Chronic pelvic pain. *Ann Agric Environ Med*. 2016;23(2):223-6.
38. Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth*. 2019;123(2):e273-e83.
39. Nicholas M, Vlaeyen JWS, Rief W, Barke A, Aziz Q, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Giamberardino MA, Goebel A, Korwisi B, Perrot S, Svensson P, Wang SJ, Treede RD. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain*. 2019;160(1):28-37.
40. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. 2021;397(10289):2082-97.
41. Gold MS, Gebhart GF. Nociceptor sensitization in pain pathogenesis. *Nat Med*. 2010;16(11):1248-57.
42. Prato V, Taberner FJ, Hockley JRF, Callejo G, Arcourt A, Tazir B, Hammer L, Schad P, Heppenstall PA, Smith ES, Lechner SG. Functional and Molecular Characterization of Mechanoinsensitive "Silent" Nociceptors. *Cell Rep*. 2017;21(11):3102-15.

43. Chuang HH, Prescott ED, Kong H, Shields S, Jordt SE, Basbaum AI, Chao MV, Julius D. Bradykinin and nerve growth factor release the capsaicin receptor from PtdIns(4,5)P₂-mediated inhibition. *Nature*. 2001;411(6840):957-62.
44. Chao MV. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4(4):299-309.
45. Sauerstein K, Liebelt J, Namer B, Schmidt R, Rukwied R, Schmelz M. Low-Frequency Stimulation of Silent Nociceptors Induces Secondary Mechanical Hyperalgesia in Human Skin. *Neuroscience*. 2018;387:4-12.
46. Amir R, Argoff CE, Bennett GJ, Cummins TR, Durieux ME, Gerner P, Gold MS, Porreca F, Strichartz GR. The role of sodium channels in chronic inflammatory and neuropathic pain. *J Pain*. 2006;7(5 Suppl 3):S1-29.
47. Hillsley K, Lin JH, Stanisz A, Grundy D, Aerssens J, Peeters PJ, Moechars D, Coulie B, Stead RH. Dissecting the role of sodium currents in visceral sensory neurons in a model of chronic hyperexcitability using Nav1.8 and Nav1.9 null mice. *J Physiol*. 2006;576(Pt 1):257-67.
48. He YQ, Lang XQ, Lin L, Ji L, Yuan XY, Chen Q, Ran YM, Chen HS, Li L, Wang JM, Wang ZG, Gregersen H, Zou DW, Liang HP, Yang M. P2X₃ receptor-mediated visceral hyperalgesia and neuronal sensitization following exposure to PTSD-like stress in the dorsal root ganglia of rats. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(3).
49. Deiteren A, van der Linden L, de Wit A, Ceuleers H, Buckinx R, Timmermans JP, Moreels TG, Pelckmans PA, De Man JG, De Winter BY. P2X₃ receptors mediate visceral hypersensitivity during acute chemically-induced colitis and in the post-inflammatory phase via different mechanisms of sensitization. *PLoS One*. 2015;10(4):e0123810.
50. Fabbretti E. P2X₃ receptors are transducers of sensory signals. *Brain Res Bull*. 2019;151:119-24.
51. Krajewski JL. P2X₃-Containing Receptors as Targets for the Treatment of Chronic Pain. *Neurotherapeutics*. 2020;17(3):826-38.
52. Ji RR, Samad TA, Jin SX, Schmall R, Woolf CJ. p38 MAPK activation by NGF in primary sensory neurons after inflammation increases TRPV1 levels and maintains heat hyperalgesia. *Neuron*. 2002;36(1):57-68.
53. Mamet J, Baron A, Lazdunski M, Voilley N. Proinflammatory mediators, stimulators of sensory neuron excitability via the expression of acid-sensing ion channels. *J Neurosci*. 2002;22(24):10662-70.
54. Zhang YH, Kays J, Hodgdon KE, Sacktor TC, Nicol GD. Nerve growth factor enhances the excitability of rat sensory neurons through activation of the atypical protein kinase C isoform, PKM ζ . *J Neurophysiol*. 2012;107(1):315-35.
55. Jensen TS, Finnerup NB. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. *Lancet Neurol*. 2014;13(9):924-35.
56. Sandkühler J. Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia. *Physiol Rev*. 2009;89(2):707-58.
57. Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature*. 1983;306(5944):686-8.
58. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009;139(2):267-84.
59. Li P, Zhuo M. Silent glutamatergic synapses and nociception in mammalian spinal cord. *Nature*. 1998;393(6686):695-8.
60. MacDermott AB, Mayer ML, Westbrook GL, Smith SJ, Barker JL. NMDA-receptor activation increases cytoplasmic calcium concentration in cultured spinal cord neurones. *Nature*. 1986;321(6069):519-22.

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. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2009;10(9):895-926.
63. Lee SJ, Escobedo-Lozoya Y, Szatmari EM, Yasuda R. Activation of CaMKII in single dendritic spines during long-term potentiation. *Nature*. 2009;458(7236):299-304.
64. Goudet C, Magnaghi V, Landry M, Nagy F, Gereau RWt, Pin JP. Metabotropic receptors for glutamate and GABA in pain. *Brain Res Rev*. 2009;60(1):43-56.
65. Guo W, Wei F, Zou S, Robbins MT, Sugiyo S, Ikeda T, Tu JC, Worley PF, Dubner R, Ren K. Group I metabotropic glutamate receptor NMDA receptor coupling and signaling cascade mediate spinal dorsal horn NMDA receptor 2B tyrosine phosphorylation associated with inflammatory hyperalgesia. *J Neurosci*. 2004;24(41):9161-73.
66. Afrah AW, Fiskå A, Gjerstad J, Gustafsson H, Tjølsen A, Olgart L, Stiller CO, Hole K, Brodin E. Spinal substance P release in vivo during the induction of long-term potentiation in dorsal horn neurons. *Pain*. 2002;96(1-2):49-55.
67. Woolf CJ. Phenotypic modification of primary sensory neurons: the role of nerve growth factor in the production of persistent pain. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1996;351(1338):441-8.
68. Ji RR, Gereau RWt, Malcangio M, Strichartz GR. MAP kinase and pain. *Brain Res Rev*. 2009;60(1):135-48.
69. Sivilotti L, Woolf CJ. The contribution of GABA and glycine receptors to central sensitization: disinhibition and touch-evoked allodynia in the spinal cord. *J Neurophysiol*. 1994;72(1):169-79.
70. Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat Neurosci*. 2007;10(11):1361-8.
71. Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, Littlejohn G, Usui C, Häuser W. Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet*. 2021;397(10289):2098-110.
72. Nijs J, Lahousse A, Kapreli E, Bilika P, Saraçoğlu İ, Malfliet A, Coppieters I, De Baets L, Leysen L, Roose E, Clark J, Voogt L, Huysmans E. Nociceptive Pain Criteria or Recognition of Central Sensitization? Pain Phenotyping in the Past, Present and Future. *J Clin Med*. 2021;10(15).
73. Lømo T. Discovering long-term potentiation (LTP) - recollections and reflections on what came after. *Acta Physiol (Oxf)*. 2018;222(2).
74. Li XH, Miao HH, Zhuo M. NMDA Receptor Dependent Long-term Potentiation in Chronic Pain. *Neurochem Res*. 2019;44(3):531-8.
75. May A. Neuroimaging: visualising the brain in pain. *Neurol Sci*. 2007;28 Suppl 2:S101-7.
76. Schaible HG, Radbruch L. [Tracing the neurobiological causes of chronic pain]. *Schmerz*. 2016;30(2):125-6.
77. May A. Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain*. 2008;137(1):7-15.
78. Henry DE, Chiodo AE, Yang W. Central nervous system reorganization in a variety of chronic pain states: a review. *Pain*. 2011;3(12):1116-25.
79. Huang T, Okauchi T, Hu D, Shigeta M, Wu Y, Wada Y, Hayashinaka E, Wang S, Kogure Y, Noguchi K, Watanabe Y, Dai Y, Cui Y. Pain matrix shift in the rat brain following persistent colonic inflammation revealed by voxel-based statistical analysis. *Mol Pain*. 2019;15:1744806919891327.

80. Cagnie B, Coppieters I, Denecker S, Six J, Danneels L, Meeus M. Central sensitization in fibromyalgia? A systematic review on structural and functional brain MRI. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(1):68-75.
81. Kregel J, Meeus M, Malfliet A, Dolphens M, Danneels L, Nijs J, Cagnie B. Structural and functional brain abnormalities in chronic low back pain: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(2):229-37.
82. Shanahan CJ, Hodges PW, Wrigley TV, Bennell KL, Farrell MJ. Organisation of the motor cortex differs between people with and without knee osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):164.
83. Wand BM, Parkitny L, O'Connell NE, Luomajoki H, McAuley JH, Thacker M, Moseley GL. Cortical changes in chronic low back pain: current state of the art and implications for clinical practice. *Man Ther.* 2011;16(1):15-20.
84. Flor H. The modification of cortical reorganization and chronic pain by sensory feedback. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2002;27(3):215-27.
85. Flor H. Cortical reorganisation and chronic pain: implications for rehabilitation. *J Rehabil Med.* 2003(41 Suppl):66-72.
86. Henderson LA, Peck CC, Petersen ET, Rae CD, Youssef AM, Reeves JM, Wilcox SL, Akhter R, Murray GM, Gustin SM. Chronic pain: lost inhibition? *J Neurosci.* 2013;33(17):7574-82.
87. Blom SM, Pfister JP, Santello M, Senn W, Nevian T. Nerve injury-induced neuropathic pain causes disinhibition of the anterior cingulate cortex. *J Neurosci.* 2014;34(17):5754-64.
88. Truini A, Tinelli E, Gerardi MC, Calistri V, Iannucelli C, La Cesa S, Tarsitani L, Mainero C, Sarzi-Puttini P, Cruccu G, Caramia F, Di Franco M. Abnormal resting state functional connectivity of the periaqueductal grey in patients with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(2 Suppl 96):S129-33.
89. Yu R, Gollub RL, Spaeth R, Napadow V, Wasan A, Kong J. Disrupted functional connectivity of the periaqueductal gray in chronic low back pain. *Neuroimage Clin.* 2014;6:100-8.
90. Li Z, Liu M, Lan L, Zeng F, Makris N, Liang Y, Guo T, Wu F, Gao Y, Dong M, Yang J, Li Y, Gong Q, Liang F, Kong J. Altered periaqueductal gray resting state functional connectivity in migraine and the modulation effect of treatment. *Sci Rep.* 2016;6:20298.
91. Nasseef MT, Ma W, Singh JP, Dozono N, Lançon K, Séguéla P, Darcq E, Ueda H, Kieffer BL. Chronic generalized pain disrupts whole brain functional connectivity in mice. *Brain Imaging Behav.* 2021;15(5):2406-16.
92. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet.* 2004;364(9447):1789-99.
93. Mechsner S. [Endometriosis : An often unrecognized pain disorder]. *Schmerz.* 2016;30(5):477-90.
94. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):9.
95. Soliman AM, Yang H, Du EX, Kelley C, Winkel C. The direct and indirect costs associated with endometriosis: a systematic literature review. *Hum Reprod.* 2016;31(4):712-22.
96. Maddern J, Grundy L, Castro J, Brierley SM. Pain in Endometriosis. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:590823.
97. Moradi M, Parker M, Sneddon A, Lopez V, Ellwood D. Impact of endometriosis on women's lives: a qualitative study. *BMC Womens Health.* 2014;14:123.
98. Burghaus S, Schäfer SD, Beckmann MW, Brandes I, Brünahl C, Chvatal R, Drahoňovský J, Dudek W, Ebert AD, Fahlbusch C, Fehm T, Fehr PM, Hack CC, Häuser W, Hancke K, Heinecke V, Horn LC, Houbois C, Klapp C, Kramer H, Krentel H, Langrehr

- J, Matuschewski H, Mayer I, Mechsner S, Müller A, Müller A, Müller M, Oppelt P, Papathemelis T, Renner SP, Schmidt D, Schüring A, Schweppe KW, Seeber B, Siedentopf F, Sirbu H, Soeffge D, Weidner K, Zraik I, Ulrich UA. Diagnosis and Treatment of Endometriosis. Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG (S2k Level, AWMF Registry Number 015/045, August 2020). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2021;81(4):422-46.
99. Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *Lancet.* 2021;397(10276):839-52.
100. Speer LM, Mushkbar S, Erbele T. Chronic Pelvic Pain in Women. *Am Fam Physician.* 2016;93(5):380-7.
101. Practice bulletin no. 114: management of endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2010;116(1):223-36.
102. As-Sanie S, Harris RE, Harte SE, Tu FF, Neshewat G, Clauw DJ. Increased pressure pain sensitivity in women with chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1047-55.
103. Sinaii N, Cleary SD, Younes N, Ballweg ML, Stratton P. Treatment utilization for endometriosis symptoms: a cross-sectional survey study of lifetime experience. *Fertil Steril.* 2007;87(6):1277-86.
104. Stratton P, Berkley KJ. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update.* 2011;17(3):327-46.
105. Howard FM. Endometriosis and mechanisms of pelvic pain. *J Minim Invasive Gynecol.* 2009;16(5):540-50.
106. Morotti M, Vincent K, Brawn J, Zondervan KT, Becker CM. Peripheral changes in endometriosis-associated pain. *Hum Reprod Update.* 2014;20(5):717-36.
107. Brawn J, Morotti M, Zondervan KT, Becker CM, Vincent K. Central changes associated with chronic pelvic pain and endometriosis. *Hum Reprod Update.* 2014;20(5):737-47.
108. Patel BG, Lenk EE, Lebovic DI, Shu Y, Yu J, Taylor RN. Pathogenesis of endometriosis: Interaction between Endocrine and inflammatory pathways. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;50:50-60.
109. Morotti M, Vincent K, Becker CM. Mechanisms of pain in endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;209:8-13.
110. Berkley KJ, Hotta H, Robbins A, Sato Y. Functional properties of afferent fibers supplying reproductive and other pelvic organs in pelvic nerve of female rat. *J Neurophysiol.* 1990;63(2):256-72.
111. Tong C, Conklin D, Clyne BB, Stanislaus JD, Eisenach JC. Uterine cervical afferents in thoracolumbar dorsal root ganglia express transient receptor potential vanilloid type 1 channel and calcitonin gene-related peptide, but not P2X3 receptor and somatostatin. *Anesthesiology.* 2006;104(4):651-7.
112. Asante A, Taylor RN. Endometriosis: the role of neuroangiogenesis. *Annu Rev Physiol.* 2011;73:163-82.
113. Mechsner S, Schwarz J, Thode J, Loddenkemper C, Salomon DS, Ebert AD. Growth-associated protein 43-positive sensory nerve fibers accompanied by immature vessels are located in or near peritoneal endometriotic lesions. *Fertil Steril.* 2007;88(3):581-7.
114. Tokushige N, Markham R, Russell P, Fraser IS. Nerve fibres in peritoneal endometriosis. *Hum Reprod.* 2006;21(11):3001-7.
115. Mechsner S, Kaiser A, Kopf A, Gericke C, Ebert A, Bartley J. A pilot study to evaluate the clinical relevance of endometriosis-associated nerve fibers in peritoneal endometriotic lesions. *Fertil Steril.* 2009;92(6):1856-61.

116. Schmelz M, Mantyh P, Malfait AM, Farrar J, Yaksh T, Tive L, Viktrup L. Nerve growth factor antibody for the treatment of osteoarthritis pain and chronic low-back pain: mechanism of action in the context of efficacy and safety. *Pain*. 2019;160(10):2210-20.
117. Anaf V, Simon P, El Nakadi I, Fayt I, Simonart T, Buxant F, Noel JC. Hyperalgesia, nerve infiltration and nerve growth factor expression in deep adenomyotic nodules, peritoneal and ovarian endometriosis. *Hum Reprod*. 2002;17(7):1895-900.
118. Skaper SD. Neurotrophic Factors: An Overview. *Methods Mol Biol*. 2018;1727:1-17.
119. Yan D, Liu X, Guo SW. Nerve fibers and endometriotic lesions: partners in crime in inflicting pains in women with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;209:14-24.
120. Herington JL, Bruner-Tran KL, Lucas JA, Osteen KG. Immune interactions in endometriosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011;7(5):611-26.
121. Capobianco A, Rovere-Querini P. Endometriosis, a disease of the macrophage. *Front Immunol*. 2013;4:9.
122. McKinnon BD, Bertschi D, Bersinger NA, Mueller MD. Inflammation and nerve fiber interaction in endometriotic pain. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26(1):1-10.
123. Sommer C, Kress M. Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. *Neurosci Lett*. 2004;361(1-3):184-7.
124. Jung H, Toth PT, White FA, Miller RJ. Monocyte chemoattractant protein-1 functions as a neuromodulator in dorsal root ganglia neurons. *J Neurochem*. 2008;104(1):254-63.
125. Frias B, Merighi A. Capsaicin, Nociception and Pain. *Molecules*. 2016;21(6).
126. Rocha MG, e Silva JC, Ribeiro da Silva A, Candido Dos Reis FJ, Nogueira AA, Poli-Neto OB. TRPV1 expression on peritoneal endometriosis foci is associated with chronic pelvic pain. *Reprod Sci*. 2011;18(6):511-5.
127. Poli-Neto OB, Filho AA, Rosa e Silva JC, Barbosa Hde F, Candido Dos Reis FJ, Nogueira AA. Increased capsaicin receptor TRPV1 in the peritoneum of women with chronic pelvic pain. *Clin J Pain*. 2009;25(3):218-22.
128. Zhang X, Huang J, McNaughton PA. NGF rapidly increases membrane expression of TRPV1 heat-gated ion channels. *Embo j*. 2005;24(24):4211-23.
129. As-Sanie S, Harris RE, Napadow V, Kim J, Neshewat G, Kairys A, Williams D, Clauw DJ, Schmidt-Wilcke T. Changes in regional gray matter volume in women with chronic pelvic pain: a voxel-based morphometry study. *Pain*. 2012;153(5):1006-14.
130. As-Sanie S, Kim J, Schmidt-Wilcke T, Sundgren PC, Clauw DJ, Napadow V, Harris RE. Functional Connectivity is Associated With Altered Brain Chemistry in Women With Endometriosis-Associated Chronic Pelvic Pain. *J Pain*. 2016;17(1):1-13.
131. Zheng P, Zhang W, Leng J, Lang J. Research on central sensitization of endometriosis-associated pain: a systematic review of the literature. *J Pain Res*. 2019;12:1447-56.
132. Neziri AY, Haesler S, Petersen-Felix S, Müller M, Arendt-Nielsen L, Manresa JB, Andersen OK, Curatolo M. Generalized expansion of nociceptive reflex receptive fields in chronic pain patients. *Pain*. 2010;151(3):798-805.
133. Bajaj P, Bajaj P, Madsen H, Arendt-Nielsen L. Endometriosis is associated with central sensitization: a psychophysical controlled study. *J Pain*. 2003;4(7):372-80.
134. Aredo JV, Heyrana KJ, Karp BI, Shah JP, Stratton P. Relating Chronic Pelvic Pain and Endometriosis to Signs of Sensitization and Myofascial Pain and Dysfunction. *Semin Reprod Med*. 2017;35(1):88-97.

135. Manganaro L, Porpora MG, Vinci V, Bernardo S, Lodise P, Sollazzo P, Sergi ME, Saldari M, Pace G, Vittori G, Catalano C, Pantano P. Diffusion tensor imaging and tractography to evaluate sacral nerve root abnormalities in endometriosis-related pain: a pilot study. *Eur Radiol.* 2014;24(1):95-101.
136. Porpora MG, Vinci V, De Vito C, Migliara G, Anastasi E, Ticino A, Resta S, Catalano C, Benedetti Panici P, Manganaro L. The Role of Magnetic Resonance Imaging-Diffusion Tensor Imaging in Predicting Pain Related to Endometriosis: A Preliminary Study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018;25(4):661-9.
137. Li T, Mamillapalli R, Ding S, Chang H, Liu ZW, Gao XB, Taylor HS. Endometriosis alters brain electrophysiology, gene expression and increases pain sensitization, anxiety, and depression in female mice. *Biol Reprod.* 2018;99(2):349-59.
138. Torres-Reverón A, Palermo K, Hernández-López A, Hernández S, Cruz ML, Thompson KJ, Flores I, Appleyard CB. Endometriosis Is Associated With a Shift in MU Opioid and NMDA Receptor Expression in the Brain Periaqueductal Gray. *Reprod Sci.* 2016;23(9):1158-67.
139. Zheng P, Jia S, Guo D, Chen S, Zhang W, Cheng A, Xie W, Sun G, Leng J, Lang J. Central Sensitization-Related Changes in Brain Function Activity in a Rat Endometriosis-Associated Pain Model. *J Pain Res.* 2020;13:95-107.
140. Ulrich U, Buchweitz O, Greb R, Keckstein J, von Leffern I, Oppelt P, Renner SP, Sillem M, Stummvoll W, De Wilde RL, Schweppe KW. National German Guideline (S2k): Guideline for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis: Long Version - AWMF Registry No. 015-045. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2014;74(12):1104-18.
141. Dydyk AM, Gupta N. Chronic Pelvic Pain. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
142. Wagner T, Valero-Cabre A, Pascual-Leone A. Noninvasive human brain stimulation. *Annu Rev Biomed Eng.* 2007;9:527-65.
143. Aparício LVM, Guarienti F, Razza LB, Carvalho AF, Fregni F, Brunoni AR. A Systematic Review on the Acceptability and Tolerability of Transcranial Direct Current Stimulation Treatment in Neuropsychiatry Trials. *Brain Stimul.* 2016;9(5):671-81.
144. Charvet LE, Kasschau M, Datta A, Knotkova H, Stevens MC, Alonzo A, Loo C, Krull KR, Bikson M. Remotely-supervised transcranial direct current stimulation (tDCS) for clinical trials: guidelines for technology and protocols. *Front Syst Neurosci.* 2015;9:26.
145. DaSilva AF, Volz MS, Bikson M, Fregni F. Electrode positioning and montage in transcranial direct current stimulation. *J Vis Exp.* 2011(51).
146. 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.
147. Fregni F, Gimenes R, Valle AC, Ferreira MJ, Rocha RR, Natale 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.
148. 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.
149. 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.

150. Li C, Jirachapitak S, Wrigley P, Xu H, Euasobhon P. Transcranial direct current stimulation for spinal cord injury-associated neuropathic pain. *Korean J Pain*. 2021;34(2):156-64.
151. 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.
152. Knotkova H, Nitsche MA, Cruciani RA. Putative physiological mechanisms underlying tDCS analgesic effects. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:628.
153. García-Larrea L, Peyron R, Mertens P, Gregoire MC, Lavenne F, Le Bars D, Convers P, Mauguière F, Sindou M, Laurent B. Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain*. 1999;83(2):259-73.
154. 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.
155. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*. 2000;527 Pt 3(Pt 3):633-9.
156. 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.
157. Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, Henning S, Tergau F, Paulus W. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol*. 2003;553(Pt 1):293-301.
158. Hughes SW, Ali M, Sharma P, Insan N, Strutton PH. Frequency-dependent top-down modulation of temporal summation by anodal transcranial direct-current stimulation of the primary motor cortex in healthy adults. *Eur J Pain*. 2018.
159. Li X, Zhou W, Wang L, Ye Y, Li T. Transcranial Direct Current Stimulation Alleviates the Chronic Pain of Osteoarthritis by Modulating NMDA Receptors in Midbrain Periaqueductal Gray in Rats. *J Pain Res*. 2022;15:203-14.
160. Peyron R, Garcia-Larrea L, Deiber MP, Cinotti L, Convers P, Sindou M, Mauguière F, Laurent B. Electrical stimulation of precentral cortical area in the treatment of central pain: electrophysiological and PET study. *Pain*. 1995;62(3):275-86.
161. Foerster BR, Nascimento TD, DeBoer M, Bender MA, Rice IC, Truong DQ, Bikson M, Clauw DJ, Zubieta JK, Harris RE, DaSilva AF. Excitatory and inhibitory brain metabolites as targets of motor cortex transcranial direct current stimulation therapy and predictors of its efficacy in fibromyalgia. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(2):576-81.
162. 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.
163. 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.
164. Callai EMM, Scarabelot VL, Fernandes Medeiros L, de Oliveira C, de Souza A, Macedo IC, Cioato SG, Finamor F, Caumo W, Quevedo ADS, Torres ILS. Transcranial direct current stimulation (tDCS) and trigeminal pain: A preclinical study. *Oral Dis*. 2019;25(3):888-97.

165. Suchting R, Colpo GD, Rocha NP, Ahn H. The Effect of Transcranial Direct Current Stimulation on Inflammation in Older Adults With Knee Osteoarthritis: A Bayesian Residual Change Analysis. *Biol Res Nurs.* 2020;22(1):57-63.
166. DosSantos MF, Love TM, Martikainen IK, Nascimento TD, Fregni F, Cumminford C, Deboer MD, Zubieta JK, Dasilva AF. Immediate effects of tDCS on the μ -opioid system of a chronic pain patient. *Front Psychiatry.* 2012;3:93.
167. DosSantos MF, Martikainen IK, Nascimento TD, Love TM, DeBoer MD, Schambra HM, Bikson M, Zubieta JK, DaSilva AF. Building up analgesia in humans via the endogenous μ -opioid system by combining placebo and active tDCS: a preliminary report. *PLoS One.* 2014;9(7):e102350.
168. Souza A, Martins DF, Medeiros LF, Nucci-Martins C, Martins TC, Siteneski A, Caumo W, Dos Santos ARS, Torres ILS. Neurobiological mechanisms of antiallodynic effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) in a mice model of neuropathic pain. *Brain Res.* 2018;1682:14-23.
169. 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.
170. Vaseghi B, Zoghi M, Jaberzadeh S. Does anodal transcranial direct current stimulation modulate sensory perception and pain? A meta-analysis study. *Clin Neurophysiol.* 2014;125(9):1847-58.
171. Vaseghi B, Zoghi M, Jaberzadeh S. How does anodal transcranial direct current stimulation of the pain neuromatrix affect brain excitability and pain perception? A randomised, double-blind, sham-control study. *PLoS One.* 2015;10(3):e0118340.
172. 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(4):Cd008208.
173. Kim J, Ryu SB, Lee SE, Shin J, Jung HH, Kim SJ, Kim KH, Chang JW. Motor cortex stimulation and neuropathic pain: how does motor cortex stimulation affect pain-signaling pathways? *J Neurosurg.* 2016;124(3):866-76.
174. Jung HH, Shin J, Kim J, Ahn SH, Lee SE, Koh CS, Cho JS, Kong C, Shin HC, Kim SJ, Chang JW. Rostral Agranular Insular Cortex Lesion with Motor Cortex Stimulation Enhances Pain Modulation Effect on Neuropathic Pain Model. *Neural Plast.* 2016;2016:3898924.
175. Rostami R, Badran BW, Kazemi R, Habibnezhad M, George MS. Long-lasting analgesic effect of transcranial direct current stimulation in treatment of chronic endometriosis pain. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(12):1998-2001.
176. Divandari N, Manshadi FD, Shokouhi N, Vakili M, Jaberzadeh S. Effect of one session of tDCS on the severity of pain in women with chronic pelvic pain. *J Bodyw Mov Ther.* 2019;23(3):678-82.
177. 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.
178. Harvey MP, Watier A, Dufort Rouleau É, Léonard G. Non-invasive stimulation techniques to relieve abdominal/pelvic pain: Is more always better? *World J Gastroenterol.* 2017;23(20):3758-60.
179. 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.

180. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971;9(1):97-113.
181. 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.
182. 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.
183. 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.
184. 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.
185. 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.
186. Karcioğlu O, Topacoglu H, Dikme O, Dikme O. A systematic review of the pain scales in adults: Which to use? *Am J Emerg Med*. 2018;36(4):707-14.
187. Waller R, Straker L, O'Sullivan P, Sterling M, Smith A. Reliability of pressure pain threshold testing in healthy pain free young adults. *Scand J Pain*. 2015;9(1):38-41.
188. Tena B, Escobar B, Arguis MJ, Cantero C, Rios J, Gomar C. Reproducibility of Electronic Von Frey and Von Frey monofilaments testing. *Clin J Pain*. 2012;28(4):318-23.
189. Beck AT, Steer RA. Internal consistencies of the original and revised Beck Depression Inventory. *J Clin Psychol*. 1984;40(6):1365-7.
190. Lorencatto C, Vieira MJ, Pinto CL, Petta CA. [Evaluation of the frequency of depression in patients with endometriosis and pelvic pain]. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2002;48(3):217-21.
191. Casalechi M, Vieira-Lopes M, Quessada MP, Arão TC, Reis FM. Endometriosis and related pelvic pain: association with stress, anxiety and depressive symptoms. *Minerva Obstet Gynecol*. 2021;73(3):283-9.
192. Gorczyca R, Filip R, Walczak E. Psychological aspects of pain. *Ann Agric Environ Med*. 2013;Spec no. 1:23-7.
193. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.
194. Quartana PJ, Campbell CM, Edwards RR. Pain catastrophizing: a critical review. *Expert Rev Neurother*. 2009;9(5):745-58.
195. 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.
196. Grundström H, Larsson B, Arendt-Nielsen L, Gerdle B, Kjølhede P. Pain catastrophizing is associated with pain thresholds for heat, cold and pressure in women with chronic pelvic pain. *Scand J Pain*. 2020;20(3):635-46.
197. Sewell M, Churilov L, Mooney S, Ma T, Maher P, Grover SR. Chronic pelvic pain - pain catastrophizing, pelvic pain and quality of life. *Scand J Pain*. 2018;18(3):441-8.
198. Mertler CA, Vannatta RA. *Advanced and Multivariate Statistical Methods: Practical Application and Interpretation*: Pycszak Publishing; 2005.
199. Verma JP. *Repeated Measures Design for Empirical Researchers*. 1 st ed. ed. USA: Wiley; 2015.

200. Warner RM. *Applied Statistics: From Bivariate Through Multivariate Techniques*. 2nd ed. ed: Sage Publications Ltd.; 2013.
201. Fenton BW, Palmieri PA, Durner C, Fanning J. Quantification of abdominal wall pain using pain pressure threshold algometry in patients with chronic pelvic pain. *Clin J Pain*. 2009;25(6):500-5.
202. Montenegro ML, Braz CA, Mateus-Vasconcelos EL, Rosa-e-Silva JC, Candido-dos-Reis FJ, Nogueira AA, Poli-Neto OB. Pain pressure threshold algometry of the abdominal wall in healthy women. *Braz J Med Biol Res*. 2012;45(7):578-82.
203. Walton DM, Macdermid JC, Nielson W, Teasell RW, Chiasson M, Brown L. Reliability, standard error, and minimum detectable change of clinical pressure pain threshold testing in people with and without acute neck pain. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2011;41(9):644-50.
204. Nussbaum EL, Downes L. Reliability of clinical pressure-pain algometric measurements obtained on consecutive days. *Phys Ther*. 1998;78(2):160-9.
205. Melia M, Schmidt M, Geissler B, König J, Krahn U, Ottersbach HJ, Letzel S, Muttray A. Measuring mechanical pain: the refinement and standardization of pressure pain threshold measurements. *Behav Res Methods*. 2015;47(1):216-27.
206. Amiri M, Alavinia M, Singh M, Kumbhare D. Pressure Pain Threshold in Patients With Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Phys Med Rehabil*. 2021;100(7):656-74.
207. Doménech-García V, Palsson TS, Herrero P, Graven-Nielsen T. Pressure-induced referred pain is expanded by persistent soreness. *Pain*. 2016;157(5):1164-72.
208. Conde-Antón Á, Hernando-Garijo I, Jiménez-Del-Barrio S, Mingo-Gómez MT, Medrano-de-la-Fuente R, Ceballos-Laita L. Effects of transcranial direct current stimulation and transcranial magnetic stimulation in patients with fibromyalgia. A systematic review. *Neurologia (Engl Ed)*. 2020.
209. Ahn H, Suchting R, Woods AJ, Miao H, Green C, Cho RY, Choi E, Fillingim RB. Bayesian analysis of the effect of transcranial direct current stimulation on experimental pain sensitivity in older adults with knee osteoarthritis: randomized sham-controlled pilot clinical study. *J Pain Res*. 2018;11:2071-82.
210. Ahn H, Galle K, Mathis KB, Miao H, Montero-Hernandez S, Jackson N, Ju HH, McCrackin H, Goodwin C, Hargraves A, Jain B, Dinh H, Abdul-Mooti S, Park L, Pollonini L. Feasibility and efficacy of remotely supervised cranial electrical stimulation for pain in older adults with knee osteoarthritis: A randomized controlled pilot study. *J Clin Neurosci*. 2020;77:128-33.
211. Kim YJ, Ku J, Kim HJ, Im DJ, Lee HS, Han KA, Kang YJ. Randomized, sham controlled trial of transcranial direct current stimulation for painful diabetic polyneuropathy. *Ann Rehabil Med*. 2013;37(6):766-76.
212. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:S240-52.
213. Ferreira-Valente MA, Pais-Ribeiro JL, Jensen MP. Validity of four pain intensity rating scales. *Pain*. 2011;152(10):2399-404.
214. Kold S, Graven-Nielsen T. Effect of anodal high-definition transcranial direct current stimulation on the pain sensitivity in a healthy population: a double-blind, sham-controlled study. *Pain*. 2021;162(6):1659-68.

215. Petersen TH, Puthusserypady S. Assessing tDCS Placebo Effects on EEG and Cognitive Tasks. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2019;2019:4509-12.
216. Ahn H, Woods AJ, Kunik ME, Bhattacharjee A, Chen Z, Choi E, Fillingim RB. Efficacy of transcranial direct current stimulation over primary motor cortex (anode) and contralateral supraorbital area (cathode) on clinical pain severity and mobility performance in persons with knee osteoarthritis: An experimenter- and participant-blinded, randomized, sham-controlled pilot clinical study. *Brain Stimul.* 2017;10(5):902-9.
217. 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.
218. Bolognini N, Olgiati E, Maravita A, Ferraro F, Fregni F. Motor and parietal cortex stimulation for phantom limb pain and sensations. *Pain.* 2013;154(8):1274-80.
219. Bolognini N, Spandri V, Ferraro F, Salmaggi A, Molinari AC, Fregni F, Maravita A. Immediate and Sustained Effects of 5-Day Transcranial Direct Current Stimulation of the Motor Cortex in Phantom Limb Pain. *J Pain.* 2015;16(7):657-65.
220. Castillo-Saavedra L, Gebodh N, Bikson M, Diaz-Cruz C, Brandao R, Coutinho L, Truong D, Datta A, Shani-HersHKovich R, Weiss M, Laufer I, Reches A, Peremen Z, Geva A, Parra LC, Fregni F. Clinically Effective Treatment of Fibromyalgia Pain With High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation: Phase II Open-Label Dose Optimization. *J Pain.* 2016;17(1):14-26.
221. Moharić M, Vidmar G, Burger H. Sensitivity and specificity of von Frey's hairs for the diagnosis of peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2012;26(4):319-22.
222. Johansson RS, Vallbo AB, Westling G. Thresholds of mechanosensitive afferents in the human hand as measured with von Frey hairs. *Brain Res.* 1980;184(2):343-51.
223. Keizer D, van Wijhe M, Post WJ, Uges DR, Wierda JM. Assessment of the clinical relevance of quantitative sensory testing with Von Frey monofilaments in patients with allodynia and neuropathic pain. A pilot study. *Eur J Anaesthesiol.* 2007;24(8):658-63.
224. Moehring F, Halder P, Seal RP, Stucky CL. Uncovering the Cells and Circuits of Touch in Normal and Pathological Settings. *Neuron.* 2018;100(2):349-60.
225. Keizer D, Fael D, Wierda JM, van Wijhe M. Quantitative sensory testing with Von Frey monofilaments in patients with allodynia: what are we quantifying? *Clin J Pain.* 2008;24(5):463-6.
226. Thibaut A, Russo C, Hurtado-Puerto AM, Morales-Quezada JL, Deitos A, Petrozza JC, Freedman S, Fregni F. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation, Transcranial Pulsed Current Stimulation, and Their Combination on Brain Oscillations in Patients with Chronic Visceral Pain: A Pilot Crossover Randomized Controlled Study. *Front Neurol.* 2017;8:576.
227. Bachmann CG, Muschinsky S, Nitsche MA, Rolke R, Magerl W, Treede RD, Paulus W, Happe S. Transcranial direct current stimulation of the motor cortex induces distinct changes in thermal and mechanical sensory percepts. *Clin Neurophysiol.* 2010;121(12):2083-9.
228. Dal'AgnoL L, Pascoal-Faria P, Barros Cecilio S, Corrêa FI. Transcranial direct current stimulation in the neuromodulation of pain in fibromyalgia: A case study. *Ann Phys Rehabil Med.* 2015;58(6):351-3.
229. Caumo W, Alves RL, Vicuña P, Alves C, Ramalho L, Sanches PRS, Silva DP, Jr., Torres I, Fregni F. Impact of bifrontal home-based transcranial direct current stimulation in pain catastrophizing and disability due to pain in fibromyalgia: a randomized, double-blind sham-controlled study. *J Pain.* 2021.

230. McPhee ME, Graven-Nielsen T. Medial Prefrontal High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation to Improve Pain Modulation in Chronic Low Back Pain: A Pilot Randomized Double-blinded Placebo-Controlled Crossover Trial. *J Pain*. 2021;22(8):952-67.
231. Carey ET, Martin CE, Siedhoff MT, Bair ED, As-Sanie S. Biopsychosocial correlates of persistent postsurgical pain in women with endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014;124(2):169-73.
232. McPeak AE, Allaire C, Williams C, Albert A, Lisonkova S, Yong PJ. Pain Catastrophizing and Pain Health-Related Quality-of-Life in Endometriosis. *Clin J Pain*. 2018;34(4):349-56.
233. Sullivan MJL, Lynch ME, Clark AJ. Dimensions of catastrophic thinking associated with pain experience and disability in patients with neuropathic pain conditions. *Pain*. 2005;113(3):310-5.
234. 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*. 2013;13(2):131-45.
235. 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.
236. 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.
237. Kang JH, Choi SE, Park DJ, Xu H, Lee JK, Lee SS. Effects of add-on transcranial direct current stimulation on pain in Korean patients with fibromyalgia. *Sci Rep*. 2020;10(1):12114.
238. Liu A, Bryant A, Jefferson A, Friedman D, Minhas P, Barnard S, Barr W, Thesen T, O'Connor M, Shafi M, Herman S, Devinsky O, Pascual-Leone A, Schachter S. Exploring the efficacy of a 5-day course of transcranial direct current stimulation (TDCS) on depression and memory function in patients with well-controlled temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2016;55:11-20.
239. Oh J, Jang KI, Jeon S, Chae JH. Effect of Self-administered Transcranial Direct Stimulation in Patients with Major Depressive Disorder: A Randomized, Single-blinded Clinical Trial. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2022;20(1):87-96.
240. Cheng J, Li P, Tang Y, Zhang C, Lin L, Gao J, Wang Z. Transcranial direct current stimulation improve symptoms and modulates cortical inhibition in obsessive-compulsive disorder: A TMS-EEG study. *J Affect Disord*. 2022;298(Pt A):558-64.
241. An TG, Kim SH, Kim KU. Effect of transcranial direct current stimulation of stroke patients on depression and quality of life. *J Phys Ther Sci*. 2017;29(3):505-7.
242. 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. Trial of Electrical Direct-Current Therapy versus Escitalopram for Depression. *N Engl J Med*. 2017;376(26):2523-33.
243. Matasariu RD, Mihaila A, Iacob M, Dumitrascu I, Onofriescu M, Crumpei Tanasa I, Vulpoi C. PSYCHO-SOCIAL ASPECTS OF QUALITY OF LIFE IN WOMEN WITH ENDOMETRIOSIS. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2017;13(3):334-9.
244. Lorençatto C, Petta CA, Navarro MJ, Bahamondes L, Matos A. Depression in women with endometriosis with and without chronic pelvic pain. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(1):88-92.

245. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *Jama*. 1995;273(5):408-12.
246. Savovic J, Turner RM, Mawdsley D, Jones HE, Beynon R, Higgins JPT, Sterne JAC. Association Between Risk-of-Bias Assessments and Results of Randomized Trials in Cochrane Reviews: The ROBES Meta-Epidemiologic Study. *Am J Epidemiol*. 2018;187(5):1113-22.
247. Nitsche MA, Liebetanz D, Lang N, Antal A, Tergau F, Paulus W. Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clin Neurophysiol*. 2003;114(11):2220-2; author reply 2-3.
248. Lefaucheur JP. A comprehensive database of published tDCS clinical trials (2005-2016). *Neurophysiol Clin*. 2016;46(6):319-98.
249. Antal A, Alekseichuk I, Bikson M, Brockmüller J, Brunoni AR, Chen R, Cohen LG, Dowthwaite G, Ellrich J, Flöel A, Fregni F, George MS, Hamilton R, Haueisen J, Herrmann CS, Hummel FC, Lefaucheur JP, Liebetanz D, Loo CK, McCaig CD, Miniussi C, Miranda PC, Moliadze V, Nitsche MA, Nowak R, Padberg F, Pascual-Leone A, Poppendieck W, Priori A, Rossi S, Rossini PM, Rothwell J, Rueger MA, Ruffini G, Schellhorn K, Siebner HR, Ugawa Y, Wexler A, Ziemann U, Hallett M, Paulus W. Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clin Neurophysiol*. 2017;128(9):1774-809.
250. Bikson M, Grossman P, Thomas C, Zannou AL, Jiang J, Adnan T, Mourdoukoutas AP, Kronberg G, Truong D, Boggio P, Brunoni AR, Charvet L, Fregni F, Fritsch B, Gillick B, Hamilton RH, Hampstead BM, Jankord R, Kirton A, Knotkova H, Liebetanz D, Liu A, Loo C, Nitsche MA, Reis J, Richardson JD, Rotenberg A, Turkeltaub PE, Woods AJ. Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimul*. 2016;9(5):641-61.
251. Khedr EM, Sharkawy ESA, Attia AMA, Ibrahim Osman NM, Sayed ZM. Role of transcranial direct current stimulation on reduction of postsurgical opioid consumption and pain in total knee arthroplasty: Double randomized clinical trial. *Eur J Pain*. 2017;21(8):1355-65.
252. Stamenkovic DM, Mladenovic K, Rancic N, Cvijanovic V, Maric N, Neskovic V, Zeba S, Karanikolas M, Ilic TV. Effect of Transcranial Direct Current Stimulation Combined With Patient-Controlled Intravenous Morphine Analgesia on Analgesic Use and Post-Thoracotomy Pain. A Prospective, Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled, Proof-of-Concept Clinical Trial. *Front Pharmacol*. 2020;11:125.
253. Ribeiro H, Sesterhenn RB, Souza A, Souza AC, Alves M, Machado JC, Burger NB, Torres I, Stefani LC, Fregni F, Caumo W. Preoperative transcranial direct current stimulation: Exploration of a novel strategy to enhance neuroplasticity before surgery to control postoperative pain. A randomized sham-controlled study. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187013.
254. Jürgens TP, Schulte A, Klein T, May A. Transcranial direct current stimulation does neither modulate results of a quantitative sensory testing protocol nor ratings of suprathreshold heat stimuli in healthy volunteers. *Eur J Pain*. 2012;16(9):1251-63.
255. 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.
256. Reidler JS, Mendonca ME, Santana MB, Wang X, Lenkinski R, Motta AF, Marchand S, Latif L, Fregni F. Effects of motor cortex modulation and descending inhibitory systems on pain thresholds in healthy subjects. *J Pain*. 2012;13(5):450-8.

257. Wan R, Wang Y, Feng B, Jiang X, Xu Y, Zhang Z, Liu Y, Wang Y. Effect of High-definition Transcranial Direct Current Stimulation on Conditioned Pain Modulation in Healthy Adults: A Crossover Randomized Controlled Trial. *Neuroscience*. 2021;479:60-9.
258. Saunders PTK, Horne AW. Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. *Cell*. 2021;184(11):2807-24.
259. Grinberg K, Sela Y, Nissanholtz-Gannot R. New Insights about Chronic Pelvic Pain Syndrome (CPPS). *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(9).
260. Pegado R, Silva LK, da Silva Dantas H, Andrade Câmara H, Andrade Mescouto K, Silva-Filho EM, Lopes JM, Micussi M, Correia GN. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation for Treatment of Primary Dysmenorrhea: Preliminary Results of a Randomized Sham-Controlled Trial. *Pain Med*. 2020;21(12):3615-23.
261. Dutra L, Pegado R, Silva LK, da Silva Dantas H, Câmara HA, Silva-Filho EM, Correia GN, Micussi M. Modulating Anxiety and Functional Capacity with Anodal tDCS Over the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex in Primary Dysmenorrhea. *Int J Womens Health*. 2020;12:243-51.
262. Hansen KE, Lambek R, Røssaak K, Egekvist AG, Marschall H, Forman A, Kesmodel US. Health-related quality of life in women with endometriosis: psychometric validation of the Endometriosis Health Profile 30 questionnaire using confirmatory factor analysis. *Hum Reprod Open*. 2022;2022(1):hoab042.
263. Button KS, Ioannidis JP, Mokrysz C, Nosek BA, Flint J, Robinson ES, Munafò MR. Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14(5):365-76.
264. McLaren ME, Nissim NR, Woods AJ. The effects of medication use in transcranial direct current stimulation: A brief review. *Brain Stimul*. 2018;11(1):52-8.
265. Pollonini L, Miao H, Ahn H. Longitudinal effect of transcranial direct current stimulation on knee osteoarthritis patients measured by functional infrared spectroscopy: a pilot study. *Neurophotonics*. 2020;7(2):025004.
266. Martorella G, Mathis K, Miao H, Wang D, Park L, Ahn H. Self-administered transcranial direct current stimulation for pain in older adults with knee osteoarthritis: A randomized controlled study. *Brain Stimul*. 2022;15(4):902-9.
267. 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.
268. 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.
269. 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.
270. Thibaut A, Carvalho S, Morse LR, Zafonte R, Fregni F. Delayed pain decrease following M1 tDCS in spinal cord injury: A randomized controlled clinical trial. *Neurosci Lett*. 2017;658:19-26.
271. Ngernyam N, Jensen MP, Arayawichanon P, Auvichayapat N, Tiamkao S, Janjarasjitt S, Punjaruk W, Amatachaya A, Aree-uea B, Auvichayapat P. The effects of transcranial direct current stimulation in patients with neuropathic pain from spinal cord injury. *Clin Neurophysiol*. 2015;126(2):382-90.

272. Burghaus S, Beckmann MW. [Endometriosis: gynecological diagnosis and treatment : What should pain management specialists know?]. *Schmerz*. 2021;35(3):172-8.
273. Sachedina A, Todd N. Dysmenorrhea, Endometriosis and Chronic Pelvic Pain in Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2020;12(Suppl 1):7-17.
274. Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, Dahan A, Dickenson A, Kress HG, Wells C, Bouhassira D, Drewes AM. Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. *Eur J Pain*. 2018;22(2):216-41.
275. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(11):666-82.
276. Zarbo C, Brugnera A, Dessì V, Barbetta P, Candeloro I, Secomandi R, Betto E, Malandrino C, Bellia A, Trezzi G, Rabboni M, Compare A, Frigerio L. Cognitive and Personality Factors Implicated in Pain Experience in Women With Endometriosis: A Mixed-Method Study. *Clin J Pain*. 2019;35(12):948-57.
277. Zarbo C, Brugnera A, Compare A, Malandrino C, Candeloro I, Secomandi R, Betto E, Bellia A, Rabboni M, Bondi E, Frigerio L. Psychological and cognitive factors implicated in pain experience in women with endometriosis. *Health Care Women Int*. 2021:1-18.
278. 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.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jackie Lisa Grünert, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Reduktion der Schmerzwahrnehmung bei Patientinnen mit Endometriose und chronischen Unterbauchschmerzen durch transkranielle Gleichstromstimulation“ bzw. „Reduction of pain perception in patients with endometriosis and chronic pelvic pain by transcranial direct current stimulation“ 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 kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Text 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) 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

Lebenslauf

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

Publikationsliste

1: Grünert J., Prüß M. (im Druck). Medizinische Einsatzgebiete und Evidenz von Cannabis und Cannabinoiden (Reizdarm). In A. Ziegler (Hrsg.), Cannabis Ein Handbuch für Apotheken, Ärzte, Industrie und Behörden (Kapitel 6.6.2). Mediengruppe deutscher Apothekerverlag

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben:

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau PD Dr. Magdalena S. Prüß für die hervorragende Betreuung, sowie für Ihr enormes Engagement bei der Umsetzung der gesamten Arbeit und für Ihre stets motivierenden und konstruktiven Anregungen und Ratschläge.

Auch möchte ich Frau Prof. Dr. Sylvia Mechsner meinen herzlichen Dank aussprechen für Ihre allseits hilfsbereite und freundliche Unterstützung und Ihren fachlichen Rat.

Außerdem bin ich der gesamten Arbeitsgruppe zu Dank verpflichtet, insbesondere aber Herrn Jakob Wiese für seine Hilfsbereitschaft bei der Durchführung der Schmerzmessungen. Darin einschließen möchte ich auch Sabrina Pommer und Sandra Bock, die die Grundlage für die praktische Umsetzung der Studie geschaffen und die meine Arbeit mit ihrer freundlichen Art und ihren lieben Worten stets angenehm gemacht haben.

Für die mehrfache, mühevollen Arbeit des Korrekturlesens danke ich Herrn Andreas Mayer herzlich.

Nicht zuletzt gebührt mein Dank den Patientinnen, die durch Ihre Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie diese Arbeit erst möglich gemacht haben und denen ich auf Ihrem weiteren Lebensweg alles Gute wünsche.

Meinen Geschwistern und Freunden möchte ich für ihre liebevolle Unterstützung und mentalen Beistand während des Verfassens dieser Arbeit aber auch während meines gesamten Studiums meinen Dank aussprechen.

Für seine unglaubliche Geduld, sein liebevolles Verständnis und seine stetigen Ermutigungen danke ich meinem Partner Nicolas Mayer von ganzem Herzen. Der uneingeschränkte Rückhalt, die unentwegten Motivierungen, aber auch die gelegentlich notwendigen Aufheiterungen haben mir Mut und Kraft zur Vollendung dieser Dissertation gegeben.

Mein besonderer Dank aber gilt meinen Eltern, Jeannette und Ingo Zimmermann, die mir mit ihrer liebevollen Unterstützung stets zur Seite standen und denen ich diese Arbeit widme.



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Name, Vorname: Grünert, Jackie
Emailadresse: jackie.gruenert@charite.de
Matrikelnummer: 223147
PromotionsbetreuerIn: PD Dr. Magdalena Sarah Prüß
Promotionsinstitution / Klinik: Medizinische Klinik für
Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie CBF

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin
Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Jackie Grünert innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 16.04.2021
- Termin 2: 25.01.2022

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Berücksichtigung der Datenstruktur (Messwiederholungen/Cluster-Daten) bei den statistischen Analysen
- Hypothesengenerierende Interpretation der p-Werte (explorativ)

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 23.02.2022

Name des Beraters/ der Beraterin: Oliver Schweizerhof

Oliver
Schweizerhof

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

