

Aus der Klinik für Neurologie  
(Direktorin Prof. Dr. Daniela Berg)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Modulation der Schmerzwahrnehmung und der kortikalen Exzitabilität durch  
transkranielle Magnetstimulation und transkranielle Gleichstromstimulation bei  
Migränepatientinnen im Vergleich mit gesunden Frauen**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von  
**Lena Katharina Wollmann** (geb. Gatz)  
aus Göttingen

Kiel, 2017

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Thorsten Bartsch

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Johann P. Kutz-Buschbeck

Tag der mündlichen Prüfung: 20.03.2018

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 20.03.2018

gez. : Priv.-Doz. Dr. Philipp Hüllemann  
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>I</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>IV</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Migräne .....	1
1.1.1 Formen und klinisches Bild.....	1
1.1.2 Epidemiologie .....	2
1.1.3 Diagnostik .....	3
1.1.4 Therapie.....	3
1.1.5 Differentialdiagnosen .....	5
1.1.6 Pathophysiologie .....	6
1.2 Neuromodulierende Verfahren.....	10
1.2.1 Neuromodulierende Verfahren in der Migränerforschung.....	11
1.3 Fragestellung und Zielsetzung .....	15
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>16</b>
2.1 Versuchsteilnehmer .....	16
2.2 Transkranielle Magnetstimulation.....	16
2.2.1 Historische Entwicklung .....	17
2.2.2 Technische und physiologische Grundlagen.....	17
2.2.3 Stimulationsspulen .....	18
2.2.4 Magnetstimulatoren.....	19
2.2.5 Wirkung.....	19
2.2.6 Anwendungsgebiete .....	20
2.2.7 Sicherheitsaspekte .....	22
2.3 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) .....	22
2.3.1 Historische Entwicklung .....	22
2.3.2 Technische und physiologische Grundlagen.....	23
2.3.3 Wirkung.....	24
2.3.4 Anwendungsgebiete .....	25
2.3.5 Sicherheitsaspekte .....	25
2.4 Laser .....	26
2.4.1 Technische und physiologische Grundlagen.....	26
2.4.2 Wirkung.....	27
2.4.3 Anwendungsgebiete .....	27
2.4.4 Sicherheitsaspekte .....	27
2.5 Versuchsaufbau .....	28

2.5.1 Ableitung motorisch evozierter Potenziale (MEP) .....	28
2.5.2 Neuronavigation .....	28
2.5.3 Laser .....	29
2.5.4 Schmerzrating.....	29
2.5.5 Transkranielle Magnetstimulation (TMS).....	30
2.5.6 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) .....	31
2.6 Versuchsdurchführung .....	32
2.7 Datenauswertung .....	33
2.8 Statistische Datenanalyse .....	34
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>35</b>
3.1 Schmerzwahrnehmung .....	36
3.1.1 Effekt der dTMS auf die Schmerzwahrnehmung.....	36
3.1.2 Effekt der tDCS auf die Schmerzwahrnehmung .....	37
3.1.3 Entwicklung der Schmerzwahrnehmung im zeitlichen Verlauf .....	37
3.1.4 Effekt der Polarität der tDCS auf die Schmerzwahrnehmung und Unterschiede zwischen den Teilnehmergruppen.....	38
3.1.5 Ausschluss der Patientinnen im präiktalen Stadium .....	40
3.2 Kortikale Exzitabilität .....	41
3.2.1 Effekt der tDCS auf die kortikale Exzitabilität .....	41
3.2.2 Entwicklung der kortikalen Exzitabilität im zeitlichen Verlauf.....	41
3.2.3 Unterschiede in der kortikalen Exzitabilität zwischen den Teilnehmergruppen.....	42
3.2.4 Effekt der Polarität der tDCS auf die kortikale Exzitabilität und Unterschiede zwischen den Teilnehmergruppen.....	44
3.2.5 Ausschluss der Patientinnen im präiktalen Stadium .....	44
3.3 Zusammenhang zwischen Schmerzwahrnehmung und kortikaler Exzitabilität .....	45
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>49</b>
4.1 Schmerzwahrnehmung .....	49
4.1.1 Effekt der dTMS auf die Schmerzwahrnehmung.....	49
4.1.2 Effekt der tDCS auf die Schmerzwahrnehmung .....	50
4.1.3. Modulation des Effektes der dTMS durch metaplastische Präkonditionierung mittels tDCS .....	51
4.1.4 Unterschiede zwischen Migränepatientinnen und Gesunden in der Schmerzwahrnehmung und deren Modulierbarkeit .....	52
4.2 Kortikale Exzitabilität .....	53
4.2.1 Effekt der tDCS auf die kortikale Exzitabilität .....	53
4.2.2 Unterschiede zwischen Migränepatientinnen und Gesunden in der kortikalen Exzitabilität und deren Modulierbarkeit .....	54
4.3 Zusammenhang zwischen Schmerzwahrnehmung und kortikaler Exzitabilität .....	56
4.4 Limitationen der Arbeit.....	58

<b>5. Zusammenfassung</b> .....	<b>60</b>
<b>Anhang</b> .....	<b>61</b>
Abbildungsverzeichnis .....	61
Tabellenverzeichnis.....	62
Literaturverzeichnis.....	63
Danksagung .....	71
Lebenslauf .....	72

## Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	: analysis of variance, Varianzanalyse
cAMP	: cyclisches Adenosinmonophosphat
CGRP	: calcitonin gene-related peptide
CNV	: contingent negative variation
CSD	: cortical spreading depression
CT	: Computertomographie
DGN	: Deutsche Gesellschaft für Neurologie
IHS	: International Headache Society
LEP	: Laser evozierte Potenziale
LTD	: Langzeitdepression
LTP	: Langzeitpotenzierung
M I	: primär motorischer Kortex
MEP	: motorisch evozierte Potenziale
MID I	: Musculus interosseus dorsalis I
MRT	: Magnetresonanztomographie
Nd:YAP-Laser	: neodymium-doped yttrium aluminium perovskite-Laser
NKA	: Neurokinin A
NSAR	: Nicht-steroidale Antirheumatika
RM-ANOVA	: Varianzanalyse mit Messwiederholungen
S I	: primär sensorischer Kortex
SEM	: Standardfehler des Mittelwerts
SM I	: primär sensomotorischer Kortex
TBS	: Theta-Burst-Stimulation
tDCS	: transcranial direct current stimulation, Gleichstromstimulation
TMS	: transkranielle Magnetstimulation
dTMS	: double pulse TMS, Doppelpuls-TMS
rTMS	: repetitive transkranielle Magnetstimulation
sTMS	: single pulse TMS, Einzelpuls-TMS
VAS	: visuelle Analogskala

## **1. Einleitung**

Die Migräne ist eine der häufigsten Schmerzerkrankungen insbesondere der weiblichen Bevölkerung und kann bei den Patienten zu einem erheblichen Leidensdruck führen. Aufgrund der weiten Verbreitung und starken Beeinträchtigung der Lebensqualität Betroffener ist die Erkrankung von großem wissenschaftlichen Interesse, die Pathophysiologie konnte jedoch in den letzten Jahrzehnten noch nicht vollständig geklärt werden. Bestehende Theorien gehen unter anderem davon aus, dass Veränderungen der elektrischen Erregbarkeit von Nervenzellen des Gehirns eine Rolle dabei spielen und einen Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung haben; ob es sich dabei um eine Hyper- oder Hypoerregbarkeit handelt, also eine verstärkte oder verminderte Erregbarkeit des Gehirns, ist jedoch auch nach einer Vielzahl von Studien weitgehend unklar.

In unserer experimentellen Studie wurde auf diese Fragestellung eingegangen, indem wir mit Hilfe von transkranieller Gleichstromstimulation (tDCS) und transkranieller Magnetstimulation (TMS) über dem primär sensomotorischen Kortex die kortikale Exzitabilität und die Schmerzwahrnehmung von Migränepatientinnen modulierten, vergleichend mit gesunden Probandinnen. Die kortikale Erregbarkeit prüften wir durch Ableitung von TMS induzierten motorisch evozierten Potenzialen (MEP) und die Schmerzempfindung, indem wir mit einem Laser Schmerzreize auf einem bestimmten Areal des Handrückens applizierten und die Intensität der Schmerzen von den Teilnehmerinnen einschätzen ließen. Das Ziel dieser Studie war es, der Klärung der Exzitabilitätstheorie einen Schritt näher zu kommen und damit der Schaffung einer Grundlage für die Entwicklung möglicher neuer Therapiestrategien.

### **1.1 Migräne**

#### **1.1.1 Formen und klinisches Bild**

Bei der Migräne handelt es sich um die zweithäufigste primäre Kopfschmerzerkrankung, nach den Kopfschmerzen vom Spannungstyp (Heinze et al. 2007). Sie wird in Abhängigkeit von der Art des Auftretens entsprechend den Kriterien der International Headache Society (IHS) im Wesentlichen in zwei Formen eingeteilt: die häufigere Migräne ohne Aura (85-90%) und die Migräne mit Aura (10-15%) (Olesen et al. 2004; Bär 2006). Zur Migräne mit Aura gehören die typische Aura mit migränetypischen, -untypischen und ohne Kopfschmerzen, die familiäre hemiplegische Migräne, die sporadische hemiplegische Migräne und die

Basilarismigräne. Als Komplikationen der Erkrankung zählt die IHS die chronische Migräne (> 15 Tage im Monat), den Status migraenosus (> 72 Stunden Anfallsdauer), die persistierende Aura (> 1 Woche) und den migränösen Infarkt. Ca. 25% der Migränepatienten leiden an einer chronischen Migräne mit > 14 Anfällen im Monat über > 3 Monate (Kropp et al. 2005).

Entsprechend den diagnostischen Kriterien der International Headache Society besteht bei der Migräne typischerweise ein 4-72 Stunden anhaltender, vollständig reversibler, überwiegend einseitig ausgeprägter Kopfschmerz pulsierender Qualität von mittlerer bis hoher Intensität, welcher unter körperlicher Aktivität zunimmt. Dieser wird häufig begleitet von Nausea, Vomitus, Photophobie, Phonophobie und Osmophobie und steht nicht im Zusammenhang mit einer anderen Erkrankung (Olesen et al. 2013). Bei der klassischen Migräne handelt es sich um eine episodische Erkrankung, die einem Zyklus unterliegt, mit immer wieder auftretenden Attacken.

Die eigentliche Migräneattacke kann isoliert auftreten oder, bei der Migräne mit Aura, in Zusammenhang mit einer Aura stehen. Diese kann dem Migränekopfschmerz vorausgehen oder in ihn übergehen und ist durch eine Zeitdauer von 5-60 Minuten mit vollständiger Reversibilität gekennzeichnet. Während der Aura können fokale neurologische Symptome auftreten, zu denen am häufigsten (90%) visuelle Phänomene wie Flimmerskotome und Visusminderungen zählen, sowie sensible Dysfunktionen wie Kribbelparästhesien und Hypästhesien, dysphasische Störungen und motorische Ausfälle (Olesen et al. 2013).

Stunden bis Tage vor der Migräneattacke können fakultativ Prodromi auftreten, die sich interindividuell unterschiedlich äußern können. Zu den häufigsten Formen gehören Müdigkeit, Erschöpfung, Konzentrationsschwierigkeiten und Nackensteifigkeit (Giffin et al. 2003), doch auch Heißhunger, Hyperaktivität, euphorische und depressive Stimmungen werden beschrieben (Heinze et al. 2007) .

### **1.1.2 Epidemiologie**

In Deutschland leiden insgesamt mehr als 8 Mio. Menschen unter Migräne, dabei 6 bis 8% aller Männer und 12 bis 14% aller Frauen (Evers et al. 2008), mit durchschnittlich 34 Anfallstagen im Jahr (Göbel et al. 2013). Im Kindesalter (7-15 Jahre) tritt sie mit einer Häufigkeit von 5-10% bei Jungen und Mädchen gleichermaßen auf (Zernikow 2007). Die Erkrankung manifestiert sich überwiegend im frühen Erwachsenenalter (Masur et al. 2007) und erreicht bei 35-45 Jährigen die höchste Prävalenz, wobei Frauen in diesem Altersabschnitt etwa dreimal häufiger betroffen sind als Männer (Diener et al. 2008).



Die sozioökonomische Relevanz dieser Erkrankung ist hoch mit beträchtlichen direkten und indirekten Kosten. Die Kopfschmerzerkrankungen insgesamt gehören zu den drei teuersten neurologischen Erkrankungen in Europa mit 152,8 Mio. Betroffenen und Gesamtkosten von 43,5 Mrd. € im Jahr 2010 (Göbel et al. 2013). Die direkten Kosten für die medizinische Behandlung von Migränepatienten in Deutschland betragen ca. 1 Mrd. € jährlich, die indirekten durch Arbeitsunfähigkeit und verminderte Produktivität entstehenden Kosten ca. 3,5 Mrd. € (Evers et al. 2006).

### **1.1.3 Diagnostik**

Den höchsten Stellenwert in der Diagnostik der Migräne nimmt die ausführliche Anamnese ein, in der die Symptomatik, dabei insbesondere die zeitliche Entwicklung des Kopfschmerzes und die neurologischen Symptome im Rahmen einer Aura, das Manifestationsalter der Erkrankung und die Familienanamnese erfragt werden. Häufig ist die Klinik in der Art und Weise typisch, wie in den diagnostischen Kriterien der IHS festgehalten wurde (s.o., klinisches Bild). Des Weiteren erfolgt eine klinisch-neurologische Untersuchung, in der typischerweise keine Auffälligkeiten festzustellen sind. Eine weiterführende Diagnostik sollte nach den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) lediglich bei atypischer Klinik und bei persistierenden Auffälligkeiten in der neurologischen Untersuchung durchgeführt werden, da in diesen Fällen das Vorliegen einer sekundären Kopfschmerzerkrankung mit hirnmorphologischem Korrelat ausgeschlossen werden muss. Bei begründetem Verdacht steht eine kraniale Bildgebung mittels MRT oder CT, ggf. mit Darstellung hirnversorgender Gefäße, im Vordergrund (May et al. 2008). Bei Migränepatienten mit typischer Klinik und unauffälligem neurologischen Status werden entsprechend der Normalbevölkerung klinisch irrelevante Zufallsbefunde erhoben (May et al. 2008).

### **1.1.4 Therapie**

Als Ansätze zur Behandlung der Migräne sind die Akuttherapie des Migräneanfalls und seine Prophylaxe voneinander zu unterscheiden sowie die jeweilige medikamentöse und nichtmedikamentöse Therapie.

In der *Akutphase* der Migräne steht die medikamentöse Therapie im Vordergrund (Heinze et al. 2007). Die DGN empfiehlt in ihren Leitlinien bei mittelschweren bis schweren Migräneanfällen eine spezifische Therapie mit Serotonin 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten, sogenannten Triptanen, welche die stärkste Wirksamkeit bewiesen haben. Bei leichten bis mittelgradigen

Migränekopfschmerzen wird der Einsatz von Analgetika empfohlen. Zu den Mitteln der ersten Wahl zählen dabei ASS, Ibuprofen und Naproxen. Besonders wirksam erwies sich eine Kombination aus ASS, Paracetamol und Coffein. Kombinationen aus Triptanen und NSAR zeigten sich in der Wirksamkeit den Einzelkomponenten überlegen. Ergotamine werden wegen des größeren Nebenwirkungsspektrums und unzuverlässigerer Wirksamkeit weniger empfohlen. In der Attackentherapie wird darüber hinaus eine Behandlung mit den Antiemetika Metoclopramid oder Domperidon zur Therapie der begleitenden Übelkeit sowie zur Verbesserung der Medikamentenresorption empfohlen (Diener 2013).

Die Indikation zur medikamentösen *Prophylaxe* der Migräne ist individuell zu stellen und ergibt sich insbesondere bei hohem Leidensdruck des Patienten und einer Einschränkung seiner Lebensqualität. Als Medikamente der 1. Wahl kommen Betablocker, Calciumantagonisten und Antikonvulsiva in Betracht (Diener et al. 2008). In der Prophylaxe nehmen nichtmedikamentöse Verfahren einen höheren Stellenwert ein als in der Akuttherapie. Dazu zählen Akupunktur, kognitive Verhaltenstherapie und Ausdauersport (Koseoglu et al. 2003; Diener et al. 2006; Nestoriuc et al. 2007). Kombinationen mit der medikamentösen Therapie können ebenfalls sinnvoll sein (Diener 2013).

Auch *neuromodulierende Verfahren* werden in den Leitlinien der DGN diskutiert. Als invasive Neurostimulation gibt es lediglich für die Stimulation des N. occipitales major zur Therapie der chronischen Migräne nach strenger Indikationsprüfung Empfehlungen; weitere Verfahren, wie die Stimulation des Ganglion sphenopalatinum, hochzervikale und kombinierte okzipitale und frontale Stimulationen werden bislang nicht empfohlen (Diener 2013). Der Einsatz von nichtinvasiven Verfahren, zu denen neben der transdermalen Stimulation des N. vagus und der transkutanen elektrischen Nervenstimulation auch die transkranielle Magnetstimulation (TMS) und die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) zählen, hat sich in der Migränetherapie bislang nicht durchgesetzt, da der positive Effekt dieser Techniken aufgrund der eingeschränkten Studienlage noch nicht abschließend geklärt ist (Chadaide et al. 2007; Diener 2013). Es gibt jedoch bereits einige Studien, die sich mit Einzelpuls-TMS (sTMS) zur Akuttherapie und repetitiver TMS (rTMS) zur prophylaktischen Therapie der Migräne beschäftigen, wobei sich für die Akuttherapie der Migräne mit Aura bereits positive Effekte gezeigt haben (Schwedt et al. 2015). Auch tDCS wurde zur Therapie der Migräne untersucht, wobei positive Effekte für eine anodale Stimulation gefunden werden konnten (Schoenen et al. 2016).

### 1.1.5 Differentialdiagnosen

Differentialdiagnostisch ist die Migräne von anderen primären und sekundären Kopfschmerzerkrankungen abzugrenzen.

Als primäre Kopfschmerzerkrankungen bezeichnet man solche, die ohne eine hirmorphologische Ursache einhergehen bzw. unabhängig von einer anderen Erkrankung auftreten (Olesen et al. 2013). Hier steht als Differentialdiagnose der Migräne die häufigste primäre Kopfschmerzform, der Kopfschmerz vom Spannungstyp, im Vordergrund. Dieser äußert sich als beidseitiger Schmerz von drückendem, nicht pulsierendem Charakter mit leicht- bis mittelgradiger Intensität und kann in einer episodischen oder chronischen Form vorliegen. In Zusammenhang damit steht häufig eine erhöhte physische und psychische Stressbelastung sowie eine erhöhte Druckschmerzempfindlichkeit der Kopf- und Nackenmuskulatur (Bär 2006). Weiter ist der Clusterkopfschmerz differentialdiagnostisch abzugrenzen. Hierbei handelt es sich um einseitige Kopfschmerzattacken stärkster Intensität, die 15 min - 3 h anhalten und über 2-3 Monate bis zu achtmal täglich auftreten. Begleitend können vegetative Symptome im betroffenen Gesichtsareal auftreten (Gleixner et al. 2011/2012).

Bei den sekundären Kopfschmerzerkrankungen handelt es sich um Kopfschmerzen, die in zeitlichem und/oder kausalem Zusammenhang mit einer anderen Erkrankung stehen, die bekannt dafür ist, Kopfschmerzen verursachen zu können. Dazu gehören Kopf- und Halstraumata, vaskuläre und nichtvaskuläre Störungen des Kopfes, eine Substanz oder deren Entzug, Infektionen, homöostatische Störungen, Erkrankungen von Schädel- oder Gesichtsstrukturen und psychiatrische Störungen (Olesen et al. 2004). Als Differentialdiagnosen der Migräne kommen weiter intrakranielle Blutungen, eine Sinusvenenthrombose, eine TIA bzw. cerebrale Ischämie und eine Glaukomattacke in Betracht (Bär 2006).

Als *Komorbiditäten* der Migräne werden mehrere Erkrankungen diskutiert. Die Depression ist laut verschiedenen Studien mit einer Odds-Ratio von 2,2-3,6 mit der Migräne assoziiert, dabei werden ein genetischer Zusammenhang sowie eine reaktive Depression vermutet. Eine Assoziation mit Angsterkrankungen wurde mit einer Odds-Ratio von 1,9-5,3 gefunden. Das Schlaganfallrisiko ist bei Migränepatienten um den Faktor 1,6-3,5 erhöht, dabei ist das Risiko bei Patienten mit Aura höher als bei denen ohne (Diener et al. 2003; Low et al. 2003).

### 1.1.6 Pathophysiologie

Bei der Migräne handelt es sich um eine komplexe, multifaktoriell bedingte Erkrankung, die genetisch bedingt ist, jedoch Umweltfaktoren zur Auslösung und Aufrechterhaltung erfordert. Gehäuftes Auftreten in Familien und hohe Konkordanzraten bei Zwillingen sprechen für eine genetische Komponente der Erkrankung (Gardner 2006). Die betroffenen Genloci sind insbesondere für die familiäre hemiplegische Migräne erforscht. Hier betreffen sie die Codierung von Ionentransportern auf Chromosom 19 (CACNA1A-Gen) und Chromosom 1 (ATP1A2-Gen) (Heinze et al. 2007). Auch für die typische Migräne mit und ohne Aura konnten bereits Suszeptibilitäts-Loci auf verschiedenen Genen gefunden werden, von denen vermutlich mehrere für die Entstehung einer Migräne betroffen sein müssen (Kors et al. 2004). In einer aktuellen Metaanalyse konnten 44 unabhängige Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP), also Genvarianten, auf 38 Genen identifiziert werden, die mit einem erhöhten Migränrisiko assoziiert sind. Bemerkenswert ist, dass es sich dabei gehäuft um Gene handelt, die in Gefäß- und glatter Muskulatur exprimiert werden (Gormley et al. 2016).

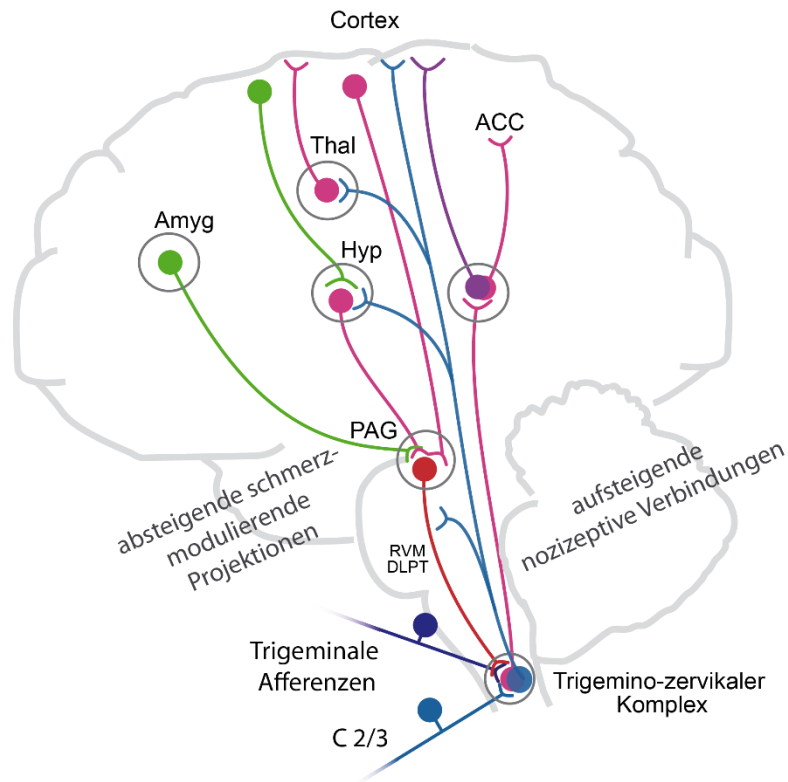
Umweltfaktoren wie Luftdruckänderung, Luftqualität, starke Gerüche, helles oder flackerndes Licht werden von Patienten als Trigger für das Auftreten einer Migräneattacke beschrieben, auch wenn dies derzeit nur wenige kontrollierte Studien bestätigen. Demzufolge ist naheliegend, dass Migränepatienten über niedrigere Reizschwellen für die unangenehme Empfindung von Licht, Gerüchen und Lärm verfügen (Friedman et al. 2009; Sjöstrand et al. 2010). Eine besonders große Relevanz für das Auftreten von Migräneattacken (zumeist ohne Aura) haben Hormone. So geben 50% aller Patientinnen einen Zusammenhang mit der Menstruation an; dabei wird ein Abfall des Östrogenspiegels als wichtiger Trigger deutlich. In der Schwangerschaft und nach der Menopause bessert sich die Erkrankung mit Abnahme der hormonellen Schwankungen häufig (Bingel 2008).

Die episodische Migräne durchläuft einen Zyklus, der in eine interiktale Phase zwischen den Attacken, eine präiktale Phase innerhalb 48 h vor der Attacke, eine iktale Phase während der Attacke und eine postiktale Phase innerhalb 48 h nach der Attacke unterteilt wird. Es wird von zyklischen Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit und der homöostatischen Metaplastizität (Mechanismen zur Aufrechterhaltung eines stabilen Erregbarkeitsniveaus neuronaler Netzwerke) bei Migränepatienten ausgegangen, welche zur Entstehung der Anfälle beitragen (Cosentino et al. 2014a).

Die *Pathophysiologie* der Migräne ist bis heute nicht eindeutig geklärt, es existieren verschiedene Erklärungsmodelle. Das variable klinische Bild der Migräne lässt erkennen, dass

es sich hierbei um eine komplexe neurologische Erkrankung handelt, die verschiedene kortikale, subkortikale und Hirnstammareale betrifft, welche autonome, affektive, kognitive und sensorische Funktionen regulieren (Burstein et al. 2015). Bei ihrer Entstehung sind verschiedene funktionelle Systeme beteiligt, die als gemeinsame Endstrecke eine Aktivierung des trigeminalen nozizeptiven Systems haben. Als funktionelles Korrelat des Migränekopfschmerzes werden Impulse von meningealen Nozizeptoren über den Trigeminskern zu supraspinalen Zentren in Mittelhirn, Thalamus und schließlich zum sensomotorischen Kortex geleitet (Siniatchkin et al. 2007).

Weiter wird eine Störung des inhibitorischen schmerzmodulierenden Systems diskutiert (Aurora et al. 2005; Chadaide et al. 2007; Uglem et al. 2016). In dieses sind unter anderem Interneurone zwischen afferenten Neuronen, der Thalamus, der Hirnstamm, das periaquäduktale Grau, die absteigenden Bahnen und Opioidrezeptoren involviert und in der Lage Schmerzinformationen zu hemmen. Wahrscheinlich ist der Migränekopfschmerz sowohl von einer Aktivierung des trigeminovaskulären Systems durch nozizeptive Reize abhängig als auch von einer Dysfunktion der zentralen Strukturen, die in das schmerzmodulierende System involviert sind (Nosedá et al. 2013).



**Abbildung 1: Überblick über das zentrale nozizeptive System. Trigemurale Afferenzen, also Berührungs- oder Schmerzreize des Kopfes, werden über den Hirnstamm und Mittelhirnsysteme über den Thalamus (Thal) und Hypothalamus (Hyp) an den sensorischen Cortex geleitet. Bereits in diesem aufsteigenden System findet eine Modulation der Schmerzreize und deren Wahrnehmung statt. Über das absteigende schmerzmodulierende System werden schmerzhemmende, zumeist opioiderge und serotoninerge Projektionen vom Cortex über den Hypothalamus und das periaquäduktale Grau (PAG) zu den Trigeminskernen funktionell wirksam. Quelle: Prof. Dr. med. T. Bartsch, mit freundlicher Genehmigung des Autors.**

Ein pathophysiologisches Konzept stellt die *vaskuläre Theorie* dar, welche besagt, dass durch eine Dilatation meningealer Arterien trigeminovaskuläre Fasern aktiviert werden und einen Migränekopfschmerz initiieren. Ob dabei Dehnungsrezeptoren der Gefäßwände oder die Ausschüttung vasoaktiver Neuropeptide wie Substanz P, Neurokinin A (NKA) und CGRP (calcitonin gene-related peptide) nach Stimulation meningealer Nozizeptoren die entscheidende Rolle spielen, ist nicht abschließend geklärt (Levy et al. 2011). Auf der vaskulären Theorie beruht auch die Erklärung des therapeutischen Effekts von Triptanen auf die Migräneattacke. Durch die agonistische Wirkung an 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoren initiieren sie eine Vasokonstriktion (Waeber et al. 2003).

In engem Zusammenhang damit steht die *Theorie der neurogenen Entzündung*. Durch Aktivierung meningealer Nozizeptoren werden vasoaktive Neuropeptide freigesetzt, die eine aseptische Entzündung der Dura mater verursachen, welche mit einer Sekretion von weiteren proinflammatorischen Stoffen wie Histamin, Bradykinin, Prostaglandin und Serotonin

einhergeht (Waeber et al. 2003). Die Wirksamkeit von Corticosteroiden im Status migraenosus stützt diese Theorie.

Der *Hirnstammtheorie* zufolge spielen schmerzmodulierende Hirnstammkerne wie das periaquäduktale Grau bei der Entstehung einer Migräneattacke sowie für deren Periodizität eine wichtige Rolle. Demnach sollen Nozizeptoren zentraler Kerngebiete, die in das antinozizeptive System involviert sind, bei Migränapatienten eine verminderte Toleranz gegenüber trigeminaler Hyperexzitabilität haben. Die Sensibilisierung von Neuronen der Pars caudalis des Nucleus spinalis nervi trigemini verursacht eine kutane Allodynie (Silberstein 2004). Die These, dass es im Hirnstamm einen „Migränegenerator“ gibt, mit dessen Aktivierung eine Migräneattacke einhergeht, hat heute keine Gültigkeit mehr (Borsook et al. 2012).

Die *Aura-* oder *Spreading-Depression-Theorie* erklärt den Pathomechanismus der Migräneaura. Demnach breitet sich eine Welle glialer und neuronaler Depolarisation mit einer Geschwindigkeit von 3-5 mm/min über den Kortex aus, begleitet von einer regional auftretenden, kurzfristigen Hyper- mit anschließend länger anhaltender Hypoperfusion. Der Aura folgt in 90% der Fälle der Migränekopfschmerz. So wird angenommen, dass die Spreading-Depression (CSD) die Hochregulierung verschiedener Gene, die erhöhte Permeabilität der Bluthirnschranke und der Gefäße für Plasmaproteine, die Sensibilisierung perivaskulärer Nerven und die zentrale Transmission von Schmerzsignalen über den Hirnstamm triggert (Sanchez-del-Rio et al. 2004). Ein Erklärungsmodell für die Entstehung der Migräne ohne Aura ließ sich durch die CSD bislang wissenschaftlich nicht belegen (Nosedá et al. 2013).

Viele Autoren schlagen eine Kombination aller dieser pathophysiologischen Konzepte vor, da sich das vielgestaltige klinische Bild der Migräne nicht anders erklären lässt: So könnten beginnend mit einer Spreading-Depression vasomotorische Mechanismen und eine sterile Entzündung mit gesteigerter Gefäßpermeabilität und Ausschüttung vasoaktiver Neurotransmitter miteinander einhergehen und zu einer peripheren Sensibilisierung führen, der eine zentrale Sensibilisierung im Hirnstamm und der Pars caudalis des Nucleus spinalis nervi trigemini folgt (Silberstein 2004).

Im Fokus der neurophysiologischen Migränerforschung steht heute die *Exzitabilitätstheorie*, die auch die Grundlage unserer Studie bildet. Genetisch bedingte Schwankungen der Erregbarkeit kortikaler und subkortikaler Neurone spielen demnach in der Pathophysiologie der Migräne eine wichtige Rolle, wobei die Beteiligung einzelner funktioneller Komponenten des ZNS bislang unklar ist (Siniatchkin et al. 2007). Immer wieder wird kontrovers diskutiert,

ob bei Migränepatienten eine generelle kortikale Hyper- oder Hypoexzitabilität, also ein erhöhtes oder reduziertes Erregbarkeitsniveau der Neurone, vorliegt oder ob Erregungsschwankungen im Migränezyklus das entscheidende Korrelat darstellen. Je nach Studie wird das kortikale Präaktivierungsniveau bei Migränepatienten als erhöht (Khedr et al. 2006) oder erniedrigt (Maertens de Noordhout et al. 1992) beschrieben. Weiter wurde festgestellt, dass sich die Modulierbarkeit des kortikalen Präaktivierungsniveaus bei Migränepatientinnen und Gesunden unterscheidet und Unterschiede in der homöostatischen Metaplastizität zu vermuten sind (Antal et al. 2008b). Die Veränderung des kortikalen Erregbarkeitszustandes kann an der Entstehung des Migränekopfschmerzes beteiligt sein und zu einer Aktivierung des trigeminovaskulären Systems führen (Cosentino et al. 2014b).

## **1.2 Neuromodulierende Verfahren**

Zur Untersuchung der kortikalen Erregbarkeit werden in experimentellen Studien häufig nicht-invasive neuromodulierende Verfahren angewendet, zu denen die transkranielle Magnetstimulation (TMS) und die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) gehören, die auch in unserem Experiment eingesetzt wurden. Beide Verfahren sind schmerzfrei und risikoarm am wachen Menschen durchführbar. Die TMS eignet sich zur gezielten Stimulation bestimmter Nervengruppen und Kortexareale (Barker et al. 1985). Ein kurzer Magnetimpuls kann die betroffenen Nerven depolarisieren und je nach Stimulationsort eine motorische oder sensorische Antwort erzeugen. Bei der tDCS wird ein schwacher Gleichstrom für einige Minuten durch das Gehirn geleitet, wodurch die Erregbarkeit zentraler Neurone über einen begrenzten Zeitraum anhaltend beeinflusst wird. Dies ist abhängig von der Richtung des Stromflusses; so wurde in Studien mehrheitlich eine Steigerung der kortikalen Erregbarkeit nach anodaler und eine Minderung nach kathodaler tDCS festgestellt (Bindman et al. 1964; Nitsche et al. 2000; Fregni et al. 2006b; Antal et al. 2008a).

Im Zusammenhang damit stehen Schmerzstudien wie die vorliegende Arbeit, in denen zur Modulation von Schmerz Wahrnehmungen ebenfalls TMS und tDCS verwendet werden. Zur Auslösung von Schmerzreizen werden Laserreize appliziert. Die zentrale Schmerzverarbeitung erfolgt durch das ZNS auf verschiedenen Ebenen, wobei der primär sensomotorische Kortex (SM I) eine Rolle spielt, den wir mit TMS und tDCS stimulierten.

In unserer Studie wurde zur Messung der kortikalen Exzitabilität eine Reihe von Einzelpuls-TMS (sTMS) über dem SM I appliziert und motorisch evozierte Potentiale (MEP) über Oberflächenelektroden am rechten Handrücken abgeleitet. Zur Messung der



Schmerzwahrnehmung setzten wir mit Hilfe eines Lasers Schmerzreize auf dem rechten Handrücken, welche in ihrer Intensität von den Probandinnen durch ein Schätzverfahren beurteilt wurden. Um die Schmerzwahrnehmung zu modulieren, applizierten wir gepaart Doppelpuls-TMS (dTMS) über dem entsprechenden primär sensomotorischen Kortexareal. Wir setzten also einen periphereren nozizeptiven Reiz und führten mittels dTMS eine direkte kortikale Modulation dieses Reizes durch. Zur anhaltenden kortikalen Modulation der Erregbarkeit und der Schmerzwahrnehmung über einen begrenzten Zeitraum wurde eine 15 minütige tDCS über dem SM I eingesetzt.

Es ist anzunehmen, dass die tDCS einen metaplastischen Effekt auf die TMS hat und sie damit in ihrer Wirkung beeinflusst. Wird die Erregbarkeit eines Neurons mittels tDCS moduliert, wirkt sich diese Art der Präkonditionierung auf die Wirkung eines weiteren modulativen Verfahrens, in diesem Fall die TMS, aus. Nach erregbarkeitssteigernder (anodaler) tDCS kann durch eine folgende TMS leichter eine erregbarkeitsmindernde Wirkung und nach erregbarkeitsmindernder (kathodaler) tDCS leichter eine erregbarkeitssteigernde Wirkung erzielt werden, im Sinne eines antagonistischen Effektes (Siebner et al. 2004; Lang et al. 2004a). Diese Wechselwirkung ist auf das Vorhandensein neuronaler Stabilisierungsprozesse zurückzuführen, die als homöostatische Metaplastizität bezeichnet werden und eine Erregbarkeitseskulation verhindern, die entstehen würde, wenn ein Neuron mit erhöhtem Präaktivierungsniveau verstärkt auf eine erregbarkeitssteigernde Modulation anspräche (Ziemann et al. 2007). Die Bienenstock-Cooper-Munro-Theorie bidirektionaler Plastizität besagt, dass die Schwelle zur Auslösung von Langzeitpotenzierung (LTP) nicht konstant ist, sondern vom Präaktivierungszustand des postsynaptischen Neurons abhängt. Bei hoher postsynaptischer Aktivität steigt diese Schwelle und die Auslösung einer Langzeitdepression (LTD) wird wahrscheinlicher, die einer LTP unwahrscheinlicher. Bei niedriger postsynaptischer Aktivität verhält es sich umgekehrt (Bienenstock et al. 1982).

### **1.2.1 Neuromodulierende Verfahren in der Migräneforschung**

Am besten wurde mit Hilfe der TMS der *visuelle Kortex* untersucht, wobei die Erzeugung von Phosphenen (bestimmte Sinneseindrücke, in diesem Zusammenhang Lichtwahrnehmungen, die vermutlich durch elektrische Ströme entstehen, welche durch magnetische Wechselfelder evoziert werden) mit einhergehender Ermittlung von Phosphenschwellen (minimale Stimulationsstärke, mit der Phosphene wahrgenommen werden) genutzt wird (Siniatchkin et al. 2007). Niedrige Phosphenschwellen sprechen dann für ein erhöhtes Präaktivierungsniveau, hohe Schwellen entsprechend für ein niedriges. Nach vielzähligen Studien gehen die

Ergebnisse jedoch stark auseinander. Viele Autoren berichten über erniedrigte Phosphenschwellen bei Migränepatienten und dabei insbesondere bei Patienten mit Aura (Aurora et al. 2003; Gerwig et al. 2005; Gunaydin et al. 2006), doch es gibt auch Studien mit gegenteiligen Ergebnissen (Bohotin et al. 2003). Siniatchkin et al. fanden bei Migränepatienten ein vermindertes Ansprechen auf Verfahren zur Modulation der Erregbarkeit des okzipitalen Kortex (tDCS), was auf eine gestörte kortikale Informationsverarbeitung hinweist (Siniatchkin et al. 2012).

Auch der *motorische Kortex* wurde mit TMS und tDCS in verschiedenen Studien untersucht. Wie beim visuellen Kortex sind auch hier die Ergebnisse sehr heterogen. Mehrere Studien belegten erhöhte motorische Reizschwellen bei Migränepatienten (Maertens de Noordhout et al. 1992), doch auch erniedrigte (Khedr et al. 2006) wurden festgestellt. Die kortikale Innervationsstille wurde im Vergleich zu Gesunden als verkürzt (Aurora et al. 1999; Khedr et al. 2006), aber auch als normal gemessen. Die kortikale Hemmung bei kurzen Interstimulusintervallen wurde einheitlich als normal beschrieben. Die TMS-Studien des motorischen Kortex zeigten insgesamt weniger Unterschiede zwischen Migränepatienten und gesunden Probanden als die des visuellen Kortex. Studien, die beide Kortexareale untersuchten, lieferten Hinweise auf eine dissoziierte Erregbarkeit des Gehirns von Migränepatienten mit fast normaler Erregbarkeit des motorischen und veränderter Erregbarkeit des visuellen Kortex (Bohotin et al. 2003).

Weiter wurde das *zentrale nozizeptive System* mit Hilfe von neuromodulierenden Verfahren untersucht. Zusammen mit einem veränderten Exzitabilitätsniveau kommt einer fehlerhaften nozizeptiven Verarbeitung und deren Kontrolle eine große Bedeutung zu (Brighina et al. 2013). In vorangehenden Studien wurde festgestellt, dass dTMS einen kurzfristigen bahnenden Effekt auf die Schmerzempfindung hat, sodass bei simultaner Stimulation ein Schmerzreiz als schmerzhafter eingeschätzt wird als bei alleiniger Schmerzstimulation (Kanda et al. 2003). Eine rTMS über dem sekundär somatosensorischen Kortex erbrachte bei Migränepatienten einen geringeren analgetischen Effekt auf thermische Reize als bei gesunden Probanden, was als reduzierte Funktion des inhibitorischen schmerzmodulierenden Systems gewertet wurde (Uglem et al. 2016). Paradoxe Reaktionen auf TMS über dem sensomotorischen Kortex von Migränepatienten wurden als gestörte neuronale Plastizität gewertet (Pierelli et al. 2013). Außerdem wurde die Modulierbarkeit mittels tDCS untersucht. Antal et al. beschreiben, dass die Schmerzempfindlichkeit nach kathodaler Stimulation abnimmt und nach anodaler Stimulation unverändert bleibt (Antal et al. 2008a). Die Schmerzempfindung sei dabei weniger modulierbar als die Motorik. Vecchioa et al. vermuten

eine Modulierbarkeit pathologischer Schmerzverarbeitung bei Migränepatienten durch anodale tDCS (Vecchioa et al. 2016).

Vermutlich ist die Heterogenität dieser Ergebnisse zum einen durch methodische Unterschiede bedingt. Durch die vielfältige Art der Testungen können sehr variable Ergebnisse entstehen; die Wahl der Stimulationsparameter spielt dabei eine große Rolle (Cosentino et al. 2014b). Zum anderen ist der Zeitpunkt der Messung innerhalb des Migränezyklus entscheidend. In vielen Studien wurde lediglich der Zeitabstand zum vorangegangenen Migräneanfall kontrolliert, nicht jedoch der zum folgenden Anfall (Siniatchkin et al. 2007). So vermuten Afra et al., dass bei Migränepatienten im Intervall ein erniedrigtes und im Anfall ein erhöhtes Präaktivierungsniveau vorliegt (Afra et al. 2000). Cosentino et al. konnten bei Patienten in der präiktalen Phase gesteigerte MEP und in der iktalen sowie in der postiktalen Phase reduzierte MEP messen. In der interiktalen Phase erhoben sie unterschiedliche Ergebnisse, abhängig von der individuellen Attackenfrequenz (Cosentino et al. 2014a). Antal et al. stellten einen Tag vor der Migräneattacke bei Patienten entweder besonders hohe, besonders niedrige oder sehr variable Phosphenschwellen fest, verglichen mit den interiktalen Messungen. Diese Erkenntnis lässt die Autoren vermuten, dass im Migräneintervall eine Dysregulation der homöostatischen Metaplastizität vorliegt, die für die Auslösung eines neuen Anfalls eine wichtige Rolle spielt (Antal et al. 2006a).

Einheitlicher sind die Ergebnisse von *Habituationsstudien*. Als Habituation wird eine Abnahme der Antwort auf wiederholte Reize bezeichnet. In Studien zeigte sich jedoch mehrheitlich, dass bei Migränepatienten eine verminderte Habituation bzw. sogar eine Potenzierung der Reizantwort stattfindet (Ambrosini et al. 2003; Stankewitz et al. 2008), was bedeutet, dass keine Gewöhnung an einen wiederholt dargebotenen Reiz erfolgt, sondern die Reaktionsbereitschaft stabil bleibt oder sogar ansteigt. Habituation gilt als negativ korreliert mit dem Präaktivierungsniveau (Knott et al. 1973) und der Amplitudenhöhe von evozierten Potentialen zu Beginn einer Versuchsreihe (Ambrosini et al. 2003). Ob der Dishabituation eine Hypo- oder Hyperexzitabilität zugrunde liegt, ist allerdings umstritten. Coppola et al. vermuten, dass es sich auch hierbei um einen interiktal fluktuierenden Prozess handelt, der sich vor und während der Migräneattacke normalisiert (Coppola et al. 2009) und durch eine fehlerhafte Funktion in thalamokortikalen Bahnen begründet ist. Weiter war eine Normalisierung des Habituationsdefizites durch exzitatorische TMS festzustellen (Coppola et al. 2012). Es scheint sich jedoch nicht um ein migränespezifisches Phänomen zu handeln, sondern vielmehr um ein Resultat zentraler Sensibilisierung in Folge einer chronischen Erkrankung, was mit Dauer und Schwere der Erkrankung korreliert (Stankewitz et al. 2008).

Allerdings beobachteten Kropp et al. in einer Habituationsstudie bei Migränepatienten mit langer Erkrankungsdauer im Vergleich zu denen mit kurzer Erkrankungsdauer eine geringere Zunahme der CNV-Amplituden (contingent negative variation: über ein EEG abgeleitete Hirnaktivität zur Messung der Aufmerksamkeit) über die Dauer des Experimentes bei initial höherer Amplitude. Dieses weist auf eine Abnahme der Dishabituatation bei Zunahme der Erkrankungsdauer hin, was die Autoren auf ein erhöhtes Präaktivierungsniveau zurückführten (Kropp et al. 2005).

### 1.3 Fragestellung und Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, basierend auf der beschriebenen Exzitabilitätstheorie einen Einblick in die Pathophysiologie der Migräne zu bekommen. In dieser experimentellen Studie soll untersucht werden, inwieweit sich die Schmerzwahrnehmung und die kortikale Erregbarkeit durch transkranielle Magnetstimulation (TMS) und transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) über dem primär sensomotorischen Kortex beeinflussen lassen und welche Unterschiede zwischen Migränepatientinnen und gesunden Probandinnen bestehen.

In der vorliegenden Arbeit sollen daher folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wie wirkt sich eine simultan zu schmerzhaften Laserreizen applizierte Magnetstimulation mittels dTMS auf die Wahrnehmung von nozizeptiven Reizen aus?
2. Welche Wirkung hat die Präkonditionierung durch eine 15-minütige Gleichstromstimulation auf die Wahrnehmung von alleinigen Laserschmerzen und auf den modulierenden Effekt von simultan zu schmerzhaften Laserreizen applizierter Magnetstimulation im Sinne der homöostatischen Metaplastizität?
3. Welchen Effekt hat eine 15-minütige tDCS auf die kortikale Erregbarkeit, gemessen durch sTMS induzierte MEP?
4. Welche Unterschiede bestehen in der Modulierbarkeit von Schmerzwahrnehmung und kortikaler Exzitabilität zwischen Migränepatientinnen und vergleichbaren gesunden Frauen?
5. Gibt es einen Zusammenhang zwischen kortikaler Erregbarkeit und Schmerzwahrnehmung bzw. deren Modulierbarkeit?

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Versuchsteilnehmer**

An unserer Studie nahmen 36 Frauen teil, davon 18 Migränepatientinnen und 18 gesunde Probandinnen. Die Rekrutierung der Teilnehmerinnen erfolgte über Aushänge im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel, und verschiedenen öffentlichen Einrichtungen sowie über Probandenregister. Die Teilnahme wurde angemessen vergütet. Personen mit somatischen, psychischen und insbesondere neurologischen Grunderkrankungen (ausgenommen die Migräne in der Patientengruppe) wurden von der Teilnahme ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren der regelmäßige Konsum von Alkohol, Drogen oder Medikamenten (mit Ausnahme von oralen Kontrazeptiva), eine bestehende Schwangerschaft sowie das Vorhandensein von Herzschrittmachern oder anderen metallischen Implantaten. Komplikationen bei früheren TMS- oder tDCS-Anwendungen waren bei keiner Teilnehmerin aufgetreten. Die Auswahl der Migränepatientinnen erfolgte nach den Kriterien der International Headache Society (2004) mit einem Screening-Fragebogen der Kopfschmerzambulanz des UKSH Kiel. Dabei wurden nur Patientinnen einbezogen, die mindestens einmal im Monat unter Migräne mit oder ohne Aura litten und keine medikamentöse Prophylaxe für diese Erkrankung einnahmen. Beschwerdefreiheit zum Zeitpunkt des Experimentes war eine weitere Voraussetzung. Da im Rahmen des Migränezyklus Schwankungen des Exzitabilitätsniveaus beschrieben werden (Afra et al. 2000; Antal et al. 2006a; Cosentino et al. 2014a), wurde sichergestellt, dass sich die Patientinnen im interiktalen Intervall ihrer Erkrankung befanden und ein Mindestabstand von vier Tagen zwischen dem letzten Migräneanfall und dem Experiment lag. Trat ein Migräneanfall innerhalb von 2 Tagen nach dem Experiment auf, erfolgte eine telefonische Rückmeldung.

Die Versuchsdurchführung fand nach Genehmigung durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und der schriftlichen Einverständniserklärung der Probandinnen nach ausführlicher schriftlicher und mündlicher Aufklärung entsprechend der Deklaration von Helsinki statt.

### **2.2 Transkranielle Magnetstimulation**

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist ein wichtiges elektrophysiologisches Instrument, das sich zur gezielten Stimulation bestimmter Nervengruppen und Kortexareale

eignet (Barker et al. 1985). Aufgrund ihrer schmerzfreien und risikoarmen Einsatzmöglichkeiten etablierte sich diese Technik zu einem Routineverfahren zur Untersuchung des zerebralen Kortex am wachen Menschen und setzte sich damit gegen die erheblich unangenehmere elektrische Stimulation durch.

### **2.2.1 Historische Entwicklung**

Die Anfänge der Hirnstimulation gehen bis ins 19. Jahrhundert auf die Studien von L. Rolando (1809), G. Fritsch und E. Hitzig (1870) mit elektrischer Stimulation an den eröffneten Gehirnen von Tieren zurück. Auch der erste Versuch am Menschen, ebenfalls am eröffneten Gehirn, fand zu dieser Zeit durch Bartholow (1874) statt. Einige Jahre später kamen die ersten Versuche mit alternierenden Magnetfeldern von A. d'Arsonval (1896), Beer (1902) und S.P. Thompson (1910) hinzu. Sie lösten damit Schwindelsensationen und Phosphene aus und bildeten die Grundlage für Nervenreizungen mit Magnetfeldpulsen. 1980 führten P.A. Merton und H.B. Morton die ersten nicht-invasiven elektrischen Hirnstimulationen der motorischen Hirnrinde durch und weitere fünf Jahre danach die erste transkranielle Magnetstimulation am Menschen mit dem Stimulator von A. Barker (Barker et al. 1985). Am Modell dieses Prototyps startete die kommerzielle Entwicklung von monophasischen Magnetstimulatoren; wenig später folgte die Produktion biphasischer Geräte. Der nächste wichtige Entwicklungsschritt war die repetitive Stimulation (rTMS), die eine Applikation von Doppelreizen und Salven ermöglicht. 2005 wurden neue rTMS-Protokolle von J.C. Rothwell und Mitarbeitern entwickelt, die eine Theta-Burst-rTMS beinhalten, also eine Stimulation mit schwachen Reizen in kurzen Salven über längere Zeit. Hiermit wird ein über Stunden andauernder Effekt auf die kortikale Erregung ermöglicht (Huang et al. 2005).

### **2.2.2 Technische und physiologische Grundlagen**

Das Wirkprinzip der Magnetstimulation beruht auf der elektromagnetischen Induktion, also auf der Erzeugung eines zeitlich veränderlichen Magnetfeldes, das im Hirngewebe ein elektrisches Feld induziert, welches eine Stimulation zentraler Neurone hervorrufen kann (Siebner et al. 2007).

Im Magnetstimulator wird ein Kondensator geladen und über eine Spule schlagartig entladen, wodurch in dieser ein hoher Stromfluss entsteht und ein Magnetfeld entsprechend schnell auf- und wieder abgebaut wird. Typische kommerzielle Magnetstimulatoren verwenden Pulse mit einer Dauer von 200-400  $\mu$ s. In dieser Zeit wird die Feldenergie von 20-200 J auf- und abgebaut, sodass für kurze Zeit Leistungen von 4000 kW bei Spulenströmen von 1000-5000

A und Spannungen von 1000-3000 V aufgebracht werden. Eine maximale magnetische Induktionsstärke von ca. 2 Tesla kann dabei erreicht werden (Weyh et al. 2007). Die Spule beinhaltet mehrere Windungen, welche von Strom durchflossen werden. Das Magnetfeld ist proportional zum Spulenstrom und summiert sich nach dem Superpositionsprinzip aus den Feldanteilen, die durch die einzelnen Windungen in der Spule erzeugt werden. Daher lässt sich die Stärke des Feldes sowohl durch die Erhöhung des Stromes als auch durch die der Windungszahl steigern (Weyh et al. 2007). Zur Einstellung der Reizstärke kann die Entladespannung des Pulscondensators als relativer Anteil des gerätespezifischen Maximums in Prozent gewählt werden und ist dabei proportional zu der erzeugten Feldstärke. Die Reizintensitäten schwanken zwischen verschiedenen Stimulatoren und Spulen erheblich, sodass eine Reizschwellenbestimmung bei jedem Probanden erfolgen muss (Weyh et al. 2007).

Das magnetische Feld kann biologisches Gewebe für einige cm durchtreten. So kann die Magnetstimulation transkranial eingesetzt werden, das Magnetfeld durchdringt Haut und Schädelkalotte und stimuliert das Hirngewebe, wobei eine Berührung mit der Haut nicht erforderlich ist. Der in der Hirnrinde induzierte Gewebestrom ist der Flussrichtung des Spulenstroms entgegengesetzt und verläuft parallel dazu, bei entsprechender Spulenposition tangential zur Kortexoberfläche (Siebner et al. 2007). Neben der Stärke des elektrischen Feldes ist vor allem dessen räumlicher Gradient für die elektrische Nervenreizung entscheidend. Wenn dieser parallel zu dem zu stimulierenden Axon verläuft, kann er eine Depolarisation an dessen Membran erzeugen, was in einem Aktionspotential resultieren kann (Roth et al. 1990). Mit zunehmender Tiefe nehmen die Stärke und die Fokalität der Felder abhängig von dem durchflossenen Gewebe ab. Die Tiefenreichweite der TMS ist daher auf 1-6 cm begrenzt, wodurch eine Stimulation der Hirnrinde unter Aussparung tiefer liegender Strukturen möglich ist (Weyh et al. 2007).

### **2.2.3 Stimulationsspulen**

Es gibt zwei verschiedene Spulentypen:

Die *Rundspule* induziert ein ringförmiges elektrisches Feld um das Spulenzentrum herum, im Zentrum selber findet keine Stimulation statt. Eine präzise Stimulation ist also nicht möglich, dafür aber eine große Tiefenreichweite bei geringer Erwärmung. Häufigen Einsatz findet dieser Spulentyp heute in der neurophysiologischen Routinediagnostik.

Im Gegensatz dazu besteht die später entwickelte *achtförmige Spule* aus zwei Teilspulen, in denen der Strom in entgegengesetzte Richtungen läuft. Durch Summationseffekte fokussiert



sich die maximale Feldstärke im Kreuzungspunkt der beiden Teilspulen, was eine sehr präzise Stimulation ermöglicht. Der Haupteinsatzbereich der Achterspulen liegt in Forschung und Diagnostik (Weyh et al. 2007).

#### **2.2.4 Magnetstimulatoren**

Im Wesentlichen unterscheidet man zwei verschiedene Typen von Stimulatoren.

*Monophasische Stimulatoren* sind die ältesten und entsprechen am ehesten den elektrischen Stimulatoren. Die Pulsdauer ist erheblich länger als die von biphasischen Geräten und das Interstimulusintervall muss einige Sekunden betragen, da die Erwärmung und der Energiebedarf der Spule erheblich sind. Daher eignen sich monophasische Stimulatoren nur zur Applikation von Einzelreizen. Häufigster Einsatzort sind Diagnostik und Forschung (Weyh et al. 2007).

Bei den *biphasischen Stimulatoren* ändert die induzierte Feldstärke ihre Polarität. Da bei diesen Stimulatoren ein Teil der Pulsenergie wieder in den Kondensator zurückgespeist wird, sind Energieverbrauch und Wärmefreisetzung im Vergleich zu monophasischen Geräten erheblich geringer. Dieser Vorteil ermöglicht die Nutzung biphasischer Stimulatoren für die rTMS mit Pulsfrequenzen von bis zu 100 Hz. (Weyh et al. 2007).

Bei dem von uns verwendeten TMS-Stimulator handelt es sich um ein Gerät, das sich zur Erzeugung von Einzel-, Doppel- und Mehrfachpulsen eignet, mit einer maximalen magnetischen Induktionsstärke von 2 Tesla, einer maximalen Pulsleistung von 160 J, einer maximalen Stimulationsrate von 30 Hz und einer Anstiegszeit des Reizpulses von 40  $\mu$ s.

#### **2.2.5 Wirkung**

Abhängig vom Ort der Nervenstimulation können durch TMS verschiedene Wirkungen hervorgerufen werden. Zum Beispiel lassen sich durch Stimulation des visuellen Kortex Phosphene erzeugen und durch Stimulation motorischer Kortexareale entsprechende Muskelgruppen aktivieren. Diese Muskelaktivität kann durch Ableitung motorisch evozierter Potenziale (MEP) über Oberflächenelektroden gemessen werden. Darüber hinaus eignet sich der primär motorische Kortex zur Beeinflussung der Verarbeitung von Schmerzen durch TMS oder tDCS und wird für diesen Zweck in entsprechenden Experimenten als häufige Lokalisation genutzt (Mylius et al. 2012).

Unter Einsatz der dTMS (Doppelpuls-TMS) und rTMS lassen sich bestimmte Kortexfunktionen hemmen oder bahnen, was für einige Zeit über die Stimulation hinaus anhalten kann. Zum Beispiel wurden kurzfristig anhaltende Effekte auf Kognition und

affektive Verarbeitung erzielt (Paulus et al. 2007), für den Effekt auf chronische Schmerzen wurden Wirkungsauern von mehreren Tagen beschrieben (Lefaucheur et al. 2001). Steigern ließ sich die Schmerzempfindung in einer Studie von Kanda et al. auch mit Hilfe einer dTMS mit einem Interstimulusintervall (ISI) von 50 ms, die 150-200 ms nach einem schmerzhaften Reiz über dem sensomotorischen Kortex appliziert wurde (Kanda et al. 2003). Für eine unterschwellige dTMS mit einem Intervall von 10-40 ms wurde in einer anderen Studie eine bahnende und mit einem Intervall von 50-200 ms eine hemmende Wirkung beschrieben (Wahl et al. 2007). Auch eine Modulation der Schmerztoleranzschwelle ist je nach Stimulationsort mit Hilfe von Doppelpulsstimulation möglich (Antal et al. 2010). Abhängig von der Wiederholungsrate lassen sich mit der rTMS unterschiedliche Effekte erzeugen. Eine niedrigfrequente Stimulation (0,5-1 Hz) über dem primärmotorischen Kortex (M I) hat eine erregbarkeitsvermindernde Wirkung, die zu einer verstärkten Empfindung von Schmerzreizen führt, eine hochfrequente rTMS (> 5 Hz) entsprechend eine erregbarkeitssteigernde und schmerzmindernde Wirkung (Antal et al. 2010). Die Theta-Burst-Stimulation (TBS) führt bei niedrigeren Stimulationsintensitäten und kürzerer Stimulationsdauer ebenfalls zu langanhaltender Schmerzreduktion (Poreisz et al. 2008).

Jedoch gibt es Hinweise dafür, dass die rTMS induzierten Exzitabilitätsänderungen abhängig sind vom basalen Erregungsniveau. So stellten Brighina et al. nach niedrigfrequenter rTMS bei Migränepatienten einen Erregbarkeitsanstieg des visuellen Kortex fest, was sie auf fehlerhafte Mechanismen des inhibitorischen Systems bei diesen Patienten zurückführten (Brighina et al. 2002).

### **2.2.6 Anwendungsgebiete**

In der *Forschung* dient die TMS zur Untersuchung des zerebralen Kortex, des Myelons und der peripheren Nerven. Unter anderem eignet sie sich zur Untersuchung kortikaler Erregbarkeit und kann dabei sowohl zur Erzeugung von Phosphenen über dem visuellen Kortex als auch zur Objektivierung der Erregbarkeit des motorischen Kortex mittels MEP dienen.

In der neurophysiologischen *Diagnostik* dient die TMS bereits als Routineinstrument zur Untersuchung des kortikospinalen Systems.

In der *Therapie* kann die TMS bei verschiedenen psychiatrischen und neurologischen Krankheiten Anwendung finden (Lipton et al. 2010), stellt jedoch kein therapeutisches Routineverfahren dar, sondern behält experimentellen Charakter. Hervorzuheben ist hierbei zum einen die Möglichkeit zur Behandlung therapieresistenter Depressionen mit der

Magnetkonvulsionstherapie zur Auslösung generalisierter epileptischer Anfälle im Sinne einer nebenwirkungsärmeren Alternative zur Elektrokonvulsionstherapie (Lisanby et al. 2003). Zum anderen konnte eine Verbesserung der Tinnitusymptomatik durch Einzelpuls-TMS (sTMS) (Langguth et al. 2007) und rTMS (Minami et al. 2011) erzielt werden. Auch wurden therapeutische Effekte auf den M. Parkinson und auf affektive Erkrankungen nachgewiesen, welche sich mit einem Anstieg des Dopamin-Spiegels nach rTMS erklären ließen (Keck et al. 2002). In der Behandlung chronischer Schmerzen gibt es Hinweise für die Wirksamkeit von hochfrequenter rTMS über M I (Lefaucheur et al. 2001; Lefaucheur et al. 2004; Khedr et al. 2005). Die Wirkung hält für einige Tage nach der Stimulation an, abhängig von Stimulationsdauer, Zahl der Stimulationssitzungen und dem Erkrankungsbild.

Auch für die *Migräne* gibt es erste Therapieansätze mit TMS, die eine positive Wirkung der sTMS in der Akuttherapie und der rTMS in der Prophylaxe zeigen (Schwedt et al. 2015). Bei Migräne mit Aura konnten erste Hinweise dafür gefunden werden, dass sich durch Anwendung von Einzel- oder Doppelpuls-TMS während der Aura eine Migräneattacke verhindern oder zumindest abschwächen lässt, was durch eine Unterbrechung der Spreading-Depression erklärt wird (Lipton et al. 2010; Andreou et al. 2016). Auch bei Migränepatienten ohne Aura konnte eine Verminderung des Migränekopfschmerzes beobachtet werden (Clarke et al. 2006). So wurde experimentell eine Abnahme der Aktivität thalamokortikaler Neurone durch sTMS erreicht. Opioidrezeptoren scheinen in die modulierende Wirkung der sTMS involviert zu sein (Andreou et al. 2016). Weiter konnten kortikale Zentren, die in die affektiven, kognitiven und emotionalen Aspekte der Schmerzwahrnehmung involviert sind, wie der cinguläre und orbitofrontale Kortex, durch TMS moduliert werden (Klein et al. 2015). Patienten mit einer therapierefraktären chronischen Migräne unter einer medikamentösen Standardtherapie profitierten längerfristig von einer dTMS als Zusatztherapie (Rapinesia et al. 2016). Eine Studie von Brighina et al. lieferte erste Hinweise auf eine Normalisierung der interiktalen kortikalen Inhibition und der kortikalen Erregbarkeit nach hochfrequenter rTMS. Diese beeinflusst vermutlich über die Stimulation hinaus Menge und Verteilung von Neurotransmittern im Gehirn und könnte eine präventive Wirkung auf die Entstehung von Migräneattacken haben (Brighina et al. 2010). Im Gegensatz dazu konnte in einer Studie mit niedrigfrequenter rTMS kein Unterschied zur Placebostimulation festgestellt werden (Teepker et al. 2010).

Es bleibt jedoch zu erwähnen, dass es sich nicht um Routineanwendungen handelt und es zur Entwicklung auf diesem Gebiet weiterer Forschung bedarf. Eine Limitation dieser Technik

für die Praxis liegt darin, dass sie bislang lediglich in klinischen Zentren verfügbar und die gezielte Anwendung relativ komplex ist (Brighina et al. 2013).

### **2.2.7 Sicherheitsaspekte**

Bei fehlerfreier Anwendung und Funktion stellt die TMS ein elektrophysiologisches Instrument dar, das von dem Medizinproduktgesetz in die Gefahrenklasse II eingestuft wurde (mittleres Risiko, als aktives diagnostisches Produkt nach Anhang IX der Medizinprodukterichtlinie 93/42/EWG). Die größte Gefahr liegt in der Auslösung von epileptischen Anfällen (Klein et al. 2015). Während diese bei gesunden Probanden im Rahmen von Einzel- oder Doppelpulsstimulation gering ist, steigt sie bei Anwendung der rTMS mit konstanter Stimulationsfrequenz mit der Anzahl der Stimuli, ihrer Frequenz und Intensität. Weiter ist das Risiko bei hirnganisch erkrankten Patienten, insbesondere bei einer vorbekannten Epilepsie, erhöht (Classen et al. 1995). Andere potentielle Nebenwirkungen sind vasovagale Synkopen (insbesondere zu Beginn der Stimulation), transiente Spannungskopfschmerzen und Hörminderungen sowie ein für wenige Minuten anhaltender Effekt auf Kognition und affektives Verhalten (Paulus et al. 2007). Langzeitwirkungen oder -schäden durch TMS konnten auch bei häufiger Anwendung bislang nicht gefunden werden (Dwork et al. 2004).

Kontraindikationen stellen das Vorliegen einer erhöhten zerebralen Anfallsbereitschaft, einer Schwangerschaft und elektronische bzw. metallische Implantate in Kopf und Gehirn dar, bei Hirn- oder Herzschrittmachern muss ein Sicherheitsabstand zur Stimulationsspule von 10 cm gewährleistet sein (Paulus et al. 2007).

## **2.3 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)**

Die tDCS ist ein schmerzfreies und sicheres Verfahren, mit dem die Erregbarkeit zentraler Neurone über einen begrenzten Zeitraum beeinflusst werden kann. Anwendung findet diese Technik bislang überwiegend in der neurowissenschaftlichen Forschung.

### **2.3.1 Historische Entwicklung**

An der Entwicklung der tDCS waren ebenfalls L. Rolando, G. Fritsch und E. Hitzig mit ihren invasiven Tierexperimenten im 19. Jahrhundert maßgeblich beteiligt. Methodisch einwandfreie Untersuchungen mit schwacher zerebraler Gleichstromreizung und einhergehender Veränderung der zerebralen Erregbarkeit wurden erstmals in den 60er Jahren

des letzten Jahrhunderts durchgeführt, das Interesse an dieser Technik stieg jedoch besonders in den letzten Jahren (Nitsche et al. 2007).

### **2.3.2 Technische und physiologische Grundlagen**

Bei der tDCS wird ein schwacher tonischer Gleichstrom von 1-2 mA nichtinvasiv für einige Minuten durch Schädelkalotte und Gehirn geleitet. Die Applikation erfolgt über zwei ca. 25-35 cm<sup>2</sup> große Oberflächenelektroden, von denen die eine über dem zu stimulierenden Hirnareal und die andere, indifferente Elektrode, meistens über der kontralateralen Augenbraue auf der Kopfhaut angebracht werden. Unter den Elektroden entsteht ein homogenes elektrisches Feld, dessen Stärke mit der Entfernung etwa exponentiell abnimmt, was durch die Inhomogenität der Leitungsfähigkeit verschiedener kortikaler Strukturen beeinflusst wird (Miranda et al. 2006).

Durch die tDCS wird in der Hirnrinde ein schwacher, kontinuierlicher Stromfluss induziert, der eine unterschwellige, tonische Auslenkung des neuronalen Ruhemembranpotentials verursacht. Aktionspotentiale werden nicht ausgelöst, vielmehr handelt es sich um Polarisierungseffekte, die entsprechend der Polarität des zugeführten Gleichstroms gegensätzlich zueinander sind. So konnte in verschiedenen Studien mehrheitlich eine Depolarisation der Membran kortikaler Neurone bei anodaler (oberflächenpositiver) und eine Hyperpolarisation bei kathodaler (oberflächennegativer) Stimulation gemessen werden. Daraus ergibt sich eine Steigerung der Erregbarkeit und Spontanaktivität kortikaler Neurone bei anodaler und eine Hemmung bei kathodaler Stimulation (Bindman et al. 1964). Am häufigsten wird die tDCS über dem motorischen Kortex angewendet, wobei sich die Wirkung mit Hilfe von TMS induzierten MEP-Amplituden evaluieren lässt. Stärke, Dauer und Richtung der Erregbarkeitsveränderungen sind abhängig von Stromdichte, Stimulationsdauer und Stromflussrichtung (Nitsche et al. 2007). Die Effektivität der Stimulation wird im Wesentlichen durch die Stromflussdichte im Gehirn bestimmt, die bei transkranieller Stimulation ca. 50% der verabreichten Stromdichte entspricht (Rush et al. 1968). Bei Verwendung oben genannter Stromstärke und Elektrodenfläche resultiert die kortikale Stromdichte in ca. 0,03-0,08 mA/cm<sup>2</sup>. Die Richtung des Stromflusses hat ebenfalls einen wesentlichen Einfluss auf die Effektivität der tDCS. Je eher sie der Längsrichtung des Neurons beziehungsweise Axons entspricht, desto ausgeprägter ist das Ergebnis (Nitsche et al. 2007).

### 2.3.3 Wirkung

Die anodale tDCS steigert die Erregbarkeit und spontane Entladungsrate kortikaler Neurone, die kathodale hemmt sie (Bindman et al. 1964). Dadurch lassen sich motorische, visuelle, somatosensorische und präfrontale Funktionen beeinflussen, wobei die Wirkung auf das motorische System zuerst beschrieben wurde (Antal et al. 2008a). Unter anderem kann eine anodale Stimulation eine Amplitudenvergrößerung TMS induzierter MEP sowie eine Beschleunigung der Reaktionsgeschwindigkeit bewirken und eine stimmungsaufhellende Wirkung haben. Die kathodale Stimulation bewirkt entsprechend eine MEP-Amplitudenverminderung und lethargisches Verhalten (Nitsche et al. 2002). Die Wirkung auf die neuronale Erregbarkeit setzt direkt nach der Stimulation ein und kann je nach Stimulationsdauer für einige Zeit anhalten (Weyh et al. 2007). So zeigte sich, dass eine tDCS über 4 s zur Erzeugung akuter, nicht anhaltender Effekte geeignet ist, über 7 min für anhaltende Effekte von einigen Minuten Länge und über 9 min (kathodal) beziehungsweise 13 min (anodal) für über eine Stunde anhaltende Erregbarkeitsveränderungen (Nitsche et al. 2000). Es gibt Hinweise dafür, dass der anhaltende Effekt nicht durch eine Verschiebung des Membranpotenzials, sondern durch die gesteigerte neuronale Aktivität während der anodalen Gleichstromstimulation im Sinne einer Langzeitpotenzierung (LTP) zustande kommt (Bindman et al. 1964). Dafür spricht eine intrazelluläre Anreicherung von cAMP (cyclisches Adenosinmonophosphat) und Kalzium, wie sie von Hattori et al. beobachtet wurde (Hattori et al. 1990). Außerdem konnten experimentell motorische Lernleistungen durch anodale tDCS positiv beeinflusst werden (Nitsche et al. 2003). Für die kathodale Stimulation wird entgegengesetzt eine Langzeitdepression (LTD) der neuronalen Synapsen angenommen, was jedoch tierexperimentell noch nicht gesichert werden konnte.

Auch die Schmerzempfindung scheint sich durch tDCS beeinflussen zu lassen, wobei bislang umstritten ist, welche Polarität hierbei wirkungsvoll ist. Antal et al. konnten mittels kathodaler Stimulation des somatosensorischen Kortex (S I) eine reduzierte Wahrnehmung experimentell erzeugter Schmerzen auf dem kontralateralen Handrücken bei gesunden Probanden erreichen, während Placebo- und anodale Stimulation keinen Effekt hatten. Bei einer 15-minütigen Stimulation hielt die antinozizeptive Wirkung über eine Dauer von einer Stunde an (Antal et al. 2008a). Studien zu chronischen Schmerzen zeigten hingegen eine 2-3 Wochen anhaltende Linderung nach 20 min anodaler tDCS über fünf Tage (Fregni et al. 2006a; Fregni et al. 2006b).

TDCS wird auch als Methode zur Präkonditionierung neuronaler Aktivität zur Untersuchung metaplastischer Vorgänge angewendet. Bei kombinierter Anwendung von tDCS und 5-Hz-

rTMS nacheinander konnten Antal et al. einen antagonistischen Effekt der rTMS auf die entsprechende Wirkung der tDCS auf die gemessenen MEP-Amplituden feststellen, wobei dieser Effekt bei Migränepatienten nach anodaler tDCS erheblich schwächer ausgeprägt war als bei den gesunden Kontrollprobanden. Die Autoren vermuten als Ursache dafür eine fehlerhafte inhibitorische homöostatische Metaplastizität bei diesen Patienten (Antal et al. 2008b).

In gemeinsamer Anwendung der tDCS und der TMS stellten Nitsche et al. deutliche Auswirkungen auf die MEP-Rekrutierungskurve während der Stimulation, nicht aber auf die Doppelpulshemmung oder -bahnung in zeitlichem Abstand fest (Nitsche et al. 2005).

#### **2.3.4 Anwendungsgebiete**

Das wichtigste Anwendungsgebiet der tDCS ist bislang die neurowissenschaftliche *Forschung*. Entsprechende Studien gehen Fragen von neuronaler Aktivität, Exzitabilität und von Lernprozessen nach. Auch in der Schmerzforschung kommt der tDCS eine Bedeutung zu. Darüber hinaus gibt es bereits Ansätze für die *therapeutische* Anwendung der tDCS für verschiedene neuropsychiatrische Krankheitsbilder, die mit einer pathologischen Veränderung der kortikalen Aktivität einhergehen. Vorstellbar ist eine Beschwerdelinderung bei Migräne, Dystonien, Morbus Parkinson, Schlaganfällen und Epilepsien durch eine tDCS induzierte Minderung des krankheitsbedingt erhöhten kortikalen Erregungsniveaus (Nitsche et al. 2007). Vigano et al. konnten in ihrer Studie durch regelmäßige anodale tDCS-Anwendung eine Reduktion der Anfallsfrequenz und -dauer bei Migränepatienten erzielen (Vigano et al. 2013), während Antal et al. eine Abnahme der Intensität der Migränekopfschmerzen nach kathodaler tDCS verzeichneten (Antal et al. 2011). Aufgrund der Praktikabilität eignet sich die tDCS als therapeutisches Instrument im außerklinischen Bereich besonders gut (Vecchioa et al. 2016).

#### **2.3.5 Sicherheitsaspekte**

Bei einer kontinuierlichen Gleichstromstimulation mit einer kortikalen Stromdichte von  $< 0,08 \text{ mA/cm}^2$  gilt eine Stimulationsdauer von 15-20 min als sicher (Nitsche et al. 2003). Bei kleineren Elektroden muss die eingesetzte Stromstärke entsprechend verringert werden, um das Überschreiten einer kritischen Stromflussdichte zu vermeiden, die Schäden verursachen könnte. Häufig werden von Probanden Kribbelparästhesien zu Beginn und am Ende der Stimulation beschrieben, welche sich mit größeren Elektroden und einer Verminderung des Leitungswiderstandes der Haut verringern lassen. Obwohl invasive Tierversuche zeigten, dass eine mehrminütige Gleichstromstimulation eine Zunahme der intrazellulären Kalzium- und

cAMP-Konzentration bewirken kann (Hattori et al. 1990), wurden auch mit sehr hohen Stromflussdichten weder neuronale Aktionspotentiale ausgelöst noch Nerven geschädigt (Bindman et al. 1964). Bei den am Menschen angewendeten Protokollen sind bislang keine Komplikationen aufgetreten, sodass die tDCS in diesem Rahmen als sicher gilt (Paulus et al. 2007). Für die Grenzen der sicheren Stimulation liegen jedoch bislang keine Studienergebnisse vor.

## **2.4 Laser**

Laser werden in der neurowissenschaftlichen Forschung zur Erzeugung von Schmerzreizen eingesetzt. Dieses Verfahren ist auf Grund der präzisen Anwendungsmöglichkeit und des relativ geringen Verletzungsrisikos bei einem Umgang entsprechend der Sicherheitsanweisungen für diesen Zweck besonders gut geeignet.

### **2.4.1 Technische und physiologische Grundlagen**

Das sichtbare Licht besitzt eine Wellenlänge von ca. 750 nm (rot) bis 380 nm (violett) (National Aeronautics and Space Administration 2010). Das durch einen Laser erzeugte Licht kann sowohl im sichtbaren als auch im infraroten oder ultravioletten Bereich liegen und zeichnet sich durch seine hohe Kohärenz aus. Die räumliche Kohärenz erlaubt eine starke Fokussierung des Strahlendurchmessers und damit eine Erzeugung von hohen Intensitäten. Durch die zeitliche Kohärenz wird ein hoch monochromatisches Licht erzeugt. Es können sehr kurze Impulse gesetzt werden, wodurch die Intensität weiter gesteigert wird.

Es gibt verschiedene Lasertypen, die auch zu medizinischen Zwecken angewendet werden. Bei dem von uns verwendeten Nd:YAP-Laser (neodymium-doped yttrium aluminium perovskite) lässt sich die Pulsdauer mit 1-20 ms, die Intensität mit 0,5-15 J und der Spotdurchmesser mit bis zu 15 mm einstellen; die Wellenlänge der Laserstrahlen dieses Gerätes beträgt 1340 nm und liegt damit im infraroten Bereich. Solche langwelligen, monochromatischen Strahlen werden nicht von der Hautoberfläche reflektiert, sondern vollständig von den obersten Hautschichten absorbiert und können nicht tiefer als 100 µm eindringen. Hier eignet sich der Laser zur Erzeugung von Schmerzreizen. Zur Schmerzevaluation können Ratingsysteme, wie die NRS (numerische Ratingskala) oder VAS (visuelle Analogskala) eingesetzt werden. Eine objektive Prüfung der schmerz- und temperaturleitenden Bahnen ermöglicht die Aufzeichnung sogenannter Laser evozierter Potentiale (LEP) im EEG mit entsprechenden Latenzzeiten (Bromm 1993).



### **2.4.2 Wirkung**

Der von uns verwendete Nd:YAP-Laser eignet sich insbesondere zur zuverlässigen Erzeugung von Schmerzreizen an der Hautoberfläche (Leandri et al. 2006). Da die Applikation eines Laserreizes berührungslos erfolgt, werden bei entsprechend hohen Intensitäten und kleinen Spotgrößen ausschließlich A- $\delta$ - und C-Fasern, also die dünnen Nervenfasern des schmerzleitenden Systems erregt, die entsprechend oberflächlich gelegen sind. Aufgrund der unterschiedlichen Nervenleitgeschwindigkeiten von A- $\delta$ -Fasern (14 m/s) und C-Fasern (< 1 m/s) wird eine doppelte Empfindung ausgelöst: Mit einer Latenz von ca. 200 ms wird ein scharfer, nadelstichartiger Schmerz wahrgenommen, gefolgt von einem diffusen Brennen nach ca. 1300 ms (Bromm 1993).

### **2.4.3 Anwendungsgebiete**

Der Rubinlaser wurde 1960 als erster Laser entwickelt und 1961 in der Medizin eingesetzt. Klinische Anwendung finden Laser unter anderem in der Chirurgie, Ophthalmologie, Urologie, Dermatologie und Angiologie. Von besonderem Interesse in der neurologischen Forschung sind sie zur Erzeugung von Schmerzreizen mit einhergehender Intensitätsmessung bzw. Ableitung von LEP. In der Routinediagnostik hat sich diese Methode bislang nicht durchgesetzt, ihr Einsatz bleibt spezialisierten Zentren vorbehalten (Gossrau et al. 2008). Der CO<sub>2</sub>-Laser wurde als erster Laser für Schmerzexperimente eingesetzt. Weiter hat sich neben dem Tm:YAG-Laser (Thulium-doped yttrium aluminium garnet) der Nd:YAP-Laser, den auch wir in unseren Experimenten angewendet haben, für diesen Forschungsbereich etabliert (Perchet et al. 2008). Ein großer Vorteil liegt in der leichteren Herstellung und Handhabung dieser Geräte (Leandri et al. 2006).

### **2.4.4 Sicherheitsaspekte**

Laser werden in verschiedene Gefahrenklassen eingeteilt. Der von uns verwendete Laser ist ein Klasse-4-Laser und gehört damit zur höchsten Gefahrenstufe. Solche Laser können beim Menschen Schädigungen der Haut und der Augen hervorrufen. Bei den von uns gewählten Einstellungen mit Reizstärken von unter 5 J und einem Strahlendurchmesser von 6 mm ist das Risiko von Hautverbrennungen bei ständigen Veränderungen des Stimulationsortes und einem Stimulusintervall von mindestens 10 Sekunden (Leandri et al. 2006) sehr gering. Zum Schutz der Augen müssen entsprechende Brillen getragen werden.

## **2.5 Versuchsaufbau**

Die Vorbereitung und Durchführung des Experimentes fand in einem hellen, ruhigen, fensterlosen und reizarmen Raum statt, in dem die Probandinnen mit geöffneten Augen in bequemer Haltung auf einem Stuhl mit Rücken- und Armlehnen saßen. Die Haltung des Kopfes wurde mit einer Nackenrolle unterstützt und der rechte Arm entspannt auf einem Kissen gelagert.

### **2.5.1 Ableitung motorisch evozierter Potenziale (MEP)**

Nach Vorbereitung der Haut mit einem handelsüblichen Antiseptikum wurden die EMG-Oberflächenelektroden angebracht. Dabei handelt es sich um mit Gel beschichtete Silber-Silber-Chlorid-Elektroden der Firma Alpine Biomed (6x9 mm Aufzeichnungsfläche), die zur Ableitung der im Experiment erzeugten MEP dienten. Die Elektroden wurden in einer Muskelbauch-Sehnenansatz-Montage am Zielmuskel der TMS-Stimulation, dem Musculus interosseus dorsalis I (MID I) der rechten Hand befestigt. Die differente Elektrode wurde auf dessen Muskelbauch und die indifferente auf dem Sehnenansatz an der Phalanx proximalis II angebracht. Dementsprechend wurden weitere Oberflächenelektroden auf den Musculus abductor pollicis brevis und den Musculus abductor digiti minimi geklebt, um später kontrolliert eine präzise Stimulation des kortikalen Repräsentationsortes des MID I zu ermöglichen. Die Erdung wurde am ipsilateralen Unterarm angebracht (Nitsche et al. 2000; Antal et al. 2008b).

Die Aufzeichnung der Muskelaktivität erfolgte mit dem Signal-2.16-Softwarepaket und einem CED-Power-1401-Mk-II, angeschlossen an einen Digitimer-D360-8-Kanal-Verstärker (Hochpassfilter eingestellt auf 2 Hz, Tiefpassfilter auf 2000 Hz, Verstärkung auf 1000, Samplerate 5 kHz). Die Peak-to-peak Amplituden jedes MEPs wurden offline unter Verwendung der NuCursor-Software (Sobell Department Of Motor Neuroscience And Movement Disorders, UCL Institute of Neurology, Queen Square, London, UK) aufgezeichnet und ausgemessen.

### **2.5.2 Neuronavigation**

Um die TMS-Spule optimal ausrichten und den Repräsentationsort für MID I im primären sensomotorischen Kortex lokalisieren und wiederfinden zu können, wurden die Experimente unter Zuhilfenahme eines rahmenlosen stereotaktischen Neuronavigationssystems durchgeführt. Hierfür wurde ein TMS-Navigator der Firma Localite GmbH (Sankt Augustin, Deutschland) verwendet. Als Voraussetzung dafür wurde im Vorfeld eine kranielle T1-

gewichtete Aufnahme im 3-Tesla-Kernspintomographen zur strukturellen Darstellung des Gehirns und Berechnung des Kopfvolumens jeder Probandin angefertigt.

Für die Registrierung wurde jeweils ein Tracker medial an der Stirn an einem Gummistirnband und an der TMS-Spule angebracht, diese wurde kalibriert und die Trackingkamera ausgerichtet. Anschließend wurden mithilfe eines Pointers Landmarken an den lateralen Augenwinkeln und der Nasenwurzel der Probandin gesetzt und ihre Kopfoberfläche registriert, woraufhin eine Transformationsmatrix berechnet und als 3D-Rekonstruktion zur weiteren Navigation verwendet werden konnte. Diese Registrierung ermöglichte die Navigation der Stimulationsspule in Echtzeit.

### **2.5.3 Laser**

Zur Erzeugung von Hitzeschmerzreizen wurde ein Klasse-4-Nd:YAP-Laser (STIMUL 1340, Electronical Engineering, Florence, Italy) verwendet. Dabei handelt es sich um ein Gerät, das Laserstrahlen mit einer Wellenlänge von 1340 nm erzeugt; der Strahlendurchmesser wurde auf 6 mm und die Impulsdauer auf 5 ms eingestellt.

Um mit moderaten Schmerzintensitäten arbeiten zu können, musste vorweg die individuelle Schmerzschwelle jeder Probandin ermittelt werden. Dazu wurde bei einer Reizstärke von 1 J begonnen und schrittweise um 0,5 J erhöht, bis die Probandin einen nadelstichartigen Schmerz verspürte. Die im Experiment verwendete Stimulationsintensität wurde als das 1,5fache der Schmerzschwelle gewählt, sollte für die Probandin deutlich schmerzhaft, aber noch erträglich sein und in keinem Fall über 5 J liegen, um Verbrennungen der Haut zu vermeiden. Die Laserreize wurden auf dem rechten Handrücken der Probandin im Innervationsgebiet des Nervus radialis appliziert. Zwischen den einzelnen Stimuli wurde der Stimulationsort ständig ein wenig verschoben, um Verletzungen der Haut sowie unerwünschten Sensibilisierungs- und Habituationseffekten vorzubeugen. Zur Triggerung der Laserreize und Aufzeichnung der Daten wurde eine CED-Power-1401-Mk-II-data-acquisition-interface verwendet, kontrolliert durch das Signal-2.16-Softwarepaket.

Während der Laserstimulation trugen alle im Raum anwesenden Personen Schutzbrillen, um Schädigungen der Augen zu verhindern, die durch den Klasse-4-Laser verursacht werden können.

### **2.5.4 Schmerzrating**

Die empfundene Intensität jedes schmerzhaften Laserreizes wurde von den Probandinnen auf einer visuellen Analogskala eingeschätzt. Hierzu wurde ein Schieberegler verwendet, der eine

stufenlose Einstellung von „kein Schmerz“ bis zu „der schlimmste vorstellbare Schmerz“ ermöglichte. Die Daten wurden mit dem Power-1401-Datenerfassungs-Interface aufgezeichnet, welches mit dem Schieberegler verbunden war.

### **2.5.5 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)**

Die TMS wurde mit einem Mag & More P-Stim-160-Stimulator (Mag & More GmbH, München, Deutschland) durchgeführt.

Für die Applikation der TMS-Reize wurde eine achterförmige Stimulationsspule des Typs Q.C. der Firma Mag & More GmbH (München, Deutschland) mit einem Einzelspulendurchmesser von 9 cm verwendet. Die Spule wurde tangential an der Kalotte über der linken Hemisphäre nahe des primärmotorischen Kortexareals der rechten Hand angesetzt, also ca. 5 cm lateral des Vertex, entsprechend der Elektrodenposition C3 gemäß des internationalen 10-20-Systems zur Positionierung von EEG-Elektroden. Der Griff zeigte dabei nach posterolateral und war durch einen beweglichen Arm an einem Metallgerüst befestigt. Um die optimale Spulenposition zu ermitteln, wurde die Spule unter Applikation von TMS-Einzelpulsen langsam in verschiedene Richtungen bewegt. Begonnen wurde dabei mit einer Reizstärke von 50% der maximalen Geräteleistung, welche reduziert wurde, sobald deutliche MEP und Muskelkontraktionen des MID I sichtbar waren. Die Spulenposition wurde solange verändert, bis der Ort mit den größten MEP des MID I bei möglichst geringer Rekrutierung der Nachbarmuskulatur gefunden wurde. An dieser Position wird das primär sensomotorische Kortexareal des MID I angenommen. Die Einstellung erfolgte unter Zuhilfenahme der Stereotaxie, welche es ermöglichte, die Spulenposition am Kopf der Probandin zu jeder Zeit sichtbar zu machen und den optimalen Stimulationsort zu speichern, sodass dieser nach Bewegung der Spule wiedergefunden werden konnte (Klein et al. 2015). Außerdem wurde dieser Punkt mit einem Stift auf der Kopfhaut markiert. Anschließend wurden die motorischen Reizschwellen ermittelt.

Zur Messung der motorischen Reizschwelle in Ruhe lagerte der Arm der Probandin in entspannter Haltung auf einem Kissen. Die Intensität der TMS wurde so lange reguliert, bis regelmäßig MEP mit Amplituden von ca. 0,5 mV messbar waren. Danach wurde die Stimulationsstärke weiter verringert, bis nur noch 5 von 10 Reizen eindeutig messbare MEP erzeugten (Brighina et al. 2013). Um im Anschluss die aktive motorische Reizschwelle messen zu können, führten die Probandinnen durch Drücken einer Rolle zwischen Daumen und Zeigefinger eine Voraktivierung des MID I durch. Dadurch wurde die Entstehung und Ausprägung der MEP gebahnt. Die Stimulationsintensität wurde erneut weiter herabgesetzt,

bis wieder 5 von 10 Reizen eindeutige MEP auslösten. Im Experiment wurden sowohl ein Einzelpuls-Modell (sTMS) als auch ein Doppelpuls-Modell (dTMS) verwendet. Die sTMS diente zur Erzeugung von MEP, die dTMS wurde in Kombination mit den Laserschmerzreizen angewendet, um die Schmerzwahrnehmung zu modulieren.

### 2.5.6 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Für die tDCS wurde ein batteriebetriebener Eldith DC-Stimulator der Firma NeuroConn GmbH (Ilmenau, Deutschland) eingesetzt. In dem unten beschriebenen Experiment wurde eine 1-Kanal-Stimulation mit entweder anodaler oder kathodaler Stimulationsrichtung im Single-Modus durchgeführt. Hierbei handelt es sich um eine kontinuierliche Stimulation mit rampenförmiger An- und Abschwelphase von 10 Sekunden. Diese wurde über zwei 12 cm<sup>2</sup> (4x3 cm) große Gummielektroden appliziert, die in jeweils einem mit isotoner Natrium-Chlorid-Lösung getränkten Schwamm mit Hilfe von Gummistirnbändern an der Kopfhaut der Probandin befestigt wurden. Die Stimulationselektrode wurde über dem primären sensomotorischen Kortexareal der rechten Hand (entspricht dem Stimulationsort für MID I) und die Referenzelektrode (indifferent) supraorbital an der kontralateralen (rechten) Stirn der Probandin fixiert (Nitsche et al. 2005). Zuvor musste die Haut mit einer abrasiven Paste zur Optimierung der Leitfähigkeit und Minimierung unangenehmer Missempfindungen vorbereitet werden.

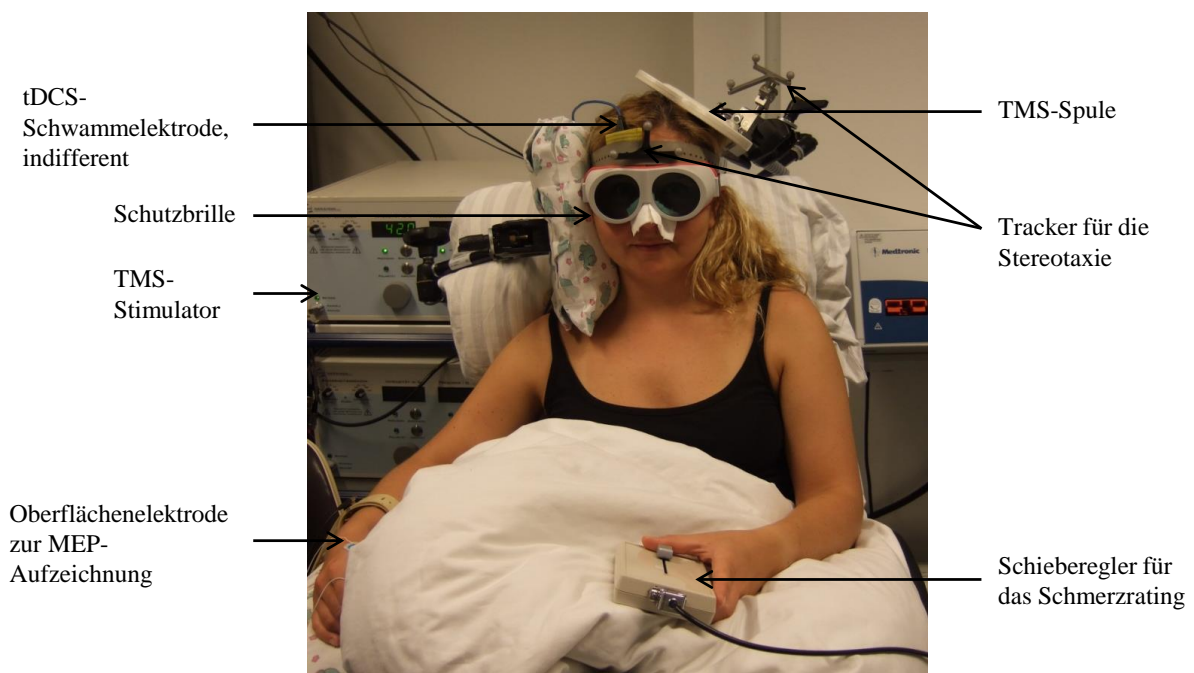


Abbildung 2: Darstellung des Versuchsaufbaus an einer Probandin

## 2.6 Versuchsdurchführung

Das eigentliche Experiment bestand aus zwei Sitzungen mit jeweils vier einander entsprechenden Versuchsblöcken und konnte in einem Abstand von 10 Minuten nach den Vorbereitungen begonnen werden. In jedem Block wurden zunächst über einen Zeitraum von ca. 2 Minuten 30 TMS-Einzelpulse (sTMS) mit einem Interstimulusintervall (ISI) von 5 +/- 1,5 Sekunden über dem zuvor ermittelten kortikalen Repräsentationsort des MID I der rechten Hand im primären sensomotorischen Kortex appliziert. Die Stimulationsintensität wurde entsprechend der vorher bestimmten motorischen Reizschwelle in Ruhe gewählt, bei der im Mittel MEP mit einer Amplitude von 0,5 mV hervorgerufen wurden. Die resultierende Muskelaktivität des MID I wurde in Form von MEP über die Oberflächenelektroden abgeleitet und mit der NuCursor-Software gemessen.

Anschließend wurden mit dem oben beschriebenen Laser über einen Zeitraum von 10 Minuten nadelstichartige Hitzeschmerzreize auf den rechten Handrücken abgegeben, mit einer Stimulusintensität von 150% der zuvor bestimmten individuellen Schmerzschwelle. 14 Schmerzreize wurden ohne weitere Einflüsse dargeboten und weitere 14 gepaart mit einer Doppelpuls-TMS (dTMS) über dem kontralateralen sensomotorischen Cortex. Dabei kam eine Intensität von 120% der zuvor ermittelten aktiven motorischen Reizschwelle zum Einsatz, lag damit knapp unter der motorischen Schwelle in Ruhe und löste keine Muskelkontraktionen aus. Der dTMS-Stimulus wurde bei diesen kombinierten Reizen 163 ms nach dem schmerzhaften Stimulus verabreicht, mit einem Interstimulusintervall von 34 ms. Außerdem wurden zur Kontrolle klassischer Konditionierungseffekte 14 dTMS Pulse ohne gleichzeitige Schmerzstimulation appliziert. Insgesamt wurden somit 42 Stimuli in randomisierter Reihenfolge dargeboten. Die Probandinnen beurteilten die Intensität jedes schmerzhaften Laserreizes mit Hilfe des Schiebereglers gemäß der visuellen Analogskala.

Nach dem ersten Versuchsblock erfolgte als Intervention die Gleichstromstimulation über 15 Minuten mit einer Intensität von 1 mA über die beiden zuvor angebrachten Elektroden am Stimulationsort für MID I der rechten Hand und an der kontralateralen Stirn. Die Gleichstromstimulation wurde in jeder der beiden Experimentsitzungen nur einmal durchgeführt, an jeder Probandin also insgesamt einmal kathodal und einmal anodal. Die Stimulationspolarität wurde für die Probandinnen verblindet eingesetzt.

Nach der Intervention mittels tDCS schlossen sich drei Versuchsblöcke entsprechend dem ersten im zeitlichen Abstand von 5, 25 und 45 Minuten zur tDCS an. In diesen wurde die

modulierende Wirkung der dTMS auf die Schmerzwahrnehmung kombinierter Laserschmerzreize ihrerseits durch die tDCS beeinflusst, unter der Annahme metaplastischer Prozesse. Die Intensitäten der Laserstimulation und der TMS wurden beibehalten, ebenso die Messverfahren.

Das gesamte Experiment wurde an jeder Probandin im Abstand von einigen Tagen (mindestens vier Tage) ein zweites Mal durchgeführt. Dabei wurde die Stimulationsrichtung der tDCS variiert (einmal kathodal, einmal anodal), ansonsten entsprach der Versuchsaufbau dem des ersten Experiments. Es wurde darauf geachtet, dass die beiden Experimentsitzungen bei jeder Probandin zur gleichen Tageszeit stattfanden, um mögliche circadiane Effekte zu vermeiden. Die Gesamtdauer jedes Experiments betrug 2,5 bis 3,5 Stunden.

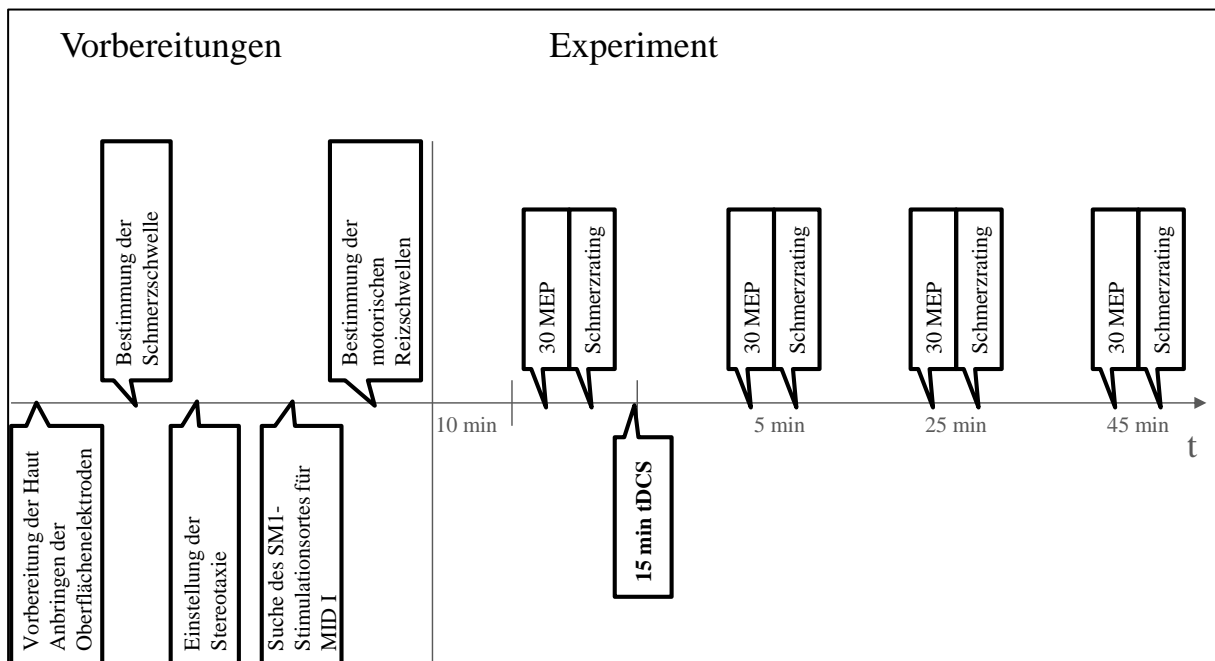


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Versuchsdurchführung

## 2.7 Datenauswertung

Als Rohdaten wurden zum einen die MEP und zum anderen die Betätigung des Schiebereglers im Rahmen des Schmerzratings aufgezeichnet. Zur Datenerfassung wurde oben beschriebenes Signal-2.16-Softwarepaket verwendet. Die Messung der einzelnen Peak-to-Peak-Amplituden der MEP wurde mit Hilfe der NuCursor-Software durchgeführt. Im Anschluss wurde die mittlere Amplitudenhöhe der 30 gemessenen MEP bei jeder Probandin für jeden der vier Aufzeichnungszeitpunkte (Baseline, 5 min, 25 min und 45 min post tDCS) berechnet. Dementsprechend erfolgte die Berechnung der Schmerzratings. Hierfür wurden die

Einstellungen des Schiebereglers nach jedem schmerzhaften Reiz aufgezeichnet und für die Laserstimulation alleine sowie für die gleichzeitige Laser- und dTMS-Stimulation getrennt für die vier Messzeitpunkte bei jeder Teilnehmerin gemittelt. Weiter wurden die Ergebnisse getrennt berechnet für die Experimentsitzungen mit gleicher Stimulationspolarität der tDCS (anodal vs. kathodal). Durch die beschriebene Datenauswertung wurde ein Vergleich der Schmerzeinschätzungen mit und ohne dTMS sowie ein Vergleich der Schmerzeinschätzungen und MEP zu den jeweiligen Messzeitpunkten, nach der Polarität der tDCS und nach der Probandengruppe möglich.

## **2.8 Statistische Datenanalyse**

Die Schmerzratings und die gemittelten Peak-to-peak-Amplituden der MEP wurden mit separaten Varianzanalysen mit Messwiederholungen (Repeated Measurement-ANOVA) getestet. Ein p-Wert von  $< 0,05$  wurde als signifikant angenommen. Mögliche signifikante Haupt- und Interaktionseffekte wurden post-hoc mit geeigneten t-Tests überprüft. Als Streuungsmaß verwendeten wir den Standardfehler des Mittelwerts ( $SEM = \text{Varianz}/\sqrt{\text{Stichprobenumfang}}$ ), welcher abhängig ist von der Größe der Stichprobe und der Varianz. Die ANOVA des Schmerzratings beinhaltete die Innersubjektfaktoren Polarität der tDCS (anodal versus kathodal), dTMS (Schmerzreize mit versus ohne simultanen dTMS-Stimulus) und Zeitpunkt der Messung (Baseline versus 5 min nach tDCS, versus 25 min nach tDCS, versus 45min nach tDCS). Die ANOVA der MEP beinhaltete dementsprechend die Innersubjektfaktoren Polarität der tDCS (anodal versus kathodal) und Zeitpunkt (Baseline versus 5 min nach tDCS, versus 25min nach tDCS, versus 45min nach tDCS). Als Zwischensubjektfaktor diente die Gruppe (Migränepatientinnen versus gesunde Kontrollprobandinnen). Erbrachte die Analyse signifikante F-Werte, wurden post-hoc je nach Anwendungsfall gepaarte t-Tests oder t-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt.

Um den Zusammenhang zwischen Schmerzwahrnehmung und kortikaler Exzitabilität zu untersuchen, führten wir eine Korrelationsprüfung der Ratings (mit und ohne simultane dTMS) mit den MEP zu den vier Messzeitpunkten durch, unterteilt in die beiden Teilnehmergruppen. Es wurde der Pearson-Korrelationskoeffizient  $r$  ermittelt, auch hier galt  $p < 0,05$  als signifikant. Im Anschluss wurde ein Korrelationsvergleich mit Hilfe einer z-Transformation zwischen den Pearson-Korrelationskoeffizienten der beiden Teilnehmergruppen durchgeführt. Zur Analyse unserer Daten wurde das Statistik-Programm SPSS verwendet (Release 13.0, SPSS Inc.).



### 3. Ergebnisse

Insgesamt nahmen 36 Frauen im Alter von 18 bis 35 Jahren an der Studie teil, davon 18 Migränepatientinnen (7 Patientinnen mit Aura und 11 Patientinnen ohne Aura) und 18 altersadjustierte gesunde Kontrollprobandinnen. Das mittlere Lebensalter der Patientinnen betrug 24,28 Jahre (Standardfehler SEM  $\pm 0,97$ ), das der gesunden Probandinnen 24,44 Jahre ( $\pm 0,99$ ). In jeder Gruppe nahm eine Linkshänderin teil. Von den Patientinnen berichteten 15 über eine positive Familienanamnese bezüglich der Migräne. Der Median des Erkrankungsbeginns lag beim 15. Lebensjahr ( $\pm 1,14$ ) und der der Erkrankungsdauer bei 9 ( $\pm 1,02$ ) Jahren.

Die Experimente wurden im Allgemeinen von den Teilnehmerinnen gut vertragen und konnten problemlos durchgeführt werden. Auch in Bezug auf die einzelnen von uns angewendeten Methoden traten nur wenige Nebenwirkungen auf. Hierzu gehörten neben muskulären Verspannungen passagere Hautreizungen und Missempfindungen an dem stimulierten Handareal.

In Bezug auf unsere Fragestellung konnten wir mehrere Erkenntnisse gewinnen, auf die im Folgenden weiter eingegangen wird:

1. Laserschmerzreize, die wir mit einer dTMS kombinierten, wurden schmerzhafter wahrgenommen als alleinige Laserschmerzreize.
2. Im Anschluss an die tDCS nahm die Schmerzwahrnehmung im zeitlichen Verlauf immer weiter ab. Einen Effekt der tDCS auf die schmerzmodulierende Wirkung der dTMS konnten wir nicht feststellen.
3. Die kortikale Exzitabilität nahm nach der tDCS zu und erreichte 25 min post tDCS ihr Maximum, unabhängig von der Stimulationspolarität.
4. Es konnte kein genereller Unterschied in der Modulierbarkeit von Schmerzwahrnehmung und kortikaler Exzitabilität zwischen Migränepatientinnen und gesunden Frauen gefunden werden.
5. In der Spätphase des Experimentes (25-45 min) besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen Schmerzwahrnehmung und kortikaler Exzitabilität beziehungsweise deren Modulierbarkeit bei gesunden Frauen, nicht jedoch bei Migränepatientinnen.

### 3.1 Schmerzwahrnehmung

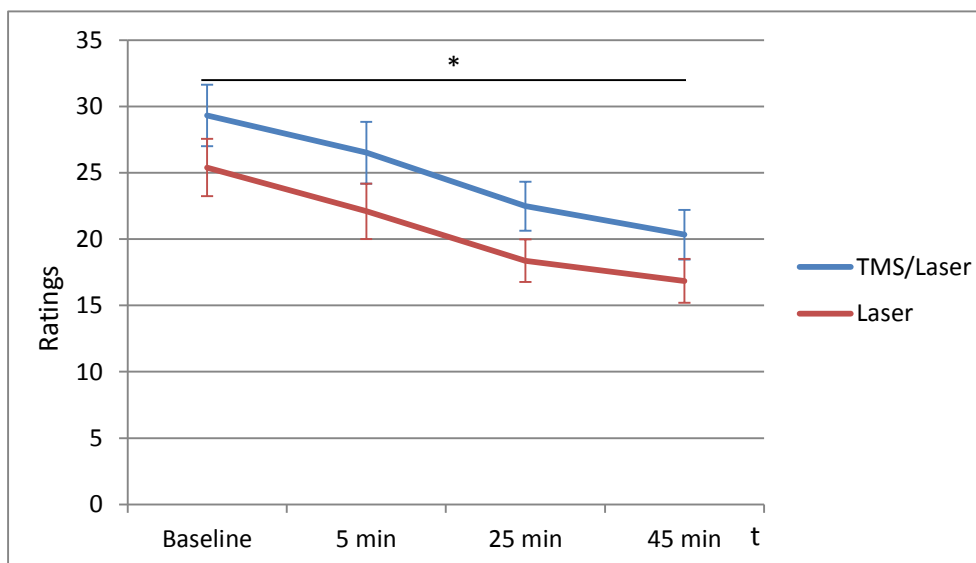
Bezüglich der Schmerzwahrnehmung zeigten sich in der ANOVA zwei signifikante Haupteffekte: zum einen für den simultanen Einsatz von dTMS zu den Laserstimuli und zum anderen für den Zeitpunkt der Messung. Die Schmerzschwellen unterschieden sich interindividuell, bezogen auf die Teilnehmergruppen jedoch nicht signifikant mit  $2,74 \text{ J} \pm 0,16$  (Mittelwert  $\pm$  SEM) in der Patientengruppe und  $2,78 \text{ J} \pm 0,13$  in der Kontrollgruppe ( $p > 0,05$ ). Die Intensität der Laserschmerzreize wurde von den Probandinnen als schmerzhaft aber erträglich empfunden.

Die im Folgenden aufgeführten Messwerte stellen die Punkte auf der visuellen Analogskala (VAS, Skala 0-100) des Schiebereglers dar, die Baseline bezeichnet die Messung vor der tDCS, 5, 25 und 45 min die Messungen in entsprechendem Zeitabstand nach der tDCS.

#### 3.1.1 Effekt der dTMS auf die Schmerzwahrnehmung

Wir verglichen die Schmerzeinschätzungen der Probandinnen nach einfachen Laserschmerzreizen mit denjenigen nach kombinierten Reizen (Laserreiz und dTMS).

Hier zeigte sich in der Varianzanalyse ein signifikanter Effekt der dTMS mit  $F(1; 34) = 41,623$ ,  $p < 0,001$ . Ein post-hoc t-Test zwischen den beiden Faktorstufen mit dTMS versus ohne dTMS war signifikant ( $t(35) = 6,546$ ,  $p < 0,001$ ). Die Differenzen zeigten für jeden Zeitpunkt der Messung im Mittel eine höhere Einschätzung der Schmerzintensität mit simultaner dTMS als ohne (s. Abbildung 4).



**Abbildung 4:** Vergleich der Schmerzzratings nach kombiniertem (TMS/Laser) und einfachem Schmerzreiz (Laser). Die Werte sind auf einer Skala von 0-100 (VAS) mit SEM angegeben. Zur vereinfachten Darstellung sind die Werte gemittelt für beide Stimulationspolaritäten sowie für alle Versuchsteilnehmerinnen. Signifikante Ergebnisse ( $p < 0,05$ ) sind mit \* gekennzeichnet.

Der schmerzsteigernde Effekt der dTMS stellte sich bei beiden Gruppen ohne signifikanten Unterschied dar, mit einer stärkeren Schmerzeinschätzung von durchschnittlich 3,8 Punkten ( $\pm 0,44$ ) auf der VAS bei den Migränepatientinnen und 4,2 Punkten ( $\pm 0,50$ ) bei den gesunden Probandinnen ( $p > 0,05$ ). Nach Anwendung der tDCS blieb die schmerzmodulierende Wirkung der dTMS gleich, auch die Stimulationspolarität der tDCS hatte darauf keinen signifikanten Einfluss ( $p > 0,05$ ).

### 3.1.2 Effekt der tDCS auf die Schmerzwahrnehmung

Im Anschluss an die tDCS war eine deutliche Abnahme der Intensitätseinschätzung der Schmerzreize zu verzeichnen. Die Effekte der Faktoren Zeit, Polarität und Gruppe in diesem Zusammenhang werden in den folgenden Absätzen näher erläutert.

### 3.1.3 Entwicklung der Schmerzwahrnehmung im zeitlichen Verlauf

Im Vergleich der Schmerzratings der Gesamtstichprobe konnten in der Varianzanalyse signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Messzeitpunkten festgestellt werden mit  $F(1,95; 66,32) = 15,217$ ,  $p < 0,001$ . Hier wurde eine Greenhouse-Geisser-Korrektur der Freiheitsgrade bei Verletzung der Sphärizitätsannahme durchgeführt. Im post-hoc-Vergleich blieb ein signifikanter Unterschied zwischen der Baseline und allen späteren Messzeitpunkten auf einem 5-prozentigen Signifikanzniveau bestehen (s. Tabelle 1). Die Schmerzratings nahmen über den Versuchszeitraum ab, wie in Abbildung 5 dargestellt.

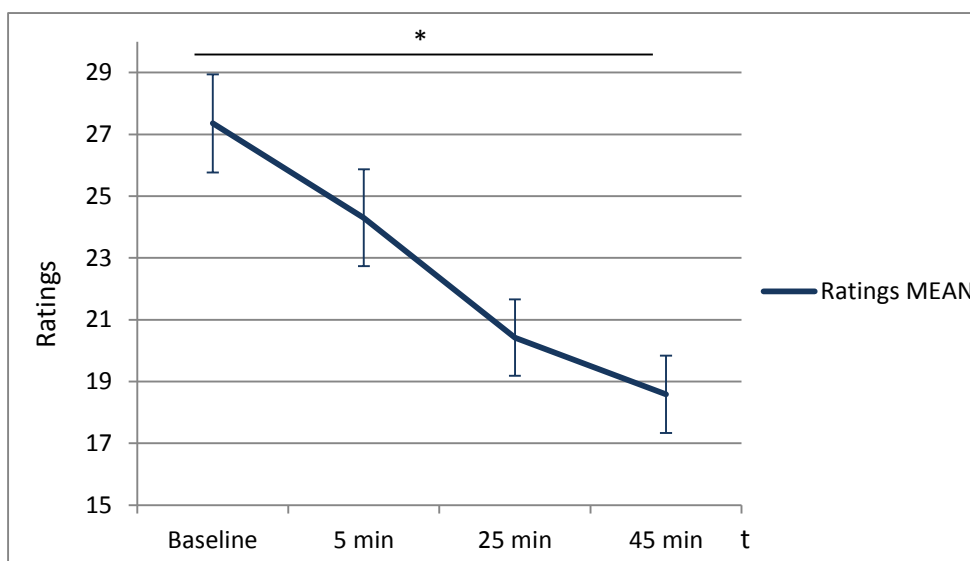


Abbildung 5: Entwicklung der Schmerzwahrnehmung im zeitlichen Verlauf, gemittelt für alle Ratings zu den entsprechenden Messzeitpunkten als Punkte auf der VAS mit SEM. Signifikante Ergebnisse ( $p < 0,05$ ) sind mit \* gekennzeichnet.

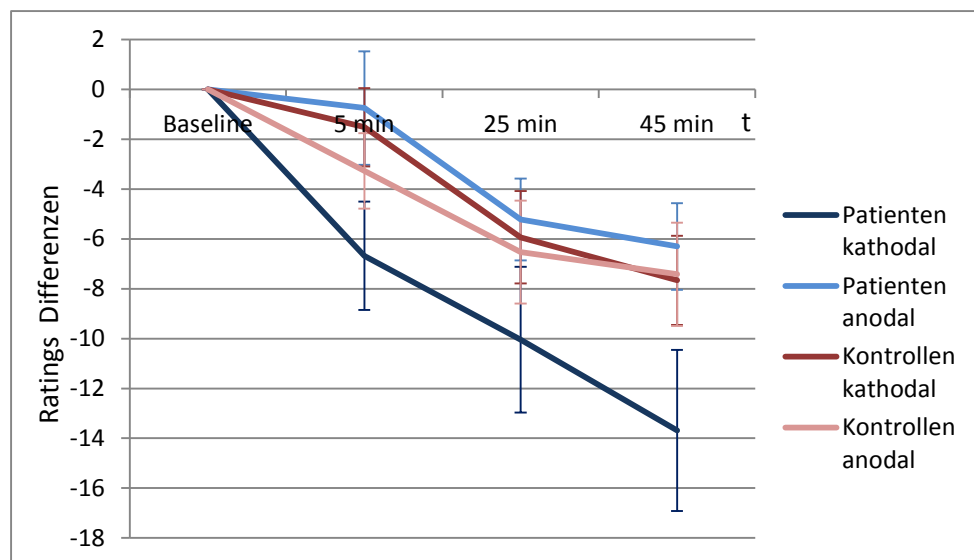
**Tabelle 1: Ergebnisse der gepaarten t-Tests zwischen den vier Faktorstufen des Faktors Zeitpunkt. Es bestehen signifikante Unterschiede zwischen den Ratings zu allen verschiedenen Messzeitpunkten.**

Baseline vs. 5 Min	Baseline vs. 25 Min	Baseline vs. 45 Min	5 Min vs. 25 Min	5 Min vs. 45 Min	25 Min vs. 45 Min
t(35) = 2,667, p < 0,05	t(35) = 4,165, p < 0,001	t(35) = 5,526, p < 0,001	t(35) = 2,469, p < 0,05	t(35) = 3,747, p < 0,05	t(35) = 2,536, p < 0,05

Dieser Verlauf war in beiden Probandengruppen und bei beiden Stimulationspolaritäten der Gleichstromstimulation sowohl bei Schmerzreizen mit als auch ohne simultane dtMS zu erkennen (s. Abbildung 6).

### 3.1.4 Effekt der Polarität der tDCS auf die Schmerzwahrnehmung und Unterschiede zwischen den Teilnehmergruppen

Bei separater Betrachtung war kein signifikanter Einfluss der Polarität der tDCS auf die Schmerzwahrnehmung und kein signifikanter Unterschied zwischen den Teilnehmergruppen festzustellen. Jedoch war in Bezug auf die Interaktion zwischen der Stimulations-Polarität und der Gruppe ein schwacher Trend mit  $F(1; 34) = 3,509, p = 0,07$  zu sehen.



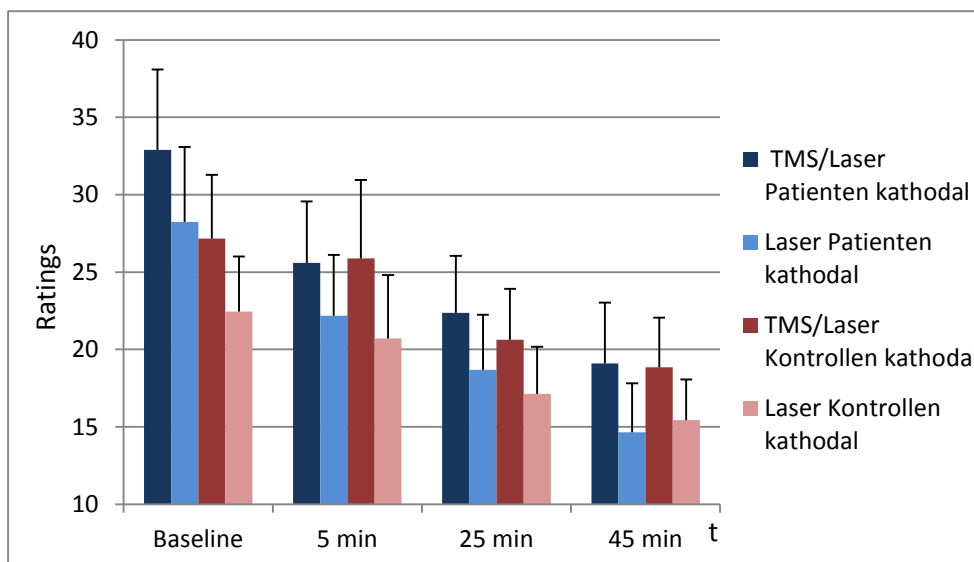
**Abbildung 6: Entwicklung der Schmerzwahrnehmung im zeitlichen Verlauf. Darstellung der Schmerzratings als Differenzen zur Baseline, getrennt für die Gruppe und Polarität der tDCS, gemittelt für TMS/Laser und Laser mit SEM.**

In diesem Zusammenhang war erkennbar, dass bei den Migränepatientinnen eine stärkere Abnahme der Schmerzratings auf eine kathodale Stimulation folgte (zum Zeitpunkt 45 min

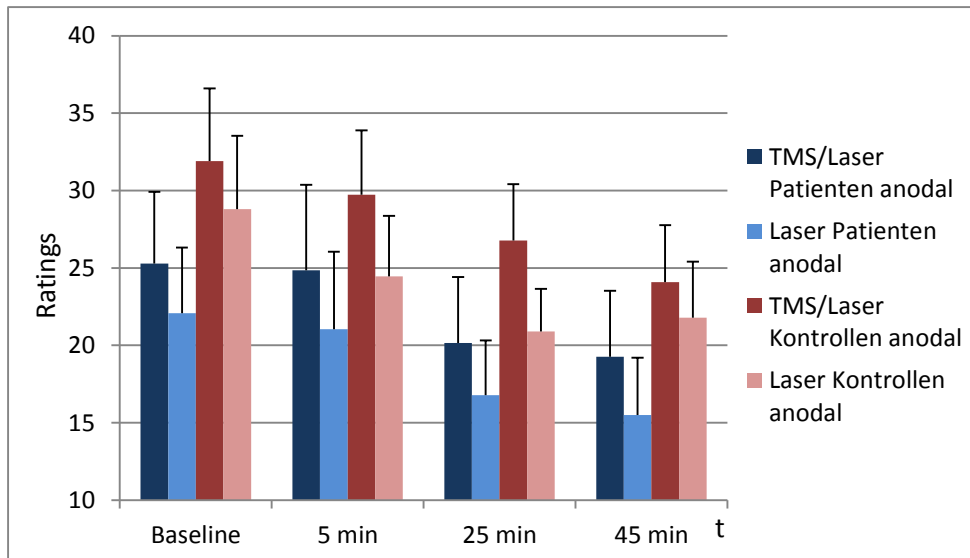
post tDCS im Vergleich zur Baseline -13,69 Punkte auf der VAS  $\pm$  4,53) als auf eine anodale Stimulation (-6,30  $\pm$  2,42). In der Kontrollgruppe war dieser Trend nicht zu beobachten ( $p > 0,05$ ); hier stellte sich der tDCS-Effekt bei beiden Polaritäten ähnlich dar (kathodal -7,66 Punkte auf der VAS 45 min post tDCS  $\pm$  2,49; anodal -7,42  $\pm$  2,75) (s. dazu Abbildung 6, Abbildung 7 und Abbildung 8).

Unter der Annahme von Unterschieden in der kortikalen Exzitabilität von Patienten mit und ohne Aura (Aurora et al. 2003; Gerwig et al. 2005; Gunaydin et al. 2006) sowie in der Pathogenese der beiden Krankheitsformen (Sanchez-del-Rio et al. 2004; Nosedá et al. 2013) führten wir eine Varianzanalyse unter Ausschluss der sieben Migränepatientinnen mit Aura durch. Hierbei wurde der Interaktions-Effekt von Teilnehmergruppe und tDCS-Polarität signifikant ( $F(1; 27) = 5,538$ ,  $p < 0,05$ ), mit stärkster Abnahme der Schmerzwahrnehmung bei den Migränepatientinnen ohne Aura nach kathodaler tDCS.

Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse eine Steigerung der Schmerzwahrnehmung durch simultane dTMS zu den schmerzhaften Laserreizen in beiden Teilnehmergruppen, unabhängig von der tDCS. Die Schmerzwahrnehmung nahm nach tDCS in beiden Gruppen über den gesamten Versuchszeitraum ab; bei den Migränepatientinnen deutete sich eine stärkere Abnahme nach kathodaler tDCS an (s. Abbildung 7 und Abbildung 8).



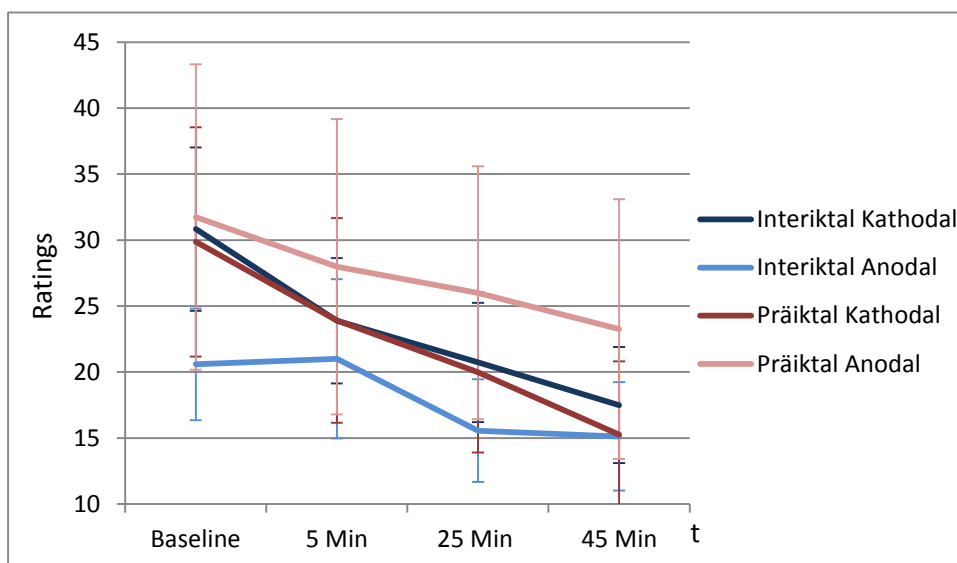
**Abbildung 7: Schmerzzratings (Punkte auf der VAS) nach simultaner TMS/Laser-Stimulation und alleiniger Laserstimulation bei Patientinnen und gesunden Kontrollprobandinnen bei kathodaler tDCS (mit SEM).**



**Abbildung 8: Schmerzratings (Punkte auf der VAS) nach simultaner TMS/Laser-Stimulation und alleiniger Laserstimulation bei Patientinnen und gesunden Kontrollprobandinnen bei anodaler tDCS (mit SEM).**

### 3.1.5 Ausschluss der Patientinnen im präiktalen Stadium

Weiter wurde eine Analyse durchgeführt, in der die Messungen der fünf Patientinnen, die sich zum Zeitpunkt eines Experimentes unmittelbar vor einer Migräneattacke befanden (1-2 Tage), aus der Wertung ausgeschlossen wurden. Dieses erfolgte in Anlehnung an Studien, die festgestellt hatten, dass die kortikale Erregbarkeit im Migräneanfall und den umliegenden 1-2 Tagen erheblich von der im Intervall abweicht (Coppola et al. 2009; Cosentino et al. 2014a).



**Abbildung 9: Vergleich der Schmerzratings (Punkte auf der VAS) zwischen Patientinnen im interiktalen und präiktalen Stadium des Migränezyklusses bei kathodaler und anodaler tDCS, gemittelt für TMS/Laser und Laser mit SEM.**

In unserem Experiment wurde in dieser Analyse das oben genannte Ergebnis für die Interaktion von Gruppe und Stimulationspolarität der tDCS signifikant mit  $F(1; 29) = 5,768$ ,  $p < 0,05$ . Auf eine kathodale tDCS folgte also eine stärkere Abnahme der Schmerzwahrnehmung bei den Patientinnen im interiktalen Stadium des Migränezyklusses. Die Haupteffekte Zeit und TMS blieben weiterhin signifikant.

### **3.2 Kortikale Exzitabilität**

Das kortikale Erregbarkeitsniveau ließ sich mit Hilfe von sTMS induzierten MEP untersuchen. Die motorischen Reizschwellen unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen ( $p > 0,05$ ) mit einer mittleren motorischen Reizschwelle in Ruhe von  $42,39\% \pm 1,39$  der maximalen Geräteleistung in der Patienten- und  $41,72\% \pm 1,28$  in der Kontrollgruppe sowie einer mittleren aktiven motorischen Reizschwelle von  $31,17\% \pm 1,58$  bei den Patientinnen und  $30,78\% \pm 1,14$  bei den Gesunden.

Es konnten signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Messzeitpunkten und für die Interaktion zwischen der Teilnehmergruppe und dem Zeitpunkt der MEP-Messung erhoben werden, wie unten aufgeführt.

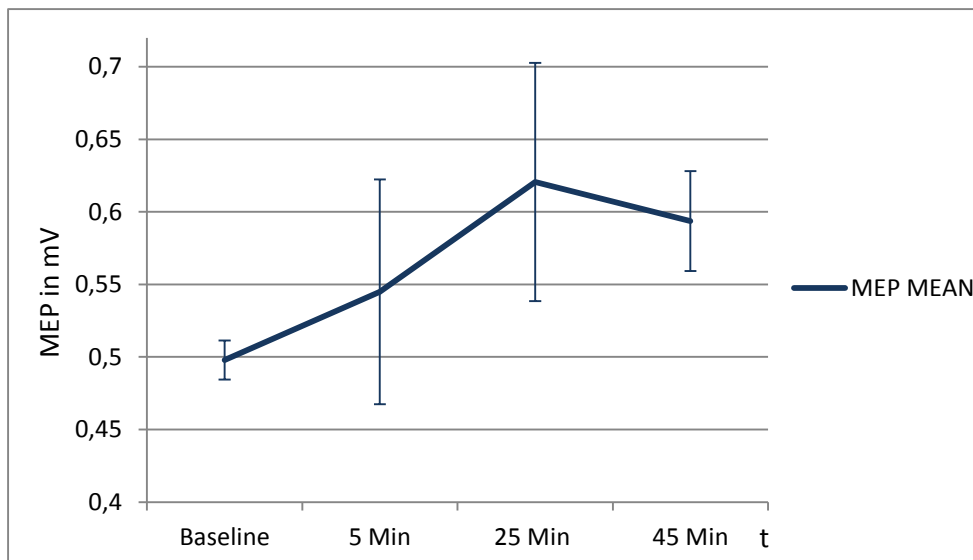
#### **3.2.1 Effekt der tDCS auf die kortikale Exzitabilität**

Im Anschluss an die tDCS veränderte sich die kortikale Exzitabilität. Die Effekte der Faktoren Zeit, Polarität und Gruppe in diesem Zusammenhang werden in den folgenden Absätzen näher erläutert.

#### **3.2.2 Entwicklung der kortikalen Exzitabilität im zeitlichen Verlauf**

Um die modulierende Wirkung der tDCS auf die kortikale Exzitabilität im zeitlichen Verlauf zu untersuchen, wurde ein Vergleich der MEP-Amplituden zu den vier Messzeitpunkten durchgeführt (s. Abbildung 10, Tabelle 2 und Tabelle 3).

Wie auch in Abbildung 10 deutlich wird, nahmen die gemittelten MEP und damit die kortikale Erregbarkeit nach der tDCS zu und erreichten 25 min post tDCS ihr Maximum.



**Abbildung 10: Mittlere MEP-Amplituden in mV im zeitlichen Verlauf mit SEM. Zur vereinfachten Darstellung sind die Werte gemittelt für kathodale und anodale Stimulation sowie für Patientinnen und gesunde Kontrollprobandinnen.**

Aus der Varianzanalyse ging hierbei ein signifikanter Haupteffekt für den Messzeitpunkt mit  $F(3; 102) = 3,318, p < 0,05$  hervor. Post-hoc angeschlossene gepaarte t-Tests zwischen den vier Faktorstufen lieferten signifikante Unterschiede zwischen der Baseline-Messung und den Messungen 25 min und 45 min post tDCS sowie 5 min versus 25 min post tDCS (s. Tabelle 2).

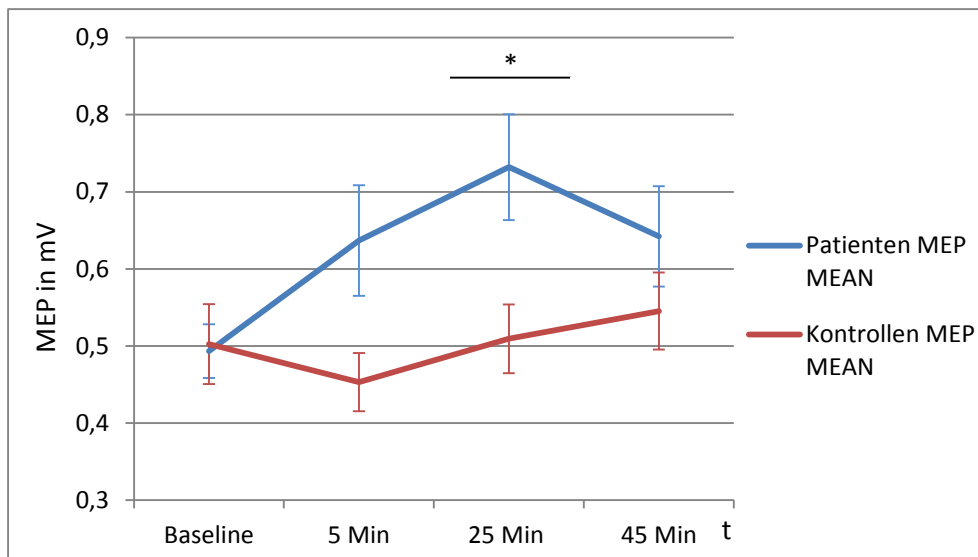
**Tabelle 2: Ergebnisse der gepaarten t-Tests zwischen den Faktorstufen des Faktors Zeitpunkt**

Baseline vs. 25 Min	Baseline vs. 45 Min	5 Min vs. 25 Min
$t(35) = -2,499, p < 0,05$	$t(35) = -2,165, p < 0,05$	$t(35) = -2,253, p < 0,05$

### 3.2.3 Unterschiede in der kortikalen Exzitabilität zwischen den Teilnehmergruppen

Bezüglich der Modulierbarkeit der kortikalen Exzitabilität ergab die ANOVA eine signifikante Interaktion zwischen der Teilnehmergruppe und dem Zeitpunkt der MEP-Messung mit  $F(3; 102) = 3,065, p < 0,05$ . Im post-hoc durchgeführten t-Test für unabhängige Stichproben blieb ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bei der Messung 25 min post tDCS mit  $t(34) = 2,332, p < 0,05$  bestehen.

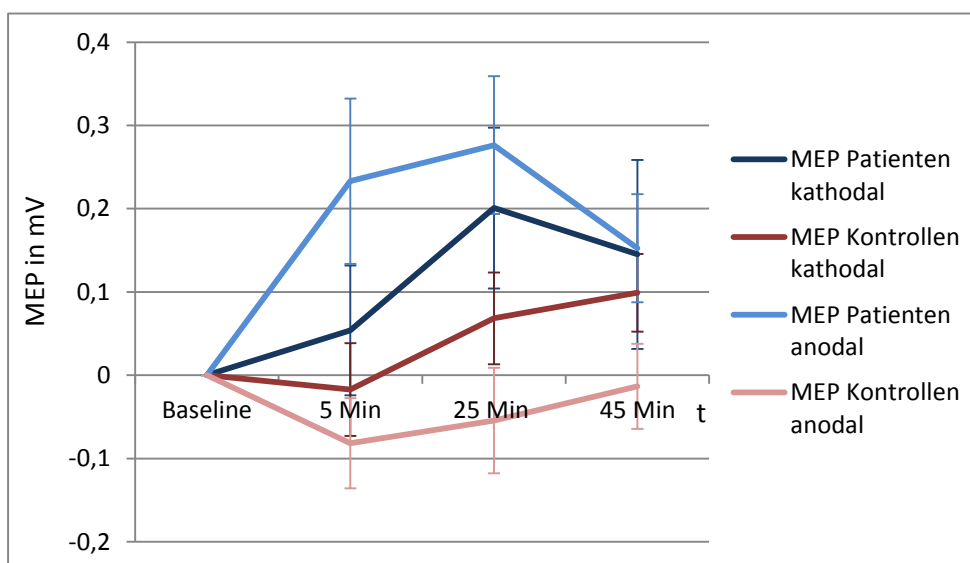




**Abbildung 11: Mittlere MEP-Amplituden in mV der Patientengruppe im Vergleich mit der Kontrollgruppe, gemittelt für anodale und kathodale tDCS mit SEM. Zum Zeitpunkt 25 min post tDCS besteht eine signifikante Interaktion ( $p < 0,05$ ) zwischen Gruppe und Zeitpunkt (\*).**

Insgesamt nahm die Exzitabilität im Anschluss an die tDCS in der Kontrollgruppe direkt nach der Stimulation zunächst ab und dann in allen folgenden Messungen wieder zu, während in der Patientengruppe ein sofortiger Anstieg der Exzitabilität mit einem Maximum zum Zeitpunkt 25 min nach der tDCS zu messen war (s. Abbildung 11).

Die Zunahme der MEP-Amplituden 25 min post tDCS im Vergleich zur Baseline-Messung war in der Patientengruppe bei beiden Polaritäten im Mittel größer (kathodal  $+0,201 \text{ mV} \pm 0,097$ , anodal  $+0,276 \text{ mV} \pm 0,083$ , mittel  $+0,239 \text{ mV} \pm 0,063$ ) als in der Kontrollgruppe (kathodal  $+0,068 \text{ mV} \pm 0,055$ , anodal  $-0,054 \text{ mV} \pm 0,063$ , mittel  $+0,007 \text{ mV} \pm 0,034$ ).



**Abbildung 12: Differenzen zur Baseline-Messung der MEP-Amplituden in mV mit SEM**

Besonders groß war die Differenz zwischen den beiden Gruppen zu diesem Messzeitpunkt nach der anodalen Stimulation (in der Patientengruppe 0,331 mV mehr als in der Kontrollgruppe  $\pm 0,061$ ) (s. Tabelle 3, Abbildung 12).

### 3.2.4 Effekt der Polarität der tDCS auf die kortikale Exzitabilität und Unterschiede zwischen den Teilnehmergruppen

Zwar konnte eine Zunahme der gemittelten MEP im Anschluss an die tDCS festgestellt werden, ein signifikanter Einfluss der Stimulationspolarität auf diesen Effekt war jedoch nicht zu beobachten. Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich ein schwacher Trend mit  $F(1; 1) = 3,044$ ,  $p = 0,09$ . Wie aus Abbildung 12 und Tabelle 3 deutlich wird, differiert die zeitliche Entwicklung der MEP-Amplituden nach anodaler Stimulation zwischen den Teilnehmergruppen stärker als nach kathodaler. Ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Gruppe und Polarität war jedoch nicht zu erheben.

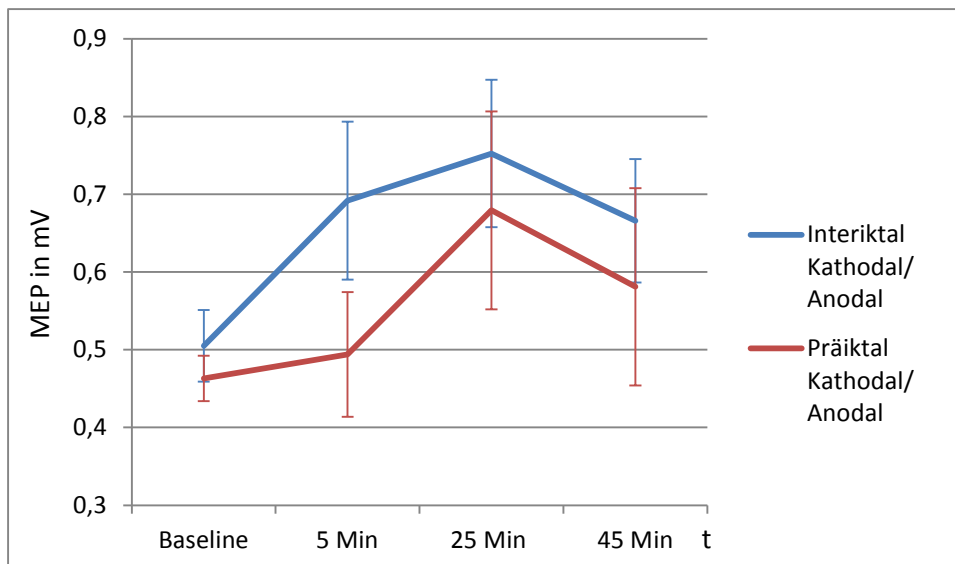
**Tabelle 3: MEP-Amplituden in mV. Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler (SEM) der sTMS induzierten MEP-Amplituden bei Patientinnen und gesunden Kontrollprobandinnen nach kathodaler und anodaler tDCS.**

MEP in mV									
	kathodal					anodal			
	Baseline	5 Min	25 Min	45 Min		Baseline	5 Min	25 Min	45 Min
<b>Patienten</b>	0,528	0,582	0,729	0,673		0,459	0,692	0,735	0,612
SEM	0,056	0,079	0,099	0,112		0,042	0,121	0,098	0,069
<b>Kontrollen</b>	0,499	0,482	0,567	0,598		0,506	0,424	0,451	0,492
SEM	0,068	0,062	0,071	0,076		0,081	0,044	0,052	0,065

Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse eine Zunahme der kortikalen Exzitabilität im Anschluss an die tDCS mit einem Maximum nach 25 min, unabhängig von der Stimulationspolarität. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein signifikanter Unterschied in der Exzitabilität zwischen den Migränepatientinnen und gesunden Probandinnen.

### 3.2.5 Ausschluss der Patientinnen im präiktalen Stadium

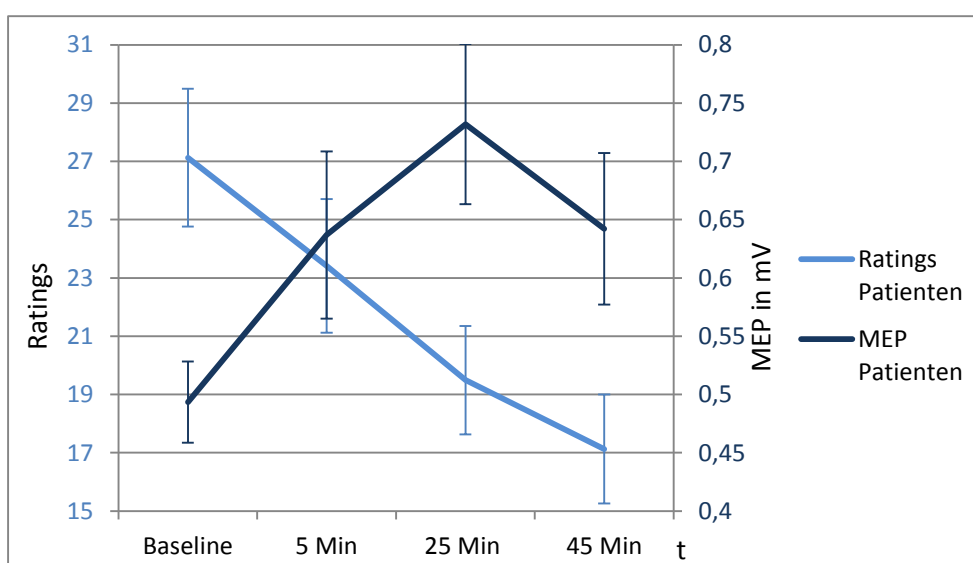
Unter Ausschluss der Messungen, die bei den fünf Patientinnen erhoben wurden, bei denen 1-2 Tage nach dem Experiment ein Migräneanfall auftrat, ergab sich eine Änderung der Ergebnislage. So wurden die zuvor signifikanten Ergebnisse der Exzitabilitätsmessungen, also für den Effekt der Zeit und den Interaktionseffekt von Zeitpunkt und Gruppe, nicht mehr signifikant.



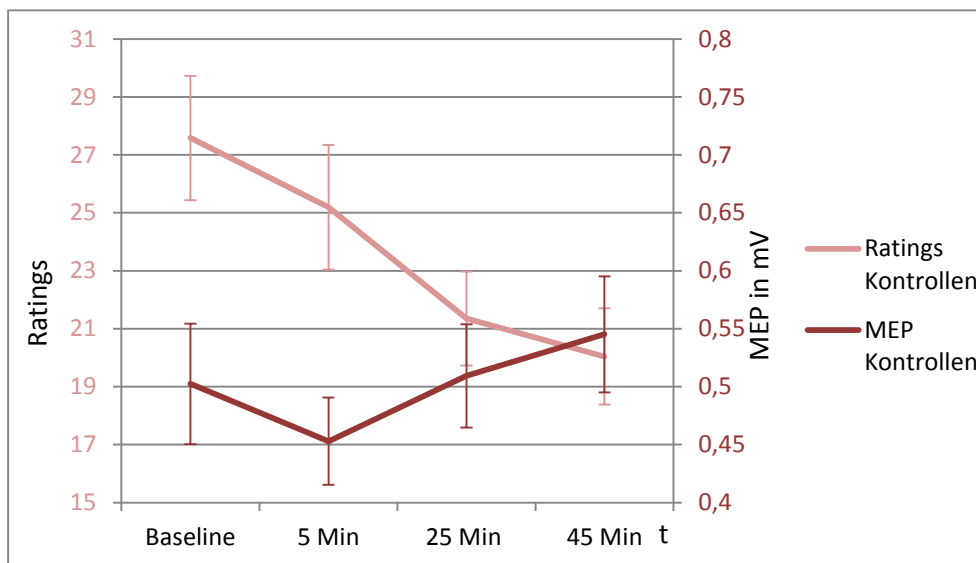
**Abbildung 13: Vergleich der MEP in mV zwischen Patientinnen im interiktalen und präiktalen Stadium, gemittelt für anodale und kathodale tDCS mit SEM.**

### 3.3 Zusammenhang zwischen Schmerzwahrnehmung und kortikaler Exzitabilität

Abschließend wurde der Zusammenhang zwischen Schmerzwahrnehmung und kortikaler Exzitabilität untersucht. Wie in den vorangegangenen Abschnitten erläutert wurde, nahm die Schmerzwahrnehmung über die Dauer der Experimente ab, während die kortikale Exzitabilität insgesamt zunahm, mit einem Maximum 25 min nach der tDCS. Bei den Migränepatientinnen war dieser Verlauf etwas ausgeprägter als bei den gesunden Probandinnen.



**Abbildung 14: Gegenüberstellung der MEP (in mV) und Schmerzratings (Punkte VAS) in der Patientengruppe mit SEM**

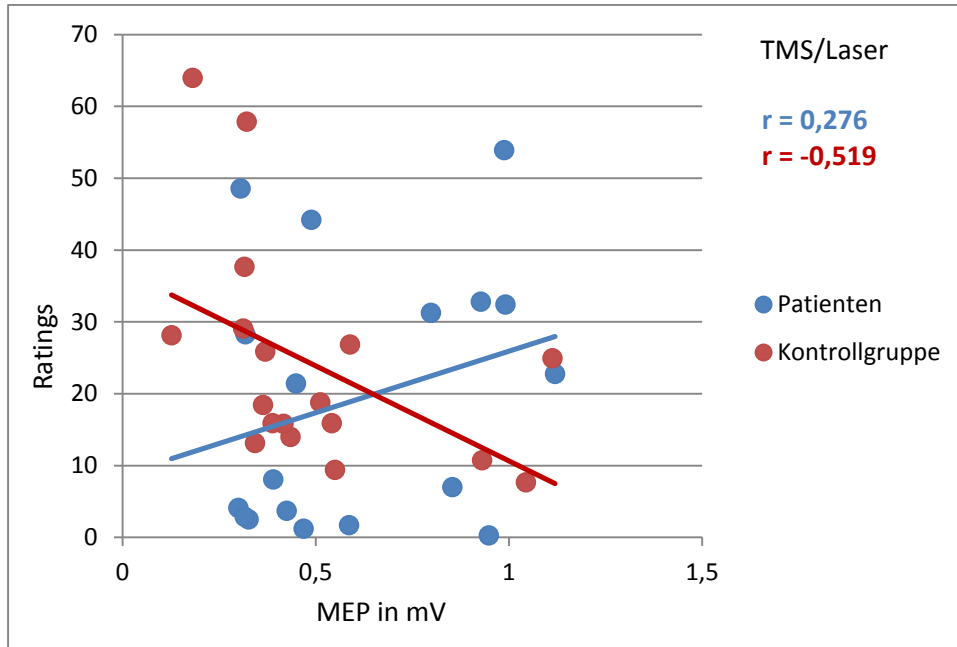


**Abbildung 15: Gegenüberstellung der MEP (in mV) und Schmerzratings (Punkte VAS) in der Kontrollgruppe mit SEM**

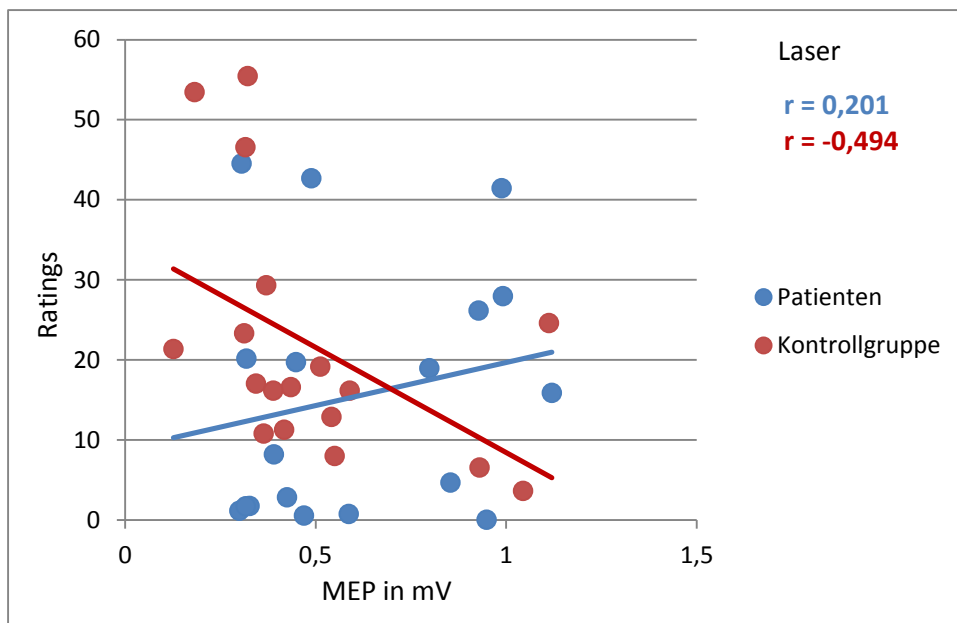
Um zu ermitteln, ob ein Zusammenhang zwischen Schmerzwahrnehmung und kortikaler Exzitabilität beziehungsweise der jeweiligen Modulierbarkeit besteht, berechneten wir die Korrelation zwischen MEP und Schmerzratings zu den 4 Messzeitpunkten, unterteilt in die verschiedenen Untersuchungsbedingungen (Laserschmerzreize +/- dTMS, anodale/kathodale tDCS).

Eine signifikante Korrelation konnte in der Kontrollgruppe 45 min nach anodaler tDCS erhoben werden, sowohl bei alleiniger Laserstimulation ( $r = -0,494$ ,  $p < 0,05$ ) als auch bei kombinierter Stimulation mit simultaner dTMS ( $r = -0,519$ ,  $p < 0,05$ ). Hinsichtlich der Korrelation zwischen den Ratings nach kombiniertem Schmerzreiz und den MEP-Messungen 5 min ( $r = -0,407$ ,  $p = 0,09$ ) und 25 min ( $r = -0,428$ ,  $p = 0,08$ ) nach anodaler tDCS war außerdem ein Trend (mit  $p < 0,1$ ) in dieser Gruppe festzustellen. Nach kathodaler Stimulation bestand keine entsprechende Korrelation. In der Patientengruppe war keine Korrelation zwischen Schmerzwahrnehmung und kortikaler Exzitabilität zu verzeichnen.

In Abbildung 16 und Abbildung 17 ist die Korrelation zwischen Schmerzratings (TMS/Laser und Laser) und MEP vergleichend für die beiden Teilnehmergruppen zum Messzeitpunkt 45 min nach anodaler tDCS dargestellt.



**Abbildung 16: Korrelation von Schmerzratings (VAS) und MEP (in mV) bei kombinierter Stimulation (TMS/Laser) bei Patientinnen und Kontrollen 45 min post anodaler tDCS.**



**Abbildung 17: Korrelation von Schmerzratings (VAS) und MEP (in mV) bei alleiniger Laserstimulation bei Patientinnen und Kontrollen 45 min post anodaler tDCS.**

Ein Korrelationsvergleich (z-Transformation) zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Teilnehmergruppen 45 min nach anodaler tDCS. Dies galt sowohl für die Korrelation der MEP-Messungen mit den Schmerzratings nach kombinierten Schmerzreizen (Laser + TMS) ( $p = 0,009$ ,  $z = 2,351$ ) als auch für die Ratings nach alleinigen Laserreizen ( $p = 0,021$ ,  $z = 2,041$ ).

Zusammengefasst zeigt dieses Ergebnis einen signifikanten Zusammenhang zwischen den modulierenden Effekten unserer Interventionen auf die Schmerzwahrnehmung und die kortikale Exzitabilität in späten Stadien der Testung (45 min post anodale tDCS) bei den gesunden Teilnehmerinnen im Unterschied zu den Patientinnen, bei denen sich diese Korrelation nicht feststellen ließ.

## **4. Diskussion**

In unserer Studie gingen wir der Fragestellung nach, welchen Effekt TMS und tDCS auf die Schmerzwahrnehmung haben und wie die kortikale Erregbarkeit durch tDCS moduliert werden kann. Von besonderem Interesse war für uns hierbei der Unterschied zwischen Migränepatientinnen und gesunden Frauen. So wollten wir einen Beitrag zur Klärung der kortikalen Exzitabilitätstheorie als pathophysiologischem Konzept der Migräne leisten. Die einzelnen Ergebnisse unserer Studie werden im Folgenden anhand der bestehenden Literatur diskutiert.

### **4.1 Schmerzwahrnehmung**

In unserem Experiment wurden schmerzhafte Laserreize auf dem Handrücken der rechten Hand (über MID I) appliziert und die Schmerzwahrnehmung durch Einschätzung auf einem Schieberegler entsprechend einer VAS gemessen. Wir setzten dTMS und tDCS als modulierende Verfahren ein. Hier konnten zwei signifikante Ergebnisse erhoben werden: Der simultane Einsatz der dTMS zu den schmerzhaften Laserstimuli und der Zeitpunkt der Messung hatten einen signifikanten Effekt auf die Schmerzwahrnehmung der Versuchsteilnehmerinnen.

#### **4.1.1 Effekt der dTMS auf die Schmerzwahrnehmung**

Im Vergleich der Schmerzratings nach einfachem Laserstimulus mit denen nach simultanem dTMS-Stimulus wurden die Schmerzreize von den Probandinnen nach kombinierter Stimulation signifikant stärker eingeschätzt als nach einfacher Stimulation. Dieses Ergebnis entspricht den Studien von Kanda et al. und Wahl et al., in denen ebenfalls eine schmerzsteigernde Wirkung durch dTMS erzielt werden konnte (Kanda et al. 2003; Wahl et al. 2007). Ursächlich kann hierfür eine bahnende Wirkung der dTMS auf die Schmerzempfindung angenommen werden, die zum einen abhängig ist vom zeitlichen Abstand der dTMS zum schmerzhaften Stimulus (Kanda et al. 2003) und zum anderen vom Interpuls-Intervall (Wahl et al. 2007). Entsprechend der vorliegenden Literatur ist bei denen von uns angewendeten Simulationsparametern von diesem bahnenden Effekt auszugehen. Der dTMS-Puls selbst lag mit seiner Intensität unterhalb der motorischen Reizschwelle in Ruhe und löste somit keine motorische Antwort des Zielmuskels aus. Es ist davon auszugehen, dass es sich hierbei um einen kurzfristigen Effekt handelt, der sich nur auf den direkt vorangegangenen Reiz auswirkt und beim folgenden Reiz nicht mehr messbar ist. Möglicherweise wird die lokale Exzitabilität kurzfristig beeinflusst (Wahl et al. 2007;

Cosentino et al. 2014b), ob dies ein inhibitorischer oder exzitatorischer Effekt ist, ist nicht abschließend geklärt. Eine anhaltende Auswirkung auf kortikale Exzitabilität, Kognition und Affekte ist nicht anzunehmen (Paulus et al. 2007).

Weiter ist zur Diskussion zu stellen, ob eine affektive Komponente das Schmerzrating beeinflusst. So berichteten viele unserer Probandinnen zum einen über eine stärkere Schmerzempfindung bei simultanem TMS-Stimulus, zum anderen jedoch auch darüber, dass sie sich durch den TMS Reiz erschreckt hätten. Darüber hinaus ist ein Konditionierungseffekt nicht auszuschließen, obwohl wir versuchten, dies durch Applizieren von TMS ohne simultane Schmerzreize zu vermeiden. Neben dem bahnenden Effekt der dTMS kann auch eine gesteigerte Aufmerksamkeit bei dieser Stimulationsform die entscheidende Rolle für die Beeinflussung des Schmerzratings spielen.

Zusammenfassend zeigen unsere Untersuchungen eine gesteigerte Schmerzwahrnehmung bei simultanem Einsatz von dTMS.

#### **4.1.2 Effekt der tDCS auf die Schmerzwahrnehmung**

Neben der dTMS wurde die tDCS zur Modulation der Schmerzwahrnehmung angewendet.

In unserer Studie zeigten sich signifikante Unterschiede in den Ratings zu den verschiedenen Messzeitpunkten. Dabei ließ sich eine Abnahme der Ratings über die gesamte Dauer des Experiments sowohl nach anodaler als auch nach kathodaler Stimulation in beiden Teilnehmergruppen feststellen. Dies widerspricht den Ergebnissen vorangegangener Studien, die eine Abnahme der Schmerzempfindung nach kathodaler tDCS und keine Veränderung der Schmerzempfindung nach anodaler tDCS aufwiesen (Antal et al. 2008a; Csifcsak et al. 2009). Dies kann verschiedene Ursachen haben:

Es ist anzunehmen, dass die tDCS selber einen spezifischen schmerzlindernden Effekt hat, gleich welche Polarität der Stimulation angewendet wird. Unklar ist dabei, ob eine erregbarkeitssteigernde oder eine erregbarkeitsmindernde Wirkung unabhängig von der Stimulationsrichtung auftritt, die diesen Effekt hervorruft, oder ob der Effekt unabhängig von der Richtung der Erregbarkeitsänderung auftritt. Bei kontinuierlicher Abnahme der Schmerzratings über die Zeit muss von einer Zunahme der Stimulationswirkung über mindestens 45 min ausgegangen werden. Dies entspricht den Ergebnissen von Antal et al., nach denen eine 15-minütige tDCS eine schmerzmodulierende Wirkung über eine Stunde hervorbringt (Antal et al. 2008a), widerspricht jedoch den Erkenntnissen von Nitsche und Paulus (Nitsche et al. 2007), die besagen, dass das Maximum der tDCS-Wirkung direkt nach



der Stimulation auftritt, in unserem Fall also in dem Versuchsblock 5 min post tDCS, und mit dem zeitlichen Abstand in der Ausprägung abnimmt.

Eine weitere Erklärung für die Abnahme der Schmerzratings über die Zeit besteht möglicherweise in Habituationseffekten, die in mehreren Studien nachgewiesen wurden (Bingel et al. 2007; Rennefeld et al. 2010; Hulleman et al. 2013). Auch eine periphere Desensibilisierung ist in Betracht zu ziehen (Ruparel et al. 2008; Kennedy et al. 2010). Bemerkenswert ist hierbei, dass sich die kontinuierliche Schmerzabnahme bei den Migränepatientinnen ebenso wie bei den gesunden Kontrollprobandinnen zeigte. Dieses widerspricht der mehrheitlichen Studienlage, die eine Dishabituation bei Migränepatienten beschreibt, durch die keine Abnahme, sondern eine gleichbleibende beziehungsweise zunehmende Reizantwort über die Zeit zu erwarten wäre (Ambrosini et al. 2003; Stankewitz et al. 2008; Brighina et al. 2009; Coppola et al. 2009).

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse eine Abnahme der Schmerzwahrnehmung nach tDCS über den gesamten Untersuchungszeitraum, unabhängig von der Stimulationspolarität.

#### **4.1.3. Modulation des Effektes der dTMS durch metaplastische Prækonditionierung mittels tDCS**

Von besonderem Interesse war, ob die tDCS einen Effekt auf die Wirkung der dTMS hat, im Sinne der homöostatischen Metaplastizität. Wie unter 4.1.1 beschrieben, führte eine Kombination der Laserreize mit dTMS zu einer gesteigerten Schmerzwahrnehmung dieser Reize. Durch Anwendung der tDCS war von einer Prækonditionierung der kortikalen Neurone auszugehen, also von einer Steigerung oder Reduktion ihres Erregbarkeitsniveaus. Vorangehenden Studien zufolge wäre nach einer erregbarkeitssteigernden anodalen tDCS von einem erregbarkeitsmindernden Effekt der dTMS und nach erregbarkeitsmindernder tDCS von einem erregbarkeitssteigernden Effekt der dTMS auszugehen (Siebner et al. 2004; Lang et al. 2004a). Demnach hätte einer anodalen tDCS eine inhibierende Wirkung der dTMS folgen müssen, in diesem Sinne also eine reduzierte Schmerzwahrnehmung der kombinierten Laserschmerzreize mit simultaner dTMS-Applikation. Nach kathodaler tDCS hätte entsprechend der schmerzsteigernde Effekt der dTMS zunehmen müssen. Beides ist jedoch nicht eingetreten. Der bahnbrechende Effekt der dTMS auf die Schmerzwahrnehmung blieb in der Baseline-Messung und den Messungen nach tDCS gleich, unabhängig von der Stimulationspolarität.

Hier bleibt zu erwähnen, dass sich die Protokolle vorangehender Studien von dem unserer unterscheiden, da wir in diesem Zusammenhang nicht die Exzitabilität, sondern die

Schmerzwahrnehmung untersucht und dTMS statt rTMS angewendet haben. Studien mit vergleichbaren Protokollen wie dem unseren existieren bislang nicht. Auch ist der Effekt der tDCS auf die Schmerzwahrnehmung, wie unter 4.1.2 beschrieben, nicht mit dem auf die Exzitabilität gleichzusetzen. Dementsprechend ist anzunehmen, dass die homöostatische Metaplastizität zentraler Neurone in Bezug auf die Schmerzwahrnehmung weniger stark ausgeprägt ist als in Bezug auf die Exzitabilität.

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse eine anhaltende schmerzsteigernde Wirkung der dTMS, die durch tDCS nicht beeinflusst wird.

#### **4.1.4 Unterschiede zwischen Migränepatientinnen und Gesunden in der Schmerzwahrnehmung und deren Modulierbarkeit**

In unserem Experiment ließ sich in der Bestimmung der Schmerzschwellen durch die applizierten Laserschmerzreize kein Unterschied zwischen den Teilnehmergruppen feststellen. Sollten generelle Unterschiede zwischen Migränepatienten und gesunden Menschen in der Schmerzempfindung bestehen, wäre davon auszugehen, dass sich diese in signifikant unterschiedlichen Schmerzschwellen widerspiegeln.

Auch gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Teilnehmergruppen in der Differenz der Schmerzratings nach einfacher Laser-Stimulation und simultaner dTMS-Laser-Stimulation. Dies bedeutet, dass sich die Schmerzwahrnehmung bei Migränepatienten durch dTMS nicht anders beeinflussen lässt als bei Gesunden. Vorangegangenen Studien entsprechend war zunächst davon auszugehen, dass sich die kortikale Erregbarkeit und deren Modulierbarkeit bei Migränepatientinnen in der interiktalen Phase des Migränezyklusses von der gesunder Frauen unterscheidet (Antal et al. 2008b).

Auch bezüglich des Verhaltens nach tDCS zeigten sich entgegen der Erwartungen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Jedoch war ein Trend in der Interaktion zwischen der Teilnehmergruppe und der Polarität der tDCS festzustellen: Nach kathodaler tDCS war bei den Patientinnen eine stärkere Abnahme der Schmerzempfindung zu messen als nach anodaler tDCS. Bei den Kontrollprobandinnen wurden unabhängig von der Stimulationspolarität einander ähnliche Werte erhoben. Diese Ergebnisse können auf eine höhere Modulierbarkeit der Schmerzverarbeitung bei Migränepatientinnen hinweisen, mit einem stärkeren Ansprechen auf tDCS und somit vermutlich auch auf eine gesteigerte Modulationsfähigkeit der kortikalen Erregbarkeit. Als eine mögliche Erklärung hierfür kommt eine Imbalance der kortikalen Erregbarkeit in Betracht, mit einer Störung des inhibitorischen Systems, wie sie von mehreren Autoren beschrieben wird (Aurora et al. 2005; Chadaide et al.

2007). Auch ist eine verminderte homöostatische Metaplastizität bei diesen Patienten als Ursache hierfür in Betracht zu ziehen. Weiter wurde die Modulierbarkeit einer pathologischen Schmerzverarbeitung bei Migränepatienten durch tDCS beschrieben (Vecchioa et al. 2016). Interessant ist hier weiter, dass das Ergebnis dieser Interaktion signifikant wurde, wenn die Migränepatientinnen mit Aura aus den Messungen ausgeschlossen wurden. Dieses kann auf einen Unterschied der kortikalen Exzitabilität zwischen den Patientinnen dieser Untergruppen der Migräne hinweisen (Aurora et al. 2005; Gunaydin et al. 2006), vermutlich mit höherer Stabilität der Erregbarkeit bei Patientinnen mit Aura als ohne. Auch wurde das Ergebnis signifikant bei einem Ausschluss der Patientinnen im präiktalen Stadium. Dieses spricht für die vielfach vorbeschriebene Änderung der kortikalen Erregbarkeit kurz vor der Migräneattacke (Antal et al. 2006a; Siniatchkin et al. 2007; Cosentino et al. 2014a). Zusammenfassend konnten wir keine signifikanten Unterschiede in der Schmerzwahrnehmung und deren Modulierbarkeit zwischen Migränepatienten und Gesunden feststellen, jedoch einem Trend zur stärkeren Schmerzreduktion nach kathodaler tDCS in der Patientengruppe.

## **4.2 Kortikale Exzitabilität**

Zur Prüfung der kortikalen Exzitabilität wurden in unserer Studie sTMS induzierte MEP gemessen; eine Modulation erfolgte mittels tDCS. Hierbei konnten für den Zeitpunkt der MEP-Messung sowie für die Interaktion zwischen der Teilnehmergruppe und dem Zeitpunkt der Messung signifikante Ergebnisse erhoben werden.

### **4.2.1 Effekt der tDCS auf die kortikale Exzitabilität**

Wie auch bei der Schmerzwahrnehmung zeigten sich zu den verschiedenen Messzeitpunkten signifikante Unterschiede in den Exzitabilitätsmessungen, evaluierbar durch die MEP-Amplituden. Es war insgesamt eine Zunahme der MEP mit einem Maximum zum Zeitpunkt 25 min post tDCS festzustellen.

Hierfür können verschiedene Erklärungsmodelle gefunden werden:

Zunächst einmal sehen wir die Ursache in der 15 minütigen tDCS, die auf die Gesamtheit der Probandinnen eine erregbarkeitssteigernde Wirkung hatte, unabhängig von der Stimulationspolarität. Die maximale Wirkung wurde 25 min post tDCS erzielt. Dieses widerspricht der mehrheitlichen Erkenntnis vorangegangener Studien, die eine Erregbarkeitszunahme nach anodaler und eine Erregbarkeitsabnahme nach kathodaler tDCS

beschreiben (Bindman et al. 1964; Nitsche et al. 2000; Nitsche et al. 2002; Fregni et al. 2006b; Antal et al. 2008a). Der Effekt auf die Erregbarkeit sollte stärker sein als der auf die Schmerzwahrnehmung (Antal et al. 2008a). Bemerkenswert sind in unserer Studie insbesondere die Unterschiede zwischen den Teilnehmergruppen, wie sie unter 4.2.2 näher erläutert werden. In unserer Kontrollgruppe mit ähnlichem Probandenkollektiv wie in den meisten vorliegenden Studien war nach anodaler tDCS sogar zunächst eine Abnahme der MEP zu verzeichnen, die nach 45 min noch etwas unterhalb der Baseline-Messung lag. Bei den von uns verwendeten Stimulationsparametern wäre von einer Wirkung der tDCS über die gesamte Dauer des Experimentes auszugehen gewesen (Nitsche et al. 2000), die maximale Wirkung trat jedoch nach 25 min auf.

Andererseits ist eine von der tDCS unabhängige Wirkung in Betracht zu ziehen, die auf einer Sensibilisierung, bzw. Dishabituation beruht. Den wiederholt dargebotenen sTMS-Reizen wird mit steigenden MEP-Amplituden geantwortet, was zum einen für eine Bahnung betroffener motorischer Neurone und zum anderen für eine gesteigerte Aufmerksamkeit der Probandinnen gegenüber diesen Reizen sprechen kann. Besonders bemerkenswert ist, dass sich dieses Phänomen für die Exzitabilität in etwa gegenläufig zu der Schmerzwahrnehmung verhält. Hier könnten metaplastische Mechanismen eine Rolle spielen, wobei ein anhaltender Effekt der sTMS auf die kortikale Erregbarkeit unwahrscheinlich ist.

Zusammenfassend sind wir zu der Erkenntnis gekommen, dass auf eine tDCS unabhängig von der Stimulationspolarität eine Steigerung der kortikalen Erregbarkeit folgt.

#### **4.2.2 Unterschiede zwischen Migränepatientinnen und Gesunden in der kortikalen Exzitabilität und deren Modulierbarkeit**

In unserer Studie konnte eine signifikante Interaktion zwischen der Teilnehmergruppe und dem Zeitpunkt der MEP-Messung festgestellt werden. Zum Zeitpunkt 25 min post tDCS unterschieden sich die MEP-Amplituden als Maß für die kortikale Exzitabilität in der Patientengruppe in ihrer Höhe signifikant von denen der Gesunden.

Bei den gesunden Probandinnen folgte auf eine anodale tDCS insgesamt eine Abnahme der kortikalen Erregbarkeit und auf eine kathodale tDCS eine leichte Zunahme, jeweils mit einem Minimum der MEP zum Zeitpunkt 5 min post tDCS, was der überwiegenden Mehrzahl vorangehender Studien widerspricht (Nitsche et al. 2000; Nitsche et al. 2002; Antal et al. 2008a). Interessant ist hierbei der Vergleich mit den Migränepatientinnen: Hier war eine Zunahme der Erregbarkeit mit einem Maximum zum Zeitpunkt 25 min post tDCS festzustellen, mit einer stärkeren Zunahme nach anodaler als nach kathodaler tDCS.

Der größte Unterschied zwischen den beiden Teilnehmergruppen war 25 min nach der anodalen Stimulation zu erkennen. Die Wirkung der anodalen tDCS auf die beiden Gruppen erscheint fast gegensätzlich. Dieses ist möglicherweise auf die Unterschiede der kortikalen Erregbarkeit zwischen Migränepatienten und gesunden Menschen zurückzuführen. Die relativ starke erregbarkeitssteigernde Wirkung der anodalen tDCS könnte auf ein niedriges kortikales Präaktivierungsniveau bei den Patientinnen zurückgeführt werden, wie es bereits in mehreren Studien publiziert wurde (Afra et al. 2000; Bohotin et al. 2003), während es in anderen Studien als erhöht beschrieben wird (Khedr et al. 2006). Signifikant erhöhte motorische Reizschwellen konnten bei den Migränepatientinnen in unserem Experiment jedoch nicht festgestellt werden.

Wie auch bei der Schmerzwahrnehmung kommt hier eine Störung der homöostatischen Metaplastizität oder des inhibitorischen Systems in Betracht, was in einer höheren Modulationsfähigkeit der kortikalen Erregbarkeit bei Migränepatienten resultieren könnte. Dies widerspricht allerdings einer Studie von Siniatchkin et al., in der sich diese Modulierbarkeit geringer als bei gesunden Menschen darstellt (Siniatchkin et al. 2012). Unterschiede in der neuronalen Plastizität und Langzeitpotenzierung beziehungsweise – depression könnten ebenfalls eine Rolle spielen (Bindman et al. 1964; Antal et al. 2008b).

Außerdem kann eine unterschiedliche zeitliche Wirkung der tDCS aufgrund von Unterschieden in der Modulierbarkeit der kortikalen Erregbarkeit zwischen den beiden Gruppen vermutet werden (Antal et al. 2008a; Siniatchkin et al. 2012). Bei den Kontrollen läge somit die maximale erregbarkeitsmindernde Wirkung 5 min post tDCS vor, mit einer Abnahme der Wirkung in den folgenden Messungen, bzw. ein Beginn der erregbarkeitssteigernden Wirkung erst 25 min post tDCS. Demgegenüber stünde bei den Patienten ein Beginn der erregbarkeitssteigernden Wirkung direkt nach der tDCS mit einem Maximum 25 min post tDCS. Nitsche et al. vermuten eine maximale Stimulationswirkung 5 min post tDCS (Nitsche et al. 2007), der Effekt der tDCS sollte jedoch für über eine Stunde anhalten (Nitsche et al. 2000).

Als weiterer Erklärungsansatz bleibt der Effekt der Habituation, bzw. Dishabituation bestehen. Eine Abnahme der MEP in der Kontrollgruppe wäre so auch durch eine Habituation zu erklären, während sich die erneute Zunahme am Ende des Experimentes damit nicht begründen ließe. Bei den Migränepatientinnen würde die Zunahme der MEP-Amplituden für eine Dishabituation sprechen, wie von mehreren Autoren beschrieben wurde (Ambrosini et al. 2003; Stankewitz et al. 2008).

Auch in Bezug auf die kortikale Exzitabilität änderte sich die Ergebnislage nach Ausschluss der Patientinnen im präiktalen Stadium. So waren die zuvor signifikanten Ergebnisse für den Effekt der Zeit und den Interaktionseffekt von Zeitpunkt und Gruppe nicht mehr signifikant. Dies kann mit einem instabilen Erregbarkeitsniveau zusammenhängen, das sich während des Migränezyklusses ändert und direkt vor der Migräneattacke besonders hoch oder niedrig sein kann (Antal et al. 2006a; Cosentino et al. 2014a).

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse, dass sich der Effekt der tDCS auf die kortikale Erregbarkeit zwischen Migränepatientinnen und Gesunden zum einen in seiner Ausprägung und zum anderen in seiner zeitlichen Wirkung unterscheidet.

### **4.3 Zusammenhang zwischen Schmerzwahrnehmung und kortikaler Exzitabilität**

Auch wenn über das gesamte Experiment kein linearer Zusammenhang festzustellen war, zeigten die Schmerzwahrnehmung und die kortikale Erregbarkeit im Vergleich einen interessanten Verlauf: Während die Schmerzeinschätzung abnahm, stieg die mittlere MEP-Amplitude an. Diese Entwicklung kann als eine abnehmende Schmerzempfindung bei zunehmender kortikaler Erregbarkeit gedeutet werden und zeigte sich bei den Migränepatientinnen (bis zum Zeitpunkt 25 min post tDCS) stärker als bei den gesunden Teilnehmerinnen. Interessant ist weiter, dass dieser Trend nach kathodaler Stimulation ausgeprägter war als nach anodaler. Für unser Experiment bedeutet dies, dass eine erregbarkeitssteigernde Wirkung der tDCS (sowohl nach kathodaler als auch nach anodaler Stimulation) eine verminderte Schmerzwahrnehmung zur Folge hat.

Bezüglich des Zusammenhangs zwischen der Schmerzwahrnehmung und der kortikalen Exzitabilität ist die Studienlage bislang sehr uneinheitlich. Während Antal et al. nach kathodaler tDCS eine erregbarkeits- und schmerzmindernde Wirkung feststellten (Antal et al. 2008a), konnten Fregni et al. nach erregbarkeitssteigernder anodaler tDCS schmerzlindernde Effekte messen (Fregni et al. 2006a; Fregni et al. 2006b). Weiter sind die Ergebnisse vorangegangener Studien zur Beeinflussbarkeit von Schmerzen durch TMS von Interesse. Hierbei wurde mehrheitlich eine schmerzlindernde Wirkung durch erregbarkeitssteigernde rTMS hervorgerufen (Lefaucheur et al. 2001; Poreisz et al. 2008; Antal et al. 2010). Die Schmerzempfindung sei insgesamt weniger modulierbar als die Motorik (Antal et al. 2008a). Ob der oben beschriebene Effekt tatsächlich durch die tDCS begründet ist, lässt sich durch unsere Studie nicht eindeutig klären. Auch ist eine unterschiedliche Auswirkung von Habituationseffekten auf diese Ergebnisse nicht auszuschließen (Coppola et al. 2009;

Cosentino et al. 2014b). Weiter sollte in Erwägung gezogen werden, dass sich die im Experiment angewandten Methoden gegenseitig beeinflussen im Sinne der Metaplastizität. Der Effekt der tDCS könnte somit durch die wiederholte Anwendung von dTMS beeinflusst werden, mit Unterschieden zwischen den Teilnehmergruppen. Entsprechend konnte in einer vorangegangenen Studie ein antagonistischer Effekt von TMS auf die Wirkung von tDCS festgestellt werden, wobei dieser Effekt nach anodaler tDCS bei Migränepatienten geringer ausgeprägt war und auf eine fehlerhafte inhibitorische homöostatische Metaplastizität bei diesen Patienten schließen ließ (Antal et al. 2008b). Umgekehrt könnten metaplastische Prozesse durch eine Präkonditionierung der zentralen Neurone mittels tDCS die Wirkung der dTMS beeinflussen, wie auch in 4.1.3 weiter ausgeführt wird. Auch könnten die beiden TMS-Verfahren sich mittelfristig gegenseitig beeinflussen, was jedoch unwahrscheinlich ist, da für sTMS lediglich kurzfristige Effekte bekannt sind, während diese bei der dTMS für kurze Zeit über den Stimulus hinaus anhalten können (Paulus et al. 2007). Ebenso ist vorstellbar, dass die überschwellig, MEP-induzierenden sTMS-Reize in wiederholter Anwendung zu einer stetigen Abnahme der Schmerzwahrnehmung führen und umgekehrt die wiederholte schmerzhaft Stimulation zu einer Zunahme der motorischen Antworten. Hierfür kommen zum einen zentrale Prozesse in Betracht, da das mit TMS stimulierte primär sensomotorische Kortexareal für MID I auch eine Rolle in der Schmerzverarbeitung in dem von uns schmerzhaft stimulierten Handareal spielt (Kanda et al. 2003). Zum anderen sind periphere Prozesse möglich, da das stimulierte Hautareal zum großen Teil über dem MID I liegt. Eine wiederholte Schmerzsensation bzw. Verarbeitung von Schmerzreizen könnte so eine Steigerung der motorischen Antwortbereitschaft zur Folge haben, zum Beispiel im Rahmen eines peripheren Sensibilisierungseffektes bzw. eines zentralen bahnenden Effektes. Weiter könnte die motorische Reizantwort selber einen peripher desensibilisierenden oder zentral hemmenden Effekt auf die Schmerzempfindung beziehungsweise -verarbeitung haben.

In unserer Studie konnte 45 min nach anodaler tDCS eine signifikante Korrelation zwischen den MEP und den Ratings (nach Schmerzstimulation mit und ohne simultaner dTMS) in der Kontrollgruppe erhoben werden, was in der Patientengruppe nicht festzustellen war. In der letzten Messung unseres Experimentes besteht also ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Schmerzwahrnehmung und der kortikalen Erregbarkeit bei den gesunden Teilnehmerinnen. Für die übrigen Messzeitpunkte in unseren Experimenten und für die Patientengruppe insgesamt ließ sich kein signifikanter Zusammenhang feststellen.

Dieses Ergebnis zeigt, dass ein später Effekt der schmerz- und erregbarkeitsmodulierenden Verfahren bei gesunden Menschen eintritt, wodurch ein Zusammenhang zwischen

Schmerzwahrnehmung und kortikaler Exzitabilität sowie deren Modulierbarkeit nachzuweisen ist. Dies ist bei Migränepatienten nicht der Fall und lässt auf eine veränderte Modulationsfähigkeit der zentralen Schmerzwahrnehmung sowie der kortikalen Exzitabilität bei diesen Patienten schließen und somit auf Unterschiede in der zentralen Reizverarbeitung. Zusätzlich kann eine Störung der homöostatischen Metaplastizität, des zentralen inhibitorischen Systems oder der Habituation bei Migränepatienten vorliegen (Siniatchkin et al. 2012). Speziell zur Klärung dieses späten Effektes der modulierenden Verfahren besteht der Bedarf nach weiteren Studien.

Zusammenfassend besteht zum späten Zeitpunkt unseres Experimentes (45 min) nach anodaler tDCS ein signifikanter Zusammenhang zwischen Schmerzwahrnehmung und kortikaler Erregbarkeit bei den gesunden Teilnehmerinnen, nicht jedoch bei den Migränepatientinnen.

#### **4.4 Limitationen der Arbeit**

Da es sich bei der Schmerzempfindung um eine sehr subjektive Größe handelt, die von jedem Menschen unterschiedlich empfunden wird und tagesformabhängig ist, ist ihre Messung ein psychophysisches Verfahren mit hoher Varianz der subjektiven Einschätzung. Vermutlich gelang es den Teilnehmerinnen nicht immer, einen von ihnen identisch empfundenen Schmerz auf dem Schieberegler identisch einzustellen, insbesondere bei möglicherweise abnehmender Konzentrationsfähigkeit im Versuchsverlauf. Auch könnte eine Habituation bzw. Desensibilisierung ebenso wie eine Sensibilisierung Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung haben. Obwohl die Experimente verblindet durchgeführt wurden, ist ein Erwartungseffekt der Probanden nicht auszuschließen. Der Effekt der dTMS kann durch ein von den Teilnehmerinnen berichtetes Erschrecken durch das Geräusch des Stimulus beeinflusst worden sein. Weiter ist ein Placeboeffekt möglich, da eine Placebostimulation mit TMS und tDCS nur eingeschränkt möglich ist. Sie wird von den Probanden zumeist erkannt (Klein et al. 2015) und wurde in unserer Studie nicht durchgeführt.

Auch für die kortikale Erregbarkeit spielt die Vigilanz eine entscheidende Rolle, entsprechend können die MEP-Messungen dadurch beeinflusst werden. Ebenso müssen hier bahnende Effekte, Habituations- und Dishabituationseffekte in Betracht gezogen werden.

Weiter ist es möglich, dass sich die Methoden gegenseitig beeinflussen, so könnte z.B. eine wiederholte Schmerzstimulation und dTMS einen sensibilisierenden bzw. bahnenden Effekt



auf motorische Neurone haben, während sTMS und wiederholte motorische Reizantworten einen desensibilisierenden bzw. hemmenden Effekt auf sensible Neurone haben könnten.

Bei den Migränepatienten können außerdem Erregbarkeitsschwankungen während des Migränezyklus eine Rolle spielen (Antal et al. 2006a; Siniatchkin et al. 2007). Wir versuchten diesen Effekt zu minimieren, indem wir kontrollierten, dass die Patientinnen mindestens vier Tage vor dem Experiment keine Migräneattacke hatten und die Ergebnisse unter Ausschluss der Patientinnen im präiktalen Stadium überprüften. Doch auch im übrigen Intervall könnten Schwankungen bestehen (Cosentino et al. 2014a); die Zeitabstände zu der vorangegangenen und der folgenden Migräneattacke waren bei den Patientinnen sehr unterschiedlich.

Der Umfang unserer Studie war mit 36 Teilnehmerinnen insgesamt begrenzt, im Rahmen einer größeren Studie könnten evtl. weitere Erkenntnisse gewonnen werden.

## 5. Zusammenfassung

Basierend auf dem pathophysiologischen Konzept der Migräne, welches eine Veränderung der kortikalen Erregbarkeit dieser Patienten annimmt, war es das Ziel unserer Studie, herauszufinden, wie sich Schmerzwahrnehmung und kortikale Erregbarkeit durch transkranielle Magnetstimulation (TMS) und transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) beeinflussen lassen und welche Unterschiede zwischen Migränepatientinnen und gesunden Frauen bestehen.

Es wurden Einzelpuls-TMS (sTMS) induzierte motorisch evozierte Potentiale (MEP) abgeleitet und im Anschluss Laserschmerzreize gesetzt, z.T. kombiniert mit Doppelpuls-TMS (dTMS), deren Schmerzintensität jeweils von den Probandinnen eingeschätzt wurde. Ein Versuchsblock wurde vor und dreimal nach einer 15-minütigen tDCS durchgeführt; die Werte von Migränepatientinnen und gesunden Teilnehmerinnen wurden verglichen.

Die Untersuchungen ergaben eine Zunahme der Schmerzwahrnehmung durch simultane dTMS zu den Laserreizen und eine Minderung über die Zeit sowohl nach anodaler als auch nach kathodaler tDCS. Die MEP als Ausdruck der kortikalen Erregbarkeit nahmen nach der tDCS beider Polaritäten zu. Ein Trend zur stärkeren Abnahme der Schmerzwahrnehmung nach kathodaler als nach anodaler tDCS bei den Migränepatientinnen wurde nach Ausschluss derer im präiktalen Stadium signifikant. Zum Zeitpunkt 25 min post tDCS unterschieden sich die MEP beider Teilnehmergruppen signifikant, mit einer stärkeren Zunahme bei den Patientinnen. Eine signifikante Korrelation zwischen Schmerzwahrnehmung und kortikaler Exzitabilität bestand 45 min nach anodaler tDCS bei den gesunden Teilnehmerinnen.

Die Ergebnisse unserer Studie legen nahe, dass Migränepatientinnen stärker als gesunde Frauen auf Verfahren zur Modulation der kortikalen Erregbarkeit und der zentralen Schmerzwahrnehmung ansprechen, wobei es bei ihnen keinen Zusammenhang zwischen kortikaler Erregbarkeit und Schmerzwahrnehmung gibt. Dieses Erkenntnis weist auf eine gestörte zentrale Reizverarbeitung hin, welche mit einer Veränderung der homöostatischen Metaplastizität, des zentralen inhibitorischen Systems und der Habituation zusammenhängen kann. Ob bei Migränepatienten generell eine höhere oder niedrigere kortikale Erregbarkeit vorliegt, ließ sich jedoch nicht eindeutig klären.

In Zusammenschau der Ergebnisse trägt unsere Studie zur Klärung der Pathophysiologie der Migräne bei. Für einen weiteren Erkenntnisgewinn zum Verstehen dieser komplexen wie schwerwiegenden Erkrankung und einer möglichen Therapieoptimierung bedarf es jedoch in Anbetracht der uneinheitlichen Studienlage weiterer Forschung.

# Anhang

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Überblick über das zentrale nozizeptive System. ....	8
Abbildung 2: Darstellung des Versuchsaufbaus an einer Probandin .....	31
Abbildung 3: Schematische Darstellung der Versuchsdurchführung .....	33
Abbildung 4: Vergleich der Schmerzratings nach kombiniertem (TMS/Laser) und einfachem Schmerzreiz (Laser). ....	36
Abbildung 5: Entwicklung der Schmerzwahrnehmung im zeitlichen Verlauf, gemittelt für alle Ratings zu den entsprechenden Messzeitpunkten als Punkte auf der VAS mit SEM.....	37
Abbildung 6: Entwicklung der Schmerzwahrnehmung im zeitlichen Verlauf. Darstellung der Schmerzratings als Differenzen zur Baseline, getrennt für die Gruppe und Polarität der tDCS, gemittelt für TMS/Laser und Laser mit SEM. ....	38
Abbildung 7: Schmerzratings (Punkte auf der VAS) nach simultaner TMS/Laser-Stimulation und alleiniger Laserstimulation bei Patientinnen und gesunden Kontrollprobandinnen bei kathodaler tDCS (mit SEM).....	39
Abbildung 8: Schmerzratings (Punkte auf der VAS) nach simultaner TMS/Laser-Stimulation und alleiniger Laserstimulation bei Patientinnen und gesunden Kontrollprobandinnen bei anodaler tDCS (mit SEM). ....	40
Abbildung 9: Vergleich der Schmerzratings (Punkte auf der VAS) zwischen Patientinnen im interiktalen und präiktalen Stadium des Migränezyklusses bei kathodaler und anodaler tDCS, gemittelt für TMS/Laser und Laser mit SEM. ....	40
Abbildung 10: Mittlere MEP-Amplituden in mV im zeitlichen Verlauf mit SEM. Zur vereinfachten Darstellung sind die Werte gemittelt für kathodale und anodale Stimulation sowie für Patientinnen und gesunde Kontrollprobandinnen. ....	42
Abbildung 11: Mittlere MEP-Amplituden in mV der Patientengruppe im Vergleich mit der Kontrollgruppe, gemittelt für anodale und kathodale tDCS mit SEM.....	43
Abbildung 12: Differenzen zur Baseline-Messung der MEP-Amplituden in mV mit SEM ...	43
Abbildung 13: Vergleich der MEP in mV zwischen Patientinnen im interiktalen und präiktalen Stadium, gemittelt für anodale und kathodale tDCS mit SEM. ....	45
Abbildung 14: Gegenüberstellung der MEP (in mV) und Schmerzratings (Punkte VAS) in der Patientengruppe mit SEM .....	45
Abbildung 15: Gegenüberstellung der MEP (in mV) und Schmerzratings (Punkte VAS) in der Kontrollgruppe mit SEM.....	46
Abbildung 16: Korrelation von Schmerzratings (VAS) und MEP (in mV) bei kombinierter Stimulation (TMS/Laser) bei Patientinnen und Kontrollen 45 min post anodaler tDCS.....	47
Abbildung 17: Korrelation von Schmerzratings (VAS) und MEP (in mV) bei alleiniger Laserstimulation bei Patientinnen und Kontrollen 45 min post anodaler tDCS. ....	47

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Ergebnisse der gepaarten t-Tests zwischen den vier Faktorstufen des Faktors Zeitpunkt. Es bestehen signifikante Unterschiede zwischen den Ratings zu allen verschiedenen Messzeitpunkten. ....	38
Tabelle 2: Ergebnisse der gepaarten t-Tests zwischen den Faktorstufen des Faktors Zeitpunkt .....	42
Tabelle 3: MEP-Amplituden in mV. Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler (SEM) der sTMS induzierten MEP-Amplituden bei Patientinnen und gesunden Kontrollprobandinnen nach kathodaler und anodaler tDCS. ....	44

## Literaturverzeichnis

- Afra, J., A. Proietti Cecchini, P. S. Sandor and J. Schoenen (2000). "Comparison of visual and auditory evoked cortical potentials in migraine patients between attacks." Clin Neurophysiol **111**(6): 1124-9.
- Ambrosini, A., P. Rossi, D. Pasqua, P. V., F. and J. Schoenen (2003). "Lack of habituation causes high intensity dependence of auditory evoked cortical potentials in migraine." Brain **126**(Pt 9): 2009-15.
- Andreou, A. P., P. R. Holland, S. Akerman, O. Summ, J. Fredrick and P. J. Goadsby (2016). "Transcranial magnetic stimulation and potential cortical and trigeminothalamic mechanisms in migraine." Brain **139**: 2002–2014.
- Antal, A., S. Arlt, M. A. Nitsche, Z. Chadaide and W. Paulus (2006a). "Higher variability of phosphene thresholds in migraineurs than in controls: a consecutive transcranial magnetic stimulation study." Cephalalgia **26**(7): 865-70.
- Antal, A., N. Brepohl, C. Poreisz, K. Boros, G. Csifcsak and W. Paulus (2008a). "Transcranial direct current stimulation over somatosensory cortex decreases experimentally induced acute pain perception." Clin J Pain **24**(1): 56-63.
- Antal, A., N. Kriener, N. Lang, K. Boros and W. Paulus (2011). "Cathodal transcranial direct current stimulation of the visual cortex in the prophylactic treatment of migraine." Cephalalgia **31**(7): 820-8.
- Antal, A., N. Lang, K. Boros, M. Nitsche, H. R. Siebner and W. Paulus (2008b). "Homeostatic metaplasticity of the motor cortex is altered during headache-free intervals in migraine with aura." Cereb Cortex **18**(11): 2701-2705.
- Antal, A. and W. Paulus (2010). "Transkranielle repetitive Magnet- und Gleichstromstimulation in der Schmerztherapie." Schmerz **24**: 161-166.
- Aurora, S. K., F. al-Sayeed and K. M. Welch (1999). "The cortical silent period is shortened in migraine with aura." Cephalalgia **19**(8): 708-12.
- Aurora, S. K., P. Barrodale, E. P. Chronicle and W. M. Mulleners (2005). "Cortical inhibition is reduced in chronic and episodic migraine and demonstrates a spectrum of illness." Headache **45**(5): 546-52.
- Aurora, S. K., K. M. Welch and F. Al-Sayed (2003). "The threshold for phosphenes is lower in migraine." Cephalalgia **23**(4): 258-63.
- Bär, M. (2006). Kopf- und Gesichtsschmerzen. Neurologie compact. A. Hufschmidt, C. H. Lücking and S. Rauer. Stuttgart / New York, Georg Thieme Verlag. **4**: 516-522.
- Barker, A. T., R. Jalinous and I. L. Freeston (1985). "Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex." Lancet **1**(8437): 1106-7.
- Bienenstock, E. L., L. N. Cooper and P. W. Munro (1982). "Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex." J Neurosci **2**: 32-48.
- Bindman, L. J., O. C. Lippold and J. W. Redfearn (1964). "The Action of Brief Polarizing Currents on the Cerebral Cortex of the Rat (1) During Current Flow and (2) in the Production of Long-Lasting after-Effects." J Physiol **172**: 369-82.
- Bingel, U. (2008). "Migräne und Hormone: Was ist gesichert?" Der Schmerz **22**: 31–36.

- Bingel, U., E. Schoell, W. Herken, C. Buchel and A. May (2007). "Habituation to painful stimulation involves the antinociceptive system." Pain **131**(1-2): 21-30.
- Bohotin, V., A. Fumal, M. Vandenhede, C. Bohotin and J. Schoenen (2003). "Excitability of visual V1-V2 and motor cortices to single transcranial magnetic stimuli in migraine: a reappraisal using a figure-of-eight coil." Cephalalgia **23**(4): 264-70.
- Borsook, D. and R. Burstein (2012). "The enigma of the dorsolateral pons as a migraine generator." Cephalalgia. **32**(11): 803–812.
- Brighina, F., G. Cosentino and B. Fierro (2013). Brain stimulation in migraine. Handbook of Clinical Neurology, Brain Stimulation. A. M. Lozano, Hallett, M., Elsevier. **116**.
- Brighina, F., A. Palermo, O. Daniele, A. Aloisio and B. Fierro (2010). "High-frequency transcranial magnetic stimulation on motor cortex of patients affected by migraine with aura: a way to restore normal cortical excitability?" Cephalalgia **30**(1): 46-52.
- Brighina, F., A. Palermo and B. Fierro (2009). "Cortical inhibition and habituation to evoked potentials: relevance for pathophysiology of migraine." J Headache Pain **10**(2): 77-84.
- Brighina, F., A. Piazza, O. Daniele and B. Fierro (2002). "Modulation of visual cortical excitability in migraine with aura: effects of 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation." Exp Brain Res **145**(2): 177-81.
- Bromm, B. (1993). "Der Infrarotlaser in der Diagnostik normaler und gestörter Schmerzbahnen." Der Schmerz: 195-203.
- Burstein, R., R. Nosedá and D. Borsook (2015). "Migraine: Multiple Processes, Complex Pathophysiology." The Journal of Neuroscience **35**(17): 6619–6629.
- Chadaide, Z., S. Arlt, A. Antal, M. A. Nitsche, N. Lang and W. Paulus (2007). "Transcranial direct current stimulation reveals inhibitory deficiency in migraine." Cephalalgia **27**(7): 833-9.
- Clarke, B. M., A. R. Upton, M. V. Kamath, T. Al-Harbi and C. M. Castellanos (2006). "Transcranial magnetic stimulation for migraine: clinical effects." J Headache Pain **7**(5): 341-6.
- Classen, J., O. W. Witte, G. Schlaug, R. J. Seitz, H. Holthausen and R. Benecke (1995). "Epileptic seizures triggered directly by focal transcranial magnetic stimulation." Electroencephalography and Clinical Neurophysiology **94**(1): 19-25.
- Coppola, G., V. De Pasqua, F. Pierelli and J. Schoenen (2012). "Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on somatosensory evoked potentials and high frequency oscillations in migraine." Cephalalgia **32**(9) 700–709.
- Coppola, G., F. Pierelli and J. Schoenen (2009). "Habituation and migraine." Neurobiology of Learning and Memory **92**(2): 249-59.
- Cosentino, G., B. Fierro and F. Brighina (2014b). "From different neurophysiological methods to conflicting pathophysiological views in migraine: A critical review of literature." Clinical Neurophysiology **125** (2014): 1721–1730.
- Cosentino, G., B. Fierro, S. Vigneri, S. Talamanca, P. Paladino, R. Baschi, S. Indovino, S. Maccora, F. Valentino, E. Fileccia, G. Giglia and F. Brighina (2014a). "Cyclical changes of cortical excitability and metaplasticity in migraine: Evidence from a repetitive transcranial magnetic stimulation study." Pain **155**: 1070–1078.
- Csifcsak, G., A. Antal, F. Hillers, M. Levold, C. G. Bachmann, S. Happe, M. A. Nitsche, J. Ellrich and W. Paulus (2009). "Modulatory effects of transcranial direct current stimulation on laser-evoked potentials." Pain Med **10**(1): 122-32.

- Diener, H. C., et al., Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2013). Therapie der Migräne. Leitlinien der DGN für Diagnostik und Therapie in der Neurologie 2013. D. G. f. Neurologie.
- Diener, H. C., G. Fritsche, M. Obermann, V. Limmroth, A. May, V. Pfaffenrath, P. Sandor, P. Wessely, P. Kropp, A. Straube, S. Evers, V. Malzacher and U. Meier (2008). Therapie der Migräne. Leitlinien der DGN 2008. D. G. f. Neurologie.
- Diener, H. C., K. Kronfeld, G. Boewing, M. Lungenhausen, C. Maier, A. Molsberger, M. Tegenthoff, H. J. Trampisch, M. Zenz and R. Meinert (2006). "Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: a multicentre randomised controlled clinical trial." Lancet Neurol. **5**(4): 310-6.
- Diener, H. C. and T. Leniger (2003). Migräne und Komorbidität. Referenz-Reihe Neurologie: Klinische Neurologie: Kopfschmerzen Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG. **1**: 58-59.
- Dwork, A. J., V. Arango, M. Underwood, B. Ilievski, G. Rosoklija, H. A. Sackeim and S. H. Lisanby (2004). "Absence of histological lesions in primate models of ECT and magnetic seizure therapy." American Journal of Psychiatry **161**(3): 576-8.
- Evers, S., A. Frese and M. Marziniak (2006). "Differenzialdiagnose von Kopfschmerzen." Deutsches Ärzteblatt **103**(45): 3040-8.
- Evers, S., May, Fritsche, Kropp, Lampl, Limmroth, Malzacher, Sandor, Straube and Diener (2008). "Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne, Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie." Nervenheilkunde **27**: 933-949.
- Fregni, F., P. S. Boggio, M. C. Lima, M. J. Ferreira, T. Wagner, S. P. Rigonatti, A. W. Castro, D. R. Souza, M. Riberto, S. D. Freedman, M. A. Nitsche and A. Pascual-Leone (2006a). "A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury." Pain **122**(1-2): 197-209.
- Fregni, F., R. Gimenes, A. C. Valle, M. J. Ferreira, R. R. Rocha, L. Natalle, R. Bravo, S. P. Rigonatti, S. D. Freedman, M. A. Nitsche, A. Pascual-Leone and P. S. Boggio (2006b). "A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia." Arthritis & Rheumatology **54**(12): 3988-98.
- Friedman, D. I. and T. De ver Dye (2009). "Migraine and the environment." Headache **49**(6): 941-52.
- Gardner, K. L. (2006). "Genetics of migraine: an update." Headache **46 Suppl 1**: S19-24.
- Gerwig, M., L. Niehaus, O. Kastrup, P. Stude and H. C. Diener (2005). "Visual cortex excitability in migraine evaluated by single and paired magnetic stimuli." Headache **45**(10): 1394-9.
- Giffin, N. J., L. Ruggiero, R. B. Lipton, S. D. Silberstein, J. F. Tvedskov, J. Olesen, J. Altman, P. J. Goadsby and A. Macrae (2003). "Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study." Neurology **60**(6): 935-40.
- Gleixner, C., M. Müller and S. Wirth (2011/2012). Kopfschmerzen. Neurologie und Psychiatrie für Studium und Praxis. M. Müller. Breisach, Medizinische Verlags- und Informationsdienste. **8**: 98-105.

- Göbel, H., H. Heinze-Kuhn, I. Petersen, H. Göbel and A. Heinze (2013). "Sektorenübergreifende schmerzmedizinische Versorgung." Der Schmerz **27**: 149–165.
- Gormley, P., V. Anttila and B. Winsvold, Palta, P., Esko T, Pers TH, Farh KH, Cuenca-Leon E, Muona M, Furlotte NA, Kurth T, Ingason A, McMahon G, Ligthart L, Terwindt GM, Kallela M, Freilinger TM, Ran C, Gordon SG, Stam AH, Steinberg S, Borck G, Koiranen M, Quaye L, Adams HH, Lehtimäki T, Sarin AP, Wedenoja J, Hinds DA, Buring JE, Schürks M, Ridker PM, Hrafnsdottir MG, Stefansson H, Ring SM, Hottenga JJ, Penninx BW, Färkkilä M, Artto V, Kaunisto M, Vepsäläinen S, Malik R, Heath AC, Madden PA, Martin NG, Montgomery GW, Kurki MI, Kals M, Mägi R, Pärn K, Hämäläinen E, Huang H, Byrnes AE, Franke L, Huang J, Stergiakouli E, Lee PH, Sandor C, Webber C, Cader Z, Muller-Myhsok B, Schreiber S, Meitinger T, Eriksson JG, Salomaa V, Heikkilä K, Loehrer E, Uitterlinden AG, Hofman A, van Duijn CM, Cherkas L, Pedersen LM, Stubhaug A, Nielsen CS, Männikkö M, Mihailov E, Milani L, Göbel H, Esserlind AL, Christensen AF, Hansen TF, Werge T; International Headache Genetics Consortium, Kaprio J, Aromaa AJ, Raitakari O, Ikram MA, Spector T, Järvelin MR, Metspalu A, Kubisch C, Strachan DP, Ferrari MD, Belin AC, Dichgans M, Wessman M, van den Maagdenberg AM, Zwart JA, Boomsma DI, Smith GD, Stefansson K, Eriksson N, Daly MJ, Neale BM, Olesen J, Chasman DI, Nyholt DR, Palotie A. (2016). "Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine." Nature Genetics **48**: 856-866.
- Gossrau, G., H. Reichmann and R. Sabatowski (2008). "Elektrophysiologische Messverfahren in der Schmerztherapie." Schmerz **22**(4): 471-9; quiz 80-1.
- Gunaydin, S., A. Soysal, T. Atay and B. Arpaci (2006). "Motor and occipital cortex excitability in migraine patients." Canadian Journal of Neurological Sciences **33**(1): 63-7.
- Hattori, Y., A. Moriwaki and Y. Hori (1990). "Biphasic effects of polarizing current on adenosine-sensitive generation of cyclic AMP in rat cerebral cortex." Neuroscience Letters **116**(3): 320-4.
- Heinze, A., K. Heinze-Kuhn and H. Göbel (2007). Kopf- und Gesichtsschmerzen. Praktische Schmerztherapie. M. S. R. Baron. Heidelberg, Springer Medizin Verlag. **1**: 222-237.
- Huang, Y. Z., M. J. Edwards, E. Rounis, K. P. Bhatia and J. C. Rothwell (2005). "Theta burst stimulation of the human motor cortex." Neuron **45**(2): 201-6.
- Hulleman, P., F. Mahn, Y. Q. Shao, R. Wafteh, G. Wasner, A. Binder and R. Baron (2013). "Repetitive ipsilateral painful A-delta fibre stimuli induce bilateral LEP amplitude habituation." European Journal of Pain.
- Kanda, M., T. Mima, T. Oga, M. Matsushashi, K. Toma, H. Hara, T. Satow, T. Nagamine, J. C. Rothwell and H. Shibasaki (2003). "Transcranial magnetic stimulation (TMS) of the sensorimotor cortex and medial frontal cortex modifies human pain perception." Clinical Neurophysiology **114**(5): 860-6.
- Keck, M. E., T. Welt, M. B. Muller, A. Erhardt, F. Ohl, N. Toschi, F. Holsboer and I. Sillaber (2002). "Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system." Neuropharmacology **43**(1): 101-9.
- Kennedy, W. R., G. F. Vanhove, S. P. Lu, J. Tobias, K. R. Bley, D. Walk, G. Wendelschafer-Crabb, D. A. Simone and M. M. Selim (2010). "A randomized, controlled, open-label study of the long-term effects of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, on



- epidermal nerve fiber density and sensory function in healthy volunteers." Journal of Pain **11**(6): 579-87.
- Khedr, E. M., M. A. Ahmed and K. A. Mohamed (2006). "Motor and visual cortical excitability in migraineurs patients with or without aura: transcranial magnetic stimulation." Neurophysiologie Clinique **36**(1): 13-8.
- Khedr, E. M., H. Kotb, N. F. Kamel, M. A. Ahmed, R. Sadek and J. C. Rothwell (2005). "Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain." Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry **76**(6): 833-8.
- Klein, M. M., R. Treistera, T. Raijb, A. Pascual-Leonec, L. Parkd, T. Nurmikkof, F. Lenzg, J.-P. Lefaucheurh, M. Langa, M. Hallettj, M. Foxa, M. Cudkowicz, A. Costellod, D. B. Carrk, S. S. Ayacheh and A. L. Oaklandera (2015). "Transcranial magnetic stimulation of the brain: guidelines for pain treatment research." Pain **156** (2015) 1601–1614.
- Knott, J. R. and D. A. Irwin (1973). "Anxiety, stress, and the contingent negative variation." Arch Gen Psychiatry **29**(4): 538-41.
- Kors, E. E., K. R. Vanmolkot, J. Haan, R. R. Frants, A. M. van den Maagdenberg and M. D. Ferrari (2004). "Recent findings in headache genetics." Curr Opin Neurol **17**(3): 283-8.
- Koseoglu, E., A. Akboyraz, A. Soyuer and A. O. Ersoy (2003). "Aerobic exercise and plasma beta endorphin levels in patients with migrainous headache without aura." Cephalalgia **23**(10): 972-6.
- Kropp, P., U. Linstedt and W. D. Gerber (2005). "Migräne: Die Dauer der Erkrankung beeinflusst Amplitude und Habituation ereigniskorrelierter Potenziale." Schmerz **19**(6): 489-92, 494-6.
- Lang, N., H. R. Siebner and D. e. a. Ernst (2004a). "Preconditioning with transcranial DC stimulation sensitizes the motor cortex to rapid-rate TMS and controls the direction of after-effects." Biol Psychiatry **56**: 634-639.
- Langguth, B., T. Kleinjung, J. Marienhagen, H. Binder, P. G. Sand, G. Hajak and P. Eichhammer (2007). "Transcranial magnetic stimulation for the treatment of tinnitus: effects on cortical excitability." BMC Neurosci **8**: 45.
- Leandri, M., M. Saturno, L. Spadavecchia, G. D. Iannetti, G. Cruccu and A. Truini (2006). "Measurement of skin temperature after infrared laser stimulation." Neurophysiol Clin **36**(4): 207-18.
- Lefaucheur, J. P., X. Drouot, I. Menard-Lefaucheur, F. Zeandry, B. Bendib, P. Cesaro, Y. Keravel and J. P. Nguyen (2004). "Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain." J Neurol Neurosurg Psychiatry **75**(4): 612-6.
- Lefaucheur, J. P., X. Drouot and J. P. Nguyen (2001). "Interventional neurophysiology for pain control: duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex." Neurophysiol Clin **31**(4): 247-52.
- Levy, D. and R. Burstein (2011). "The vascular theory of migraine: leave it or love it?" Ann Neurol **69**(4): 600-601.
- Lipton, R. B. and S. H. Pearlman (2010). "Transcranial magnetic simulation in the treatment of migraine." Neurotherapeutics **7**(2): 204-12.

- Lisanby, S. H., B. Luber, T. E. Schlaepfer and H. A. Sackeim (2003). "Safety and feasibility of magnetic seizure therapy (MST) in major depression: randomized within-subject comparison with electroconvulsive therapy." Neuropsychopharmacology **28**(10): 1852-65.
- Low, N. C. and K. R. Merikangas (2003). "The comorbidity of migraine." CNS Spectr **8**(6): 433-4, 437-44.
- Maertens de Noordhout, A., J. L. Pepin, J. Schoenen and P. J. Delwaide (1992). "Percutaneous magnetic stimulation of the motor cortex in migraine." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **85**(2): 110-5.
- Masur, K. and M. Neumann (2007). Neurologie, Duale Reihe, Thieme Verlag.
- May, A., H. C. Diener, P. Sandor, C. Woeber, C. Lampl, A. Straube, A. Peikert and V. Pfaffenrath (2008). Diagnostik und apparative Zusatzuntersuchungen bei Kopfschmerzen. Leitlinien der DGN 2008. D. G. f. Neurologie.
- Minami, S. B., S. Shinden, Y. Okamoto, Y. Watada, T. Watabe, N. Oishi, S. Kanzaki, H. Saito, Y. Inoue and K. Ogawa (2011). "Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment of chronic tinnitus." Auris Nasus Larynx **38**(3): 301-6.
- Miranda, P. C., M. Lomarev and M. Hallett (2006). "Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation." Clin Neurophysiol **117**(7): 1623-9.
- Mylius, V., J. J. Borckardt and J. P. Lefaucheur (2012). "Noninvasive cortical modulation of experimental pain." Pain **153**(7): 1350-63.
- National Aeronautics and Space Administration, S. M. D. (2010, 22.3.2011). "Visible Light."
- Nestoriuc, Y. and A. Martin (2007). "Efficacy of biofeedback for migraine: a meta-analysis." Pain **128**(1-2): 111-27.
- Nitsche, M. A., D. Liebetanz, A. Antal, N. Lang, F. Tergau and W. Paulus (2003). "Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation--technical, safety and functional aspects." Suppl Clin Neurophysiol **56**: 255-76.
- Nitsche, M. A., D. Liebetanz, F. Tergau and W. Paulus (2002). "Modulation kortikaler Erregbarkeit beim Menschen durch transkranielle Gleichstromstimulation." Nervenarzt **73**(4): 332-5.
- Nitsche, M. A. and W. Paulus (2000). "Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation." J Physiol **527 Pt 3**: 633-9.
- Nitsche, M. A. and W. Paulus (2007). Transkranielle Gleichstromstimulation. Das TMS-Buch. H. R. Siebner and U. Ziemann. Frankfurt, Kiel, Springer Medizin Verlag. **1**: 533-542.
- Nitsche, M. A., A. Schauenburg, N. Lang, D. Liebetanz, C. Exner, W. Paulus and F. Tergau (2003). "Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human." J Cogn Neurosci **15**(4): 619-26.
- Nitsche, M. A., A. Seeber, K. Frommann, C. C. Klein, C. Rochford, M. S. Nitsche, K. Fricke, D. Liebetanz, N. Lang, A. Antal, W. Paulus and F. Tergau (2005). "Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex." J Physiol **568**(Pt 1): 291-303.
- Nosedá, R. and R. Burstein (2013). "Migraine pathophysiology: Anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain." Pain **154** (2013) 44–53.

- Olesen, J., M.-G. Bousser, H. Diener, D. and Dodick and P. J. G. Michael First, Hartmut Göbel, Miguel JA Lainez, James W Lance, Richard B Lipton, Giuseppe Nappi, Fumihiko Sakai, Jean Schoenen, Stephen D Silberstein, Timothy J Steiner, für die International Headache Society (2004). "The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition." Cephalalgia **24 Suppl 1**: 9-160.
- Olesen, J., B. L. and A. D. David Dodick, Stefan Evers, Michael First, Peter J Goadsby, Andrew Hershey, Zaza Katsarava, Morris Levin, Julio Pascual, Michael B Russell, Todd Schwedt, Timothy J Steiner, Cristina Tassorelli, Gisela M Terwindt, Maurice Vincent, Shuu-Jiun Wang, Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) (2013). "The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition." Cephalgia **33(9)**: 629–808.
- Paulus, W. and H. R. Siebner (2007). Sicherheitsaspekte und Anwendungsrichtlinien. Das TMS-Buch. H. R. Siebner and U. Ziemann. Kiel, Frankfurt, Springer Verlag Medizin. **1**: 47-56.
- Perchet, C., F. Godinho, S. Mazza, M. Frot, V. Legrain, M. Magnin and L. Garcia-Larrea (2008). "Evoked potentials to nociceptive stimuli delivered by CO<sub>2</sub> or Nd:YAP lasers." Clin Neurophysiol **119(11)**: 2615-22.
- Pierelli, F., E. Iacovelli, M. Bracaglia, M. Serrao and G. Coppola (2013). "Abnormal sensorimotor plasticity in migraine without aura patients." Pain **154 (2013)** 1738–1742.
- Poreisz, C., G. Csifcsak, A. Antal, M. Levold, F. Hillers and W. Paulus (2008). "Theta burst stimulation of the motor cortex reduces laser-evoked pain perception." Neuroreport **19(2)**: 193-6.
- Rapinesia, C., A. Del Casalea, P. Scatenaa, G. D. Kotzalidisa, S. Di Pietroa, V. R. Ferri, F. S. Bersanic, R. Brugnolia, R. N. Raccahd, A. Zangene, S. Ferracutic, F. Orzia, P. Girardia and G. Settea (2016). "Add-on deep Transcranial Magnetic Stimulation (dTMS) for the treatment of chronic migraine: A preliminary study." Neuroscience Letters **623 (2016)**: 7–12.
- Rennefeld, C., K. Wiech, E. D. Schoell, J. Lorenz and U. Bingel (2010). "Habituation to pain: further support for a central component." Pain **148(3)**: 503-8.
- Roth, B. J. and P. J. Basser (1990). "A model of the stimulation of a nerve fiber by electromagnetic induction." IEEE Trans Biomed Eng **37(6)**: 588-97.
- Ruparel, N. B., A. M. Patwardhan, A. N. Akopian and K. M. Hargreaves (2008). "Homologous and heterologous desensitization of capsaicin and mustard oil responses utilize different cellular pathways in nociceptors." Pain **135(3)**: 271-9.
- Rush, S. and D. A. Driscoll (1968). "Current distribution in the brain from surface electrodes." Anesth Analg **47(6)**: 717-23.
- Sanchez-del-Rio, M. and U. Reuter (2004). "Migraine aura: new information on underlying mechanisms." Curr Opin Neurol **17(3)**: 289-93.
- Schoenen, J., B. Roberta, D. Magis and G. Coppola (2016). "Noninvasive neurostimulation methods for migraine therapy: The available evidence." Cephalgia **0**: 1-11.
- Schwedt, T. J. and B. Vargas (2015). "Neurostimulation for Treatment of Migraine and Cluster Headache." Pain Medicine **16**: 1827–1834.
- Siebner, H. R., N. Lang and V. e. a. Rizzo (2004). "Preconditioning of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation with Transcranial Direct Current

- Stimulation: Evidence for Homeostatic Plasticity in the Human Motor Cortex." J Neurosci **24**: 3379-3385.
- Siebner, H. R. and U. Ziemann (2007). Hirnstimulation – Physiologische Grundlagen. Das TMS-Buch. H. R. Siebner, Ziemann, U. Kiel, Frankfurt, Springer Medizin Verlag. **1**: 27-45.
- Silberstein, S. D. (2004). "Migraine pathophysiology and its clinical implications." Cephalalgia **24 Suppl 2**: 2-7.
- Siniatchkin, M. and T. Bartsch (2007). Migräne. Das TMS-Buch. H. Siebner and U. Ziemann. Kiel, Frankfurt, Springer. **1**: 288-295.
- Siniatchkin, M., M. Sendacki, F. Moeller, S. Wolff, O. Jansen, H. Siebner and U. Stephani (2012). "Abnormal changes of synaptic excitability in migraine with aura." Cereb Cortex **22**(10): 2207-16.
- Sjostrand, C., I. Savic, E. Laudon-Meyer, L. Hillert, K. Lodin and E. Waldenlind (2010). "Migraine and olfactory stimuli." Curr Pain Headache Rep **14**(3): 244-51.
- Stankewitz, A. and A. May (2008). "Kortikale Dysbalance des Migränikerhirns – Hyperexzitabilität als Folge einer Sensitisierung?" Schmerz **22 Suppl 1**: 17-21.
- Teepker, M., J. Hotzel, N. Timmesfeld, J. Reis, V. Mylius, A. Haag, W. H. Oertel, F. Rosenow and K. Schepelmann (2010). "Low-frequency rTMS of the vertex in the prophylactic treatment of migraine." Cephalalgia **30**(2): 137-44.
- Uglem, M., P. M. Omland, E. Engstrøm, G. B. Gravdahl, M. Linde, K. Hagen and T. Sand (2016). "Non-invasive cortical modulation of experimental pain in migraine." Clinical Neurophysiology **127** (2016) 2362–2369.
- Vecchiaia, E., K. Ricci, A. Montemurnoa, M. Delussia, S. Invitto and M. de Tommasoa (2016). "Effects of left primary motor and dorsolateral prefrontal cortex transcranial direct current stimulation on laser-evoked potentials in migraine patients and normal subjects." Neuroscience Letters **626** (2016): 149–157.
- Vigano, A., T. S. D'Elia, S. L. Sava, M. Auve, V. De Pasqua, A. Colosimo, V. Di Piero, J. Schoenen and D. Magis (2013). "Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) of the visual cortex: a proof-of-concept study based on interictal electrophysiological abnormalities in migraine." J Headache Pain **14**(1): 23.
- Waeber, C. and M. A. Moskowitz (2003). "Therapeutic implications of central and peripheral neurologic mechanisms in migraine." Neurology **61**(8 Suppl 4): S9-20.
- Wahl, M. and U. Ziemann (2007). Kortikale Doppelpulsprotokolle. Das TMS-Buch. H. R. Siebner, Ziemann, U. Kiel, Frankfurt, Springer Medizin Verlag. **1**: 167-176.
- Weyh, T. and H. Siebner (2007). Hirnstimulation - Technische Grundlagen. Das TMS-Buch. H. Siebner and U. Ziemann. Kiel, Frankfurt, Springer Medizin Verlag. **1**: 16-26.
- Zernikow, B. (2007). Schmerztherapie bei Kindern. Praktische Schmerztherapie. R. Baron and M. Strumpf. Heidelberg, Springer Medizin Verlag. **1**: 355-373.
- Ziemann, U. and H. Siebner (2007). Metaplastizität. Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation. H. Siebner, Ziemann, U. Heidelberg, Springer Medizin Verlag. **1**: 543-551.

## **Danksagung**

Ich bedanke mich an erster Stelle bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Thorsten Bartsch, dass er mir das Thema dieser Promotionsarbeit zur Verfügung gestellt und die Durchführung ermöglicht hat, sowie für die Korrekturen und Beratung insbesondere in der Schlussphase der Arbeit.

Dieser Dank geht auch an Prof. Dr. med. Günther Deuschl und Prof. Dr. med. Daniela Berg, die mir die Möglichkeit gegeben haben, diese Arbeit an der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel durchzuführen.

Bedanken möchte ich mich auch bei Prof. Dr. med. Hartwig Siebner für seinen Beitrag zur initialen Entstehung der Arbeit und der Möglichkeit ihrer Weiterführung und Abschluss auch nach seinem Weggang aus der Klinik.

Ein großer Dank gilt meinem wissenschaftlichen Betreuer Dipl. Psych. Christoph Ritter für die gute Zusammenarbeit, die initiale Betreuung, die zahlreichen Korrekturen und dafür, dass er mir mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat.

Nicht zuletzt geht mein Dank an die Patientinnen und Probandinnen, die mit viel Geduld und Interesse an dieser Studie teilgenommen haben.

Ganz besonders danke ich meinen Eltern, die mir das Medizinstudium ermöglicht haben. Ihnen und meinem Ehemann Martin danke ich, dass sie mich immer unterstützen und für mich da sind.

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Lena Katharina Wollmann, geb. Gatz  
Geburtsdatum: 30. Mai 1986 in Göttingen

### Ärztliche Tätigkeit

Seit 10/2012 Assistenzärztin in der Klinik für Innere Medizin,  
Bethesda Krankenhaus Bergedorf, Hamburg  
02/2012-10/2012 Weiterbildungsassistentin in der Praxis für Allgemeinmedizin  
Dr. Gatz / Baum, Göttingen

### Hochschulausbildung

#### Studium

10/2005-10/2011 Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu  
Kiel  
11/2011 Approbation als Ärztin  
10/2011 2. Staatsexamen  
09/2007 1. Staatsexamen

#### Praktisches Jahr

04-07/2011 Innere Medizin: Asklepios-Westklinikum, Hamburg  
12/2010-04/2011 Chirurgie: Taranaki Base Hospital, New Plymouth, Neuseeland  
08-12/2010 Neurologie: Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel

#### Schule

08/1992-07/2005 mit Abitur am Hainberg-Gymnasium in Göttingen

#### Publikation

„Dynamic modulation of cortical excitability in patients with migraine“ (Kongressabstrakt  
PW 086) C. Ritter, L. Gatz, H.R. Siebner, T. Bartsch,  
Dep. of Neurology, Schleswig-Holstein Univ. Hosp., Kiel, Germany, Danish Res. Ctr. for  
Magnetic Resonance, Hvidovre Univ. Hosp., Copenhagen, Denmark.  
IAP 13th World Congress on Pain, Montreal, 09.08.-02.09.2010.