

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik mit Friedrich-Baur-Institut
der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktorin: Prof. Dr. med. M. Dieterich, FANA, FEAN

***Der Einfluss der nichtinvasiven Vagusnervstimulation
auf die absteigende Schmerzhemmung***

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Laura Katharina Alt

aus

München

Jahr

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Andreas Straube

Mitberichterstatter: PD Dr. rer. nat. Beate Averbeck
apl. Prof. Dr. med. Gustav Schelling
Prof. Dr. med. Tobias Freilinger

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: PD Dr. med. Ruth Ruscheweyh

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 24.02.202

Inhaltsverzeichnis

<i>Inhaltsverzeichnis</i>	5
<i>Zusammenfassung</i> :.....	7
<i>Abstract (English)</i> :.....	9
<i>Abbildungsverzeichnis</i>	11
<i>Tabellenverzeichnis</i>	11
<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	13
<i>Einheitenverzeichnis</i>	15
1. Einleitung	17
1.1 Epidemiologie und gesellschaftliche Bedeutung chronischer (Kopf-) Schmerz- erkrankungen	18
1.2 Nozizeption und Schmerz	19
1.3 Aufsteigende Schmerzbahnen.....	20
1.3.1 Periphere Nozizeption.....	20
1.3.2 Spinale Transmission und supraspinale Projektionen	23
1.3.3 Schmerzwahrnehmung und die „Pain Matrix“	25
1.4 Endogene Schmerzmodulation.....	27
1.4.1 Die absteigende Schmerzmodulation	27
1.4.2 Das Conditioned Pain Modulation (CPM-) Paradigma	30
1.5 Experimentelle Schmerzmessung	31
1.5.1 Der RIII-Reflex als Maß der spinalen Nozizeption	31
1.5.2 Paradigmen zur Messung des Conditioned Pain Modulation (CPM-) Effekts ...	35
1.5.3 Späte somatosensibel evozierte Potentiale (SEPs)	36
1.5.4 Die numerische Ratingskala	39
1.6 Der Vagusnerv und seine Stimulation	39
1.6.1 Analgetische Effekte der Vagusnervstimulation (VNS).....	40
1.6.2 Antinozizeptive Wirkmechanismen der VNS.....	41
1.7 Fragestellung	43
2. Methodik	45
2.1 Studiendesign	45
2.2 Studienteilnehmer	47
2.3 Fragebögen.....	48
2.3.1 Die Pain Catastrophizing Scale (PCS).....	49
2.3.2 Das Beck Depression Inventory II (BDI-II)	49
2.3.3 Das State-Trait Anxiety Inventory (STAI).....	50
2.3.4 Der Positive and Negative Affect Schedule (PANAS)	50
2.4 Die Intervention: nVNS und Sham-Stimulation.....	51
2.5 Methoden zur Erfassung der spinalen und supraspinalen Nozizeption.....	52
2.5.1 Ableitung des RIII-Reflexes und der SEPs	52
2.5.2 Quantifizierung der RIII-Reflex- und Schmerzschwellen	53

2.5.3	Quantifizierung der RIII-Reflexflächen, SEP-Amplituden, Schmerzintensitäts- und Unangenehmheitsbewertungen	54
2.5.4	Quantifizierung des CPM-Effekts	55
2.6	Statistische Analysen	56
3.	<u>Ergebnisse</u>	59
3.1	Akute Effekte der nVNS	59
3.2	Effekte der nVNS bis eine Stunde nach Intervention	61
3.3	Auswirkungen der nVNS auf die PANAS-Testwerte	63
3.4	Auswirkungen der nVNS auf den CPM-Effekt	64
3.5	Blinding Check	65
4.	<u>Diskussion</u>	67
4.1	Effekte der nVNS auf die absteigende Schmerzhemmung (RIII-Reflex und CPM-Effekt)	67
4.2	Effekte der nVNS auf die Schmerzintensitäts- und Unangenehmheitsbewertungen	71
4.3	Effekte der nVNS auf die SEPs	72
4.4	Stärken und Schwächen	74
4.5	Zusammenfassung und Ausblick	76
	<i>Literaturverzeichnis</i>	79
	<i>Anhang A: Ergänzungen zu den Methoden</i>	91
	<i>Anhang B: Ergänzungen zu den Ergebnissen</i>	93
	<i>Danksagung</i>	99
	<i>Publikation</i>	103

Zusammenfassung:

Hintergrund: Klinische Studien zur Therapie chronischer Kopfschmerz- und Schmerzkrankungen zeigen vielversprechende analgetische Effekte der nichtinvasiven Vagusnervstimulation (nVNS). Die zugrunde liegenden Mechanismen sind trotz intensiver Forschung nur teilweise verstanden. Tierexperimentelle Studien geben Hinweise auf eine nVNS-vermittelte Aktivierung des Nucleus tractus solitarii (NTS) und dessen Projektionen zum Locus coeruleus und den Raphe-kernen. Von diesen Hirnstammregionen reichen absteigende serotonerge und noradrenerge Bahnen („absteigende Schmerzhemmung“) in das Rückenmark und bewirken dort eine Reduktion der nozizeptiven Übertragung. Eine Modulation affektiver Schmerzkomponenten durch nVNS könnte ebenfalls zur schmerzhemmenden Wirkung der nVNS beitragen. Ziel der hier dargestellten Arbeit war die Untersuchung eines möglichen Effekts der zervikalen nVNS auf die absteigende Schmerzhemmung, quantifiziert mit dem nozizeptiven Flexorreflex (RIII-Reflex) und dem Conditioned Pain Modulation (CPM-) Paradigma. Veränderungen in der supraspinalen Schmerzverarbeitung wurden mittels später somatosensibel evozierter Potentiale (SEPs) und Schmerzintensitäts- und Unangenehmheitsbewertungen erfasst.

Methoden: 27 Probanden nahmen an dieser doppelblinden crossover Studie teil. In 2 experimentellen Sitzungen wurde, in randomisierter Reihenfolge, über 4 Minuten entweder nVNS oder eine Sham-Stimulation appliziert. RIII-Reflexe, Schmerz-/Unangenehmheitsbewertungen und SEPs wurden zur Baseline, während, 5, 15, 30 und 60 Minuten nach Intervention (nVNS/Sham-Stimulation) erfasst. Im Anschluss wurde der CPM-Effekt erhoben. 4 Teilnehmer mussten aus methodischen Gründen ausgeschlossen werden, sodass die statistische Analyse 23 Teilnehmer umfasste.

Ergebnisse: nVNS zeigte keinen statistisch signifikanten Effekt auf die RIII-Reflexflächen, die RIII-Reflex- und Schmerzschwellen, die Schmerzintensitätsbewertungen, die Amplituden der späten SEP-Komponenten und den CPM-Effekt im Vergleich zur Sham-Stimulation. Die Unangenehmheitsbewertungen der Schmerzreize wurden im Vergleich zur Sham-Stimulation während nVNS signifikant von $4,4 \pm 2,4$ (NRS 0 - 10) auf $4,1 \pm 2,5$ reduziert ($F_{[1,22]} = 6.82$, $p = .016$, $\eta^2 = .237$). Es wurden keine länger andauernde Effekte (5 - 60 Minuten nach Intervention) der nVNS gefunden.

Zusammenfassung: Die dargestellten Ergebnisse stützen nicht die Hypothese eines akuten Effekts der nVNS auf die absteigende Schmerzhemmung oder auf die supraspinale Nozizeption (Schmerzintensitätsbewertungen, SEPs) bei gesunden Probanden. Es zeigte sich jedoch ein kleiner und kurzfristiger Effekt der nVNS auf die Unangenehmheitsbewertungen von Schmerzen, was für eine nVNS-vermittelte Modulation affektiv-emotionaler statt sensorisch-diskriminativer Schmerz Aspekte spricht.

Abstract (English):

Background: A growing body of evidence coming from clinical studies in chronic headache and pain therapy shows promising analgesic effects of non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS). The underlying mechanisms remain elusive. Animal research suggests an nVNS-induced activation of the Nucleus tractus solitarii (NTS) and its projections to the Locus coeruleus and the Raphe nuclei. Originating from these areas, serotonergic and noradrenergic pathways descend to the spinal dorsal horn ("descending pain inhibition"), where they inhibit nociceptive transmission. Another potential mechanism involves nVNS-induced modulation of affective aspects of pain. The aim of the work presented here was to investigate the effects of cervical nVNS on the descending pain inhibitory systems, assessed via the nociceptive flexor reflex (Rfll reflex) and the Conditioned Pain Modulation (CPM) paradigm. Effects of nVNS on supraspinal pain processing were quantified by late somatosensory evoked potentials (SEPs) as well as pain intensity and unpleasantness ratings.

Methods: 27 participants took part in this double-blind cross-over study. During 2 experimental sessions they received 4 minutes of nVNS or sham stimulation in randomized order. Rfll reflexes, pain intensity and unpleasantness ratings as well as SEPs were assessed at baseline, during, and 5, 15, 30, and 60 minutes after the intervention (nVNS/sham stimulation). Finally, the CPM paradigm was performed. 4 participants were excluded due to methodical reasons, leaving 23 for analysis.

Results. nVNS showed no statistically significant effect on the Rfll reflex areas, Rfll reflex and pain thresholds, pain intensity ratings, late SEP amplitudes, and the CPM effect compared to sham stimulation. Pain unpleasantness ratings decreased significantly from 4.4 ± 2.4 (NRS 0 - 10) to 4.1 ± 2.5 during nVNS compared to sham ($F_{[1,22]} = 6.82$, $p = .016$, $\eta_p^2 = .237$). There were no longer lasting effects (5 - 60 minutes after intervention).

Conclusions: The presented results do not support an acute effect of nVNS on the descending pain inhibition or on supraspinal nociception (pain intensity ratings, SEPs). However, there was a small and short-lasting effect on pain unpleasantness during nVNS, indicating a preferentially modulation of affective-emotional instead of sensory-discriminative aspects of pain.

Abstract modified from original publication (Alt, Wach, Liebler, Straube, & Ruscheweyh, 2020).

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Absteigende Schmerzmodulation</i>	29
<i>Abbildung 2: Verschaltung des RIII-Reflexes</i>	34
<i>Abbildung 3: Motorische Komponenten nach suraler elektrischer Stimulation</i> ..	35
<i>Abbildung 4: Somatosensibel evozierte Potentiale</i>	38
<i>Abbildung 5: Ablauf-Skizze der experimentellen Sitzungen</i>	47
<i>Abbildung 6: Ableitung des RIII-Reflexes und der SEPs</i>	53
<i>Abbildung 7: Akute Effekte der nVNS</i>	61
<i>Abbildung 8: Effekt der nVNS bis eine Stunde nach Intervention</i>	63
<i>Abbildung 9: PANAS-Testwerte</i>	64
<i>Abbildung 10: CPM-Effekt</i>	65

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1. Charakteristika der Studienteilnehmer (N = 23)</i>	59
<i>Ergänzende Tabelle 1. Effekt der Reihenfolge auf die Outcome-Variablen während des Interventionsdurchgangs</i>	91
<i>Ergänzende Tabelle 2. Effekt der Reihenfolge auf die Outcome-Variablen bis eine Stunde nach Intervention</i>	92
<i>Ergänzende Tabelle 3. Rohwerte während des Interventionsdurchgangs</i>	93
<i>Ergänzende Tabelle 4. Statistische Analyse akuter nVNS-vermittelter Effekte auf die SEPs</i>	94
<i>Ergänzende Tabelle 5. Rohwerte bis eine Stunde nach Intervention</i>	95
<i>Ergänzende Tabelle 6. Effekte von nVNS auf die SEPs bis eine Stunde nach Intervention</i>	96
<i>Ergänzende Tabelle 7. Post-hoc t-Tests der RIII- und Schmerzschwellen, Schmerzintensitäts- und Unangenehmheitsbewertungen im Vergleich zur Baseline</i>	97

Abkürzungsverzeichnis

ABVN	Auricular Branch of the Vagus Nerve
ACC	Anteriorer cingulärer Kortex
ATP	Adenosintriphosphat
AMPA	α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isloxazolepropionic Acid
ANOVA	Analysis of Variance
ASICs	Acid-Sensing Ion Channels
BDI	Beck Depression Inventory
bzw.	Beziehungsweise
CMH	Mechanically and Heat Sensitive C-Fibers
C-MIAs	Mechanically Insensitive C-Fibers
CPM	Conditioned Pain Modulation
DSG	Deutsche Schmerzgesellschaft
EFNS	European Federation of Neurological Societies
FDA	Food and Drug Administration
fMRI	Functional Magnetic Resonance Imaging
GABA	γ -Aminobuttersäure
GTP	Guanosintriphosphat
IASP	International Association for the Study of Pain
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MSA	Mechanically Sensitive Nociceptive Afferents
MIA	Mechanically Insensitive Nociceptive Afferents
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NRGc	Nucleus reticularis gigantocellularis
NRM	Nucleus raphe magnus
NRS	Numerische Ratingskala
NTS	Nucleus tractus solitarii
nVNS	nichtinvasive Vagusnervstimulation
PAG	periaquäduktales Grau
PANAS	Positive and Negative Affect Schedule
PCS	Pain Catastrophizing Scale
PFC	Präfrontaler Kortex
PIP2	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat
RIII-Reflex	Nozizeptiver Flexorreflex
RVM	Rostroventrale Medulla oblongata
S1	Primärsomatosensorischer Kortex

SEM	Standardfehler des Mittelwerts
SEP	Somatosensibel evozierte Potentiale
STAI	State-Trait Anxiety Inventory
RAVANS	Respiratory-gated Auricular Vagal Afferent Nerve Stimulation
TRP	Transient Receptor Potential (TRP)
TRPV1	Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V[vanilloid] Member 1
TRPM8	Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily M[melastatin] Member 8
VNS	Vagusnervstimulation
VPM	Nucleus ventralis posteromedialis thalami
vs.	Versus
WDR	Wide Dynamic Range
z. B.	Zum Beispiel

Einheitenverzeichnis

°C	Grad Celsius
cm	Zentimeter
Hz	Hertz
kΩ	Kilohm
mA	Milliampere
min	Minuten
mm	Millimeter
ms	Millisekunden
m/s	Meter/Sekunde
V	Volt
μm	Mikrometer
μA	Mirkoampere
μV	Mikrovolt

1. Einleitung

Schmerzen repräsentieren eine überlebenswichtige Sinneswahrnehmung, die das Ziel verfolgt, uns das Erkennen und Vermeiden potenziell schädlicher Stimuli zu lehren und so unseren Körper vor Schaden bewahren. Während die Wahrnehmung akuter Schmerzen eine höchst adaptive Fähigkeit darstellt, haben chronische Schmerzzustände diesen warnenden, protektiven Charakter verloren (Ossipov, Morimura, & Porreca, 2014). Zusammen mit ihren gravierenden persönlichen, sozialen und ökonomischen Folgen stellen chronische Schmerzsyndrome eine große Herausforderung für unser Gesundheitssystem dar. Die Erforschung und Evaluation neuer schmerztherapeutischer Optionen leistet einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung bestehender Therapiemöglichkeiten und trägt damit zur Linderung dieser Folgen bei. Mit der Entwicklung nichtinvasiver Vagusnervstimulationsverfahren (nVNS-Verfahren) stehen nun neue, breit anwendbare und gleichzeitig nebenwirkungsarme Behandlungsmethoden zur Verfügung (Goadsby et al., 2018). In klinischen Studien zeigten sich bereits vielversprechende analgetische Effekte der Vagusnervstimulation (VNS) bei der akuten und präventiven Therapie chronischer Schmerzen, insbesondere des Migräne- und Cluster-Kopfschmerzes (Gaul et al., 2016; Goadsby et al., 2018; Silberstein, Calhoun, et al., 2016; Silberstein, Mechtler, et al., 2016; Tassorelli et al., 2018). Auch bei der Behandlung anderer chronischer Schmerzerkrankungen, beispielsweise der Fibromyalgie, konnten aussichtsreiche Ergebnisse erzielt werden (Lange et al., 2011). Passend zu den klinischen Effekten in der Kopfschmerztherapie stützen auch Befunde aus der experimentellen Schmerzfor-schung eine analgetische Wirkung der nVNS. So konnten beispielsweise Akerman et al. (2017) eine reduzierte trigeminale Nozizeption nach nVNS demonstrieren (Akerman, Simon, & Romero-Reyes, 2017). Auch Randich und Gebhart (1992) berichteten in ihrem Review von einer nVNS-vermittelten Reduktion in der Aktivität spinaler Hinterhornneurone und einer Hemmung des spinal vermittelten tail-flick Reflexes in Ratten unter VNS (Randich & Gebhart, 1992). Der zugrunde liegende Mechanismus der VNS-induzierten Schmerzmodulation ist bisher nur teilweise erforscht. Tierexperimentelle Studien legen jedoch nahe, dass vom Hirnstamm absteigende Bahnen („absteigende Schmerzhemmung“) an einem antinozizeptiven Effekt der VNS beteiligt sind (Randich & Gebhart, 1992). Auch Evidenz aus Läsionsstudien und Studien mit lokalanästhetischen Injektionen weist darauf hin, dass die analgetische Wirkung der nVNS vorwiegend über den Nucleus tractus solitarii (NTS) und dessen Projektionen auf Nervenzellen im Locus coeruleus und den Raphe-Kernen vermittelt werden könnte (Randich & Gebhart, 1992). Diese senden ihre Axone bis in das spinale Hinterhorn (bzw. den Subnucleus caudalis trigemini) und hemmen dort die Transmission nozizeptiver Reize, was wiederum eine reduzierte Weiterleitung des afferenten nozizeptiven Inputs in das Gehirn bewirkt (Basbaum & Fields, 1978). Eine nVNS-induzierte Aktivierung des Locus coeruleus und der Raphe-Kerne konnte auch in menschlichen Magnetic Resonance Imaging (MRI-) Studien demonstriert werden (Frangos & Komisaruk, 2017; Yakunina, Kim, & Nam, 2017). Zusammenfassend stellt eine Aktivierung der absteigenden Schmerzhemmung einen möglichen Mechanismus dar, über den nVNS die menschliche Schmerzwahrnehmung beeinflussen könnte. Ein weiterer möglicher Mechanismus nVNS-induzierter analgetischer

Effekte könnte über die Modulation psychologischer Prozesse, wie Stimmung und Aufmerksamkeit, vermittelt werden. So postulierten Frangos et al. (2017), dass eine nVNS-vermittelte Verbesserung der Stimmung zu einer reduzierten Wahrnehmung affektiver Schmerzkomponenten (Unangenehmheit) führe während eine Modulation von Aufmerksamkeitsprozessen durch nVNS vorwiegend auf sensorisch-diskriminative Schmerz Aspekte (Schmerzintensität) wirke (Frangos, Richards, & Bushnell, 2017).

Ziel dieser Arbeit ist es, die theoretischen Grundlagen und aktuellen Forschungsergebnisse einer möglichen antinozizeptiven Wirkung der nVNS zu diskutieren und eine Studie vorzustellen, die die Wirkung der nVNS bei gesunden Probanden auf spinaler und supraspinaler Ebene untersucht. Diese Ergebnisse werden dann in den aktuellen wissenschaftlichen Kontext eingeordnet.

1.1 Epidemiologie und gesellschaftliche Bedeutung chronischer (Kopf-)Schmerzerkrankungen

Schmerzerkrankungen stellen ein häufiges und weit verbreitetes Phänomen dar. So leiden beispielsweise mehr als 50 % der europäischen Bevölkerung unter Kopfschmerzen. Darunter machen Spannungskopfschmerzen die mit Abstand häufigste Kopfschmerzart aus, gefolgt von Migräne-Kopfschmerzen (~ 15 % der europäischen Bevölkerung) und selteneren Kopfschmerzerkrankungen, wie dem Medikamentenübergebrauchskopfschmerz in ~ 1 - 2 % der Bevölkerung oder dem Cluster-Kopfschmerz mit einer Lebenszeitprävalenz von ~ 0,2 – 0,3 % (Stovner & Andree, 2010). Chronische Kopfschmerzerkrankungen sind mit ~ 4 % unter der europäischen Bevölkerung verbreitet und stellen somit neben Rückenschmerzen und rheumatischen Erkrankungen eine der häufigsten Ursachen chronischer Schmerzen dar (Breivik, Collett, Ventafridda, Cohen, & Gallacher, 2006; Stovner & Andree, 2010). Zusammengenommen leiden in Europa etwa 20 % der Bevölkerung an chronischen Schmerzerkrankungen, wobei allein in Deutschland nach Angaben der Deutschen Schmerzgesellschaft (DSG) etwa 12 Millionen chronische Schmerzpatienten leben (Nobis & Roman, 2019).

Neben dem Schmerzleiden an sich beeinflussen chronische Schmerzerkrankungen auch die allgemeine Lebensqualität der Patienten. Für den Einzelnen sind sie mit einem deutlich höheren Risiko assoziiert gleichzeitig an Schlafstörungen, Depressionen und Ängsten zu erkranken (Van Hecke, Torrance, & Smith, 2013). Betroffenen fällt es zunehmend schwerer, eine adäquate körperliche Aktivität, einen unabhängigen Lebensstil und soziale Kontakte aufrechtzuerhalten. Zudem entstehen enorme wirtschaftliche Folgen für das Gesundheitssystem durch direkte Ausgaben, die in der Diagnostik und Therapie der Betroffene anfallen und durch indirekte Kosten, wie bei der Kompensation von Fehltagen oder einer Arbeitsunfähigkeit (Stovner & Andree, 2010).

Die oben dargestellten Auswirkungen chronischer Schmerzerkrankungen betonen die Wichtigkeit der Erforschung möglicher Therapieoptionen und deren Wirkmechanismen, um ein umfassenderes Verständnis der involvierten schädlichen und protektiven Mechanismen zu generieren und so zu einer Optimierung der aktuellen Behandlungsmöglichkeiten beizutragen.

1.2 Nozizeption und Schmerz

Der Begriff Nozizeption wird von der International Association for the Study of Pain (IASP) als „neuraler Prozess der Enkodierung und Verarbeitung schädlicher Reize“ definiert (Loeser & Treede, 2008). Demnach beschreibt Nozizeption den physiologischen Prozess, welcher der Detektion potenziell schädigender Reize durch spezialisierte Rezeptoren, sogenannten Nozizeptoren, zugrunde liegt und spielt daher eine wichtige Rolle für den Schutz des Organismus vor Verletzungen (Lynne, 2018).

Die erst kürzlich (2020) von der IASP überarbeitete Schmerz-Definition beschreibt im Gegensatz zur Nozizeption ein „unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit einer aktuellen oder potenziellen Gewebsschädigung verknüpft ist oder dieser ähnelt“ (Raja et al., 2020). In dieser revidierten Version wurde der Satzteil „oder diesen ähnelt“ ergänzt und ersetzt damit die vorhergehende Formulierung „oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird“. Ziel dieser letzten Änderung ist es, der Bezeichnung „Gewebsschädigung“ weniger Gewicht zu verleihen, da bei vielen (insbesondere chronischen) Schmerzarten, kein klarer Bezug zwischen dem Vorhandensein oder der Schwere eines Gewebeschadens und den wahrgenommenen Schmerzen besteht (Raja et al., 2020). Die Intensität von Schmerzen kann daher im Unterschied zur Nozizeption nicht rein aus der Aktivität sensorischer Neurone erschlossen werden. Vielmehr stellen Schmerzen eine persönliche Erfahrung dar, die in unterschiedlichem Ausmaß von biologischen, psychologischen, kognitiven und sozialen Faktoren beeinflusst wird (Asmundson & Katz, 2009; Bartley & Fillingim, 2013; Batley et al., 2019; Ruscheweyh, Albers, Kreusch, Sommer, & Marziniak, 2013). Chronische Schmerzen können als Folge einer akuten Verletzung entstehen, bleiben jedoch, im Gegensatz zu akuten Schmerzen, für einen längeren Zeitraum bestehen, als die Heilung des Gewebes in Anspruch nimmt. Neben der Dauer unterscheiden sich chronische Schmerzsyndrome von akuten Schmerzereignissen auch durch die ihnen zugrunde liegenden physiologischen Mechanismen und die assoziierten persönlichen und sozialen Folgen (Rostami, Zadeh, & Rakhshan, 2019).

1.3 Aufsteigende Schmerzbahnen

Von der Einwirkung eines potenziell gewebsschädigenden Reizes bis zur Wahrnehmung von Schmerzen werden verschiedene Teilprozesse durchlaufen, die auf unterschiedlichen physiologischen Ebenen stattfinden. Initial wird ein schädigender Stimulus (chemisch, mechanisch, thermisch) von Ionenkanalrezeptoren an frei in der Haut liegenden Nervenendigungen registriert und in ein chemisches Signal umgewandelt (McEntire et al., 2016). Dieser Prozess wird als Transduktion bezeichnet. Das Signal wird innerhalb der Nervenzellen über Aktionspotentiale von der Peripherie zum zentralen Ende der Nervenzellen fortgeleitet und mittels synaptischer Übertragung an andere Neurone weitergegeben. Diese Fortleitung des nozizeptiven Inputs definiert den Vorgang der Transmission (Woolf, 2004). Das bewusste Erleben von Schmerzen, also die letzte Schmerzempfindung, beschreibt die subjektive Interpretation eines nozizeptiven Inputs. Sie ist abhängig von Erinnerungen, affektiven, pathologischen, genetischen und kognitiven Faktoren (Tracey & Mantyh, 2007). Über endogene Mechanismen (z. B. die absteigende Schmerzhemmung) kann die individuelle Schmerzempfindung moduliert werden (= Schmerzmodulation). Diese Fähigkeit, die Wahrnehmung schmerzhafter Reize für einige Zeit zu unterdrücken, bietet insbesondere in „fight or flight“-Situationen einen wichtigen Überlebensvorteil (Patel, 2010). In den folgenden Abschnitten erfolgt eine detaillierte Darstellung der einzelnen Teilprozesse.

1.3.1 Periphere Nozizeption

Die Detektion eines potenziell schädigenden Reizes geschieht über spezialisierte sensorische Neurone des peripheren Nervensystems, sogenannte Nozizeptoren. Im Gegensatz zu Druckrezeptoren (z. B. Merkel-Zellen oder Ruffini-Körperchen) enden Nozizeptoren in der Peripherie als „freie Nervenendigungen“. Diese Bezeichnung resultiert aus dem Fehlen einer, via Lichtmikroskop erkennbaren, korpuskulären rezeptiven Struktur. Mittlerweile konnte eine Vielzahl an peripheren (Lynn, 1994), viszeralen (Pasricha, 2012) und tief im Gewebe gelegenen Nozizeptoren (Mantyh, 2014) identifiziert werden. Die meisten dieser Nozizeptoren sind polymodal, reagieren also auf verschiedene Stimulationsmodalitäten, die zu einem Gewebeschaden führen könnten, wie beispielsweise großer mechanischer Druck, extreme Temperaturen ($< 10\text{ °C}$ oder $> 40\text{ °C}$) und chemische Reize (pH-Abfall bei Inflammation, Capsaicin) (Lynne, 2018). Manche Nozizeptoren werden jedoch nur durch eine Modalität stimuliert. Diese Unterschiede in den rezeptiven Eigenschaften der Nozizeptoren werden durch die Art der an ihren peripheren Axonenden exprimierten Ionenkanal-Rezeptoren determiniert (Woolf, 2004) und könnten für die unterschiedlichen Facetten nozizeptiver Empfindungen (z. B. brennend, stechend, kribbelnd) verantwortlich sein (Ringkamp, Raja, Campbell, & Meyer, 2013).

In die Transduktion thermischer Reize sind insbesondere Kanäle der Transient Receptor Potential (TRP) Familie involviert. Diese Rezeptormoleküle bestehen aus mehreren transmembranösen

Segmenten, die als unspezifische Kationenkanäle fungieren (Julius, 2013). Beispielsweise reagiert der TRPM8-Kanal (Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily M [melastatin] Member 8) selektiv auf Kältereize, während der TRPV1-Kanal (Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V [vanilloid] Member 1) schmerzhaftere Hitzereize registriert (Julius, 2013). Die thermische Reizeinwirkung scheint dabei über eine G-Protein (Guanosintriphosphat [GTP] bindende, über Lipidanker an der Zellmembran verankerte Proteine) gekoppelte Aktivierung der Phospholipase C die Hydrolyse von Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PIP₂) zu bewirken und so, über einen noch nicht endgültig erforschten Mechanismus, zu einer Öffnung des TRP Kanals zu führen (Julius, 2013). Trotz ihrer zentralen Rolle in der Thermozeption sind die meisten TRP-Kanäle polymodal und so kann beispielsweise der TRPV1-Kanal ebenso durch Vanilloide (z. B. Capsaicin) aktiviert werden (Hung & Tan, 2018). Dies führt zu der typischen Hitzeempfindung beim Genuss von scharfem Essen.

Die Transduktion mechanischer Schmerzreize ist trotz intensiver Forschung nicht abschließend geklärt. Vieles spricht für die Existenz dehnungssensitiver Ionenkanäle, die bei entsprechender Reizeinwirkung auf die Zellmembran (Streckung/Dehnung) mechanisch geöffnet werden. Ein weiteres Modell für eine direkte mechanische Kanalöffnung postuliert, dass mechanosensitive Kanäle am Zytoskelett oder der extrazellulären Matrix verankert sind und durch eine Dehnung dieser Verbindungen geöffnet werden. Ein dritter, indirekter Mechanismus propagiert die Produktion weiterer in die Transduktion mechanischer Reize involvierter Signalstoffe (Lumpkin & Caterina, 2007).

Acid-Sensing Ion Channels (ASICs) stellen eine Kanalfamilie dar, die auf die Detektion von pH-Abfällen im Gewebe spezialisiert ist. Diese exzitatorischen Kationenkanäle werden direkt durch extrazelluläre Protonen geöffnet. Ein weiterer in die Wahrnehmung chemischer Reize involvierter Kanal ist der P_{2x}-Purinorezeptor, der durch die Bindung von ATP (Adenosintriphosphat) geöffnet wird (Sutherland, Cook, & McCleskey, 2000). Beide Kanaltypen spielen zudem eine wichtige Rolle bei der Detektion einer Inflammation oder von Ischämien, da Protonen zu den ersten Faktoren zählen, die von verletztem Gewebe freigesetzt werden (Deval et al., 2010).

Die Stimulation schmerzsensitiver Rezeptoren (TRPs, ASICs, etc.) durch thermische Reize, mechanische Kräfte oder chemische Liganden führt zu einer Öffnung unselektiver Kationenkanäle. Calcium- und Natriumionen strömen am peripheren Ende der Nervenzellen nach intrazellulär und bewirken eine Depolarisation der Zelle. Wenn der Depolarisationsstrom ausreicht (abhängig von der Schwelle des jeweiligen Nozizeptors), öffnen sich weitere spannungsabhängige Natriumkanäle. Einige dieser Kanäle, wie beispielsweise Nav1.8 und Nav1.9, werden selektiv von Nozizeptoren exprimiert. Durch den Natriumeinstrom wird die Membran weiter depolarisiert und eine Reihe von Aktionspotentialen ausgelöst. Frequenz und Dauer der Aktionspotentiale korrelieren dabei mit der Stärke der Reizeinwirkung (Woolf, 2004).

Die funktionellen Eigenschaften von Nozizeptoren (Schwellen, intrinsische Erregbarkeit) stellen jedoch keine Konstante dar, sondern werden durch eine länger anhaltende Stimulation oder durch diverse Signalstoffe moduliert. Diese induzieren eine Senkung der für die Auslösung eines Aktionspotentials notwendigen Schwellen und verstärken das Antwortverhalten der Nozizeptoren auf einen bestimmten Reiz, ein Phänomen, das als periphere Sensibilisierung bezeichnet wird

(Ringkamp et al., 2013). So kann beispielsweise eine Gewebeverletzung zur Freisetzung von ATP, Kalium-Ionen und Protonen aus zerstörten Zellen führen. Gleichzeitig werden Entzündungszellen rekrutiert, die ihrerseits Zytokine, Chemokine und Wachstumsfaktoren (growth factors) produzieren. Einige dieser Faktoren wirken direkt auf die freien Nervenendigungen der Nozizeptoren und ermöglichen über die Auslösung einer sofortigen Schmerzempfindung die schnelle Detektion eines Gewebeschadens. Hierzu gehört beispielsweise ATP, das an P_{2X} -Purinorezeptoren mit P_{2X3} -Untereinheiten bindet und so Schmerzen evozieren kann (Schaible, Ebersberger, & Natura, 2011; Woolf, 2004). Andere Faktoren (beispielsweise Prostaglandin E₂ und der Nerve Growth Factor) induzieren eine Sensibilisierung der Nervenendigungen, ohne ein direktes Schmerzerlebnis auszulösen. Wieder andere Faktoren, wie Bradykinin, das an seinen ausschließlich nach Verletzungen oder einer Inflammation exprimierten B_2 -Rezeptor bindet, wirken über beide Mechanismen (Woolf, 2004). Weitere Prozesse der peripheren Sensibilisierung beeinflussen die Erregbarkeit der Nozizeptoren durch eine vermehrte Expression von Natrium- und Kaliumkanälen oder über eine Phosphorylierung bestimmter Proteine. Letztere ist für die Sensibilisierung des TRPV1-Kanals nach Verletzungen verantwortlich und senkt dessen Schwelle von 42 °C auf (fast) normale Körpertemperatur (Numazaki, Tominaga, Toyooka, & Tominaga, 2002; Woolf, 2004). Während die periphere Sensibilisierung über eine Erniedrigung der Schwellen und eine erhöhte Erregbarkeit von Nozizeptoren einerseits eine schnellere und empfindlichere Schmerzdetection in verletztem Gewebe ermöglicht, können diese Veränderungen andererseits auch zur Generierung ektooper Impulse beitragen, also ohne das Vorliegen eines peripheren Stimulus eine Schmerzempfindung evozieren. Sie spielen daher eine Schlüsselrolle in der Entstehung spontaner neuropathischer Schmerzen (Woolf, 2004).

In die Weiterleitung einmal ausgelöster Aktionspotentiale von der Peripherie in das Rückenmark sind Nozizeptoren mit A δ - und C-Fasern involviert (Einteilung nach Grasser und Erlanger [1941]) (Gasser, 1941; Lumpkin & Caterina, 2007). Die freien Nervenendigungen von A δ -Fasern liegen in der Dermis und über dünne bis mitteldicke, myelinisierte Fasern (Durchmesser ~ 1 - 6 μ m) werden die dort ausgelösten Aktionspotentiale mit einer Leitungsgeschwindigkeit von etwa 10 m/s in das Rückenmark weitergeleitet (Basbaum, 2009). A δ -Fasern vermitteln den ersten, schnellen Schmerz mit Signalcharakter, der oft als scharf oder stechend und gut lokalisierbar beschrieben wird (Woller, Eddinger, Corr, & Yaksh, 2017). Sie können weiter unterteilt werden in Typ I A δ -Fasern, sogenannte MSAs (Mechanically Sensitive Nociceptive Afferents) und Typ II A δ -Fasern oder MIAs (Mechanically Insensitive Afferents). Erstere zeichnen sich durch relativ hohe thermische Schmerzschwellen (> 50 °C) aus und werden insbesondere durch starken punktuellen Druck stimuliert. MIAs dagegen haben deutlich niedrigere Hitzeschwellen, reagieren aber kaum auf mechanischen Druck (Treede, Meyer, & Campbell, 1998).

Gegenüber der A δ -Faserfamilie haben C-Fasern einen deutlich geringeren Durchmesser (~ 1 μ m). Ihre Fasern sind ebenfalls von Schwannzellen umgeben, die allerdings keine umhüllenden Myelinscheiden produzieren. Folglich haben C-Fasern eine merklich langsamere Leitungsgeschwindigkeit (~ 1 m/s) (Basbaum, 2009; Campana, 2007). Sie vermitteln den zweiten langsameren Schmerz, der dumpf und schwerer zu lokalisieren ist (Lumpkin & Caterina, 2007). Die

meisten C-Fasern sind sogenannte C-MHs (Mechanically and Heat Sensitive C-fibers) und reagieren entsprechend ihrem Namen sensitiv auf mechanische und thermische Schmerzreize. Mechanically Insensitive C-fibers (C-MIAs) werden nicht oder kaum (hohe Schwellen) durch mechanische Reize erregt, sondern vorwiegend über schmerzhafte Hitze- und diverse chemische Reize aktiviert (z. B. Capsaicin und Histamine) (Ringkamp & Meyer, 2014).

Entlang dieser A δ - und C-Fasern werden die afferenten nozizeptiven Signale in trigeminale und spinale Ganglien weitergeleitet, wo die Zellkörper der Nozizeptoren lokalisiert sind. Über die Hinterwurzel treten die beiden Faserarten in das Rückenmark ein und werden dort auf das 2. Neuron der aufsteigenden Schmerzbahn umgeschaltet (Lumpkin & Caterina, 2007).

1.3.2 Spinale Transmission und supraspinale Projektionen

Nozizeptive Afferenzen aus dem Versorgungsgebiet des Nervus trigeminus enden im Subnucleus caudalis trigemini des Hirnstamms und projizieren dort auf das 2. Neuron der aufsteigenden Schmerzbahn. Die A δ - und C-Fasern aus der Körperperipherie werden nach ihrem Eintritt in das Rückenmark im Hinterhorn der grauen Substanz (noch auf ihrer jeweiligen Segmentebene) synaptisch auf ihre Neurone 2. Ordnung umgeschaltet. Anatomische und elektrophysiologische Studien konnten eine strenge Gliederung des Hinterhorns bezüglich seiner synaptischen Kontakte demonstrieren: Rückenmarksneurone in der Lamina I des Hinterhorns (Einteilung nach Rexed, [1954]) werden insbesondere von A δ - und C-Fasern (Letztere projizieren auch in Lamina II) angesteuert und daher vorwiegend durch schmerzhafte Stimuli aktiviert. In den Laminae III und IV enden dagegen vor allem die für den Tastsinn verantwortlichen A β -Fasern. Neurone der Lamina V erhalten sowohl monosynaptische (von A δ -Fasern) als auch polysynaptische nozizeptive Informationen (über Interneurone von vorwiegend C-Fasern). Die Nervenzellen der Lamina V des Hinterhorns werden auch als Wide Dynamic Range (WDR) Neurone bezeichnet. Namensgebend ist die große Bandbreite an afferenten (nozizeptiven und nichtnozizeptiven) Signalen, die in diesen Nervenzellen konvergiert. Unter anderem laufen hier auch viszerale und somatische Afferenzen zusammen, was zur Entstehung „projizierter Schmerzen“ beiträgt, wenn z. B. eine entzündete Gallenblase eine Schmerzprojektion in die rechte Schulter bewirkt (Basbaum, Bautista, Scherrer, & Julius, 2009; Rexed, 1954).

Die synaptische Übertragung von Nozizeptoren auf das 2. Neuron der Schmerzbahn geschieht über exzitatorische Neurotransmitter. Bei Ankunft eines Aktionspotentials setzen Nozizeptoren an ihren zentralen Axonenden vorwiegend Glutamat frei. Dieses bindet an exzitatorische ionotrope (N-Methyl-D-Aspartat [NMDA]-Rezeptoren, α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic Acid [AMPA]-Rezeptoren oder Kainat-Rezeptoren) und Liganden-gesteuerte Rezeptoren an der postsynaptischen Membran nachgeschalteter Neurone und löst dort unter bestimmten Bedingungen ein Aktionspotential aus (Aanonsen, Lei, & Wilcox, 1990; Todd & Koerber, 2013). Denn nur ein Bruchteil des sensorischen Inputs, das in das Rückenmark eintritt, wird auch in höhere

Hirnregionen fortgeleitet. Die meisten afferenten Signale reichen entweder nicht aus, um ein Aktionspotential im 2. Neuron der aufsteigenden Schmerzbahn zu generieren oder sie werden durch absteigende und lokale (via Interneurone) Kontroll- und Verarbeitungsmechanismen moduliert (Woolf, 2004). Zu diesen inhibitorischen Prozessen gehören Liganden-gesteuerte Rezeptoren, die an den zentralen Axonenden der Nozizeptoren exprimiert werden und nach Bindung entsprechender Liganden (endogene Opioide, Cannabinoide oder GABA [γ -Aminobuttersäure]) die präsynaptische Transmitterfreisetzung hemmen. Postsynaptisch kann die Öffnung von Kalium- oder Chloridkanälen eine Hyperpolarisation in den Nervenzellen des Hinterhorns erzeugen und so die spinale Transmission nozizeptiver Reize hemmen (Woolf, 2004). Gleichzeitig existieren zahlreiche Mechanismen im Subnucleus caudalis trigemini und im Hinterhorn des Rückenmarks, die zu einer Sensibilisierung der spinalen Transmission nozizeptiver Informationen führen können (zentrale Sensibilisierung). Ähnlich den peripheren Mechanismen werden über die Ausschüttung von Botenstoffen aus den terminalen Axonenden der Nozizeptoren (Substanz P, CGRP) oder über die Phosphorylierung von Ionenkanälen die Rezeptoreigenschaften modifiziert, was eine verlängerte Depolarisation und anhaltende nozizeptive Transmission zur Folge hat (Dubin & Patapoutian, 2010; Woolf, 2004). Eine zentrale Rolle bei diesen Prozessen kommt dem NMDA-Rezeptor zu. Während des Ruhemembranpotentials ist dieser Kanal von einem extrazellulären Magnesiummolekül blockiert, sodass bei Glutamatbindung kein Ionenstrom entstehen kann. Erst eine Depolarisation, ausgelöst durch wiederholte, kurz aufeinanderfolgende nozizeptive Signale führt über eine Rezeptorphosphorylierung zur Lösung dieser Magnesiumblockade und zu einer vermehrten Rezeptorexpression an der postsynaptischen Membran („wind-up“ Phänomen). Dadurch wird eine gesteigerte Erregbarkeit des 2. Neurons der Schmerzbahn erreicht, welches nun auch durch Reize unterhalb seiner regulären Schwelle aktiviert werden kann, entsprechend dem psychophysiologischen Phänomen der Allodynie. Zudem zeigt das Neuron eine gesteigerte Aktivierung durch überschwellige Reize im Vergleich zu seinem Normalzustand (Hyperalgesie) (Woolf, 2004).

Nach erfolgreicher synaptischer Transmission auf das 2. Neuron der Schmerzbahn werden die nozizeptiven Informationen ausgehend von den Laminae I und V des Rückenmarks über diverse aufsteigende Bahnen in den Hirnstamm und in höhere Hirnregionen weitergeleitet. Zu den wichtigsten dieser Bahnen gehören der Tractus spinothalamicus lateralis oder Vorderseitenstrang (einschließlich seiner spinothalamischen und spinoretikulären Fasern), der Tractus trigeminothalamicus anterior und Projektionen in parabrachiale Regionen.

Die Fasern des Vorderseitenstrangs kreuzen noch auf Höhe des jeweiligen Rückenmarksegments über die Commissura alba anterior auf die Gegenseite und ziehen im kontralateralen vorderen Quadranten des Rückenmarks weiter nach kranial. Im Hirnstamm lagern sich dem Vorderseitenstrang Fasern des kontralateralen trigeminalen Versorgungsgebiets an (Tractus trigeminothalamicus anterior). Diese enden zusammen mit den spinothalamischen Fasern des Vorderseitenstrangs im Nucleus ventralis posteromedialis thalami (VPM) (Nash et al., 2010). Dort werden beide Bahnen auf das dritte Neuron der aufsteigenden Schmerzbahn umgeschaltet, welches die afferenten nozizeptiven Informationen weiter in den Gyrus postcentralis transportiert. Dieses

System ist in die Verarbeitung sensorisch-diskriminativer (Lokalisation und Intensität) Schmerzkomponenten involviert. Spinoretikuläre Fasern ziehen ebenfalls vom Rückenmark im Vorderseitenstrang nach kranial, enden aber bereits in der *Formatio reticularis*. Sie enthalten schlechter lokalisierbare nozizeptive Signale, die für die Regulation schmerzassoziierter autonomer Prozesse und des präfrontalen Arousals eine wichtige Rolle spielen (De Broucker, Cesaro, Willer, & Le Bars, 1990).

Schließlich ziehen weitere schmerzassozierte Projektionen von der Lamina I (nach Rexed) des Rückenmarks in die parabrachialen Areale der Pons. Dort konvergieren zahlreiche Signale (einschließlich viszeraler Informationen aus dem Nucleus tractus solitarii [NTS]) und werden über schnelle Faserverbindungen in den Thalamus und die Amygdala weitergeleitet, von wo aus Projektionen in die Inselregion und den cingulären Cortex ziehen. Dieses Bahnsystem ist in die Verarbeitung affektiver und aversiver Aspekte von Schmerzerlebnissen (z. B. der mit Schmerzerlebnissen assoziierten Unangenehmheit) involviert (Basbaum et al., 2009). Weitere Projektionen ziehen von den parabrachialen Regionen zum mesencephalen PAG und der rostroventralen Medulla oblongata (RVM) und aktivieren von dort absteigende Bahnen, die die Weiterleitung des nozizeptiven Inputs im Rückenmarkt regulieren (Basbaum et al., 2009; Basbaum & Fields, 1984; Gauriau & Bernard, 2002).

1.3.3 Schmerzwahrnehmung und die „Pain Matrix“

Schmerz - per Definition ein subjektives Sinnes- und Gefühlserlebnis – kann zwischen Personen oder innerhalb derselben Person variieren und wird durch zahlreiche affektive und kognitive Einflüsse moduliert (Bushnell, Čeko, & Low, 2013). Insbesondere der Zusammenhang zwischen Stimmungen und Schmerzen ist seit Langem Gegenstand der Forschung. So leiden beispielsweise Patienten mit einer Depression überzufällig häufig an persistierenden Schmerzen. Der genaue Zusammenhang zwischen diesen beiden Erkrankungen ist noch unklar. Einerseits könnte eine Depression zu einem gesteigerten Schmerzempfinden führen, andererseits auch das Leiden an Schmerzen die Stimmung drücken. Möglicherweise liegt auch eine gemeinsame Diathese beiden Erkrankungen zugrunde (Bushnell et al., 2013). Während Unterschiede in der Aktivität bestimmter Hirnregionen, wie der Insel und der Amygdala, eine Differenzierung zwischen chronischen Schmerzpatienten (Fibromyalgie) mit und ohne Depression erlauben und somit Evidenz für unterschiedliche Verarbeitungsmechanismen beider Erkrankungen liefern (Giesecke et al., 2005; Neugebauer, Li, Bird, & Han, 2004), spricht die Involvierung neuronaler Plastizität ebenso wie serotonerger Bahnen in der Entstehung beider Erkrankungen eher für eine gemeinsame Diathese (Bushnell et al., 2013; Tracey & Mantyh, 2007). Neben affektiven Faktoren beeinflussen auch kognitive Mechanismen, wie katastrophisierendes Denken oder Aufmerksamkeitsprozesse die individuelle Schmerzwahrnehmung. Der Begriff Katastrophisieren beschreibt in diesem Kontext einen negativen kognitiven Prozess, der eine schmerzbezogene Rumination, Magnifikation und Hilflosigkeitsüberzeugung beinhaltet. Gracely et al. (2014) konnten in einer functional Mag-

netic Resonance Imaging (fMRI-) Studie demonstrieren, dass Fibromyalgie-Patienten mit verstärkter Neigung zu katastrophisierendem Denken während der Verarbeitung schmerzhafter Reize eine veränderte Aktivität in Hirnregionen zeigten, die in emotionale Reaktionen (Claustrum, Amygdala), die Antizipation von Schmerzen (medialer frontaler Kortex, Cerebellum) oder Aufmerksamkeitsprozesse (dorsaler anteriorer cingulärer Kortex, dorsolateraler Präfrontalkortex) involviert sind (Gracely et al., 2004). Letztere stellen in diesem Zusammenhang die wahrscheinlich am besten untersuchte psychologische Variable dar. Breite Evidenz aus anekdotischen und experimentellen Beobachtungen demonstriert den Einfluss von Aufmerksamkeitsprozessen auf die Wahrnehmung von Schmerzen. Während Ablenkung eine reduzierte Schmerzintensität bewirkt, führt die Fokussierung auf einen Schmerzreiz zu einer gesteigerten Schmerzempfindung (Frangos et al., 2017; Tracey & Mantyh, 2007; Villemure & Bushnell, 2002). Obwohl uns kognitive Prozesse, wie die Antizipation von Schmerzen oder die Fokussierung auf einen schädigenden Reiz, schmerzhafte Erfahrungen schneller beenden lassen oder uns sogar davor bewahren können, werden dieselben Prozesse - wenn chronisch angewandt - oft maladaptiv und tragen zur Entstehung von Vermeidungsverhalten und Ängsten bei, die wiederum eine Chronifizierung von Schmerzerfahrungen begünstigen (Tracey & Mantyh, 2007).

Zwar sind die zugrunde liegenden Netzwerke, über die psychologische Faktoren die Verarbeitung schmerzhafter Stimuli modulieren, noch weitgehend unklar. Dennoch spricht einiges dafür, dass verschiedene psychologische Faktoren die Schmerzwahrnehmung über unterschiedliche Mechanismen modulieren: Während die experimentelle Manipulation von Stimmungen insbesondere Systeme beeinflusst, die in die Verarbeitung affektiver Schmerzkomponenten (anteriorer cingulärer Kortex [ACC], präfrontaler Kortex [PFC] und periaquäduktales Grau [PAG]) involviert sind, führt die Fokussierung von Aufmerksamkeit auf einen Schmerzreiz zu einer vermehrten Aktivierung von Regionen, die für die sensorisch-diskriminative Komponente von Schmerzen (superiorer Parietallappen, primärsomatosensorischer Kortex [S1]) verantwortlich sind (Bushnell et al., 2013). Um der Anzahl der in die Schmerzwahrnehmung involvierten Prozesse und Areale ebenso wie deren wechselseitigen Interaktionen bei der Verarbeitung schmerzbezogener Informationen gerecht zu werden, hat sich in der Literatur der Begriff „Neuromatrix“ (Melzack, 1999) oder aktueller „Pain Matrix“ (Tracey & Mantyh, 2007) etabliert. Im Wesentlichen wird hierbei, passend zu den eben beschriebenen Befunden, eine laterale Gruppe an Strukturen (z. B. S1) unterschieden, die vor allem in die sensorisch-diskriminative Komponente des Schmerzes involviert ist und eine mediale Gruppe (ACC, Inselrinde), die insbesondere emotionale, kognitive und evaluierende Schmerz Aspekte verarbeitet (Albe-Fessard, Berkley, Kruger, Ralston III, & Willis Jr, 1985; Tracey & Mantyh, 2007). Neben den hier dargestellten Arealen sind noch zahlreiche weitere Regionen in die Verarbeitung schmerzhafter Reize involviert, wie der sekundäre somatosensorische Kortex, der Thalamus, die Basalganglien, das Kleinhirn, die Amygdala, der Hippocampus, weitere Regionen innerhalb des Parietal- und Temporallappens und das PAG (Apkarian, Bushnell, Treede, & Zubieta, 2005; Tracey & Mantyh, 2007).

1.4 Endogene Schmerzmodulation

Wie in den oberen Abschnitten dargestellt, sind zahlreiche Prozesse und Areale in die Schmerzverarbeitung eines Individuums involviert und - zumindest in höheren Hirnregionen - besteht keine 1:1-Korrelation zwischen dem peripheren nozizeptiven Input und dessen letztlicher kortikaler Repräsentation. Durch eine Bandbreite an Aktionen des zentralen Nervensystems kann die Schmerzwahrnehmung eines Individuums entweder reduziert oder verstärkt werden. Diese Mechanismen werden als endogene Schmerzmodulation bezeichnet. Verschiedene Hirnregionen, aktiviert durch eine Fülle an (z. B. kognitiven und emotionalen) Prozessen, projizieren in den Hirnstamm, von wo aus absteigende Bahnen in das Rückenmark ziehen und dort eine Reduktion oder Verstärkung afferenter nozizeptiver Signale bewirken. Diese „top down“ Prozesse werden auch als „absteigende Schmerzhemmung“ oder „absteigende Schmerzmodulation“ bezeichnet (Tracey & Mantyh, 2007).

Zudem existieren „bottom up“ Prozesse, die über die gleichzeitige Applikation eines weiteren schmerzhaften Stimulus in der Peripherie erst aufsteigende Bahnsysteme aktivieren, welche wiederum auf vom Hirnstamm absteigende Bahnsysteme projizieren und so zu einer nachfolgenden Schmerzmodulation führen können. Letzteres beschreibt das sogenannte „Schmerz hemmt Schmerz“-Paradigma (Yarnitsky, 2015). Beide Konzepte werden in den folgenden Abschnitten dargestellt.

1.4.1 Die absteigende Schmerzmodulation

Die absteigende Schmerzmodulation ist ein gut erforschtes neuronales Netzwerk, das uns beispielsweise während einer „fight or flight“-Situation dazu befähigt, die Verarbeitung schmerzhafter Reize zu modulieren und das Ausmaß aufsteigender nozizeptiver Informationen zu reduzieren (Basbaum & Fields, 1978). Gleichzeitig scheint eine anhaltende Aktivierung dieses Netzwerks eine erleichterte spinale Transmission nozizeptiver Reize zu bewirken und somit mitverantwortlich für die Entstehung chronischer Schmerzen zu sein (Gebhart, 2004). „Abbildung 1“ zeigt eine schematische Darstellung der absteigenden Schmerzmodulation. Die Entdeckung dieses elementaren Systems zur endogenen Schmerzhemmung geht auf tierexperimentelle Studien in den 70er Jahren zurück. Forscher registrierten damals, dass die elektrische Stimulation bestimmter Hirnregionen (insbesondere des PAGs) starke analgetische Effekte hervorrief (Mayer & Liebeskind, 1974). Diese Befunde ließen sich auch auf den Menschen übertragen. So konnte durch die elektrische Stimulation äquivalenter Hirnregionen beim Menschen eine über Stunden andauernde Besserung chronischer Schmerzen erreicht werden (Hosobuchi, Adams, & Linchitz, 1977). Innerhalb der letzten Dekaden konnten weitere Hirnregionen und Netzwerke identifiziert werden, die in die Aktivierung absteigender schmerzhemmender Bahnen involviert sind. Dazu zählen Teile des Frontallappens, der ACC, die Inselregion, die Amygdala, der Hypothalamus, der Nucleus cuneiformis (Tracey & Mantyh, 2007) sowie aufsteigende nozizeptive Bahnen aus dem Rückenmark, die über parabrachiale Kernregionen (Gauriau & Bernard, 2002) und den NTS die

endogene Schmerzhemmung aktivieren können (Gauriau & Bernard, 2002). Projektionen aus diesen Hirnregionen führen zu einer Aktivierung mesencephaler Neurone des PAGs, deren Axone wiederum in die RVM ziehen. Dort wird mittels exzitatorischer Neurotransmitter (überwiegend Glutamat und Aspartat) die Erregung aus dem PAG an zahlreiche Kerngebiete innerhalb der RVM weitergeleitet (Beitz & Williams, 1991). Zu diesen Kerngebieten gehören serotonerge Kerne (Nucleus raphe magnus [NRM], Nucleus reticularis gigantocellularis [NRGc], Nucleus paragiganto-cellularis lateralis) ebenso wie gabaerge und glycinerge Nervenzellgruppen. Neben Informationen aus dem PAG erhält die RVM zudem Projektionen aus dem Thalamus, parabrachialen Arealen und noradrenergen Kernregionen, wie dem Locus coeruleus. Die Axone der in den Kerngebieten der RVM gelegenen Nervenzellen projizieren in den Subnucleus caudalis trigemini beziehungsweise ziehen als absteigende Bahnen im dorsolateralen Quadranten des Rückenmarks bis in die Laminae I und V der spinalen Hinterhörner (Ossipov et al., 2014; Pud, Granovsky, & Yarnitsky, 2009). Die RVM scheint indes eine Schlüsselrolle für die Vermittlung der pro- und antinozizeptiven Effekte der absteigenden Schmerzmodulation zu spielen. So konnten Fields et al. (1983) bereits in den 80er Jahren zwei verschiedene Zellgruppen in der RVM nachweisen, deren Aktivität unter schmerzhafter Stimulation erhöht (On-Zellen) beziehungsweise eingestellt wird (Off-Zellen). Eine Aktivierung dieser On-Zellen in Kombination mit einer Hemmung der Off-Zellen bewirkt eine erhöhte spinale Transmission nozizeptiver Informationen und führt zu einer verstärkten Schmerzwahrnehmung (Fields, Bry, Hentall, & Zorman, 1983). Gleichzeitig können Opiate über eine Bindung an Opioidrezeptoren in der RVM eine Hemmung ebendieser On-Zellen und eine Aktivierung der Off-Zellen induzieren und dadurch analgetische Effekte hervorrufen (Heinricher, Tavares, Leith, & Lumb, 2009). Neben der RVM exprimieren auch das PAG und das Rückenmark Opioidrezeptoren, was eine Involvierung Opioid-vermittelter Prozesse in die Aktivierung endogener schmerzmodulierender Mechanismen nahelegt (Millan, 2002; Pud et al., 2009). Ob die unterschiedliche Wirkung der On/Off-Zellen auf die Sekretion unterschiedlicher exzitatorischer und inhibitorischer Neurotransmitter (serotonerg vs. nichtserotonerg) zurückgeführt werden kann, ist aktuell umstritten. Nichtsdestotrotz spielen serotonerge Projektionen eine zentrale Rolle für die absteigende Schmerzmodulation. So führt die Aktivierung der RVM über die von dort absteigenden Bahnsysteme zu einer spinalen Freisetzung des Neurotransmitters Serotonin (5-hydroxytryptamine [5-HT]). Abhängig von modulierenden (gabaergen und opioiden) Interneuronen und dem Rezeptorsubtyp, an den das Serotonin bindet, kann dieses selbst wieder pro- (5-HT_{2A}, 5-HT₃) oder antinozizeptive Effekte (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT₇) entwickeln (Ossipov et al., 2014; Sandrini et al., 2005). Ein Ungleichgewicht der hier dargestellten inhibitorischen und aktivierenden Komponenten des absteigenden serotonergen Systems könnte eine Ursache für die Entstehung pathologischer Schmerzsyndrome darstellen (Heinricher et al., 2009).

Neben serotonergen Projektionen sind auch noradrenerge pontine Kerngebiete (z. B. A5, Locus coeruleus [A6], Nucleus Kölliker-Fuse [A7]) in die absteigende Schmerzmodulation involviert. Diese Regionen stehen in enger Verbindung mit der RVM und dem PAG und projizieren über absteigende Bahnen in das Rückenmark. Dort modulieren sie über verschiedene Mechanismen die nozizeptive Transmission. So hemmen diese absteigenden noradrenergen Projektionen unter

anderem die Freisetzung von Glutamat oder Substanz P aus den terminalen Axonenden der Nozizeptoren oder bewirken eine gesteigerte Freisetzung inhibitorischer Neurotransmitter aus in der Lamina II des Rückenmarks (Substantia gelatinosa) gelegenen Interneuronen (Sandrini et al., 2005). Auch hier ist die resultierende pro- oder antinozizeptive Wirkung des Noradrenalins abhängig von dem aktivierten Rezeptorsubtyp. Während die Bindung von Noradrenalin an spinale α_1 -adrenerge Rezeptoren zu einer Zunahme von Schmerzen führt, hemmt die Bindung an prä- und postsynaptische α_2 -Rezeptoren die spinale nozizeptive Transmission (Ossipov et al., 2014). Der α_2 -Rezeptor-vermittelte Mechanismus gewinnt insbesondere in verletztem und entzündetem Gewebe an Bedeutung. Denn unter diesen Bedingungen findet eine verstärkte Noradrenalinproduktion statt, während gleichzeitig die Effektivität der spinalen α_2 -Rezeptoren gesteigert wird. Diese erhöhte Effizienz des noradrenergen Weges während einer Inflammation könnte die pharmakologische Grundlage des Erfolgs von Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmern (SNRIs) in der Behandlung chronischer Schmerzsyndrome, wie beispielsweise der Fibromyalgie, darstellen (Di Franco et al., 2010).

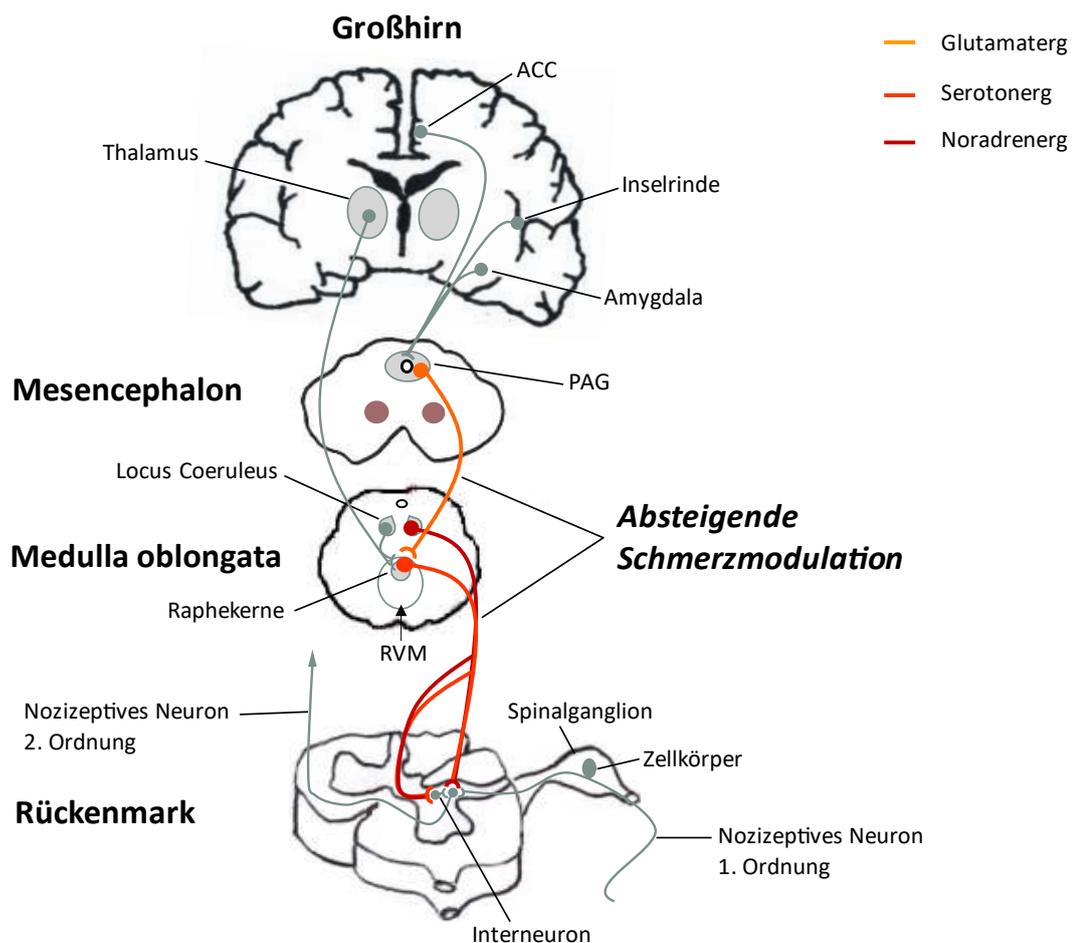


Abbildung 1: Absteigende Schmerzmodulation

ACC: anteriorer cingulärer Kortex, PAG: Periaquäduktales Grau, RVM: rostroventrale Medulla oblongata.

Über zahlreiche Projektionen (Graue Linien) aus höheren Hirnregionen, wie dem ACC, der Insel und der Amygdala werden die Neurone des mesencephalen PAGs erregt. Deren Axone ziehen (Glutamat-erg/Orange) in Kerngebiete der rostroventralen Medulla oblongata (z. B. die Raphe-Kerne). Weiteren Input erhalten die Raphe-Kerne vom Thalamus und dem Locus coeruleus (graue Linien). Ausgehend vom Locus coeruleus (Noradrenerg/Dunkelrot) und den Raphekernen (Serotonerg/Hellrot) steigen Bahnen in das Hinterhorn des Rückenmarks ab und hemmen oder erleichtern dort direkt bzw. über Interneurone die spinale Transmission nozizeptiver Informationen aus der Peripherie und somit die Weiterleitung dieser Informationen in das Großhirn (Graue Linien).

Abbildung modifiziert nach Schünke, Schulte, Schumacher et al. (2009).

1.4.2 Das Conditioned Pain Modulation (CPM-) Paradigma

Das Conditioned Pain Modulation (CPM-) Paradigma beschreibt ein Phänomen, bei dem die Applikation eines schmerzhaften (konditionierenden) Stimulus zu einer reduzierten Schmerzempfindung eines anderen, gleichzeitig applizierten (Test-) Stimulus führt. Das Ausmaß dieser Reduktion in der Schmerzbewertung des Teststimulus im Vergleich zu seiner alleinigen Applikation wird als CPM-Effekt bezeichnet (Yarnitsky, 2015). Im Alltag kennen wir dieses Phänomen, wenn sich beispielsweise Kopfschmerzen bessern, nachdem wir uns die große Zehe angestoßen haben. Weitere gängige Bezeichnungen dieses Paradigmas in der Literatur sind „counter-irritation“, „heterotopic noxious conditioning stimulation“ (HNCS), „diffuse noxious inhibitory control“ (DNIC) oder „Schmerz hemmt Schmerz“-Paradigma (Pud et al., 2009). Nachdem über Jahrzehnte vor allem statische Parameter, wie Schmerzschwellen oder die Schmerztoleranz erfasst wurden, bietet das CPM-Paradigma eine dynamische Erfassung schmerzverarbeitender Mechanismen und damit eine bessere Abbildung individueller Veränderungen in der Schmerzmodulation einzelner Patienten (Yarnitsky, 2010). So ist eine Reihe an chronischen Schmerzsyndromen, von Fibromyalgie über Spannungskopfschmerzen bis zu neuropathischen Schmerzsyndromen, mit geringeren CPM-Effekten assoziiert (Pud et al., 2009). Diese reduzierte CPM-Effizienz scheint eine geringere Fähigkeit zur endogenen Schmerzmodulation zu reflektieren und somit einen pathogenen Faktor für die Entwicklung idiopathischer Schmerzsyndrome darzustellen. Die individuelle CPM-Effizienz unterliegt Veränderungen und kann durch eine Verbesserung dieser Fähigkeit (beispielsweise Training) eine klinisch relevante Schmerzreduktion bewirken (Yarnitsky, 2010).

Ursächlich für den CPM-Effekt scheint eine „bottom up“ Aktivierung endogener schmerzmodulierender Mechanismen über eine spinobulbospinale Feedback-Schleife zu sein (Pud et al., 2009). Im Detail führt die Applikation eines schmerzhaften konditionierenden Stimulus außerhalb des exzitatorischen rezeptiven Feldes des Teststimulus zu einer Aktivierung peripherer A δ - und C-Fasern (Villanueva and Le Bars, 1995; Willer et al., 1999). Ein CPM-Effekt entsteht dabei ausschließlich nach Applikation schmerzhafter konditionierender Stimuli und korreliert in seinem Ausmaß mit der Intensität dieses Stimulus (Sandrini et al., 2005). Nach synaptischer Übertragung auf das 2. Neuron der aufsteigenden Schmerzbahn werden die nozizeptiven Informationen über spinoretikuläre Bahnen des Vorderseitenstrangs in den Hirnstamm projiziert (Villanueva, Peschanski, Calvino, & Le Bars, 1986). Eine Schlüsselfunktion kommt dort dem in der kaudalen

Medulla oblongata gelegenen Subnucleus reticularis dorsalis (SRD) zu (Villanueva & Le Bars, 1995). Einmal aktiviert, integrieren dessen Neurone Informationen aus schmerz- und bewegungsassoziierten supraspinalen Regionen und senden ihre Axone über absteigende Bahnen (ipsilateraler dorsolateraler Funiculus) in das Rückenmark (Villanueva, Chitour, & Le Bars, 1986). Weitere Projektionen des SRD ziehen zum Locus coeruleus sowie in serotonerge Kerngebiete der Medulla oblongata (NRM und NRGc). Daher scheinen auch parallele, von dort absteigende Bahnsysteme (siehe Abschnitt „1.4.1“) an einer CPM-vermittelten Schmerzmodulation beteiligt zu sein (Velo, Leiras, & Canedo, 2013). Zahlreiche Studien belegen in der Tat die Involvierung serotonerger ebenso wie nichtserotonerger Projektionen in die Vermittlung des CPM-Effekts (Bannister, 2019; Dickenson, Rivot, Chaouch, Besson, & Le Bars, 1981; Sandrini et al., 2005). Im Hirnstamm und dem Rückenmark hemmen die vom SRD absteigenden Bahnen die Aktivität von WDR-Neuronen und reduzieren so die spinale und trigeminale (im Subnucleus caudalis trigemini) Transmission aufsteigender nozizeptiver Informationen. Neben einer reduzierten Schmerzwahrnehmung können WDR-Neurone auch eine Hemmung schmerzassoziierter motorischer Reaktionen (wie beispielsweise eine Verminderung des nozizeptiven Flexorreflexes [siehe Abschnitt „1.5.1“] vermitteln (Sandrini et al., 2005; Villanueva & Le Bars, 1995).

1.5 Experimentelle Schmerzmessung

Die Evaluation schmerztherapeutischer Optionen und die Erforschung der zugrunde liegenden physiologischen Mechanismen erfordert eine reliable, valide und änderungssensitive Messung von Schmerzen. Die ausschließlich indirekte Möglichkeit diese komplexe, multidimensionale und subjektive Empfindung zu quantifizieren, stellt allerdings eine Herausforderung dar. In der hier vorgestellten Studie wurden daher mehrere Methoden angewandt, um eine möglichst umfassende Quantifizierung nVNS-vermittelter Effekte auf den verschiedenen Ebenen der Schmerzverarbeitung und -wahrnehmung zu ermöglichen. Der RIII-Reflex und der CPM-Effekt dienten als Maße der spinalen Nozizeption beziehungsweise einer Aktivierung absteigender schmerzmodulierender Bahnsysteme. Auf supraspinaler Ebene wurden somatosensibel evozierte Potentiale (SEPs) für die Abbildung neuronaler Verarbeitungsprozesse herangezogen, während numerische Ratingskalen die Intensität und Unangenehmheit einer subjektiven Schmerzwahrnehmung erfassen sollten. In den folgenden Abschnitten erfolgt eine Darstellung dieser Schmerzmaße.

1.5.1 Der RIII-Reflex als Maß der spinalen Nozizeption

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts führte Sherrington (1910) eine Reihe an Experimenten zur Erforschung tierischer Extremitätenreflexe durch. Dabei entdeckte er ein Reflexmuster, das zum Wegziehen des ipsilateralen und zur Extension des kontralateralen Beines führte (Sherrington,

1910). Dieses als RIII-Reflex, nozizeptiver Flexorreflex oder Wegziehreflex bezeichnete Muster stellt mittlerweile ein gut erforschtes neurophysiologisches Instrument zur Quantifizierung der spinalen Nozizeption dar (Sandrini et al., 2005; Skljarevski & Ramadan, 2002). Der RIII-Reflex ist ein polysynaptischer und multisegmental verschalteter Reflex, der über einen Beugemechanismus zum Wegziehen der betroffenen Extremität nach schmerzhafter Stimulation führt. Ziel dieser Wegziehreflexreaktion ist der Schutz des Organismus vor potenziellem Schaden (Sandrini et al., 2005). Die motorische Reaktion wird von einer stechenden und kurz andauernden Schmerzempfindung am Stimulationsort begleitet. In „Abbildung 2“ ist der RIII-Reflexbogen schematisch dargestellt. Während andere nozizeptive Reflexe (Blinkreflex, inhibitorischer Masseterreflex) als instabil und wenig reliabel gelten, hat sich der RIII-Reflex aufgrund seiner standardisierten Ableitungstechnik und der hohen Reproduzierbarkeit seiner Reflexparameter als bewährtes Instrument zur Wirksamkeitserfassung diverser pharmakologischer und nichtpharmakologischer Interventionen etabliert (Cruccu et al., 2004; Sandrini et al., 2005; Skljarevski & Ramadan, 2002). Die gängigste Ableitungstechnik des RIII-Reflexes am Menschen erfordert eine transkutane elektrische Stimulation des Nervus suralis in der Region um den Malleolus lateralis (Skljarevski & Ramadan, 2002). Eine Reflexauslösung über schmerzhafte Hitzereize wurde ebenfalls in der Literatur beschrieben (Behbehani & Fields, 1979). Wiesenfeld-Hallin et al. (1984) konnten mittels perkutaner mikroneurographischer Studien demonstrieren, dass der RIII-Reflex ausschließlich nach Stimulation von Nerven mit A δ -Faserqualität auftrat und widerlegten damit Berichte aus früheren Studien, dass auch die hochfrequente Stimulation von A α - und A β -Fasern über eine Aktivierung niedrighelliger Mechanorezeptoren zu einer Schmerzempfindung und damit zur Auslösung eines RIII-Reflexes führen würde (Wiesenfeld-Hallin, Hallin, & Persson, 1984). Evidenz über die Modulation des RIII-Reflexes nach der Aktivierung von C-Fasern legt jedoch deren Einfluss auf den RIII-Reflexbogen nahe (Skljarevski & Ramadan, 2002).

Die via suraler elektrischer Stimulation ausgelöste motorische Reaktion kann mittels Oberflächenelektroden am kurzen Kopf des ipsilateralen Musculus biceps femoris abgeleitet werden und sich aus bis zu drei Komponenten zusammensetzen (siehe „Abbildung 3“): (1) Einer nichtnozizeptiven, taktilen Komponente (RII-Reflex), (2) dem nozizeptiven Flexorreflex (RIII-Reflex) und (3) einer späteren Komponente, die eine Schreckreaktion widerspiegelt. Die erste Komponente, der RII-Reflex, bildet eine taktile, mittels A β -Fasern vermittelte Reaktion ab, die durch die Empfindung eines leichten Schlags oder Drucks ausgelöst wird. Der RII-Reflex erscheint ~ 40 - 70 ms post Stimulus und wird durch eine vergleichsweise niedrige Schwelle (~ 5 - 6 mA) charakterisiert. Auf sie folgt der RIII-Reflex ~ 101 - 125 ms post Stimulus, der sich durch eine etwas höhere Schwelle (~ 8,6 – 10,8 mA) auszeichnet und eine Dauer von ~ 40 - 52 ms hat. Die dritte Komponente erscheint > 150 ms post Stimulus und spiegelt eine supraspinal vermittelte Schreck- und/oder willkürliche Bewegungsreaktion wider (Sandrini et al., 2005; Skljarevski & Ramadan, 2002; Willer, Boureau, & Albe-Fessard, 1979). In Anlehnung an eine Studie von Rhudy und France (2007) und an frühere Studien unserer Arbeitsgruppe (Krafft, Gohmann, Sommer, Straube, & Ruscheweyh, 2017; Ruscheweyh, Bäumlner, et al., 2015) wurde für die im Rahmen dieser Arbeit vorgestellte Studie ein Auswertungsfenster von 90 – 150 ms post Stimulus für den

RIII-Reflex gewählt (siehe Abschnitt „2.5.2“), um den Beitrag der beiden nichtnozizeptiven Komponenten (RII-Reflex und Schreckreaktion) möglichst gering zu halten (Rhudy & France, 2007; Ruscheweyh, Bäuml, et al., 2015; Willer et al., 1979).

Läsionsstudien an Patienten mit durchtrenntem Rückenmark aber intaktem RIII-Reflex sprechen für den spinalen Ursprung dieses Reflexes (Shahani & Young, 1971). Er wird jedoch durch ein Netzwerk aus absteigenden Bahnsystemen und segmentalen Interneuronen moduliert, die monoaminerge, motorische (via Corticorubrotecto- und Bulbospinal-Trakt) sowie afferente Signale integrieren und abhängig von diesem Input die Aktivierung efferenter Motoneurone steuern (Jankowska, 2001; Sandrini et al., 2005). Eine besondere Rolle für die Generierung der motorischen Antwort des RIII-Reflexes spielen die bereits in den Abschnitten „1.3.2“ und „1.4.2“ erwähnten wide dynamic range (WDR) Interneurone in der Lamina V des spinalen Hinterhorns. Diese Neurone integrieren eine Vielzahl an inhibitorischen und exzitatorischen Signalen und führen, über eine Rekrutierung der entsprechenden α -Motoneurone, zur Kontraktion derjenigen Muskeln und Muskelgruppen, die die jeweils optimale Wegziehreaktion des betroffenen Areals von einem schädigenden Stimulus bewirken (Sandrini et al., 2005). Voraussetzung für diese komplexe Leistung ist die Eigenschaft der WDR-Neurone permanent und unvorhersehbar auf diverse schmerz- und nichtschmerzhafte (kutane, propriozeptive) afferente Informationen zu reagieren und so, bei Fortleitung dieser Signale in höhere Ebenen, eine “basic somesthetic activity” erzeugen, die die Extraktion eines klaren Schmerzsignals erschwert. Die Applikation eines schmerzhaften Stimulus an einer Körperstelle außerhalb des rezeptiven Feldes eines WDR-Neurons bewirkt jedoch die Hemmung dieses Neurons, unterbricht dessen Dauerstimulation und ermöglicht so die optimale Lokalisation des schmerzhaften Fokus (Le Bars & Cadden, 2008; Sandrini et al., 2005). Passend zu dieser These konnte Grimby (1963) demonstrieren, dass die Applikation schmerzhafter Stimuli an unterschiedlichen Hautarealen der unteren Extremität zur Kontraktion jeweils sehr bestimmter Muskeln führt, abhängig von den rezeptiven Feldern der entsprechenden Muskelgruppen. So bewirkt beispielsweise eine schmerzhafte Stimulation an der medialen und distalen Fußsohle eine Dorsalextension des Fußes, während die Stimulation der lateralen Fußsohle eine Fußversion provoziert (Grimby, 1963).

Dieses komplexe System aus Interneuronen, das diverse periphere Afferenzen und absteigende Informationen integriert und über einen multisensorischen Rückkopplungsmechanismus die Aktivität von Motoneuronen beeinflusst, ist dafür verantwortlich, dass die RIII-Reflexparameter durch zahlreiche Faktoren moduliert werden können. Neben der Haltung oder Lokomotion kann auch eine Aktivierung der absteigenden Schmerzhemmung die RIII-Reflexgröße beeinflussen (Sandrini et al., 2005). So konnten Behbehani und Fields (1979) nachweisen, dass die Mikroinjektion von Glutamat in Nervenzellen des PAGs zu erhöhten RIII-Reflexschwellen führt (Behbehani & Fields, 1979). Ähnliche Ergebnisse konnten durch eine 14-tägige Therapie mit Dothiepin (ein auf Serotoninrezeptoren wirkendes Antidepressivum) erreicht werden (Sandrini et al., 1993). Diese Befunde belegen, dass Änderungen in den RIII-Reflexparametern eine Aktivierung der absteigenden Schmerzhemmung widerspiegeln können (Sandrini et al., 2005; Skljarevski & Ramadan, 2002; Willer et al., 1979). Neben dem Ausmaß der motorischen Antwort

wird auch die spinale Transmission nozizeptiver Reize durch absteigende serotonerge und noradrenerge Bahnsysteme (direkt oder über Interneurone) moduliert. Der enge Zusammenhang zwischen den Schmerz- und RIII-Reflexschwellen (Dowman, 1991; Willer, 1977), beziehungsweise der Schmerzintensität und der RIII-Reflexgröße (De Broucker & Willer, 1985) konnte in mehreren Studien gezeigt werden und erlaubt die Interpretation der RIII-Reflexparameter als "objektives" Maß der spinalen Transmission nozizeptiver Reize (Skljarevski & Ramadan, 2002).

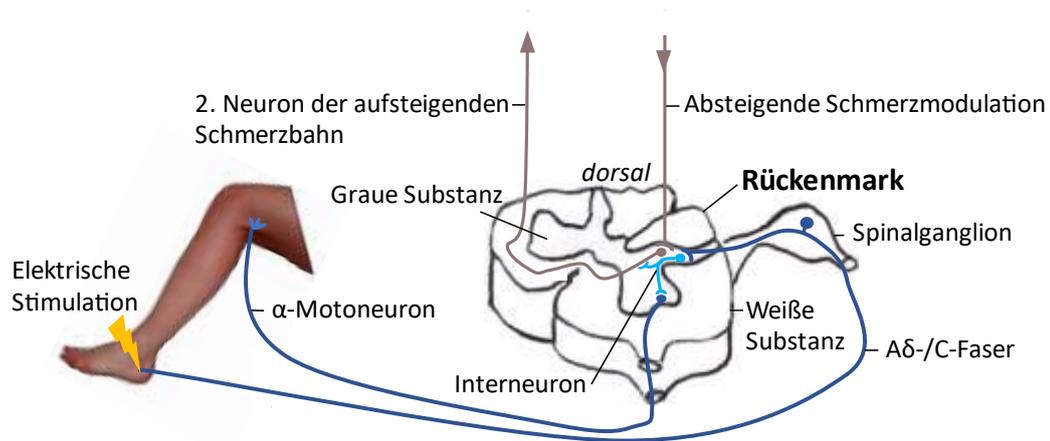


Abbildung 2: Verschaltung des RIII-Reflexes

Über die transkutane elektrische Stimulation (Gelber Blitz) des Nervus suralis in der Region um den Malleolus lateralis werden A δ - und C-Fasern aktiviert (Dunkelblau). Diese treten über die Hinterwurzel in das Rückenmark ein. Ihr Zellkörper liegt in den Spinalganglien. Ein Netzwerk aus Interneuronen (Hellblau) integriert zahlreiche afferente (Dunkelblau) und deszendierende (absteigende Schmerzmodulation, Grau) Informationen und steuert die Aktivierung der α -Motoneurone (Dunkelblau). Diese innervieren den Musculus biceps femoris, der sich infolgedessen kontrahiert und eine sichtbare Wegziehreaktion auslöst. Über Interneurone kann zudem die Transmission afferenter nozizeptiver Informationen auf das 2. Neuron der aufsteigenden Schmerzbahn moduliert werden (Grau), was eine reduzierte Weiterleitung nozizeptiver Informationen in höhere Hirnregionen bewirkt.

Eigene Abbildung.

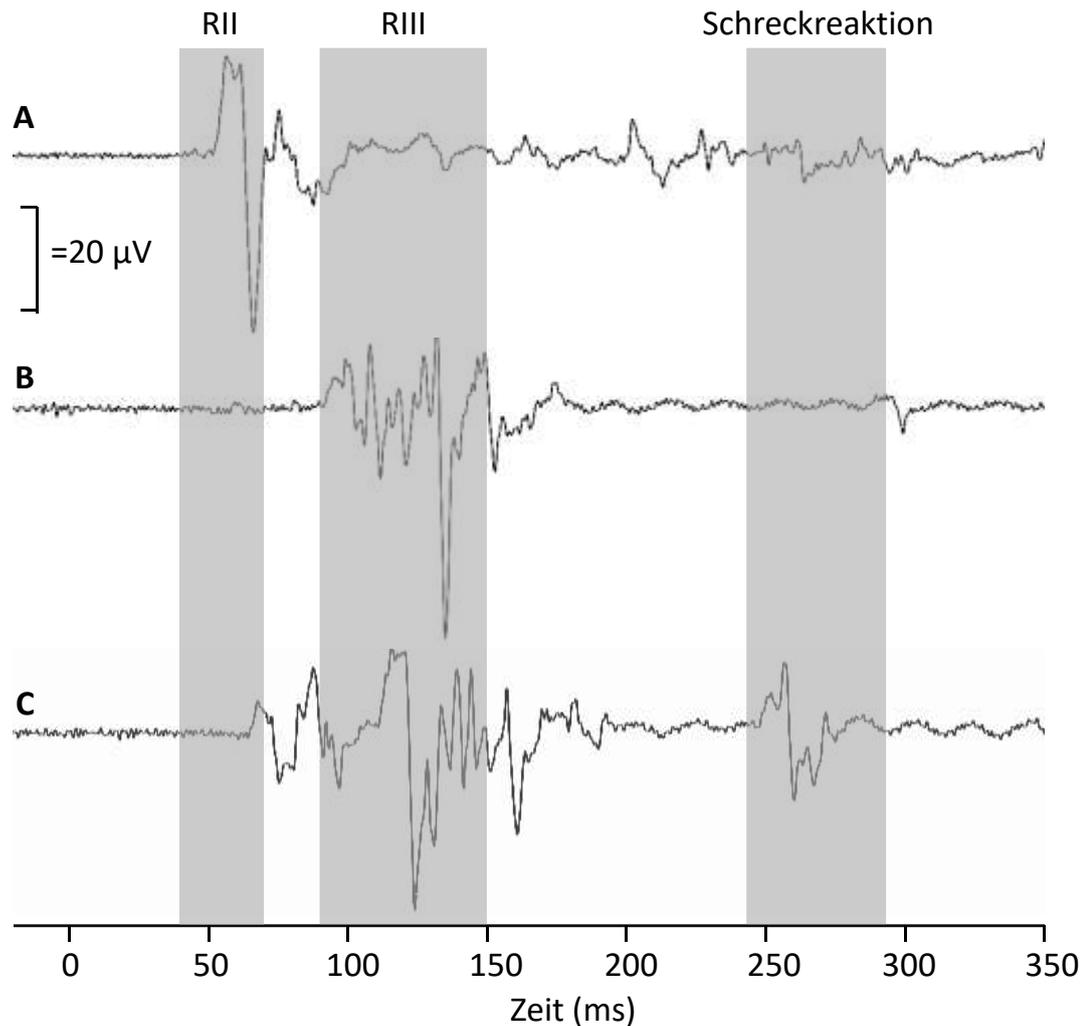


Abbildung 3: Motorische Komponenten nach suraler elektrischer Stimulation

Über Oberflächenelektroden am kurzen Kopf des ipsilateralen Musculus biceps femoris kann die Muskelantwort auf eine schmerzhafte elektrische Stimulation des Nervus suralis abgeleitet werden. Spur **A** zeigt einen RII-Reflex, eine taktile, niedrighschwellige Komponente, die etwa 40 – 70 ms post Stimulus auftritt. In Spur **B** ist ein RIII-Reflex im Zeitintervall von 90 – 150 ms post Stimulus abgebildet. Spur **C** zeigt zusätzlich zu einer RIII-Komponente noch eine supraspinal vermittelte Schreckreaktion > 150 ms post Stimulus.

Eigene Abbildung.

1.5.2 Paradigmen zur Messung des Conditioned Pain Modulation (CPM-) Effekts

In der Literatur existiert eine Vielzahl an Testprotokollen zur Quantifizierung des CPM-Effekts. Das am häufigsten angewandte Protokoll verwendet den sogenannten „Cold Pressure Test“ als konditionierenden Stimulus. Hierbei wird ein schmerzhafter Teststimulus (Hitze, mechanischer

Druck oder Strom) einmal allein und einmal während der gleichzeitigen Applikation eines konditionierenden Stimulus (Kaltwasserbad) an der oberen Extremität angewendet. Eine reduzierte Schmerzbewertung des Teststimulus bei gleichzeitiger Kälteapplikation ist als CPM-Effekt definiert (Pud et al., 2009; Yarnitsky, 2015). Während sich in den meisten Testprotokollen die Verwendung eines (meist kalten) Wasserbads als konditionierender Stimulus durchgesetzt hat, existieren zahlreiche Varianten bezüglich des Timings (Applikation des Teststimulus parallel oder direkt nach dem konditionierenden Stimulus), der Modalität (Hitze, mechanischer Druck), der Intensität (in der Regel zwischen 4 - 6 auf einer NRS von 0 - 10), der Dauer (von einer Millisekunde bis mehrere Minuten) und der Lokalisation (obere vs. untere Extremität) des Teststimulus (Yarnitsky, 2015).

Die insgesamt gute Retest-Reliabilität (Olesen, van Goor, Bouwense, Wilder-Smith, & Drewes, 2012), seine Sensitivität für Veränderungen (Yarnitsky, 2010), die Korrelation mit chronischen Schmerzsyndromen (Pud et al., 2009) und seine prädiktive Aussagekraft zur Entwicklung von Schmerzkrankungen (Yarnitsky, 2010) machen den CPM-Effekt zu einem etablierten Maß für die „bottom up“ Aktivierung absteigender schmerzhemmender Bahnen (Yarnitsky, Granot, Nahman-Averbuch, Khamaisi, & Granovsky, 2012).

1.5.3 Späte somatosensibel evozierte Potentiale (SEPs)

Einzelne Stationen in der zentralen Verarbeitung bestimmter Stimuli können in Form von elektrischen Potentialschwankungen über dem Rückenmark oder an der Kopfhaut als sogenannte evozierte Potentiale abgeleitet werden (Lehmann & Skrandies, 1984). Je nach auslösendem Stimulus werden diese als visuell, akustisch oder somatosensibel evozierte Potentiale (SEPs) bezeichnet. Letztere stellen eine klinisch häufig angewandte Methode zur Überprüfung sensorischer Funktionen dar. Dabei werden in der Regel frühe SEP-Komponenten genutzt, da diese als sehr reliabel gelten (Desmedt & Cheron, 1981). Späte SEP-Komponenten werden dagegen durch zahlreiche kognitive Prozesse, wie Aufmerksamkeit, Erwartungen oder den subjektiven Erregungszustand beeinflusst (Treede, Kief, Hölzer, & Bromm, 1988). Trotzdem oder gerade deswegen bieten diese späten SEP-Komponenten die Möglichkeit, involvierte kognitive Prozesse aufzuschlüsseln und Informationen über die beteiligten Hirnregionen zu liefern. Um der supraspinalen Verarbeitung schmerzhafter Stimuli auf den Grund zu gehen, untersuchten daher zahlreiche Studien späte SEPs, die durch die schmerzhafte, parallel RIII-Reflex-auslösende Stimulation des Nervus suralis evoziert werden (Dowman, 1991, 1994; Dowman, Darcey, Barkan, Thadani, & Roberts, 2007; Ruscheweyh, Bäumlner, et al., 2015). Extrakraniell, am Vertex mit Referenz zur Stirn abgeleitete SEPs zeigen dabei konsistent 4 Komponenten: (1) die P45, (2) einen negativen Peak etwa 70 ms bis 100 ms post Stimulus, der wahrscheinlich mit der N100 oder central negativity 70 (CN 70) übereinstimmt, (3) einen negativen Peak um ~ 120 ms (N120) entsprechend der centro-temporal negativity 100 - 180 (CTN 100 - 180) und (4) einen breiten, positiven Peak um 260 ms post Stimulus (P260), analog zur P2 (Ruscheweyh, Bäumlner, et al., 2015). „Abbildung 4“

zeigt diese 4 Komponenten exemplarisch an einer im Rahmen dieser Arbeit abgeleiteten SEP-Spur.

Die erste Komponente, ein positiver Peak um 45 ms post Stimulus, reflektiert die initiale Aktivierung der Beinrepräsentation im somatosensorischen Kortex (Allison, McCarthy, Luby, Puce, & Spencer, 1996). Auf diese Komponente folgt die N100. Die absteigende Phase dieses negativen Peaks zeigt keine Schmerzassoziation (ihre Amplitude erreicht ihr Maximum an der Schmerzschwelle) und entsteht ebenfalls im Fußareal des primärsomatosensorischen Kortex. Die aufsteigende Phase der N100 hat ihren Ursprung in den supplementär-somatosensorischen Arealen des medialen Parietallappens. Im Gegensatz zur aufsteigenden Phase ist sie schmerzassoziiert (größere Amplitude bei moderat schmerzhaften Reizen als an der Schmerzschwelle) (Dowman, 1994; Dowman et al., 2007). Passend dazu fanden Murray und Coulter (1981) in den supplementär-somatosensorischen Arealen Nervenzellen, die durch schmerzhafte Stimuli aktiviert werden (Murray & Coulter, 1981). Die supplementär-somatosensorischen Areale sind unter anderem mit dem Thalamus verbunden und spielen eine wichtige Rolle bei der Fokussierung von Aufmerksamkeit auf schmerzhafte Reize (Dowman et al., 2007). Die dritte Komponente, die N120, wird durch eine Aktivität in parasyllischen Arealen und den somatosensorischen Assoziationsarealen im parietalen Operculum und der Inselregion generiert (Dowman et al., 2007). Läsionsstudien zeigen, dass das parietale Operculum vor allem in die sensorisch-diskriminative Komponente der Schmerzwahrnehmung involviert ist, während die Inselregion motivational-affektive Aspekte von Schmerzen verarbeitet (Greenspan, Lee, & Lenz, 1999; Greenspan & Winfield, 1992). Die Amplitude der N120 nimmt bei Konzentration auf die schmerzhafte surale Stimulation zu und verkleinert sich, wenn die Aufmerksamkeit des Probanden auf eine andere Sinnesmodalität gelenkt wird. Da dieser Effekt nicht ausschließlich auf schmerzhafte Reize begrenzt ist, postulieren Dowman et al. (2007), dass die N120 Teil einer Art „Bedrohungserkennungssystems“ sei (Dowman, 2007). Die letzte Komponente, die P260, wird in zahlreichen Hirnregionen generiert. Dazu zählen der ACC, der inferiore und mediale Parietalcortex sowie der dorsolaterale PFC. Die meisten der zur P260 beitragenden Potentiale sind schmerzassoziiert. Als Teil eines zerebralen Salienznetzwerks (insbesondere der inferiore parietale Cortex) ist die P260 zudem für die Detektion und Aufmerksamkeitsfokussierung auf einen an unerwarteter Stelle präsentierten Stimulus verantwortlich (Dowman et al., 2007). Um Überlagerungen mit anderen SEP-Komponenten zu vermeiden, wurde in dieser Arbeit in Anlehnung an frühere Studien unserer Arbeitsgruppe (Ruscheweyh, Bäuml, et al., 2015) ein Auswertungsfenster von 280 – 350 ms post Stimulus für die P2 gewählt, auch wenn dieses Intervall nicht unbedingt die maximale Aktivität der Komponente widerspiegelt (siehe Abschnitt „2.5.3“).

Dowman et al. (2007), die bei epilepsiechirurgischen Patienten intrakranielle schmerzevozierte Potentiale aus subduralen und Tiefenelektroden ableiteten, fanden noch zwei weitere Komponenten: Eine auf die N120 folgende frontotemporale Negativität um 130 – 200 ms (FCN 130 - 200) und einen sich daran anschließenden positiven Peak, die P1. Während die FCN 130 - 200 eine Aktivierung im medialen Präfrontalkortex widerspiegelt und dem lateralen Präfrontalkortex signalisiert, wenn ein Wechsel der Aufmerksamkeit erforderlich ist (Dowman et al., 2007), setzt sich die P1 größtenteils durch eine Aktivierung der supplementär-motorischen Areale und des

primärsomatosensorischen Kortex zusammen. Weitere, in die Generation der P1 involvierte Areale stellen der ACC, parasyllische Area, der superiore parietale Kortex, der laterale prämotorische sowie der primärmotorische Kortex dar. Die Amplitude der P1 zeigt keine Schmerzassoziation (Dowman et al., 2007). In der hier dargestellten Studie wurden die Ableitungsparameter (Vertex mit Referenz zur Stirn) jedoch so gewählt, dass insbesondere Aktivitäten von in die afferente Schmerzleitung involvierten Arealen (S1, parietales Operculum, Inselrinde) dargestellt werden können und die Beiträge nichtnozizeptiver oder schmerzmodulierender Areale (ACC, PFC) möglichst klein gehalten werden. Daher werden die FCN 130 - 200 und die P1 in dem hier gewählten Ableitungsprotokoll nicht abgebildet (Ruscheweyh, Bäuml, et al., 2015). Da eine Oberflächenableitung immer eine Summenaktivität abbildet, die sich aus der Aktivierung mehrerer Areale sowie schmerz- und nichtschmerzassoziierter Prozesse zusammensetzt, stellt die Interpretation der SEP-Amplituden einzelner Komponenten zuweilen eine Herausforderung dar. Trotzdem bieten schmerzassoziierte SEPs dank der intensiven Erforschung ihrer Generatoren (Dowman, 1991, 1994; Dowman et al., 2007) die Möglichkeit einer objektiven Quantifizierung der supraspinalen Nozizeption und erlauben so Rückschlüsse auf die kognitive Verarbeitung nozizeptiver Reize.

Somatosensibel evozierte Potentiale (SEPs)

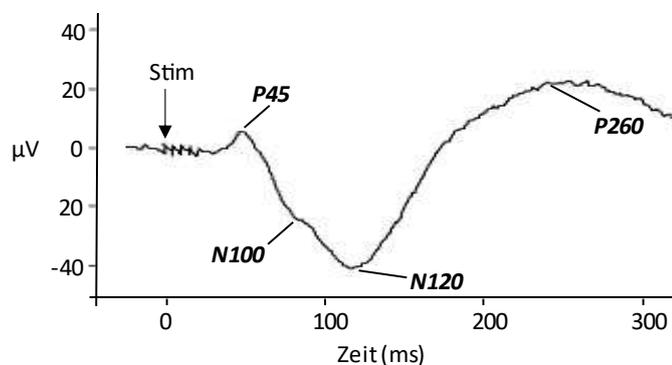


Abbildung 4: Somatosensibel evozierte Potentiale

Abgebildet sind extrakraniell (Vertex mit Referenz zur Stirn) abgeleitete somatosensibel evozierte Potentiale (SEPs), ausgelöst durch eine schmerzhafte elektrische Stimulation (Stim) des Nervus suralis. Dabei zeigen sich konsistent 4 Komponenten: (1) Die **P45**, um 35 – 50 ms post Stimulus, generiert im somatosensorischen Kortex (2) die **N100**, ~ 70 – 100 ms post Stimulus, entstanden im primärsomatosensorischen Kortex und supplementär-somatosensorischen Arealen, (3) die **N120** aus den parasyllischen Arealen, dem parietalen Operculum und der Inselregion ~ 120 ms post Stimulus und (4) eine breite, positive Welle, die **P260**, deren Ursprung im ACC, Teilen des Parietalkortex und des PFCs liegt.

Eigene Abbildung.

1.5.4 Die numerische Ratingskala

Angesichts der subjektiven Natur von Schmerzen eignen sich Selbstbeurteilungsskalen zur Quantifizierung der supraspinalen Schmerzwahrnehmung. Die numerische Ratingskala (NRS), eine Skala auf der Schmerzen von 0 (Kein Schmerz) bis 10 (Stärkster vorstellbarer Schmerz) bewertet werden können, hat sich im Vergleich zu anderen Ratingskalen (Visuelle Analogskala, Verbale Ratingskala) als verlässlichste und reliabelste Methode etabliert (Thong, Jensen, Miró, & Tan, 2018). Zur Erfassung sowohl sensorisch-diskriminativer als auch emotional-evaluierender Schmerz Aspekte empfiehlt die European Federation of Neurological Societies (EFNS) in ihren klinischen Leitlinien eine getrennte Erfragung von Schmerzintensität und -unangenehmheit (Cruccu et al., 2004).

1.6 Der Vagusnerv und seine Stimulation

Der Vagusnerv (X. Hirnnerv) ist der längste der 12 Hirnnerven. Er tritt im Bereich der Medulla oblongata seitlich der Olive über den Sulcus retroolivaris aus dem Hirnstamm aus und verlässt durch das Foramen jugulare den Schädelknochen. Dabei durchläuft er das somatosensible Ganglion superius und das viszerosensible Ganglion inferius, in denen die Zellkörper seiner peripheren Nervenzellen liegen. Während seiner Passage durch den Hals verläuft der Vagusnerv innerhalb der Karotisscheide hinter der Arteria carotis communis und der Vena jugularis. Im Thorax folgt der Vagusnerv der Trachea und zieht dann zusammen mit dem Ösophagus durch eine Lücke im Zwerchfell in das Abdomen bis er am Cannon-Böhm Punkt (distales Drittel des Colon transversum) endet (Howland, 2014; Yuan & Silberstein, 2016). Etwa 20 % seiner Fasern sind efferent, leiten also Informationen von efferenten Kerngebieten des Hirnstamms (Nucleus ambiguus, Nucleus dorsalis nervus vagi) in den Körper. Diese Efferenzen stellen einen Teil des parasympathischen Nervensystems dar und regulieren die Funktion diverser Drüsen, Organe (Larynx, Pharynx, Trachea, Herz, Lunge, Gastrointestinaltrakt) und glatter Muskelfasern (Groves & Brown, 2005; Howland, 2014). Der Großteil der vagalen Fasern (~ 80 %) ist jedoch afferent und leitet Informationen aus der Peripherie in ein afferentes Kerngebiet des Hirnstamms, den NTS, von wo aus zahlreiche Hirnregionen angesteuert werden (Howland, 2014). Insbesondere die Aktivierung dieser afferenten Fasern mit ihren nachfolgenden kortikalen Verschaltungen ist wohl für die klinischen Effekte einer elektrischen Stimulation des Vagusnervs verantwortlich (Ay, Nasser, Simon, & Ay, 2016). Der tierexperimentelle Nachweis eines antikonvulsiven Effekts der VNS führte in den 90er Jahren zu einer FDA (Food and Drug Administration) Zulassung der invasiven VNS zur Behandlung therapieresistenter Epilepsien. Etwa 20 Jahre später folgte die Zulassung zur Behandlung refraktärer Depressionen (Borckardt, Kozel, Anderson, Walker, & George, 2005). Eine mögliche antinozizeptive Wirkung der VNS zeichnete sich bereits in tierexperimentellen Studien zu Beginn der 90er Jahre ab (Aicher, Lewis, & Randich, 1991; Chandler, Hobbs, Bolser, &

Foreman, 1991). Erste Evidenz beim Menschen folgte von Patienten mit implantierten VNS-Geräten, die von einer Besserung nebenbei bestehender chronischer Schmerzerkrankungen, wie Migräne, Cluster-Kopfschmerzen und Fibromyalgie berichteten (Hord, Evans, Mueed, Adamolekun, & Naritoku, 2003; Lange et al., 2011; Mauskop, 2005). Erst die Entwicklung nicht-invasiver Stimulationsmethoden erlaubte jedoch die umfassende Erforschung einer möglichen analgetischen Wirkung der VNS nicht nur an Patienten, sondern auch an gesunden Probanden. Mittlerweile existiert eine Vielzahl unterschiedlicher nichtinvasiver Stimulationsverfahren des Vagusnervs, angefangen von der milden elektrischen Stimulation seines aurikulären Astes (ABVN [auricular branch of the vagus nerve]) an oberflächlichen Regionen des Außenohres, wie der hinteren oder unteren Wand des Gehörgangs, der Innenseite des Tragus oder an der Ohrmuschel (am Cavum conchae oder der Cymba conchae). Letztere wird als einzige Region ausschließlich vom Vagusnerv innerviert und stellt damit die optimale Lokation für die aurikuläre Stimulation dar (Frangos et al., 2017; Yakunina et al., 2017). Mit der RAVANS (Respiratory-gated Auricular Vagal Afferent Nerve Stimulation) steht auch ein atmungsgesteuertes Verfahren zur Verfügung, bei dem die Vagusnervstimulation während der Expirationsphase appliziert wird, um die atmungsinduzierte Modulation der kardialen vagalen Aktivität nachzuahmen (Sedan, Sprecher, & Yarnitsky, 2005). Neure Ansätze bewirken über die transkutane Stimulation am Hals eine Aktivierung des Vagusnervs. Auch nicht elektrische Ansätze zur Vagusnervstimulation, wie eine durch die schnelle Aufnahme von Wasser induzierte Magendehnung, werden in der Forschung angewandt (Frangos et al., 2017). Die aktuellen Forschungsergebnisse ebenso wie potenzielle Wirkmechanismen der VNS werden in den folgenden Abschnitten dargestellt.

1.6.1 Analgetische Effekte der Vagusnervstimulation (VNS)

Angesichts der Entwicklung nichtinvasiver Stimulationsverfahren widmete sich in den letzten Jahren eine Reihe an Studien der systematischen Erforschung VNS-induzierter analgetischer Effekte beim Menschen. So konnten Busch et al. (2013) zeigen, dass aurikuläre nVNS die wahrgenommene Intensität von Hitzereizen signifikant reduzierte und zu erhöhten mechanischen Schmerzschwellen führte (Busch et al., 2013). Passend dazu fanden De Icco et al. (2018) erhöhte RIII-Reflexschwellen bis zu 30 Minuten nach zervikaler nVNS (De Icco et al., 2018). Neben diesen Befunden aus der experimentellen Schmerzforschung stützen auch klinische Studien einen analgetischen Effekt der nVNS. In Sham-kontrollierten Studien mit Kopfschmerzpatienten konnte durch (aurikuläre und zervikale) nVNS sowohl eine reduzierte Schmerzintensität während akuter Attacken als auch eine geringere Frequenz von Cluster- und Migränekopfschmerzen erreicht werden (Gaul et al., 2016; Goadsby et al., 2018; Silberstein, Calhoun, et al., 2016; Silberstein, Mechtler, et al., 2016; Tassorelli et al., 2018). Auch in der Therapie anderer chronischer

Schmerzerkrankungen, beispielsweise dem chronischen Beckenschmerz, zeigten sich vielversprechende analgetische Effekte (Napadow et al., 2012). Gleichzeitig erweist sich die nVNS als ein sicheres, gut toleriertes und einfach anwendbares Verfahren (Goadsby et al., 2018).

Einige Studien fanden allerdings Subgruppen, in denen nVNS schmerzfördernde Effekte generierte (Laqua, Leutzow, Wendt, & Usichenko, 2014; Usichenko, Laqua, Leutzow, & Lotze, 2017). Diese divergenten Effekte der nVNS beim Menschen könnten auf Unterschiede in den Stimulationsparametern, -lokalisationen und -methoden zurückzuführen sein oder durch eine nVNS-vermittelte Modulation psychologischer Prozesse zustande kommen. Aus tierexperimentellen Studien ist bekannt, dass hohe Stimulationsintensitäten (über 50 μ A) eine Inhibition spinaler Nervenzellen bewirken und somit zu einer reduzierten Weiterleitung nozizeptiver Signale in höhere Hirnregionen führen (Ammons, Blair, & Foreman, 1983). Niedrigere Stimulationsintensitäten zeigen dagegen eine schmerzverstärkende Wirkung (Maixner, Bossut, & Whitsel, 1991; Ren, Randich, & Gebhart, 1989). Leider lassen sich diese tierexperimentellen Ergebnisse nicht uneingeschränkt auf den Menschen übertragen, weshalb bisher noch keine konsistenten Stimulationsparameter der nVNS für den Menschen etabliert werden konnten (Frangos et al., 2017; Kirchner, Birklein, Stefan, & Handwerker, 2001). Zudem existiert, wie in Abschnitt „1.6“ aufgeführt, eine Vielzahl unterschiedlicher Lokalisationen und Methoden zur Vagusnervstimulation, angefangen von transkutanen zervikalen oder aurikulären Verfahren, über atmungsgesteuerte Verfahren (RAVANS), bis hin zu nichtelektrischen Stimulationsverfahren, wie der Aufnahme von Wasser (De Icco et al., 2018; Fang et al., 2016; Napadow et al., 2012; Sedan et al., 2005). Ob und in welchem Ausmaß Befunde der verschiedenen Stimulationsmethoden aufeinander übertragen werden können, bleibt Gegenstand künftiger Forschung.

Eine weitere Erklärung für die divergenten Effekte der nVNS auf die humane Schmerzwahrnehmung könnte eine VNS-vermittelte Modulation psychologischer Prozesse, wie Stimmung und Aufmerksamkeit, liefern (siehe Abschnitt „1.6.2“) (Frangos et al., 2017).

1.6.2 Antinozizeptive Wirkmechanismen der VNS

Während zahlreiche Studien einen schmerzmodulierenden Effekt der nVNS demonstrieren konnten, bleibt der zugrunde liegende Mechanismus noch schwer fassbar. Zu den in der Literatur propagierten Wirkprinzipien zählen eine nVNS-vermittelte Aktivierung der absteigenden Schmerzhemmung sowie eine Modulation psychologischer Prozesse durch nVNS. Frühere, invasive VNS-Verfahren erforderten die Implantation eines Geräts unter die Haut, wo dieses eine direkte elektrische Stimulation des linken Vagusnervs bewirkte. Neuere, nichtinvasive Verfahren führen über eine transkutane Stimulation am Hals bzw. am Ohr zu einer Aktivierung des Vagusnervs, respektive dessen aurikulären Astes. Die schmerzmodulierende Wirkung der nVNS wird dabei vornehmlich über eine Erregung afferenter Fasern vermittelt (Ay et al., 2016). So konnten

tierexperimentelle und humane fMRI-Studien zeigen, dass die mittels VNS erregten vagalen Fasern auf den im Hirnstamm gelegenen afferenten NTS-Kern projizieren (Nomura & Mizuno, 1984; Yakunina et al., 2017).

Die Hypothese einer nVNS-induzierten Aktivierung der absteigenden Schmerzhemmung stützt sich auf den Nachweis von Verbindungen des NTS zum Locus coeruleus und den Raphekerne. Eine nachfolgende Aktivierung absteigender noradrenerger und serotonerger Bahnen könnte die spinale und trigeminale Transmission afferenter nozizeptiver Informationen hemmen und damit zu einer reduzierten Weiterleitung des nozizeptiven Inputs von der Peripherie in höhere Hirnregionen führen (Frangos et al., 2017; Randich & Gebhart, 1992; Ren, Randich, & Gebhart, 1990). Eine Aktivierung des Locus coeruleus und der Raphekerne nach Vagusnervstimulation konnte bereits in humanen fMRI-Studien nachgewiesen werden (Frangos & Komisaruk, 2017). Weitere Evidenz für eine VNS-induzierte Aktivierung der absteigenden Schmerzhemmung lieferten Randich und Gebhart (1992), als sie in tierexperimentellen Studien zeigen konnten, dass VNS die spinal vermittelte Tail-Flick Reaktionen reduzierte. Passend dazu belegen weitere Studien eine nVNS-vermittelte Hemmung spinaler und trigeminaler Neurone (Akerman et al., 2017; Bohotin et al., 2003; Randich & Gebhart, 1992).

Ein weiterer Mechanismus, der analgetischen Effekten der nVNS zugrunde liegen könnte, versucht die schmerzhemmenden und -fördernden Effekte der nVNS über deren unterschiedliche Wirkung auf psychologische Faktoren zu erklären. So führten anekdotische Berichte über eine verbesserte Stimmung bei Epilepsiepatienten mit implantierter VNS zur Durchführung klinischer Studien und letztlich zu einer FDA-Zulassung als Therapieoption refraktärer Depressionen (Borckardt et al., 2005). Dass zumindest die experimentelle Induktion positiver Stimmungen eine erhöhte Schmerztoleranz bewirkt, ist seit Längerem bekannt (Weisenberg, Raz, & Hener, 1998; Zelman, Howland, Nichols, & Cleeland, 1991). Somit könnte eine nVNS-induzierte Verbesserung der Stimmung ebenfalls einen möglichen Mechanismus der schmerzlindernden Effekte der Vagusnervstimulation darstellen. Tatsächlich konnten fMRI-Studien zeigen, dass nVNS die Aktivität limbischer Hirnregionen (Amygdala, Hippocampus, parahippocampale Areale) reduziert. Diese Regionen sind unter anderem in die Regulation von Stimmungen und Ängsten involviert und spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Depressionen (Hastings, Parsey, Oquendo, Arango, & Mann, 2004). Eine verminderte Aktivität dieser Hirnregionen nach VNS korreliert wiederum mit einem höheren klinischen Wohlbefinden der Patienten (Fang et al., 2016; Kraus et al., 2007).

Gleichzeitig fanden mehrere Studien eine erhöhte Aktivität in aufmerksamkeitsassoziierten Hirnregionen, wie der anterioren Insel unter nVNS. Diese Region ist für die Detektion von in- und externen salienten Stimuli verantwortlich und fokussiert die Aufmerksamkeit des Organismus auf eben diese Reize (Fang et al., 2016; Frangos & Komisaruk, 2017; Kraus et al., 2007; Usichenko et al., 2017). Über welchen Mechanismus veränderte Stimmungs- und Aufmerksamkeitsprozesse in die VNS-vermittelte Schmerzmodulation involviert sein könnten, ist bisher noch unklar. Frangos et al. (2017) postulieren, dass nVNS die Aufmerksamkeit auf einen Schmerzreiz fokussieren könne, was sich in einer erhöhten Wahrnehmung der Intensität von Schmerzen widerspiegeln

würde, während gleichzeitig durch positive Effekte der nVNS auf die Stimmung die affektive Komponente, also die wahrgenommene Unangenehmheit eines Schmerzreizes reduziert werden könne (Frangos et al., 2017). Passend zu dieser Hypothese fanden Usichenko et al. (2017) eine nVNS-induzierte Reduktion in der Aktivität des medialen Schmerzsystems (ACC und medialer PFC), das in die Evaluation affektiver Schmerzreize involviert ist (siehe Abschnitt „1.3.3“), konnten jedoch keine Veränderung der Schmerz(intensitäts)schwellen detektieren (Usichenko et al., 2017). Die Unangenehmheit der applizierten Schmerzreize wurde in dieser Studie ebenso wie in vielen weiteren Studien, die die schmerzmodulierende Wirkung der nVNS untersuchten, nicht erfasst.

Weitere Mechanismen, die in eine analgetische Wirkung der nVNS involviert sein könnten, umfassen (1) Projektionen des Ganglion nodosum (Ganglion inferior des Vagusnervs) auf propriozeptive Neurone, die in zervikalen Rückenmarkssegmenten liegen und nach Aktivierung zu einer Hemmung tiefergelegener Nervenzellen des Tractus spinothalamicus führen (McNeill, Chandler, Qing-Gong, & Foreman, 1991; Zhang, Chandler, & Foreman, 2003), (2) eine VNS-vermittelte Aktivierung zum Thalamus aufsteigender Bahnen (Nishikawa, Koyama, Yoshida, & Yokota, 1999), (3) veränderte Neurotransmitterkonzentrationen (erhöhte GABA-Konzentrationen im Liquor und reduzierte Glutamatfreisetzung nach VNS (Ben-Menachem et al., 1995), (4) eine nVNS-vermittelte Hemmung der Sekretion proinflammatorischer Zytokine (wie TNF und IL-1 β) (Borovikova et al., 2000) sowie (5) eine reduzierte Suszeptibilität zur Entstehung einer Cortical spreading depression (CSD), welche den erfolgreichen Einsatz der nVNS in der Migränetherapie erklären könnte (Chen et al., 2016).

1.7 Fragestellung

Ausgehend von den hier dargestellten Überlegungen wurde die Hypothese aufgestellt, dass nVNS zu einer Aktivierung der absteigenden Schmerzhemmung führt und so die spinale Transmission nozizeptiver Reize reduziert. Dadurch wird die Weiterleitung afferenter nozizeptiver Informationen in höhere Hirnregionen gehemmt, was durch eine geringere supraspinale Schmerzempfindung widerspiegelt wird. Unter Berücksichtigung möglicher nVNS-vermittelter, kognitiver und affektiver Einflüsse auf die Verarbeitung schmerzhafter Reize, könnten dabei unterschiedliche Effekte in verschiedenen Schmerzdimensionen (Intensität vs. Unangenehmheit) auftreten. Während eine VNS-induzierte Fokussierung der Aufmerksamkeit auf einen Schmerzreiz eine erhöhte Schmerzintensität zur Folge haben würde, könnten stimmungsfördernde Effekte der VNS zu reduzierten Unangenehmheitsbewertungen der Schmerzreize führen (Frangos et al., 2017). Der spinal vermittelte nozizeptive Flexorreflex (RIII-Reflex) stellt einen polysynaptischen, multisegmental verschalteten Reflex dar, der über einen Beugemechanismus zum Wegziehen einer Extremität nach schmerzhafter Stimulation führt. Er gilt als objektives Maß der spinalen

Nozizeption (Sandrini et al., 2005; Skljarevski & Ramadan, 2002). Eine Aktivierung der absteigenden Schmerzhemmung spiegelt sich in einer Erhöhung seiner Schwelle beziehungsweise einer reduzierten Reflexgröße wider (Sandrini et al., 2005; Willer et al., 1979). Ein weiteres Maß für eine Aktivierung der absteigenden Schmerzhemmung stellt der CPM-Effekt dar, welcher speziell den „Schmerz hemmt Schmerz“-Aspekt, also die bottom up-Aktivierung absteigender schmerzhemmender Bahnen erfasst (Yarnitsky et al., 2012). Somatosensibel evozierte Potentiale (SEPs), ausgelöst durch die elektrische Stimulation des Nervus suralis, reflektieren schmerz- und nichtschmerzassoziierte Aktivitäten zahlreicher Hirnregionen (Dowman, 1994; Dowman et al., 2007) und bieten ergänzend zu subjektiven Schmerzbewertungen (Intensität, Unangenehmheit) eine objektive Möglichkeit die supraspinale Schmerzwahrnehmung zu erfassen (Fields & Basbaum, 1978).

Zusammengenommen war das Ziel der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Studie zu untersuchen, ob die zervikale nVNS bei gesunden Probanden

- (1) zu einer Aktivierung der absteigenden Schmerzhemmung führt, welche sich in einer reduzierten RIII-Reflexgröße und/oder einem erhöhten CPM-Effekt widerspiegeln würde.
- (2) eine Veränderung der kortikalen Schmerzverarbeitung bewirkt, quantifiziert über SEPs.
- (3) zu einer verminderten Schmerzwahrnehmung führt, welche mittels Schmerzbewertungen (Intensität/Unangenehmheit) erfasst wurde.

2. Methodik

An der hier vorgestellten doppelblinden crossover Studie nahmen insgesamt 27 Probanden teil. Nach einer Vorbereitungssitzung, die der Gewöhnung der Teilnehmer an die experimentellen Prozeduren und dem Beantworten der Fragebögen (Pain Catastrophizing Scale [PCS], Beck Depression Inventory [BDI], State-Trait Anxiety Inventory [STAI]) diente, erhielten die Teilnehmer während der beiden experimentellen Sitzungen über eine Dauer von 4 Minuten in randomisierter Reihenfolge entweder nVNS oder eine Sham-Stimulation. RIII-Reflexparameter, SEPs sowie Schmerz- und Unangenehmheitsbewertungen wurden zur Baseline, während, direkt anschließend und im zeitlichen Verlauf (5, 15, 30 und 60 Minuten) nach der Intervention (nVNS/Sham-Stimulation) erfasst. Der Positive and Negative Affect Schedule [PANAS] wurde zur Baseline und 5 Minuten nach Intervention erhoben. Gegen Ende der experimentellen Sitzungen wurde das CPM-Paradigma und ein Blinding Check durchgeführt. In den folgenden Abschnitten erfolgt eine detaillierte Darstellung der in dieser Studie angewandten methodischen Vorgehensweisen. Deskriptive Statistiken werden in dieser Arbeit grundsätzlich als Mittelwert \pm Standardabweichung berichtet, sofern nicht anders gekennzeichnet.

2.1 Studiendesign

Für die hier dargestellte Studie wurde ein randomisiertes, doppelblindes, Sham-kontrolliertes crossover Design gewählt. Die Probanden nahmen während des Experiments an einer Vorbereitungs- und zwei experimentellen Sitzungen teil. Die Vorbereitungssitzung wurde zur Beantwortung der Fragebögen (PCS, BDI, STAI) genutzt und diente dazu, die Teilnehmer mit der elektrischen Stimulation des Nervus suralis, dem Prinzip der Schmerzintensitäts- und Unangenehmheitsbewertungen sowie dem CPM-Paradigma vertraut zu machen. Insgesamt nahmen 24 Teilnehmer an den beiden experimentellen Sitzungen teil. Abgesehen von der Art der Intervention (nVNS vs. Sham-Stimulation) war der Ablauf der experimentellen Sitzungen identisch. Die Sitzungen wurden zur Vermeidung von crossover Effekten im Abstand von mindestens 7 Tagen durchgeführt (Abstand zwischen den Sitzungen: $12,4 \pm 2,2$ Tage [= Mittelwert \pm Standardabweichung]). Die Reihenfolge der Interventionen (zuerst nVNS oder Sham-Stimulation) wurde den Teilnehmern zufällig (1:1) zugewiesen unter der Verwendung der RAND()-Funktion in Microsoft Office Excel. Um das doppelblinde Design nicht zu gefährden, wurde die Randomisierung vor Beginn der Teilnehmerrekrutierung generiert und der Versuchsleiterin nicht mitgeteilt. Basierend auf der Reihenfolge ihrer Registrierung wurden die Teilnehmer ihrer jeweiligen Randomisierungssequenz zugeteilt. In Anlehnung an frühere experimentelle und klinische Studien, die den größten Effekt der nVNS zwischen 30 und 60 Minuten nach Stimulation (De Icco et al., 2018; Tassorelli et al., 2018) beobachten konnten, wurden die Auswirkungen der nVNS während und bis 60 Minuten nach der Intervention erfasst. Um eine stabile Ableitung des RIII-Reflexes zu erreichen,

starteten die experimentellen Sitzungen mit der Bestimmung der RIII-Reflex- und der Schmerzschwellen, gefolgt von einem 8-minütigen Durchgang mit wiederholter, überschwelliger elektrischer Stimulation des Nervus suralis (48 Stimuli, appliziert alle 8 - 12 Sekunden mit einer Intensität von ~ 170 % der RIII-Reflexschwelle). Die Intensität der suralen Stimulation wurde innerhalb der jeweiligen experimentellen Sitzung konstant gehalten. Ein Überblick des Versuchsablaufs während der experimentellen Sitzungen ist in „Abbildung 5“ dargestellt. Aus Übersichtsgründen wurde die Stabilisierungsphase in der Abbildung nicht aufgeführt.

Zur Baseline beantworteten die Teilnehmer eine deutsche Version des PANAS und es erfolgte eine Bestimmung der RIII-Reflex- und Schmerzschwellen. Anschließend wurde ein 2-minütiger Durchgang mit wiederholter, überschwelliger elektrischer Stimulation (12 Stimuli) durchgeführt und die so evozierten RIII-Reflexflächen und SEPs erfasst. Die Schmerzintensitäts- und Unangenehmheitsbewertungen wurden direkt im Anschluss an den 2-minütigen Durchgang als Durchschnittswert der vorausgegangenen 5 Stimuli erfragt. Der über 10 Minuten dauernde Interventionsdurchgang umfasste die Applikation von insgesamt 60 überschwelligeren, suralen Stimuli. Er beinhaltete eine 2-minütige Phase zur Reflexstabilisierung (nicht ausgewertet), 2 Minuten vor nVNS/Sham-Stimulation („Pre“), 4 Minuten während nVNS/Sham-Stimulation, initial auf der rechten („StimR“, 2 Minuten), gefolgt von der linken Halsseite („StimL“, 2 Minuten) und eine 2-minütige Nachbeobachtungsphase („Post“). Wie bereits während der Baseline wurden die mittels suraler Stimulation evozierten RIII-Reflexflächen und SEPs erfasst und die Schmerzintensitäts- und Unangenehmheitsbewertungen nach jedem 2 Minutenblock erfragt. 5 Minuten nach der nVNS/Sham-Stimulation beantworteten die Teilnehmer erneut den PANAS-Fragebogen. Zu jedem Follow-Up-Zeitpunkt (5, 15, 30 und 60 Minuten nach nVNS/Sham-Stimulation) wurden die RIII-Reflex- und Schmerzschwellen bestimmt, gefolgt von einem 2-minütigen Durchgang mit wiederholter, überschwelliger elektrischer Stimulation (12 Stimuli) zur Erfassung der RIII-Reflexflächen, SEP-Amplituden und der Schmerzintensitäts- und Unangenehmheitsbewertungen. Am Ende jeder experimentellen Sitzung wurde der CPM-Effekt erhoben und abschließend der Blinding Check durchgeführt.

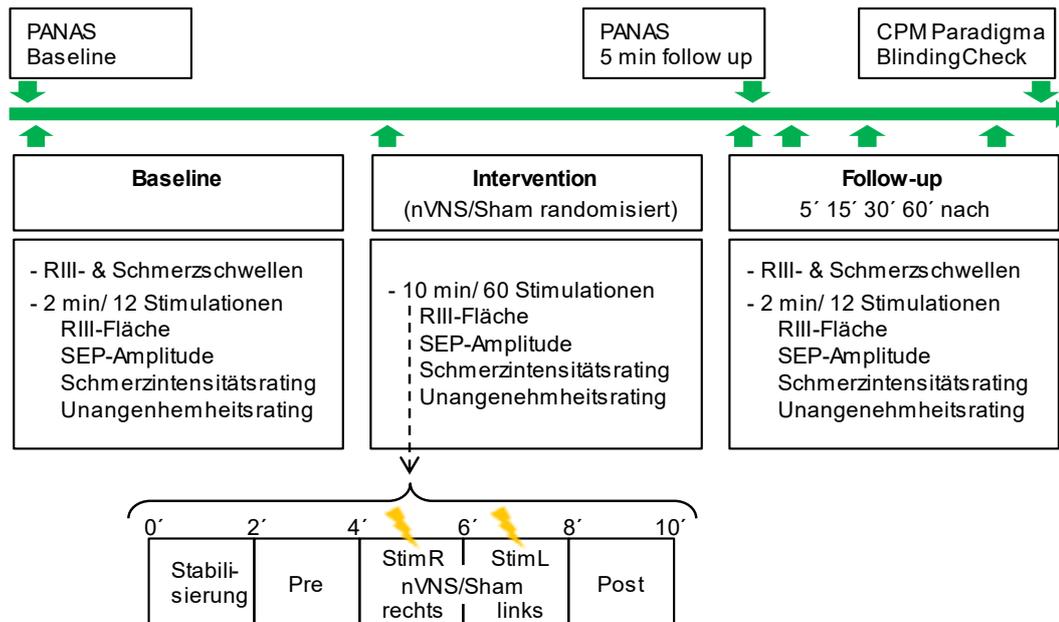


Abbildung 5: Ablauf-Skizze der experimentellen Sitzungen

Die randomisierte, doppelblinde, Sham-kontrollierte, crossover Studie umfasste zwei identisch ablaufende experimentelle Sitzungen. Zur Baseline wurden der Positive and Negative Affect Schedule (PANAS), die RIII- und Schmerzschwellen und die während einer 2-minütigen elektrischen Stimulation des Nervus suralis ausgelösten RIII-Flächen, Amplituden der somatosensibel evozierten Potentiale (SEPs) sowie die Schmerzintensitäts- und Unangenehmheitsbewertungen erhoben. Die 4-minütige Intervention („StimR“, 2 min nVNS/Sham rechter Hals, StimL“, 2 min linker Hals) erfolgte während einer 10-minütigen Stimulation des Nervus suralis. Die RIII-Flächen, SEPs, Schmerzintensitäts- und Unangenehmheitsbewertungen wurden während der Stabilisierungsphase (nicht analysiert), direkt vor („Pre“), während („StimR“, „StimL“) und nach („Post“) der Intervention bestimmt. 5 min nach Intervention wurde der PANAS erhoben und während des Follow-Ups, 5, 15, 30 und 60 min nach Intervention dieselben Parameter wie zur Baseline bestimmt. Am Ende wurde der Conditioned Pain Modulation (CPM)-Effekt erhoben und der Blinding Check durchgeführt.

Modifizierte Abbildung in Anlehnung an die Originalpublikation (Alt et al., 2020).

2.2 Studienteilnehmer

Die Durchführung der Studie erfolgte in Übereinstimmung mit der Erklärung von Helsinki und alle angewandten Methoden wurden von der lokalen Ethik-Kommission (Projektnummer 17-464, genehmigt am 10.08.2017) der Ludwig-Maximilians-Universität genehmigt. Alle Experimente wurden zwischen August 2017 und April 2018 durchgeführt. Insgesamt wurden 27 Teilnehmer über Aushänge im Universitätsklinikum rekrutiert. Alle Teilnehmer gaben nach Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme. Folgende Ausschlusskriterien durften für eine Teilnahme an der Studie nicht erfüllt sein: (1) < 18 Jahre alt; (2) keine adäquaten Deutschkenntnisse; (3) psychiatrische, neurologische oder internistische Erkrankungen, einschließlich der Kontrain-

dikationen zur Durchführung des CPM-Tests (beinhaltet das Eintauchen einer Hand in schmerzhaft kaltes Wasser), wie beispielsweise eine Erkrankung am Raynaud-Syndrom, einer koronaren Herzerkrankung oder einer arteriellen Hypertonie; (4) häufige oder chronische Schmerzen (z. B. Migräne, Spannungskopfschmerzen oder chronische Rückenschmerzen an > 5 Tagen pro Monat); (5) Erfüllen der Kontraindikationen für die Anwendung des GammaCore®-Geräts, einschließlich jeglichen aktiven Implantats (z. B. Schrittmacher oder Cochlea-Implantate), diagnostizierter Stenosen der Karotiden, Zustand nach zervikaler Vagotomie und Implantation zervikaler Stents oder Metallimplantate; (6) Alkohol oder Substanzmissbrauch und regelmäßige Medikamenteneinnahme abgesehen von einer oralen Kontrazeption und der Substitution von Schilddrüsenhormonen; (7) aktuelle Schwangerschaft oder Stillen; (8) aktuelle oder frühere Verwendung der nVNS.

Aufgrund der unbekanntem Größe eines möglichen Effekts der nVNS auf die absteigende Schmerzhemmung, orientierte sich die geplante Stichprobengröße an früheren Studien unserer Forschungsgruppe (mit 14 bis 22 Teilnehmern), die den Einfluss verschiedener Interventionen auf die spinale Nozizeption, quantifiziert über den RIII-Reflex, erfolgreich erfassen konnten (Ruscheweyh, Bäumlner, et al., 2015; Ruscheweyh, Kreusch, Albers, Sommer, & Marziniak, 2011). Somit wurde eine Anzahl von 22 Teilnehmern angestrebt. Von den 27 ursprünglich rekrutierten Teilnehmern, mussten 3 Teilnehmer nach der Vorbereitungssitzung ausgeschlossen werden, da sie entweder eine große nichtnozizeptive RII-Reflex-Komponente zeigten, welche mit der Quantifizierung der RIII-Flächen interferierte, die elektrische Stimulation, die zur Auslösung des RIII-Reflexes benötigt wurde, vom Teilnehmer als zu schmerzhaft empfunden wurde oder der evozierte RIII-Reflex zu klein für eine reliable Auswertung war (RIII-Reflexfläche < 200 $\mu\text{V} \times \text{ms}$) (Ruscheweyh, Bäumlner, et al., 2015; Ruscheweyh et al., 2011). Die Studie wurde entsprechend des ursprünglichen Protokolls durchgeführt und beendet, nachdem die angestrebte Stichprobengröße von 22 Teilnehmern erreicht worden war. Zu dem Zeitpunkt als Teilnehmer 22 seine letzte experimentelle Sitzung beendete, hatten bereits 2 weitere Teilnehmer mit den Experimenten begonnen, sodass deren Messungen noch abgeschlossen wurden. Ein weiterer Teilnehmer wurde nach der Durchführung einer Ausreißeranalyse von der Auswertung ausgeschlossen (siehe Abschnitt „2.6“). Damit verblieben 23 Teilnehmer für die statistische Analyse.

2.3 Fragebögen

Nachdem kognitive und affektive Faktoren, wie beispielsweise die Neigung zu katastrophisierendem Denken, Ängstlichkeit oder eine Depression bekanntermaßen die Schmerzwahrnehmung beeinflussen können (Asmundson & Katz, 2009; Dickens, McGowan, & Dale, 2003; Ruscheweyh et al., 2013), wurden während der Vorbereitungssitzung deutsche Versionen der Pain Catastrophizing Scale (PCS) (Meyer, Sprött, & Mannion, 2008; Sullivan, Bishop, & Pivik, 1995), des Beck Depression Inventory (BDI) II (Beck, Steer, & Brown, 1996; Hautzinger, Keller, & Kühner, 2006) und des State-Trait Anxiety Inventory (STAI) (Laux, Glanzmann, Schaffner, & Spielberger, 1981;

Spielberger, Gorsuch, & Lushene, 1970) durchgeführt, um potenzielle klinisch relevante Testwerte zu detektieren. Für die Erfassung eines möglichen Effekts der nVNS auf die Stimmung beantworteten die Teilnehmer während der beiden experimentellen Sitzungen jeweils zur Baseline und 5 Minuten nach Intervention (nVNS/Sham-Stimulation) eine für den deutschen Sprachraum adaptierte Form des PANAS-Fragebogens (siehe „Abbildung 5“) (Krohne, Egloff, Kohlmann, & Tausch, 1996; Watson, Clark, & Tellegen, 1988).

2.3.1 Die Pain Catastrophizing Scale (PCS)

Die Pain Catastrophizing Scale (PCS) (Sullivan et al., 1995) ist eines der am häufigsten angewandten Maße zur Erfassung von schmerzbezogenem, katastrophisierendem Denken. Katastrophisieren ist dabei basierend auf früheren in der Literatur beschriebenen Modellen (Chaves & Brown, 1987; Rosenstiel & Keefe, 1983) definiert als eine übertrieben negative mentale Einstellung, die während eines aktuellen oder antizipierten schmerzhaften Ereignisses zum Tragen kommt (Sullivan et al., 1995). Die deutsche Version des Fragebogens (Meyer et al., 2008) besteht aus insgesamt 13 Items. Für jedes Item können die Teilnehmer bewerten, in welchem Ausmaß sie bei früheren schmerzhaften Ereignissen die entsprechenden Gedanken und Gefühle erlebt haben. Jedes Item kann von 0 (= Trifft überhaupt nicht zu) bis 4 (= Trifft immer zu) eingeschätzt werden. Faktorenanalytisch konnten diese 13 Items insgesamt drei Subskalen zugeordnet werden: Rumination („Ich kann nicht aufhören, an die Schmerzen zu denken“), Magnifikation („Ich mache mir Sorgen, dass die Schmerzen auf etwas Schlimmes hindeuten“) und Hilflosigkeit („Es gibt nichts, was ich tun kann, um die Schmerzen zu lindern“). Der PCS-Gesamtwert entspricht der Summe der Punktwerte aller 13 Items (0 - 52). Werte ab einem Cutoff von > 30 (75-stes Perzentil) werden als klinisch relevantes Maß an katastrophisierendem Denken angesehen und korrelieren mit einer verlängerten Krankheitsphase nach Verletzungen, einer Unfähigkeit zu berufsbezogenen Aktivitäten und höheren Depressionswerten (Sullivan et al., 1995).

2.3.2 Das Beck Depression Inventory II (BDI-II)

Das Beck Depression Inventory (Beck, Ward, Mendelson, Mock, & Erbaugh, 1961) ist ein standardisierter Selbstbeurteilungs-Fragebogen zur Erfassung der Schwere einer depressiven Symptomatik in Jugendlichen und Erwachsenen. Der Fragebogen dient nicht als Diagnoseinstrument, differenziert jedoch gut zwischen den Schweregraden einer Depression und ist sensibel für Veränderungen (Sprinkle et al., 2002; Wang & Gorenstein, 2013). Die Item-Entwicklung folgte überwiegend klinischen Überlegungen und ist in der revidierten Fassung (BDI-II) (Beck et al., 1996) eng an den DSM-IV-Kriterien einer Depression orientiert. Die deutsche Version des BDI-II besteht

aus insgesamt 21 Items. Für jedes Item sollen die Teilnehmer bestimmen, welche von 4 Aussagen (0 - 3 Punkte) innerhalb der letzten Woche auf sie zutraf. Die Summe der angekreuzten Aussagen ergibt den Gesamtwert des Tests (0 - 63). Als Cutoff-Wert depressiver Störungen wurde für den deutschen Sprachraum ein Punktwert von ≥ 13 ermittelt (Kuhner, Burger, Keller, & Hautzinger, 2007).

2.3.3 Das State-Trait Anxiety Inventory (STAI)

Das State-Trait Anxiety Inventory (Spielberger et al., 1970) dient der Erfassung aktueller und habitueller Angst. Die deutsche Version (Laux et al., 1981) besteht aus zwei getrennten Skalen zur Selbstbeurteilung. Die erste Skala beschreibt die aktuelle „Zustandsangst“ (STAI State) und somit einen temporären und variablen Zustand. Die zweite Skala erfasst „Angst als Charaktereigenschaft“ (STAI Trait). Beide Skalen beinhalten jeweils 20 Items, für die die Teilnehmer mittels einer 4-stufigen Antwortskala (1 = Überhaupt nicht, 4 = Sehr) einschätzen sollen, wie sie sich jetzt im Moment (State) bzw. im Allgemeinen (Trait) fühlen. Zur Ermittlung der Rohwerte werden für beide Skalen getrennt die Summenwerte der 20 Items gebildet (20 - 80). Für die deutsche Version gibt es keine etablierten Cutoff-Werte. Die statistische Analyse der Stichproben-Rohwerte detektierte jedoch keine Extremwerte (> 3 -facher Interquartilsabstand oberhalb des oberen Quartils [Q3], bzw. unterhalb von Q1).

2.3.4 Der Positive and Negative Affect Schedule (PANAS)

Der Positive and Negative Affect Schedule (PANAS) (Watson et al., 1988) ist ebenfalls ein Selbstbeurteilungs-Fragebogen zur Erfassung emotionaler Zustände. Positiver und negativer Affekt werden in diesem theoretischen Ansatz als zwei unabhängig voneinander variierbare Dimensionen und nicht als entgegengesetzte Pole einer gemeinsamen Dimension betrachtet. Die deutsche Version des PANAS (Krohne et al., 1996) besteht aus 20 Items (10 zur Erfassung des positiven und 10 zur Erfassung des negativen Affekts). Jedes Item wird auf einer 5-stufigen Skala von 1 (Gar nicht) bis 5 (Äußerst) bewertet. Der Gesamtwert für positiven und negativen Affekt wird als Durchschnitt der jeweiligen Item-Werte berechnet. Der PANAS gilt als sensitives Instrument zur Erfassung kurzfristiger affektiver Veränderungen (Watson et al., 1988).

2.4 Die Intervention: nVNS und Sham-Stimulation

Die methodischen Verfahren zur Stimulation des Vagusnervs beim Menschen reichen von implantierten Geräten, bis zu nichtinvasiven zervikalen oder aurikulären Stimulationsverfahren (Mauskop, 2005; Straube, Ellrich, Eren, Blum, & Ruscheweyh, 2015; Tassorelli et al., 2018). Für die Zielsetzung dieser Studie (den physiologischen Mechanismus zu untersuchen, der einer analgetischen Wirkung der nVNS zugrunde liegen könnte), wurde eine zervikale nVNS unter Verwendung eines GammaCore®-Geräts (Electrocore, Basking Ridge, USA) appliziert. Dieses Verfahren wurde gewählt, da bereits mehrere aktuelle klinische Studien die Wirksamkeit dieses Geräts in der Therapie chronischer Kopfschmerzkrankungen demonstrieren konnten (Gaul et al., 2016; Goadsby et al., 2018; Tassorelli et al., 2018). NVNS und Sham-Gerät (beide von Electrocore zur Verfügung gestellt) wurden bezüglich ihres Aussehens und Gewichts identisch konzipiert und, um eine Unterscheidung der Geräte zu ermöglichen, mit den Buchstaben „A“ und „B“ beschriftet. Sowohl die Versuchsleitung als auch die Probanden waren bezüglich der Art der Stimulation (nVNS/Sham) verblindet. Das nVNS-Gerät generiert ein elektrisches Signal von niedriger Spannung (Maximum 24 V), das aus insgesamt 5 Impulsen mit einer Dauer von jeweils 0,2 ms (5 000 Hz) besteht und in einer Frequenz von 25 Hz repetitiv appliziert wird. Dagegen produziert das Sham-Gerät ein niedrigfrequentes (0,1 Hz), biphasisches elektrisches Signal, das von Electrocore eigens dafür entwickelt wurde, eine kutane Empfindung hervorzurufen, ohne eine tatsächliche Stimulation des Vagusnervs zu bewirken. Sowohl die beiden Geräte (nVNS und Sham) als auch die hier dargestellten Stimulationsparameter wurden bereits in klinischen Studien eingesetzt (Silberstein, Mechtler, et al., 2016; Tassorelli et al., 2018). Während der Intervention (nVNS/Sham-Stimulation) wurden die beiden Edelstahlkontaktflächen des nVNS bzw. Sham-Geräts von der Versuchsleiterin im Trigonum caroticum auf der Haut oberhalb der Arteria carotis communis platziert. Zur Kontaktverbesserung wurde ein Kontaktgel (Parker Laboratories) verwendet. Entsprechend dem Vorgehen in der Grundlagenforschung und früheren klinischen Studien wurde die Stimulationsintensität individuell adjustiert, bis die Stimulation durch den Teilnehmer deutlich wahrgenommen wurde, ohne jedoch als unangenehm oder schmerzhaft empfunden zu werden (De Icco et al., 2018; Silberstein, Mechtler, et al., 2016; Tassorelli et al., 2018). Die Höhe der Stimulationsintensität variierte zwischen den Teilnehmern, beispielsweise aufgrund der Anatomie ihres Halses und wurde weder in dieser noch in anderen Studien erfasst. In Anlehnung am gängigen Vorgehen bei der Behandlung einer akuten Migräneattacke (Tassorelli et al., 2018), wurde die nVNS bzw. Sham-Stimulation für insgesamt 4 Minuten appliziert (2 Minuten auf der rechten Halsseite, 2 Minuten auf der linken Halsseite).

2.5 Methoden zur Erfassung der spinalen und supraspinalen Nozizeption

Mit dem Ziel eine umfassende Erforschung nVNS-induzierter Effekte auf den verschiedenen Ebenen der Schmerzleitung und -verarbeitung zu ermöglichen, wurden in der hier dargestellten Studie mehrere Methoden zur Erfassung nozizeptiver und schmerzassoziierter Veränderungen angewandt. Die mittels schmerzhafter suraler Stimulation evozierten RIII-Reflexe und SEPs dienen der Erfassung der spinalen, respektive supraspinalen Nozizeption. Numerische Ratingskalen sollten die Intensität und Unangenehmheit der subjektiven Schmerzwahrnehmung quantifizieren und der CPM-Effekt diente (neben dem RIII-Reflex) als weiteres Maß für eine Aktivierung der absteigenden Schmerzhemmung. In den folgenden Abschnitten werden die genauen Ableitungs- und Quantifizierungsschritte dargestellt.

2.5.1 Ableitung des RIII-Reflexes und der SEPs

Während der RIII-Reflex- und SEP-Ableitung saßen die Teilnehmer in einem Liegestuhl und hatten ihr rechtes Knie um $\sim 150^\circ$ angewinkelt (siehe „Abbildung 6“ für eine schematische Darstellung des Ableitungsprozederes). Sowohl die Stimulation als auch die Aufnahme des RIII-Reflexes und der SEPs erfolgte mit einem Keypoint Portable EMG System (Natus, Planegg, Germany). Die Auslösung des RIII-Reflexes orientierte sich an etablierten Techniken (Ruscheweyh, Bäumler, et al., 2015; Skljarevski & Ramadan, 2002). Zu Beginn der Experimente wurden die für die Stimulation und Ableitung benötigten Hautareale mit Elektrodengel abgerieben und anschließend mit 70-prozentigem Alkohol gereinigt. Eine bipolare Stimulationselektrode (Abstand zwischen den Elektroden: 23 mm) wurde am rechten Fuß in der retromalleolären Region auf der Haut über dem Nervus suralis platziert. Jeder elektrische Stimulus bestand aus einer Serie von 5 Impulsen mit einer Dauer von jeweils 1 ms, getrennt durch eine Pause von 4 ms zwischen den Impulsen (= 200 Hz). Die elektromyographische Reaktion wurde mittels Ag/AgCl-Oberflächenelektroden (Abstand zwischen den Elektroden $\sim 4 - 5$ cm) am ipsilateralen Caput brevis des Musculus biceps femoris abgeleitet. Eine Erdungselektrode wurde am Knie fixiert und die Impedanz in allen Sitzungen unter 2 k Ω gehalten. Für die Ableitung der simultan durch die schmerzhaft evozierten SEPs wurden zwei Standard-EEG-Elektroden entsprechend dem Vorgehen in früheren Studien unserer Arbeitsgruppe am Vertex (Cz) mit Referenz zur Stirn (Fpz) platziert (Ruscheweyh, Bäumler, et al., 2015). Die Impedanz wurde in allen Sitzungen < 1 k Ω gehalten. Für die Dauer der SEP-Ableitung wurden die Teilnehmer aufgefordert ihre Augen locker zu schließen, Augenbewegungen zu vermeiden sowie ihre Kopf-, Hals- und Gesichtsmuskulatur zu entspannen. Während der Vorbereitungssitzung und dem Stabilisierungsdurchgang wurde den Teilnehmern rückgemeldet, sobald Muskelartefakte in den SEP-Spuren sichtbar wurden, bis schließlich über die gesamte Dauer des Experiments zufriedenstellende SEP-Spuren abgeleitet werden konnten. Die elektromyographischen Reaktionen und die EEG-Signale wurden

nach der Aufnahme (bis zu 10 000-fach) verstärkt und passierten einen Bandpassfilter (20 – 1 000 Hz für die RIII-Reflexableitung; 0,5 bis 500 Hz für die SEP Aufnahme). Danach wurden die RIII-Reflex- und SEP-Spuren (Dauer: 90 ms vor bis 410 ms nach der Stimulation) zur weiteren Offlineanalyse gespeichert.

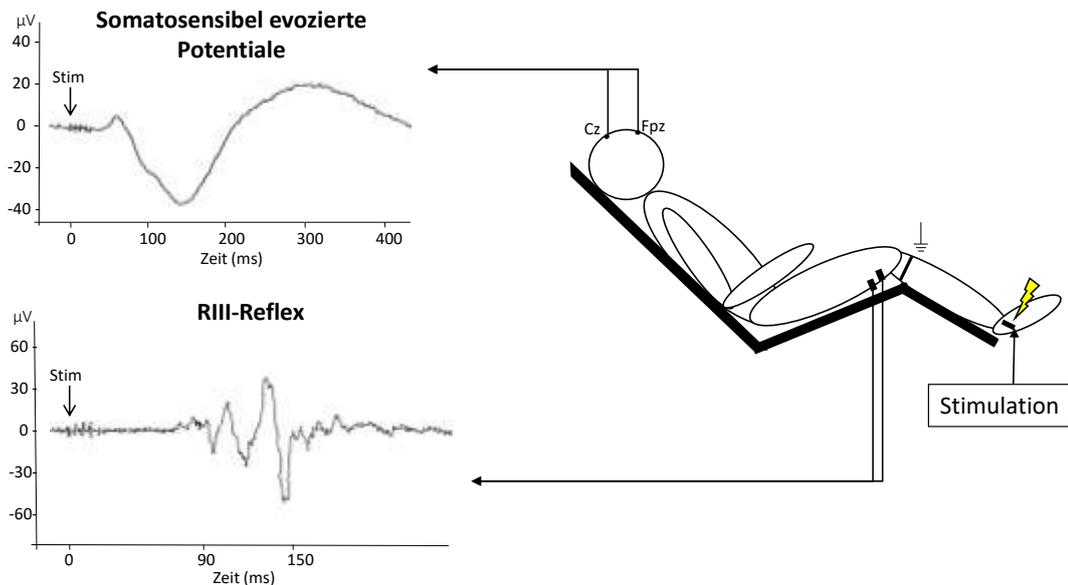


Abbildung 6: Ableitung des RIII-Reflexes und der SEPs

Während des Experiments saßen die Teilnehmer mit angewinkelterm Knie in einem Liegestuhl. Eine bipolare Stimulationselektrode wurde am rechten Fuß in der retromalleolären Region über dem Nervus suralis platziert. Die evozierte elektromyographische Reaktion wurde mittels Ag/AgCl-Oberflächenelektroden im Abstand von ~ 4 – 5 cm am ipsilateralen Caput brevis des Musculus biceps femoris abgeleitet. Eine Erdungselektrode (\perp) wurde am Knie fixiert. Für die simultane Ableitung der SEPs wurden zwei Standard-EEG-Elektroden am Vertex (Cz) mit Referenz zur Stirn (Fpz) platziert.

Abbildung modifiziert nach Krafft (2017).

2.5.2 Quantifizierung der RIII-Reflex- und Schmerzschwellen

Die Bestimmung der RIII-Reflex- und Schmerzschwellen orientierte sich an etablierten Verfahren (France, Rhudy, & McGlone, 2009; Rhudy & France, 2007). Entsprechend dem Vorgehen in früheren Studien wurde die elektrische Stimulation des Nervus suralis in unregelmäßigen Abständen von 5 - 10 Sekunden appliziert, um eine Stimulushabituation zu vermeiden (France et al., 2009; Rhudy & France, 2007). Ausgehend von 2 mA wurde die Stimulusintensität in 2 mA-Schritten erhöht, bis ein RIII-Reflex ausgelöst wurde. Das Auftreten eines RIII-Reflexes wurde definiert als eine durchschnittliche EMG-Antwort während des Intervalls von 90 ms bis 150 ms nach Stimulation, die mindestens 1,5mal die Größe der Standardabweichung während der Baseline (65 ms bis 5 ms vor Stimulation) aufwies. Sobald ein RIII-Reflex evoziert werden konnte, wurde die

Stimulusintensität in 0,5 mA-Schritten erniedrigt und wieder erhöht, bis in 2 aufeinanderfolgenden Stimulationen kein RIII-Reflex mehr detektierbar, beziehungsweise erneut ein Reflex ausgelöst wurde. Die RIII-Reflexschwelle wurde aus dem Durchschnitt der 4 Intensitäten bestimmt, bei denen der Reflex erstmals nicht mehr auftrat, zum zweiten Mal erschien, zum zweiten Mal nicht mehr auftrat und letztlich wieder erschien (France et al., 2009). Dasselbe Vorgehen wurde zur Bestimmung der Schmerzschwellen angewandt. Hierbei diente das Auftreten und Verschwinden einer Schmerzempfindung als Kriterium.

2.5.3 Quantifizierung der RIII-Reflexflächen, SEP-Amplituden, Schmerzintensitäts- und Unangenehmheitsbewertungen

Während der Durchgänge mit überschwelliger elektrischer Stimulation wurden den Teilnehmern wiederholt Stimuli mit einer Intensität von ~ 170 % der RIII-Reflexschwelle in pseudorandomisierten Abständen zwischen 8 - 12 Sekunden (zur Vermeidung einer Stimulushabituation) appliziert. Für die Quantifizierung der RIII-Reflexflächen wurden die gespeicherten RIII-Spuren (siehe Abschnitt „2.5.1“) an die Baseline angepasst (Baseline: 65 ms bis 5 ms vor Stimulation), rektifiziert, innerhalb des Auswertungsfensters (90 ms bis 150 ms nach Stimulation) integriert und um ihre Baselineaktivität korrigiert, indem die rektifizierte, integrierte Fläche der Baseline (65 bis 5 ms vor Stimulation) von der Reflexgröße subtrahiert wurde. Die Auswertung erfolgte innerhalb 2-minütiger Blöcke (12 Reflexe).

Die aufgezeichneten SEP-Spuren wurden von der Auswertung ausgeschlossen, wenn ihre Amplituden 100 μ V überschritten (Dowman et al., 2007) und visuell auf Artefakte inspiziert. Dabei wurden etwa 0 bis 2 Spuren pro 2-Minutenblock (jeder Block bestand aus 12 Spuren) ausgeschlossen. Anschließend wurden die SEP-Spuren an die Baseline angepasst (65 bis 5 ms vor Stimulation) und über 2-minütige Blöcke gemittelt. Die so generierten SEP-Spuren zeigten konsistent 4 Komponenten: (1) einen positiven Peak ~ 45 ms post Stimulus (= P45) (Allison et al., 1996), (2) eine Negativität nach 75 - 100 ms, entsprechend der N100; (3) eine Negativität ~ 120 ms post Stimulus (= N120) und (4) eine breite, positive Welle nach ~ 260 ms (= P260) (Dowman, 1994; Dowman et al., 2007). Entsprechend dem Vorgehen in früheren Studien unserer Arbeitsgruppe (Krafft et al., 2017; Ruscheweyh, Bäuml, et al., 2015) wurde ein Auswertungsfenster von 35 - 50 ms nach Stimulation definiert, um den P45 Peak zu erfassen, 70 - 100 ms post Stimulus für die N100, 100 - 150 ms post Stimulus für die N120, und 280 - 350 ms post Stimulus für die P260. Innerhalb dieser Auswertungsfenster wurden die mittleren Amplituden berechnet und für die statistische Auswertung der SEP-Amplituden verwendet.

Am Ende jedes 2-Minutenblocks (nach 12 Stimuli) bewerteten die Teilnehmer die durchschnittliche Schmerzintensität und schmerzassoziierte Unangenehmheit der vorausgegangenen 5 Stimuli auf einer numerischen Ratingskala (NRS) von 0 bis 10 (0 = Kein Schmerz/Nicht unangenehm, 10 = Stärkster vorstellbarer Schmerz/Maximal unangenehm). Die Teilnehmer wurden auf-

gefordert, ihre Bewertung der Schmerzintensität rein auf das Ausmaß des Schmerzes zu konzentrieren ohne emotionale Reaktionen auf Schmerzen, wie Aversion oder Angst, zu berücksichtigen. Bei der Bewertung der Unangenehmheit der Schmerzreize sollten sich die Teilnehmer dagegen auf diese emotionalen Aspekte fokussieren.

2.5.4 Quantifizierung des CPM-Effekts

Neben dem RIII-Reflex wurde der CPM-Effekt in der hier dargestellten Studie als ergänzendes Maß zur Erfassung einer Aktivierung der absteigenden Schmerzhemmung erhoben (Granot et al., 2008; Yarnitsky et al., 2008; Yarnitsky et al., 2012). Die Quantifizierung des CPM-Effekts folgte etablierten Methoden (Pud et al., 2009; Yarnitsky, 2010). Bei dem verwendeten Testprotokoll wurden zwei identische „Teststimuli“ (Kontakthitze für 30 Sekunden) am linken, volaren Unterarm appliziert, einmal vor und einmal während der zusätzlichen Applikation eines schmerzhaften „konditionierenden“ Stimulus (kaltes Wasserbad für 60 Sekunden). Während der Vorbereitungssitzung wurden die Hitze- und Kältetemperaturen der Teilnehmer individuell angepasst, um einen Schmerz von ~ 6 auf der NRS (0 - 10) für den Hitzestimulus (durchschnittliche Temperatur $46,0 \pm 1,5$ °C) und einen Schmerz von mindestens 3 (nach 30 Sekunden im Wasserbad) für den Kältestimulus (durchschnittliche Temperatur $8,8 \pm 2,9$ °C) zu erreichen. Diese vorab, für jeden Teilnehmer individuell festgelegten Temperaturen wurden dann in den beiden experimentellen Sitzungen appliziert. Die Hitzestimuli wurden mit einer 3×3 cm ATS Thermode eines Pathway Pain & Sensory Evaluation Systems (Medoc, Israel) appliziert, ausgehend von einer Baseline-Temperatur von 32 °C, mit einer Kühl- und Erwärmungsrate von 2 °C pro Sekunde und einer für 30 Sekunden gehaltenen Zieltemperatur. Die Teilnehmer bewerteten alle 10 Sekunden die Schmerzintensität des Hitzereizes auf einer NRS (0 - 10). Anschließend wurde der Durchschnitt dieser 3 Bewertungen berechnet. Nach einer 5-minütigen Pause legten die Teilnehmer ihre offene, rechte Hand bis zum Handgelenk für 60 Sekunden in eine Styroporbox, die mit kaltem Wasser in der individuellen Zieltemperatur gefüllt war. Nach den ersten 30 Sekunden im Wasserbad wurde zusätzlich der Teststimulus appliziert und die Probanden bewerteten erneut alle 10 Sekunden die Schmerzintensität des Hitzereizes. Der CPM-Effekt wurde als Differenz der durchschnittlichen Hitzeschmerzbewertungen des Teststimulus vor und während des Kaltwasserbads errechnet. Ein negativer CPM-Effekt zeigt eine Aktivierung der absteigenden Schmerzhemmung durch den konditionierenden Stimulus an.

2.6 Statistische Analysen

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistical Package of Social Sciences, Version 22 für Windows (IBM®, Armonk, NY, USA). In allen Analysen wurde zweiseitig auf Signifikanz getestet und statistische Signifikanz ab einem p -Wert $< .05$ angenommen. Insgesamt durchliefen 24 Teilnehmer in randomisierter Reihenfolge die beiden experimentellen Sitzungen. Für die Ausreißeranalyse wurden Boxplot-Diagramme aller Outcome-Variablen erstellt, bei deren Auswertung Extremwerte (> 3 -facher Interquartilsabstand der Stichprobe oberhalb des oberen Quartils [Q3]) eines Teilnehmers für Änderungen in der RIII-Reflexfläche 30 und 60 Minuten nach Sham-Intervention im Vergleich zur Baseline detektiert wurden. Bei der visuellen Inspektion der RIII-Reflexe fiel ein starker, kontinuierlicher Aufwärtstrend der RIII-Reflexflächen über die Dauer der experimentellen Sitzung auf, der bisher bei keinem anderen Teilnehmer oder anderen Experimenten desselben Teilnehmers aufgetreten war. In Zusammenschau dieser Ergebnisse sind die Veränderungen der Reflexgröße am ehesten auf ein technisches Problem bei der Stimulation (beispielsweise eine verschobene Stimulationselektrode) zurückzuführen und somit wurde entschieden den Teilnehmer von der weiteren Analyse auszuschließen, woraus eine endgültige Stichprobengröße von 23 Teilnehmern resultierte.

Erwartungsgemäß zeigte die Reihenfolge der Intervention, ob also während der ersten experimentellen Sitzung nVNS oder eine Sham-Stimulation appliziert wurde, für keine der Outcome-Variablen (RIII-Reflex-/Schmerzschnellen, RIII-Reflexflächen, Schmerzintensitäts-/Unangenehmheitsbewertungen, SEP-Amplituden) einen statistisch signifikanten Haupteffekt oder eine signifikante Interaktion. Die Ergebnisse der für diese Analyse durchgeführten 3-faktoriellen Analysis of Variance (ANOVA) mit Messwiederholung und den Faktoren Reihenfolge der Intervention (erst nVNS vs. erst Sham-Stimulation), Gerät (nVNS/Sham) und Zeit (Pre/StimL/StimR/Post, bzw. Baseline/5'/15'/30'/60 Minuten Follow-Up) sind in Anhang A („Ergänzende Tabelle 1“ und „Ergänzende Tabelle 2“) aufgeführt. In den folgenden Analysen wurde daher die Reihenfolge der nVNS bzw. Sham-Intervention nicht als weiterer Faktor in der Auswertung berücksichtigt, um eine Interpretation der Daten und der Interaktionseffekte zu vereinfachen.

Zur Untersuchung akuter Effekte der nVNS entsprechend unserer Hypothese, dass nVNS während einer 10-minütigen überschwelligeren Stimulation des Nervus suralis zu einer Reduktion der RIII-Reflexflächen (primärer Endpunkt), der SEP Amplituden (nur Pre/Post), der Schmerzintensitäts- und der Unangenehmheitsbewertungen (sekundäre Endpunkte) im Vergleich zu einer Sham-Stimulation führe, wurden jeweils zweifaktorielle ANOVAs mit Messwiederholung und den Faktoren Gerät (nVNS/Sham) und Zeit (Pre/StimR/StimL/Post) durchgeführt. Die Analyse von andauernden Effekten der nVNS auf die RIII-Reflexflächen, SEP-Amplituden, Schmerzintensitäts- und Unangenehmheitsbewertungen, RIII-Reflex- und Schmerzschnellen bis 60 Minuten nach Intervention (sekundäre Endpunkte) erfolgte ebenfalls mittels zweifaktoriellen ANOVAs mit Messwiederholung und den Faktoren Gerät (nVNS/Sham) und Zeit (Baseline/5'/15'/30'/60 Minuten Follow-Up). Die Wirkung des konditionierenden Stimulus auf die Schmerzintensitätsbewertung des Teststimulus (CPM-Effekt) wurde mit einer zweifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung und den Faktoren Gerät (nVNS/Sham) und Konditionierung (vor/während Kaltwasserbad) analysiert und nVNS-vermittelte Effekte auf die PANAS-Testwerte für positiven und negativen

Affekt wurden jeweils mittels einer zweifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung und den Faktoren Gerät (nVNS/Sham) und Zeit (Baseline/5 Minuten Follow-Up) erfasst.

Verletzungen der Sphäritätsannahme wurden durch eine Anpassung der Freiheitsgrade mittels Greenhouse-Geisser-Korrektur kompensiert. Die Quantifizierung der Effektstärken erfolgte über das partielle η^2 . Bei paarweisen Vergleichen wurden 95%-Konfidenzintervalle (CI) berichtet. Signifikante Unterschiede wurden mit Bonferroni-korrigierten post-hoc ANOVAs mit Messwiederholung oder Bonferroni-korrigierten t-Tests für gepaarte Stichproben weitergehend analysiert. Die Anzahl der Bonferroni-korrigierten Vergleiche ist jeweils an entsprechender Stelle angegeben. Mit dem McNemar Test für gepaarte Stichproben und dichotome Variablen wurde der Erfolg der Verblindung untersucht.

3. Ergebnisse

Die Daten von insgesamt 23 Teilnehmern wurden in die statistische Analyse eingeschlossen. Alter und Geschlecht der Teilnehmer sowie die Ergebnisse der während der Vorbereitungssitzung durchgeführten Fragebögen (PCS, BDI und STAI State/Trait) sind in „Tabelle 1“ dargestellt. Kein Teilnehmer erzielte in einem der 4 Fragebögen Testwerte, die oberhalb der klinisch relevanten Cutoff-Werte lagen (siehe Abschnitte „2.3.1“, „2.3.2“ und „2.3.3“). Die durchschnittliche Intensität der überschweligen elektrischen Stimulation zur Auslösung der RIII-Reflexe und der SEPs lag während der nVNS-Sitzung bei $14,2 \pm 3,9$ mA und bei $14,1 \pm 4,1$ mA während der Sham-Sitzung ($t_{[22]} = -0,21$, $p = .827$, Mittelwertdifferenz: $-0,2$ mA [95%CI: $-1,6$; $1,3$]). Kein Teilnehmer berichtete von einem unerwünschten Ereignis während der nVNS oder Sham-Stimulation.

Tabelle 1. Charakteristika der Studienteilnehmer (N = 23)

	Mittelwert	Standardabweichung	Range
Alter (Jahre)	27,0	6,3	18-45
% Weiblich	60,9	-	-
PCS	13,9	9,6	0-28
BDI	3,7	3,6	0-13
STAI State	33,9	7,8	24-52
STAI Trait	33,5	7,6	21-54

Pain Catastrophizing Scale, PCS; Beck Depression Inventory, BDI; State- Trait Anxiety Inventory, STAI. Kein Teilnehmer zeigte in einem der 4 Fragebögen Testwerte, die oberhalb der klinisch relevanten Cutoff-Werte lagen.

Modifizierte Tabelle in Anlehnung an die Originalpublikation (Alt et al., 2020).

3.1 Akute Effekte der nVNS

Die akuten Effekte der nVNS/Sham-Stimulation wurden während einer 10-minütigen wiederholten elektrischen Stimulation des Nervus suralis direkt vor, während und innerhalb der ersten 2 Minuten nach nVNS/Sham-Stimulation untersucht (siehe „Abbildung 5“). Die erhobenen Rohwerte sind in Anhang B („Ergänzenden Tabelle 3“) aufgeführt sowie in „Abbildung 9“ graphisch dargestellt. In der statistischen Analyse zeigte sich kein akuter Effekt der nVNS im Vergleich zur Sham-Stimulation auf die RIII-Reflexflächen, die SEP-Amplituden oder die Schmerzintensitätsbewertungen. Es zeichnete sich jedoch eine statistisch signifikante Reduktion der Unangenehmkeitsbewertungen während der 4-minütigen nVNS im Vergleich zur Sham-Stimulation gegenüber den 2-Minutenblöcken direkt vor beziehungsweise direkt nach der Intervention ab.

Im Detail ergab eine zweifaktorielle ANOVA mit Messwiederholung keinen signifikanten Haupteffekt des (nVNS-/Sham-) Geräts ($F_{[1,22]} = 0.21, p = .649$) oder der Zeit (Pre/StimL/StimR/Post) ($F_{[1,46,4]} = 1.87, p = .164$) auf die RIII-Reflexfläche und keine signifikante Interaktion zwischen diesen beiden Faktoren ($F_{[3,66]} = 0.67, p = .574$). SEPs waren aufgrund von Stimulationsartefakten des nVNS- und Sham-Geräts nur während der 2-Minutenblöcke direkt vor und direkt nach der Intervention (nVNS/Sham) verfügbar. Auch hier ergab die statistische Analyse keinen signifikanten Haupteffekt der Zeit oder des Geräts ebenso wie keine signifikante Interaktion dieser beiden Faktoren für keine der 4 SEP-Komponenten (P45, N100, N120, P260). Die Ergebnisse der hierfür durchgeführten ANOVAs sind in Anhang B („Ergänzende Tabelle 4“) aufgelistet.

Bei der Auswertung der Unangenehmheitsbewertungen fand eine zweifaktorielle ANOVA mit Messwiederholung keinen Haupteffekt des Geräts ($F_{[1,22]} = 0.77, p = .390$) aber einen signifikanten Haupteffekt der Zeit ($F_{[1,9,41,9]} = 4.10, p = .025, \eta_p^2 = .157$) sowie eine signifikante Interaktion zwischen Gerät und Zeit ($F_{[3,66]} = 3.06, p = .034, \eta_p^2 = .122$). Ein post-hoc Vergleich der über die gesamte Intervention (StimR/StimL) gemittelten Unangenehmheitsbewertungen mit den gemittelten Unangenehmheitsbewertungen aus den beiden 2-Minutenblöcken direkt vor beziehungsweise nach der Intervention (Pre/Post) ergab, dass die Unangenehmheitsbewertungen während nVNS/Sham-Stimulation signifikant niedriger waren als direkt vor und nach der Intervention ($F_{[1,22]} = 8.74, p = .007, \eta_p^2 = .284$). Zudem zeigte sich ein statistisch signifikanter Interaktionseffekt zwischen dem Gerät (nVNS/Sham) und der Zeit (StimR&StimL/Pre&Post) ($F_{[1,22]} = 6.82, p = .016, \eta_p^2 = .237$). Weitere untergeordnete Tests deckten auf, dass diese signifikante Abnahme der Unangenehmheitsbewertungen während nVNS ($F_{[1,22]} = 12.16, p = .004, \eta_p^2 = .356$, Mittelwertdifferenz: -0.4 [NRS 0 – 10] [95%CI: $-0.6; -0.2$], nicht aber während der Sham-Stimulation ($F_{[1,22]} = 0.68, p = .84$, Mittelwertdifferenz: -0.1 [NRS 0 – 10] [95%CI: $-0.3; 0.1$]; Bonferroni-korrigiert für 2 Vergleiche) auftrat. Die Unangenehmheitsbewertungen reduzierten sich während nVNS von $4,5 \pm 2,5$ (NRS 0 - 10) (gemittelte Pre/Post-Blöcke) auf $4,1 \pm 2,5$ (gemittelte Interventionsblöcke StimR/StimL). Während der Sham-Sitzung betrug die Unangenehmheitsbewertung $4,1 \pm 2,3$ Pre/Post und $4,0 \pm 2,5$ während der Sham-Stimulation (StimR/StimL).

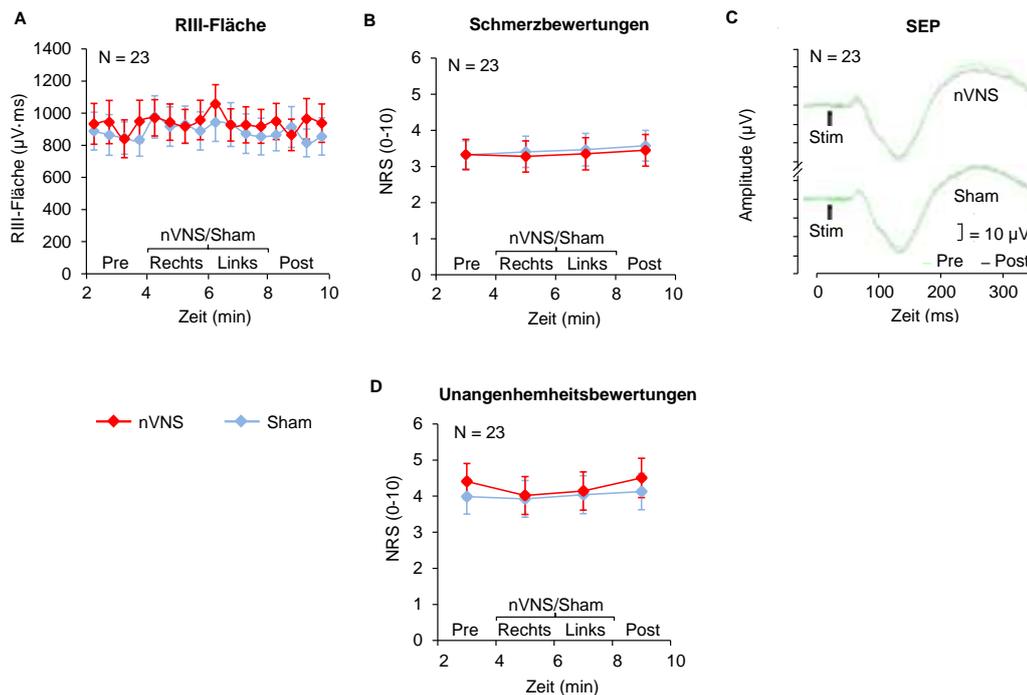


Abbildung 7: Akute Effekte der nVNS

Dargestellt sind die RIII-Reflexflächen (A), Schmerzintensitätsbewertungen (B), SEP-Amplituden (C) und Unangenehmheitsbewertungen (D) in Reaktion auf die transkutane Stimulation des Nervus suralis vor, während und direkt nach der Intervention (nVNS [Rot]/Sham-Stimulation [Blau]). Bei den RIII-Reflexflächen entspricht jeder Datenpunkt einem 30 Sekundenintervall mit 3 Reflexen. Die SEP-Spuren wurden über 2 Minuten gemittelt und sind nur für "Pre" (Grün) und "Post" (Schwarz) verfügbar. Schmerzintensitäts- und Unangenehmheitsbewertungen wurden alle 2 Minuten ermittelt und entsprechen der durchschnittlichen Bewertung der 5 vorausgegangenen Stimuli. Gezeigt ist der Mittelwert \pm SEM (Standardfehler des Mittelwerts). Es zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion der Unangenehmheitsbewertungen während nVNS im Vergleich zur Sham-Stimulation, jedoch kein signifikanter Effekt der nVNS auf andere Parameter (Anmerkung: Bei Studiendesigns mit Messwiederholung können im Unterschied zu „between-subject-designs“ die SEM-Balken nicht zur Signifikanzprüfung herangezogen werden, da der SEM Korrelationen zwischen mehreren Messzeitpunkten in derselben Person nicht berücksichtigt (Nieuwenhuis, Forstmann, & Wagenmakers, 2011); für die statistische Signifikanzprüfung siehe Abschnitt „3.1“).

Modifizierte Abbildung in Anlehnung an die Originalpublikation (Alt et al., 2020).

3.2 Effekte der nVNS bis eine Stunde nach Intervention

Für die Analyse möglicher Auswirkungen der nVNS bis eine Stunde nach Intervention (nVNS/Sham-Stimulation) wurden jeweils zur Baseline und 5, 15, 30 und 60 Minuten nach der Intervention die RIII-Reflex- und Schmerzschwellen, RIII-Reflexflächen, SEP-Amplituden sowie die Schmerzintensitäts- und Unangenehmheitsbewertungen erhoben (siehe „Abbildung 5“). Die

Ergebnisse sind in „Abbildung 8“ visualisiert sowie in Anhang B („Ergänzende Tabelle 5“) aufgelistet. Zusammengefasst zeigte sich kein Effekt der nVNS auf die RIII-Reflexflächen, SEP-Amplituden, RIII- und Schmerzschwellen oder auf die Schmerzintensitäts- und Unangenehmheitsbewertungen bis eine Stunde nach Intervention im Vergleich zur Sham-Stimulation. Die Schmerzintensitäts- und Unangenehmheitsbewertungen nahmen über die Zeit zu, während die RIII-Reflex- und Schmerzschwellen im Verlauf sanken. Die Ergebnisse aller zur weiteren Analyse durchgeführten Post-hoc t-Tests wurden in Anhang B („Ergänzende Tabelle 7“) aufgelistet. Die Größe des RIII-Reflexes und der SEP-Amplituden blieb über die Dauer der experimentellen Sitzungen konstant.

Im Detail zeigte eine zweifaktorielle ANOVA mit Messwiederholung keinen signifikanten Haupteffekt des Geräts ($F_{[1,22]} = 0.25, p = .619$) oder der Zeit ($F_{[2,0,44.5]} = 2.70, p = .078$) auf die RIII-Reflexflächen ebenso wenig wie eine signifikante Interaktion der beiden Faktoren ($F_{[1.7,37.4]} = 1.29, p = .283$). Auch die Analyse der SEP-Amplituden ergab keine signifikante Interaktion zwischen Gerät und Zeit für die P45 ($F_{[4,88]} = 1.91, p = .115$), N100 ($F_{[4,88]} = 0.83, p = .512$), N120 ($F_{[4,88]} = 2.30, p = .065$) und P260 ($F_{[4,88]} = 1.15, p = .340$) und keinen Haupteffekt des Geräts oder der Zeit (Ergebnisse im Detail aufgeführt in Anhang B [„Ergänzende Tabelle 6“]). Bei der Auswertung der RIII-Reflex- und Schmerzschwellen deckte eine zweifaktorielle ANOVA mit Messwiederholung jeweils einen signifikanten Haupteffekt der Zeit auf ($F_{[4,88]} = 22.08, p < .0001, \eta_p^2 = .501$ [RIII]; $F_{[2.5,54.5]} = 17.66, p < .0001, \eta_p^2 = .445$ [Schmerz]), fand aber keinen signifikanten Haupteffekt des Geräts ($F_{[1,22]} = 0.87, p = .362$ [RIII]; $F_{[1,22]} = 0.23, p = .639$ [Schmerz]) und keine Interaktion zwischen Gerät und Zeit ($F_{[2.6,58.0]} = 0.84, p = .467$ [RIII]; $F_{[4,88.9]} = 1.10, p = .363$ [Schmerz]). Post-hoc t-Tests, die jeden der 4 Follow-Up-Zeitpunkte nach Intervention (5, 15, 30 und 60 Minuten post) mit der Baseline verglichen (Bonferroni-korrigiert für 4 Vergleiche), zeigten eine statistisch signifikante Reduktion der RIII- und der Schmerzschwellen in der nVNS und Sham-Gruppe über die Dauer der experimentellen Sitzungen (für alle Vergleiche $p < .005$, siehe „Ergänzende Tabelle 5“). Die statistische Analyse der Schmerzintensitätsbewertungen mittels einer zweifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung deckte ebenfalls einen signifikanten Haupteffekt der Zeit ($F_{[1.5,33.8]} = 9.35, p = .001, \eta_p^2 = .298$) auf, konnte aber wieder keinen signifikanten Effekt des Geräts ($F_{[1,22]} = 0.04, p = .843$) und keine signifikante Interaktion der beiden Faktoren finden ($F_{[4,88]} = 2.28, p = .067$). Post-hoc t-Tests zeigten, dass die Schmerzintensitätsbewertungen im Vergleich zur Baseline über die Zeit zunahmen ($p < .05$ für alle Zeitpunkte, siehe „Ergänzende Tabelle 5“). Auch in der Auswertung der Unangenehmheitsbewertungen trat in der zweifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung ein signifikanter Haupteffekt der Zeit auf ($F_{[2.6,56.9]} = 8.57, p < .0001, \eta_p^2 = .280$) ohne dass sich ein signifikanter Haupteffekt des Geräts ($F_{[1,22]} = 0.41, p = .529$) oder eine signifikante Interaktion zeigten ($F_{[4,88]} = 0.77, p = .546$). Post hoc t-Tests deckten auf, dass die Unangenehmheitsbewertungen 60 Minuten nach Intervention höher ausfielen als während der Baseline ($t_{[22]} = 4.14, p < .001$, Mittelwertdifferenz: 0.6 [NRS 0 – 10] [95%CI: 0.3; 0.9], Bonferroni-korrigiert für 4 Vergleiche). Für alle anderen Zeitpunkte konnte kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden werden (siehe „Ergänzende Tabelle 5“).

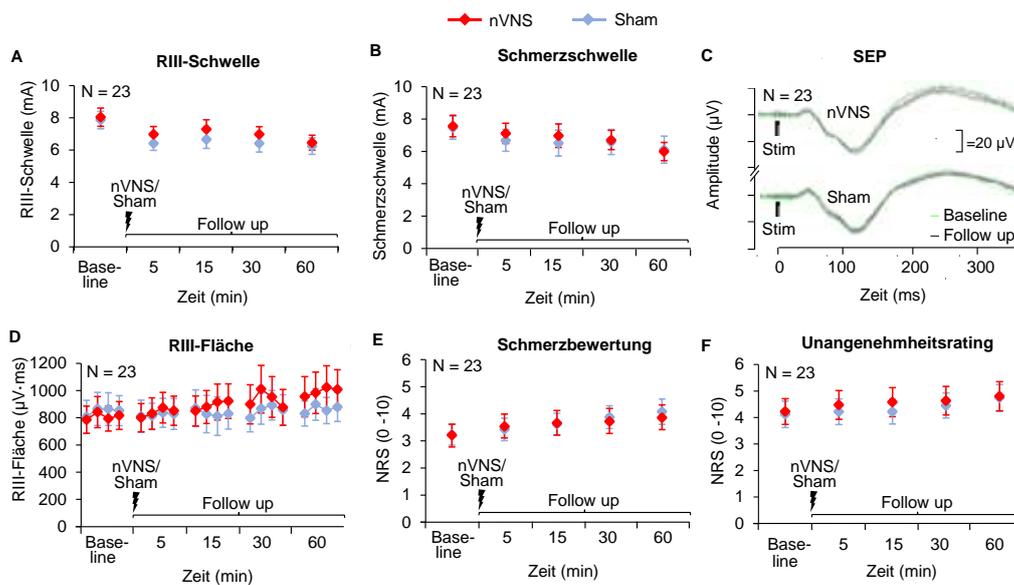


Abbildung 8: Effekt der nVNS bis eine Stunde nach Intervention

Dargestellt sind die (A) RIII-Reflex- und (B) Schmerzschwellen, (C) SEP-Amplituden, (D) RIII-Reflexflächen sowie die (E) Schmerzintensitäts- und (F) Unangenehmheitsbewertungen, evoziert durch die transkutane Stimulation des Nervus suralis zur Baseline und 5, 15, 30 und 60 Minuten nach nVNS (Rot) bzw. Sham-Stimulation (Blau). Bei den RIII-Reflexflächen entspricht jeder Datenpunkt einem 30 Sekundenintervall mit 3 Reflexen. Die SEP-Spuren wurden jeweils über 2 Minuten gemittelt. Die während der Baseline ermittelte SEP-Spur ist grün, die im zeitlichen Verlauf erfassten SEP-Spuren (5, 15, 30 und 60 Minuten nach Intervention) schwarz markiert. Gezeigt werden Mittelwerte \pm SEM. Die Schmerzintensitäts- und Unangenehmheitsbewertungen nahmen über die Zeit signifikant zu, während die RIII-Reflex- und Schmerzschwellen im Verlauf niedriger wurden. Die statistische Auswertung deckte keine signifikanten Unterschiede zwischen nVNS und Sham-Stimulation auf.

Modifizierte Abbildung in Anlehnung an die Originalpublikation (Alt et al., 2020).

3.3 Auswirkungen der nVNS auf die PANAS-Testwerte

Der PANAS-Fragebogen wurde zur Baseline und 5 Minuten nach Intervention durchgeführt (siehe „Abbildung 5“). Die PANAS-Testwerte für positiven und negativen Affekt sind in „Abbildung 9“ dargestellt. Unabhängig von der Art der Intervention (nVNS/Sham) zeigte sich in einer zweifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung eine kleine Reduktion des positiven Affekts über die Zeit ($F_{[1,22]} = 8.23$, $p = .009$, $\eta_p^2 = .272$, Mittelwertdifferenz: -0.2 [PANAS-Skala: 1 - 5] [95%CI: -0.3 ; -0.04]). So nahmen die Testwerte des positiven Affekts von $2,6 \pm 0,6$ (Baseline) auf $2,4 \pm 0,7$ (5 Minuten nach Intervention) ab. Die PANAS-Testwerte für negativen Affekt waren dagegen über die Zeit stabil ($F_{[1,22]} = 0.20$, $p = .657$, Mittelwertdifferenz: 0.0 [95%CI: 0.0 ; 0.1]). Es zeigte sich kein signifikanter Haupteffekt des Geräts für positiven ($F_{[1,22]} = 0.72$, $p = .404$, Mittel-

wertdifferenz: 0.1 [95%CI: -0.1; 0.3]) oder negativen Affekt ($F_{[1,22]} = .14$, $p = .716$, Mittelwertdifferenz: 0.0 [95%CI: -0.2; 0.1]) und keine signifikante Interaktion zwischen dem Gerät und der Zeit ($F_{[1,22]} = 0.17$, $p = .685$ [positiver Affekt], $F_{[1,22]} = 0.01$, $p = .913$ [negativer Affekt]).

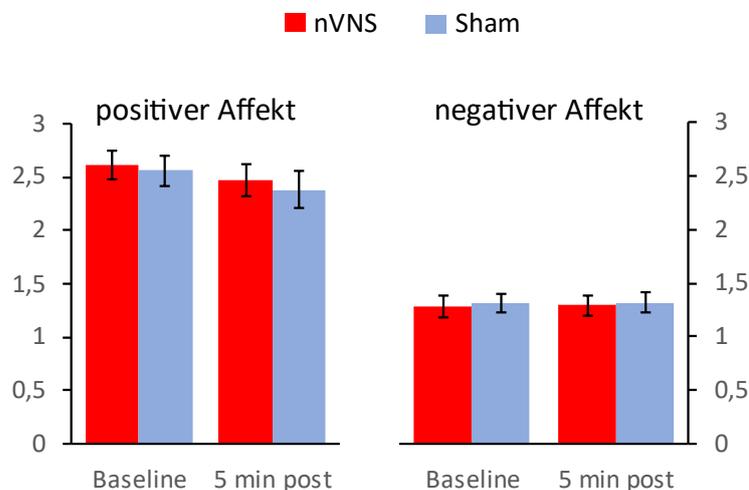


Abbildung 9: PANAS-Testwerte

Abgebildet sind die Testwerte für positiven und negativen Affekt des Positive and Negative Affect Schedule (PANAS) zur Baseline sowie 5 Minuten nach Intervention (nVNS [Rot]/ Sham [Blau]). Eine zweifaktorielle ANOVA mit Messwiederholung zeigte eine kleine, signifikante Reduktion des positiven Effekts über die Zeit unabhängig von der Art der Intervention (nVNS/Sham). Die PANAS-Testwerte für den negativen Affekt waren über die Zeit stabil. Gezeigt werden Mittelwerte \pm SEM.

Eigene Abbildung.

3.4 Auswirkungen der nVNS auf den CPM-Effekt

Der CPM-Effekt wurde jeweils gegen Ende der beiden experimentellen Sitzungen erhoben (~70 Minuten nach nVNS/Sham-Stimulation). Hierbei zeigte sich ein statistisch signifikanter CPM-Effekt, der in seinem Ausmaß nicht durch die Art der Intervention (nVNS/Sham-Stimulation) moduliert wurde. Die durchschnittlichen Schmerzbewertungen während der Applikation des konditionierenden Stimulus (Kaltwasserbad nach 30 Sekunden) lagen bei $3,8 \pm 1,9$ für die nVNS-Sitzung und bei $4,1 \pm 1,9$ für die Sham-Sitzung. Die Werte wurden in „Abbildung 10“ visualisiert. Eine zweifaktorielle ANOVA mit Messwiederholung zeigte einen signifikanten Haupteffekt der Konditionierung ($F_{[1,22]} = 18.21$, $p < .001$, $\eta_p^2 = .453$, Mittelwertdifferenz: -1.1 [NRS 0 - 10] [95%CI: -2.0; -0.6]), entsprechend einer signifikanten Reduktion der Schmerzbewertung des Teststimulus bei simultaner Applikation des Kaltwasserbads (= signifikanter CPM-Effekt) in der Höhe von $-20,3 \pm 25,7$ % nach nVNS und $-18,1 \pm 34,4$ % nach Sham-Stimulation. Es wurde kein signifikanter Haupteffekt des Geräts ($F_{[1,22]} = 2.12$, $p = .159$, Mittelwertdifferenz: -0.4 [NRS 0 - 10] [95%CI:

-0.9; 0.2]) oder eine signifikante Interaktion zwischen den beiden Faktoren (Gerät und Konditionierung) ($F_{[1,22]} = 1.09, p = .307$) gefunden.

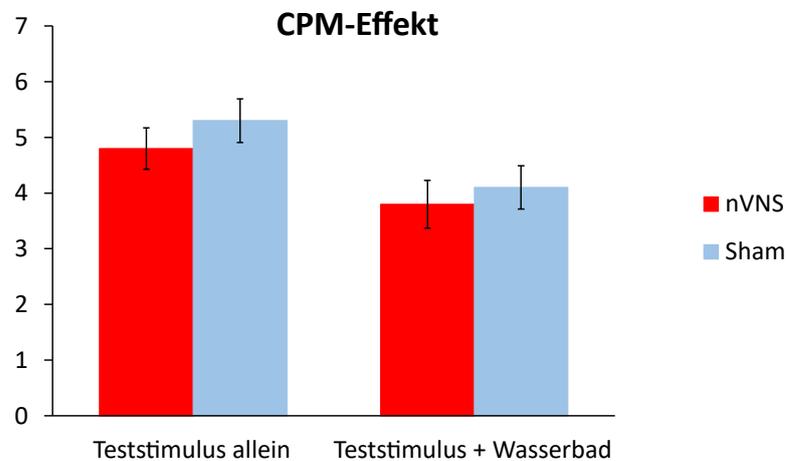


Abbildung 10: CPM-Effekt

Der Conditioned Pain Modulation (CPM-) Effekt wurde gegen Ende (~ 70 Minuten nach nVNS [Rot] /Sham-Intervention [Blau]) der beiden experimentellen Sitzungen erfasst. Abgebildet sind die Bewertungen des Teststimulus (Kontakthitze, NRS 0 - 10) nach alleiniger, beziehungsweise bei gleichzeitiger Applikation des konditionierenden Stimulus (+ Wasserbad). Die statistische Analyse deckte einen signifikanten CPM-Effekt (reduzierte Schmerzbewertung des Teststimulus bei gleichzeitiger Kälteapplikation) für die nVNS und Sham-Intervention auf. Das Ausmaß des CPM-Effekts war unabhängig von der Art der zuvor erfolgten Intervention und zeigte somit keinen signifikanten Unterschied zwischen nVNS und Sham-Stimulation an.

Eigene Abbildung.

3.5 Blinding Check

Zum Abschluss der beiden experimentellen Sitzungen gaben die Teilnehmer jeweils an, welche Intervention (nVNS/Sham) sie ihrer Meinung nach erhalten hatten. Nach der nVNS-Sitzung glaubten 60,9 % der Teilnehmer die echte nVNS erhalten zu haben, während 43,5 % der Teilnehmer nach der Sham-Stimulation von der Echtheit der Intervention (vs. Kontrollstimulation) überzeugt waren. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant (McNemar $\chi^2 = 1.143, p = .285$).

4. Diskussion

Das zentrale Ergebnis der hier vorgestellten Studie ist, dass keine nVNS-induzierte Aktivierung der absteigenden Schmerzhemmung während oder innerhalb der ersten Stunde nach Intervention nachgewiesen werden konnte. So zeigte sich kein Effekt der nVNS auf die RIII-Reflexschwelle und -größe oder auf das Ausmaß des CPM-Effekts. Auch auf supraspinaler Ebene konnte mittels nVNS keine Veränderung in der zerebralen Verarbeitung afferenter nozizeptiver Signale, quantifiziert durch späte SEPs, oder in den Intensitätsbewertungen schmerzhafter Reize erreicht werden. Es zeigte sich jedoch eine statistisch signifikante Reduktion schmerzassoziierter Unangenehmkeitsbewertungen während nVNS im Vergleich zur Sham-Stimulation. Dieser Effekt trat ausschließlich innerhalb der 4-minütigen nVNS auf und war bereits 2 Minuten nach Intervention wieder verschwunden. Über die Dauer der beiden experimentellen Sitzungen kam es zu einer Abnahme der RIII-Reflex- und Schmerzschwellen, während die Schmerzintensitäts- und Unangenehmkeitsbewertungen im Verlauf der Sitzungen zunahmten. Auch die PANAS-Testwerte für positiven Affekt veränderten sich während des Experiments und waren 5 Minuten nach Intervention signifikant niedriger als zur Baseline. Diese schmerzsteigernden Tendenzen setzten sich über die Dauer der Versuche kontinuierlich fort und waren in beiden experimentellen Sitzungen zu beobachten. Zudem wurden diese Veränderungen in ihrem Ausmaß nicht durch die Art der Intervention (nVNS vs. Sham) beeinflusst. Daher sind diese Befunde am ehesten auf das experimentelle Design, einschließlich der wiederholten Applikation schmerzhafter Reize, zurückzuführen als auf Effekte der Intervention (nVNS/Sham). Veränderungen in den Parametern des RIII-Reflexes oder den Schmerzbewertungen der Experimental- und Kontrollgruppe über die Dauer einer Versuchsdurchführung ohne Einfluss der Intervention wurden bereits in früheren Studien beschrieben (Chan et al., 2019; Cramp, Noble, Lowe, Walsh, & Willer, 2000).

4.1 Effekte der nVNS auf die absteigende Schmerzhemmung (RIII-Reflex und CPM-Effekt)

Die in dieser Arbeit dargestellte Studie konnte keinen Effekt der nVNS auf die RIII-Reflexflächen während und innerhalb der ersten Stunde nach Intervention oder auf die RIII-Reflexschwellen bis 60 Minuten nach nVNS (erhoben jeweils zur Baseline, 5, 15, 30 und 60 Minuten nach nVNS bzw. Sham-Stimulation) nachweisen. Im Widerspruch zu diesen Ergebnissen fand eine italienische Arbeitsgruppe um De Icco et al. (2018) in 10 gesunden Probanden einen signifikanten Anstieg der RIII-Reflexschwellen 5 und 30 Minuten nach zervikaler nVNS (GammaCore®) im Vergleich zu einer Sham-Stimulation. Die ebenfalls erhobenen RIII-Reflexflächen (5 und 30 Minuten nach nVNS) zeigten, ähnlich wie in der hier dargestellten Studie, keinen signifikanten Effekt der nVNS (De Icco et al., 2018). Unterschiede der beiden Studien umfassen den Ort der Sham-Applikation, die zeitliche Abfolge von nVNS und suraler Stimulation sowie die von De Icco et al. zusätzlich

erfassten RIII-Reflexschwellen nach temporaler Summation. So verwendeten De Icco et al. (2018) in ihrer Studie eine Sham-Stimulation am Handgelenk als Kontrollbedingung anstatt einer zervikalen Sham-Applikation. Obwohl Electrocore das in beiden Studien verwendete Sham-Gerät mit dem expliziten Ziel konzipierte, den Vagusnerv nicht zu stimulieren und dieses Gerät bereits in zahlreichen Studien als Kontrollbedingung verwendet wurde (Goadsby et al., 2018; Silberstein, Calhoun, et al., 2016; Silberstein, Mechtler, et al., 2016; Tassorelli et al., 2018), geben neuere Studien Hinweise darauf, dass dieses Sham-Gerät möglicherweise nicht vollständig inaktiv ist. So berichten Vecchio et al. (2018) von einer reduzierten Amplitude der P2-Komponente Laser-evozierter Potentiale während nVNS zusammen mit einer deutlichen, wenn auch nicht signifikanten, Abnahme der P2-Amplitude unter Sham-Stimulation im Vergleich zu einer Baseline-Messung (Vecchio et al., 2018). Kongruente Befunde von Schroeder et al. (2019) demonstrieren eine Modulation des trigemino-autonomen Reflexes durch beide GammaCore®-Geräte (nVNS und Sham) (Schroeder, Möller, & May, 2019). Da sich in der hier präsentierten Studie jedoch weder unter nVNS noch unter Sham-Stimulation eine antinozizeptive Wirkung im Vergleich zur Baseline zeigte, sprechen diese Ergebnisse eher für eine fehlende Aktivierung der absteigenden Schmerzhemmung durch beide Geräte (nVNS und Sham) als für ein potenziell aktives Sham-Gerät.

Ein weiterer Unterschied zu den von De Icco et al. (2018) durchgeführten Experimenten stellt die in unserer Studie simultan verabreichte und nicht aufeinanderfolgende Applikation von nVNS und suraler elektrischer Stimulation dar. Die Verabreichung schmerzhafter Stimuli zeitgleich mit der nVNS-Applikation könnte mit deren Wirkung auf absteigende Bahnen interferiert und so eine nachfolgende Modulierung des RIII-Reflexes behindert haben. Dennoch wurde dieses methodische Vorgehen gewählt, um unmittelbare Effekte der nVNS auf die absteigende Schmerzhemmung zu erfassen. In ähnlichen Studienprotokollen konnte erfolgreich demonstriert werden, dass psychologische Interventionen während suraler elektrischer Stimulation die RIII-Reflexgröße reduzieren konnten, was die generelle Modulierbarkeit des RIII-Reflexes unter diesem Studiendesign belegt (Ruscheweyh et al., 2011; Ruscheweyh, Weinges, et al., 2015).

Während die RIII-Reflexschwellen und -flächen, evoziert durch Einzelreize, als Maß einer Aktivierung der absteigenden Schmerzhemmung fungieren, erlaubt die Erhebung der RIII-Reflexparameter nach temporaler Summation eine Quantifizierung des „wind-up“ Phänomens, also der Hypererregbarkeit von Nervenzellen des spinalen Hinterhorns nach zeitlich gehäufte Stimulation. Temporale Summation beschreibt nach Arendt-Nielsen et al. (1994) eine psychophysiologische oder physiologische Augmentation, die auftritt, „wenn durch die schnell wiederholte Applikation von Stimuli eine Erhöhung der Schmerzwahrnehmung und/oder der damit assoziierten, elektrophysiologischen Reaktionen ausgelöst werde“ (Arendt-Nielsen, Brennum, Sindrup, & Bak, 1994). Unter den physiologischen Augmentationsmechanismen scheint insbesondere die Öffnung von NMDA-Rezeptoren maßgeblich für die Entstehung des „wind-up“ Phänomens zu sein (siehe Abschnitt „1.3.2“). Reaktionen auf einzelne nozizeptive Stimuli werden dagegen vorwiegend über AMPA- und Kainatrezeptor-involvierende Mechanismen vermittelt (Arendt-Nielsen et al., 1995; Ruscheweyh et al., 2011). Passend zu dieser These konnten Ruscheweyh et al. (2011) zeigen, dass Ablenkungsstrategien (räumliche Diskriminierung von Pinselstimuli) ebenso wie die Kon-

zentration auf einen schmerzhaften Stimulus über eine Aktivierung der absteigenden Schmerzhemmung eine Modulation der RIII-Reflexflächen und der Schmerzintensitätsbewertungen bewirkt ohne jedoch einen Einfluss auf das Ausmaß der RIII-Reflexfläche oder der Schmerzbewertungen unter zeitlicher Summation (evoziert durch repetitive Stimulation mit 1,3 Hz) zu zeigen (Ruscheweyh et al., 2011). Die zusätzliche Erfassung des RIII-Reflexes nach repetitiver Stimulation erlaubt somit neben der Erfassung nVNS-vermittelter Einflüsse auf die basale Nozizeption auch eine Evaluation potenzieller Effekte der nVNS auf die spinale Transmission während des „wind-up“ Phänomens, einem Mechanismus, der insbesondere in die Vorgänge der zentralen Sensibilisierung und damit die Entstehung chronischer Schmerzen involviert ist (Eide, 2000). Studien an Epilepsiepatienten mit implantierten VNS-Geräten fanden in der Tat eine reduzierte Zunahme von Schmerzbewertungen nach konsekutiver Stimulation (= reduziertes „wind-up“) im Vergleich zu Untersuchungen vor VNS-Implantation (Kirchner, Birklein, Stefan, & Handwerker, 2000; Ness, Randich, Fillingim, Faught, & Backensto, 2001). In Studien mit nichtinvasiver (aurikulärer oder zervikaler) nVNS und gesunden Probanden konnten diese Ergebnisse bisher nicht repliziert werden (Busch et al., 2013; De Icco et al., 2018). Weitere Forschung wird nötig sein, um den Einfluss der nVNS auf Sensibilisierungsprozesse abschließend zu klären.

Bei der Interpretation der RIII-Reflexparameter muss beachtet werden, dass der RIII-Reflex einige Limitationen aufweist, gleichwohl er sich als gut erforschtes neurophysiologisches Instrument zur Erfassung einer Aktivierung der absteigenden Schmerzhemmung etabliert hat (z. B. durch Stimulation des PAGs oder kognitive Strategien) (Basbaum & Fields, 1978; Ruscheweyh, Bäumlner, et al., 2015). Zu diesen Limitationen zählen der kleine Beitrag von C-Fasern in der Vermittlung des RIII-Reflexes, mögliche Überlagerungen der Muskelantwort durch nichtnozizeptive Reflexkomponenten, der große Einfluss von Interneuronen und motorischen Faktoren auf die Reflexgröße, die relativ hohe Dropout-Rate von Teilnehmern aufgrund einer als zu schmerzhaft empfundenen RIII-Reflexauslösung, sowie mögliche Habituationseffekte (Arendt-Nielsen et al., 1994; Ruscheweyh et al., 2013; Ruscheweyh, Bäumlner, et al., 2015; Sandrini et al., 2005; Schouenborg, Weng, Kalliomaki, & Holmberg, 1995; Skljarevski & Ramadan, 2002).

Wie bereits in Abschnitt „1.5.1“ dargestellt wurde, kann ein RIII-Reflex ausschließlich nach Applikation schmerzhafter Stimuli ausgelöst werden und wird größtenteils durch die Aktivierung von Nerven mit A δ -Faseraktivität vermittelt (Sandrini et al., 2005; Wiesenfeld-Hallin et al., 1984). C-Fasern leisten nur einen kleinen Beitrag zur Auslösung eines RIII-Reflexes, spielen jedoch eine wichtige Rolle in der Modulation der spinalen Transmission und der Weiterleitung nozizeptiver Informationen in höhere Hirnregionen (Basbaum et al., 2009). Somit bildet der RIII-Reflex nur einen Teil der Mechanismen ab, die in die letztliche, kortikale Repräsentation eines Schmerzreizes involviert sind. Zudem kann die nach suraler Stimulation abgeleitete Muskelantwort durch Beiträge nichtnozizeptiver Komponenten, wie dem taktilen, über A β -Fasern vermittelten RII-Reflex oder einer supraspinal vermittelten Schreckreaktion überlagert werden. Um die Beiträge dieser beiden Komponenten möglichst gering zu halten, wurde entsprechend dem Vorgehen in früheren Studien ein Auswertungsfenster für den RIII-Reflex von 90 – 150 ms post Stimulus gewählt (Rhudy & France, 2007; Ruscheweyh, Bäumlner, et al., 2015).

Generell muss bei der Interpretation der Reflexparameter berücksichtigt werden, dass der RIII-Reflex eine motorische Muskelantwort darstellt, die in ihrem Ausmaß durch ein komplexes System aus Interneuronen moduliert wird. Diese integrieren afferente und absteigende Informationen und beeinflussen die Aktivität nachgeschalteter α -Motoneurone. Somit werden die RIII-Reflexparameter beispielsweise durch Faktoren wie Haltung oder Lokomotion moduliert (Sandrini et al., 2005; Schouenborg et al., 1995). Allerdings konnten Ruscheweyh et al. (2015) demonstrieren, dass RIII-Feedbacktraining über die Anwendung kognitiv-emotionaler Strategien zwar zu einer Reduktion der RIII-Reflexgröße und einer verminderten supraspinalen Nozizeption (quantifiziert durch SEPs) führte, die Amplituden der F-Wellen jedoch unverändert blieben. Letztere entstehen durch den antidromen Transport einer Erregung zum Zellkörper eines α -Motoneurons im Vorderhorn des Rückenmarks, welche, sofern das Neuron gerade erregbar ist, am Axonhügel reflektiert und wieder zum distalen Axonende des Motoneurons transportiert wird. Dort wird die Erregung mit zeitlicher Verzögerung auf ihren Effektormuskel übertragen und löst eine Muskelreaktion aus (Fox & Hitchcock, 1987). Folglich erlauben F-Wellen eine Quantifizierung der Erregbarkeit der α -Motoneurone im Vorderhorn des Rückenmarks (Lin & Floeter, 2004; Ruscheweyh, Bäumlner, et al., 2015). Diese Befunde sprechen sehr dafür, dass der RIII-Reflex keine Veränderungen in der Erregbarkeit von α -Motoneuronen reflektiert, sondern vielmehr ein Maß für die Aktivierung absteigender schmerzhemmender Bahnen darstellt. In der hier präsentierten Studie zeigte sich jedoch keine Veränderung der RIII-Reflexparameter zwischen nVNS und Sham-Stimulation, was somit gegen eine nVNS-vermittelte Aktivierung der absteigenden Schmerzhemmung spricht.

Eine weitere Limitation der RIII-Reflexableitung liegt in der vergleichsweise hohen Dropout-Rate dieses Verfahrens mit Werten zwischen 15 – 30 % (Ruscheweyh et al., 2013; Ruscheweyh, Bäumlner, et al., 2015; Ruscheweyh, Weinges, et al., 2015). So wurden in dieser Studie insgesamt 3 von 27 Teilnehmern ausgeschlossen (Dropout-Rate: ~ 17 %, inklusive des nach der 2. Experimentalsitzung ausgeschlossenen Probanden). Für eine stabile RIII-Reflexableitung, die eine verlässliche Interpretation der Reflexparameter ermöglicht, ist eine schmerzhafte Stimulation mit einer Stromstärke von mindestens 130 % oberhalb der Reflexschwelle über einen Zeitraum von mehreren Minuten erforderlich. Die notwendige Stromstärke wird jedoch von manchen Teilnehmern als zu schmerzhaft empfunden, was die relativ hohen Ausfallraten dieser Methode begründet. Mögliche Verzerrungen der Studienergebnisse durch resultierende Selektionseffekte können daher nicht ausgeschlossen werden.

Trotz der Verwendung unregelmäßiger Stimulationsintervalle (zwischen 5 - 12 Sekunden), die gemäß den Aussagen früherer Studien eine Reduktion möglicher Habituationseffekte des RIII-Reflexes bewirken (Arendt-Nielsen et al., 1994; Dimitrijevic, Faganel, Gregoric, Nathan, & Trontelj, 1972), könnten in dieser Studie dennoch Gewöhnungsprozesse sattgefunden haben, insbesondere wenn man die große Anzahl der über die Dauer des Experiments applizierten, überschwellig Stimuli berücksichtigt. Eine Habituation könnte wiederum der Möglichkeit entgegenwirken eine weitere Reflexreduktion (beispielsweise durch eine Aktivierung der absteigenden Schmerzhemmung) zu erreichen. In der hier vorgestellten Studie konnte allerdings keine Veränderung der RIII-Reflexflächen über die Dauer der beiden experimentellen Sitzungen festgestellt werden, sodass eine Reflexmodulation in beide Richtungen potenziell möglich gewesen wäre.

Aufgrund der eben dargestellten Limitationen des RIII-Reflexes wurde in dieser Arbeit der CPM-Effekt als ergänzendes Maß zur Erfassung möglicher nVNS-vermittelter Effekte auf die absteigende Schmerzhemmung erhoben. Das CPM-Paradigma untersucht insbesondere den Schmerz-hemmt-Schmerz“-Aspekt der endogenen Schmerzmodulation (Pud et al., 2009; Yarnitsky, 2010). Kongruent zu den fehlenden Effekten der nVNS auf die RIII-Reflexparameter zeigte sich kein Einfluss der nVNS auf das Ausmaß des CPM-Effekts im Vergleich zur Sham-Stimulation. In dieser Arbeit wurde erstmals der Einfluss einer zervikalen nVNS via Gamma-Core®-Gerät auf den CPM-Effekt untersucht. Weitere Studien von Napadow et al. (2012) und Frokjaer et al. (2016) fanden unter Verwendung anderer (aurikulärer/atemgesteuerter [RAVANS]) Stimulationsmethoden ebenfalls keinen Effekt der nVNS auf die Größe des CPM-Effekts (Frokjaer et al., 2016; Napadow et al., 2012). Einschränkend muss berücksichtigt werden, dass die Erhebung des CPM-Effekts einmalig und etwa 70 Minuten nach Stimulation stattfand (siehe „Abbildung 5“). Mögliche kurzfristige Effekte der nVNS auf die Größe des CPM-Effekts während oder kurz nach Intervention wurden in diesem Studiendesign nicht erfasst und obliegen der weiteren Forschung.

Zusammengenommen sprechen die hier dargestellten Befunde gegen einen Effekt der klinisch angewandten Vagusnervstimulationsparameter auf die absteigende Schmerzhemmung, quantifiziert über den RIII-Reflex und den CPM-Effekt, in gesunden Probanden.

4.2 Effekte der nVNS auf die Schmerzintensitäts- und Unangenehmheitsbewertungen

Die im Rahmen dieser Arbeit dargestellte Studie fand keinen unmittelbar analgetischen Effekt der nVNS. Weder die Schmerzintensitätsbewertungen noch die Schmerzschwellen der Teilnehmer, beide erhoben als Reaktion auf elektrische, RIII-Reflex-evozierende Stimuli, zeigten eine nVNS-vermittelte Modulation. Diese Ergebnisse reihen sich in die Befunde bisheriger Studien ein, die den Einfluss aurikulärer und zervikaler nVNS auf Hitze-Schmerzschwellen (Usichenko et al., 2017), Schmerzschwellen ausgelöst durch elektrische Stimulation (Laqua et al., 2014) oder Laser-evozierte Schmerzbewertungen (Vecchio et al., 2018) untersuchten und ebenfalls keinen schmerzhemmenden Effekt der nVNS in gesunden Probanden oder Migränepatienten feststellen konnten. Zusammengenommen ergeben die Befunde humanexperimenteller Studien, die den Einfluss invasiver oder transkutane VNS auf die Schmerzwahrnehmung untersuchten, jedoch ein eher gemischtes Bild (siehe Abschnitt „1.6.1“). Neben pronozizeptiven Effekten, wie einer reduzierten Hitzetoleranz (Borckardt et al., 2005) und erhöhten experimentellen Hitzeschmerzbewertungen (Borckardt et al., 2006), wurden auch antinozizeptive Wirkungen berichtet, z. B. verringerte Schmerzbewertungen von mechanischem Druck (Kirchner et al., 2000) oder erhöhte Druckschmerzschwellen nach VNS (Busch et al., 2013). Weitere Studien konnten zwar keinen signifikanten Gesamteffekt einer (aurikulären) nVNS auf die Schmerzwahrnehmung gesunder

Probanden finden, identifizierten jedoch Subgruppen mit schmerzreduzierenden und fördernden Effekten (Laqua et al., 2014; Usichenko et al., 2017). Neben Unterschieden in den Stimulationsparametern (Frequenz, Invasivität, Lokalisation) und der Probandenauswahl (Gesunde Probanden vs. Migräne-, depressive und Epilepsiepatienten), führen Frangos et al. (2017) diese heterogenen Befunde auf divergente Effekte der nVNS auf psychologische Prozesse, wie Stimmung und Aufmerksamkeit, zurück. So erhöhe nVNS die Aufmerksamkeit auf einen Schmerzreiz, was durch erhöhte Schmerzintensitätsbewertungen reflektiert werde, während eine nVNS-vermittelte Verbesserung der Stimmung insbesondere die affektive Schmerzkomponente, also die Unangenehmheit eines Schmerzreizes, reduziere (Frangos et al., 2017). Passend zu dieser These berichteten frühere Studien von positiven Effekten der nVNS auf die Stimmung und auf Ängste (Kiefe et al., 2015; Lenaerts, Oommen, Couch, & Skaggs, 2008; Napadow et al., 2012). Weitere Evidenz kommt aus menschlichen fMRI-Studien, die eine VNS-vermittelte Reduktion in der Aktivität limbischer Strukturen (Amygdala, Hippocampus, parahippocampale Areale) fanden, also von Regionen, die in die Regulation von Emotionen und Ängsten involviert sind (Hastings et al., 2004; Kraus et al., 2007). Auch in der hier dargestellten Studie empfanden die Teilnehmer die elektrische, transkutane Stimulation des Nervus suralis unter nVNS weniger unangenehm als direkt vor oder nach der Intervention. Dieser, wenn auch kleine Effekt, zeigte sich nicht während der Sham-Stimulation. Es konnte keine länger andauernde Wirkung der nVNS auf die Unangenehmheitsbewertungen (5 - 60 Minuten nach Intervention) registriert werden. Auch die Testwerte des PANAS-Fragebogens, die zur Baseline und 5 Minuten nach der Intervention erhoben wurden, konnten keine positiven Veränderungen in der Stimmung der Probanden nachweisen. Der Einfluss nVNS-vermittelter Effekte auf affektive Aspekte der Schmerz Wahrnehmung ist bisher kaum erforscht. Die einzige uns bekannte Studie, die Schmerzintensitäts- und Unangenehmheitsbewertungen nach nVNS getrennt voneinander erfasste, fand keinen nVNS-vermittelten Effekt auf die Unangenehmheitsbewertungen schmerzhafter Manschettendruckreize direkt anschließend an nVNS (RAVANS) ebenso wie 15 Minuten nach Intervention. Während der 30-minütigen nVNS wurden keine Unangenehmheitsbewertungen erfasst (Napadow et al., 2012). Diese Befunde könnten für einen unmittelbaren und kurzlebigen Effekt der nVNS auf die Unangenehmheit von Schmerzen sprechen. Es bedarf jedoch weiterer Studien, um die Dauer und Wirkung nVNS-vermittelter Effekte auf die Unangenehmheitsempfindung von Schmerzreizen zu klären.

Zusammengefasst sprechen die hier erhobenen Befunde für eine nVNS-vermittelte Modulation affektiver Schmerzkomponenten, quantifiziert durch Unangenehmheitsbewertungen. Die Verarbeitung sensorisch-diskriminativer Schmerz Aspekte, gemessen über die Schmerzintensität, scheint dagegen zumindest in diesem Setting nicht durch nVNS beeinflusst zu werden.

4.3 Effekte der nVNS auf die SEPs

Passend zu früheren Studien (Dowman et al., 2007; Ruscheweyh, Bäumlner, et al., 2015) konnten in der hier dargestellten Arbeit 4 SEP-Komponenten extrakraniell (Vertex mit Referenz zur Stirn)

in Reaktion auf die schmerzhafte, simultan RIII-Reflex-auslösende Stimulation des Nervus suralis abgeleitet werden: (1) Die P45, generiert im primärsomatosensorischen Kortex (Allison et al., 1996) (2) die N100, entstanden im primärsomatosensorischen Kortex mit Ausbreitung in supplementär-somatosensorische Areale, (3) die N120 aus dem parietalen Operculum und der Inselregion und (4) die P260, deren Ursprung im ACC, dem inferioren und posterioren Parietalkortex und den supplementär-somatosensorischen Arealen liegt (Dowman, 1994; Dowman et al., 2007). In der hier vorgestellten Studie zeigte sich kein Effekt der nVNS auf eine dieser 4 SEP-Komponenten innerhalb der ersten Stunde nach Intervention (direkt nach, 5, 15, 30 und 60 Minuten nach nVNS/Sham-Stimulation). Schwere Artefaktinterferenzen der nVNS und Sham-Stimulation mit der EEG-Aktivität verhinderten eine Analyse der während der Intervention aufgezeichneten SEP-Komponenten. Eine von Vecchio et al. (2018) durchgeführte Studie konnte nach komplexen EEG-Bereinigungs- und Korrekturprozessen einen statistisch signifikanten Effekt der nVNS auf die Laser-evozierte P2-Komponente (entsprechend der im Abschnitt „1.5.3“ beschriebenen P260-Komponente) nachweisen. So zeigte sich während nVNS eine signifikante Reduktion der P2-Amplitude, welche sich allerdings bereits 2 Minuten nach Intervention wieder fast der Baseline angenähert hatte (Vecchio et al., 2018). Diese verringerte P2-Amplitude reflektiert eine nVNS-vermittelte Reduktion der Aktivität ihrer Generatorregionen, zu denen der ACC, Teile des Parietalkortex und des PFCs zählen. Passend zu den Ergebnissen von Vecchio et al. (2018) fanden Usichenko et al. in ihrer 2017 durchgeführten fMRI-Studie eine reduzierte Aktivität im ACC während der Verarbeitung von Hitzeereizen unter nVNS im Vergleich zu einer Sham-Stimulation (Usichenko et al., 2017). Der ACC gehört zu dem in Abschnitt „1.5.3“ erwähnten Saliensnetzwerk, das in die Detektion und Fokussierung von Reizen, insbesondere in Hinblick auf Schmerzen, involviert ist (Dowman et al., 2007) und als Teil des medialen Schmerzsystems für die Verarbeitung emotionaler, kognitiver und evaluierender Aspekte (der Unangenehmheit) von Schmerzen verantwortlich ist (Tracey & Mantyh, 2007; Treede, Kenshalo, Gracely, & Jones, 1999; Usichenko et al., 2017). Trotz des elektrophysiologischen und bildgebenden Nachweises nVNS-vermittelter Modulationen in der Verarbeitung schmerzassoziierter Reize konnten weder Vecchio et al. (2018) noch Usichenko et al. (2017) einen Effekt der nVNS auf die Schmerzintensitätsbewertungen der Studienteilnehmer finden (Usichenko et al., 2017; Vecchio et al., 2018). Die Unangenehmheit der Schmerzreize wurde in beiden Studien nicht erfasst. Interessanterweise fand dieselbe Arbeitsgruppe, von der die Studie von Vecchio et al. (2018) stammt, eine Vergrößerung der P2-Amplitude während akuter Migräneattacken (De Tommaso et al., 2004) und eine Reduktion der P2-Komponente unter pharmakologischer Behandlung mit Triptanen (De Tommaso et al., 2005). Auch fMRI-Studien stützen die These eines dysfunktionalen, basalen Saliensnetzwerks (und insbesondere des ACCs) in Migränepatienten, welche durch eine erhöhte Fokussierung auf Schmerzreize zur Persistenz von Migräneattacken beitragen könnte (Androulakis, Rorden, Peterlin, & Krebs, 2018; Vecchio et al., 2018).

SEP-Amplituden spiegeln allerdings die kortikale Antwort auf diverse schmerz- und nicht-schmerzassozierte Signale wider und setzen sich als Summenpotential aus der Aktivität all jener Hirnregionen zusammen, die in die Generation der oben beschriebenen 4 Komponenten involviert sind (Dowman et al., 2007). Zudem wurden die hier angewandten Ableitungslokalisationen

(Vertex mit Referenz zur Stirn) gewählt, um eine (nVNS-vermittelte) Reduktion afferenter nozizeptiver Signale in höhere Hirnregionen zu detektieren. Daher sollten die Beiträge des primärsomatosensorischen Kortex, des Operculums und der Insula detektiert werden. Die Kontributionen von Regionen, die primär in die Schmerzmodulation (ACC, PFC) involviert sind, sollten dagegen möglichst gering gehalten werden (Ruscheweyh, Bäuml, et al., 2015). Dennoch spricht die Abwesenheit von nVNS-vermittelten Effekten auf die früheren SEP-Komponenten (P45, N100, N120) in der hier dargestellten Studie gegen eine direkte Wirkung der nVNS auf periphere Nervenendigungen beziehungsweise unmittelbar modulatorische Effekte der nVNS auf das Ausmaß an aufsteigenden nozizeptiven Informationen (Frot, Rambaud, Guénot, & Mauguière, 1999; Vecchio et al., 2018). Auch Befunde aus der Studie von Vecchio et al. (2018), die ebenfalls keinen Effekt der nVNS auf die im sekundären somatosensorischen Kortex generierte N1 (nach Laser-evozierten Schmerzreizen) finden konnten, stützen diese These (Vecchio et al., 2018). Zusammengekommen sprechen diese Befunde für eine kurz andauernde, VNS-induzierte Modulation von Hirnregionen, die in die Verarbeitung affektiver Schmerz Aspekte (Unangenehmheit) involviert sind.

4.4 Stärken und Schwächen

Wichtige Stärken der hier dargestellten Studie umfassen das rigoros Sham-kontrollierte, doppelblinde, crossover Design und die Verwendung verschiedener Methoden zur Erfassung möglicher nVNS-vermittelter Effekte auf mehreren Ebenen der Schmerzverarbeitung. Eine Aktivierung der absteigenden Schmerzhemmung wurde über RIII-Reflexflächen und -schwellen sowie den CPM-Effekt erfasst. Eine Quantifizierung nVNS-induzierter Veränderungen auf supraspinalen Schmerzebenen erfolgte mittels SEPs (zur Untersuchung neuronaler Verarbeitungsprozesse) und mittels Schmerzbewertungen (zur Quantifizierung der individuellen Schmerzwahrnehmung). Für die Evaluation affektiver Schmerzkomponenten wurden Unangenehmheitsbewertungen (und Schwellen) und der PANAS-Fragebogen herangezogen.

Zu den Limitationen dieser Studie zählen die fehlende Kontrolle einer erfolgreichen Vagusnervstimulation, die Abwesenheit standardisierter Stimulationsparameter der nVNS beim Menschen, die (kurze) Dauer der nVNS-Anwendung und die Untersuchung gesunder Probanden.

Wie im Methodenteil dieser Arbeit beschrieben, wurde das nVNS-Gerät von der Versuchsleiterin auf der Haut oberhalb der Arteria Carotis Communis im Trigonum Caroticum platziert und die Stimulationsintensität individuell gesteigert, bis die Stimulation vom Teilnehmer deutlich wahrgenommen wurde ohne jedoch als unangenehm empfunden zu werden. Eine erfolgreiche Stimulation des Vagusnervs konnte nicht kontrolliert werden, da der schmerzmodulierende Effekt der nVNS auf einer Aktivierung afferenter vagaler Fasern beruht (Mourdoukoutas, Truong, Adair, Simon, & Bikson, 2018; Nonis, D'Ostilio, Schoenen, & Magis, 2017) und somit klassische efferente Parameter des Vagusnervs, wie beispielsweise die Herzrate, keine effektiven Parameter zur Evaluation einer erfolgreichen nVNS darstellen. Passend dazu konnten Oshinsky et al. (2014)

und Napadow et al. (2012) zwar nVNS-vermittelte, analgetische Effekte nachweisen, fanden jedoch keine Veränderungen des Blutdrucks oder der Herzfrequenz bei Ratten (Oshinsky, Murphy, Hekierski, Cooper, & Simon, 2014), beziehungsweise der Herzfrequenz und ihrer Variabilität in chronischen Schmerzpatienten (Napadow et al., 2012). Während eine nVNS-vermittelte Modulation efferenter Fasern unwahrscheinlich scheint, demonstrieren zahlreiche Studien die Aktivierung afferenter vagaler Fasern nach nVNS. So konnten Nonis et al. (2017) zeigen, dass zervikale nVNS vagale SEPs evozierte, die den durch invasive und aurikuläre VNS evozierten Potentialen sehr ähnlich waren. Gleichzeitig konnten während einer Sham-Stimulation mit dem Gamma-Core®-Gerät über dem Musculus sternocleidomastoideus keine vergleichbaren SEP-Komponenten abgeleitet werden (Nonis et al., 2017). Auch Ergebnisse aus immunhistochemischen und bildgebenden Studien demonstrieren, dass nVNS über eine Erregung afferenter Fasern eine Aktivierung des NTS bewirkt (Ay et al., 2016) und anschließend zu einem ähnlichen zerebralen Verarbeitungsmuster führt wie invasive Stimulationsverfahren. Auch hier konnte eine Kontrollstimulation über dem Musculus sternocleidomastoideus keine vergleichbaren Ergebnisse erzielen (Frangos & Komisaruk, 2017).

Eine weitere Limitation dieser Studie liegt in der Abwesenheit standardisierter Vagusnervstimulationsparameter für den Menschen. Die divergenten nVNS-vermittelten pro- und antinozizeptiven Effekte tierexperimenteller Studien in Abhängigkeit von der angewandten Stimulationsintensität wurden bereits in Abschnitt „1.6.1“ dargestellt. Inwiefern diese Befunde auf den Menschen übertragbar sind, ist bisher noch unklar. In der hier dargestellten Studie ebenso wie in den meisten klinischen und experimentellen Studien, wurde die individuelle Stimulationsintensität der Teilnehmer nicht erfasst (De Icco et al., 2018; Silberstein, Calhoun, et al., 2016; Silberstein, Mechtler, et al., 2016; Tassorelli et al., 2018). Zudem existiert mittlerweile eine Reihe an unterschiedlichen Methoden und Geräten zur humanen VNS (invasiv vs. nichtinvasiv, zervikal, aurikulär, RAVANS) (Mauskop, 2005; Napadow et al., 2012; Straube et al., 2015). Um eine bessere Interpretation schmerzmodulierender Effekte der nVNS zu ermöglichen, sollte in künftigen Studien die individuelle Stimulationsintensität dokumentiert und methodenvergleichende Studien durchgeführt werden, damit standardisierte Parameter der nVNS für den Menschen etabliert werden können.

Neben den Stimulationsparametern muss auch die Dauer und Häufigkeit der applizierten VNS bei der Interpretation berücksichtigt werden. Berichte von kurzfristigen Alterationen in der P2-Amplitude (Vecchio et al., 2018) ebenso wie die Ergebnisse der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Studie sprechen für einen kurzen, unmittelbaren Effekt der nVNS, zumindest nach einmaliger nVNS-Applikation (über 15 bzw. 4 Minuten). Allerdings involvierten die meisten Studien, die einen klinisch relevanten akuten (Goadsby et al., 2018; Silberstein, Mechtler, et al., 2016; Tassorelli et al., 2018) oder präventiven (Gaul et al., 2016; Silberstein, Calhoun, et al., 2016) analgetischen Effekt der nVNS in Migräne- und Clusterkopfschmerzpatienten fanden, eine 4-wöchige bis 6-monatige nVNS-Anwendung. Die Präventionsstudien erforderten sogar mehrminütige Vagusnervstimulationen 2- bis 3-mal täglich. Weitere Studien werden klären müssen, ob die wiederholte und über Tage angewandte Vagusnervstimulation eine Ausweitung der beschriebenen nVNS-induzierten neurophysiologischen Effekte beim Menschen bewirken kann, wie Befunde aus tierexperimentellen Studien nahelegen (Simon & Blake, 2017). Darüber hinaus wurden in der

hier dargestellten Studie junge und gesunde Probanden getestet. Der umfassendste Nachweis analgetischer Effekte der nVNS findet sich jedoch in klinischen Populationen (Silberstein, Calhoun, et al., 2016; Silberstein, Mechtler, et al., 2016; Tassorelli et al., 2018). Neben Diskrepanzen in der Stimulationsdauer und -häufigkeit könnten daher auch Unterschiede in der Physiologie zwischen Schmerzpatienten und gesunden Probanden für die teils divergenten Befunde der nVNS verantwortlich sein. So sind beispielsweise viele chronische Kopf- und Schmerzerekrankungen mit einer Dysfunktion autonomer Systeme assoziiert, was ein stärkeres Ansprechen klinischer Stichproben auf nVNS erklären könnte (Shechter, Stewart, Silberstein, & Lipton, 2002; Tracy et al., 2016). Weitere Studien werden künftig die Beziehung zwischen nVNS-vermittelten Effekten in gesunden Probanden und klinischen Schmerzpatienten adressieren müssen.

Angesichts der breiten Evidenz analgetischer Effekte der nVNS speziell in der Therapie von Kopfschmerzen muss zudem diskutiert werden, dass mit dem RIII-Reflex in dieser Studie ein Paradigma angewandt wurde, das die somatische (und nicht spezifisch die trigeminale) Nozizeption abbildet. Allerdings scheinen die vom PAG-absteigenden schmerzhemmenden Bahnen im Gegensatz zu anderen schmerzmodulierenden Hirnarealen (z. B. der ACC, Teile des PFCs oder das Operculum) keine somatotopische Organisation aufzuweisen und den gesamten Körper zu betreffen (Ritter, Hebart, Wolbers, & Bingel, 2014). Ein möglicher Mechanismus, der für die besondere Effektivität von nVNS in Kopfschmerzpatienten verantwortlich sein könnte, beinhaltet eine nVNS-vermittelte Hemmung der Suszeptibilität für eine Cortical spreading depression (CSD). Letztere beschreibt eine sich langsam ausbreitende Welle neuronaler und glialer Depolarisation, die für die Entstehung einer Migräneaura verantwortlich ist und über eine Aktivierung inflammatorischer und nozizeptiver Bahnen zu Kopfschmerzen führen kann (Chen et al., 2016; Vecchio et al., 2018).

Als letzter Kritikpunkt müssen aus dem Studiendesign resultierende Erinnerungsverzerrungen berücksichtigt werden. So wurden die Schmerzintensitäts- und Unangenehmheitsbewertungen erst jeweils am Ende eines 2 Minutenblocks (als Mittel der vorausgegangenen 5 Stimuli über ca. 50 Sekunden) erfragt, um Interferenzen mit dem experimentellen Ablauf (RIII-Reflex und SEP-Aufzeichnung) zu vermeiden.

4.5 Zusammenfassung und Ausblick

Die hier dargestellte Studie stützt nicht die Hypothese eines akuten Effekts der nVNS auf die absteigende Schmerzhemmung. Auch die Weiterleitung afferenter nozizeptiver Signale in höhere kortikale Regionen scheint, zumindest nach einmaliger Anwendung und in gesunden Probanden, nicht durch nVNS moduliert zu werden. Es zeigte sich jedoch ein kleiner Effekt der nVNS auf die mit Schmerzempfindungen assoziierte Unangenehmheit, was primär für eine nVNS-vermittelte Modulation affektiver und nicht sensorisch-diskriminativer Schmerzkomponenten spricht. Während klinische Studien vielversprechende analgetische Effekte der nVNS in der akuten und prä-

ventiven Therapie bei Migräne- und Clusterkopfschmerzen präsentierten, reihen sich die Ergebnisse dieser Studie in die Befunde mehrerer früherer Studien ein, die nur kleine oder inkonsistente Effekte der nVNS auf die experimentelle Schmerzempfindung gesunder Probanden finden konnten. Möglicherweise moduliert nVNS spezifisch nozizeptive Mechanismen, die in die Entstehung chronischer Schmerzsyndrome involviert sind und nicht in der experimentellen Schmerzforschung erfasst werden können.

Auch wenn die Mechanismen einer nVNS-vermittelten analgetischen Wirkung noch unklar bleiben und von künftigen Studien adressiert werden müssen, leistet die hier dargestellte Studie einen Beitrag zum Verständnis einer möglichen nVNS-vermittelten Modulation der Schmerzverarbeitung gesunder Probanden. Die Befunde dieser Studie stützten die Annahme, dass nVNS über eine reduzierte Aktivität in limbischen Regionen positive Effekte auf die Stimmung hat und so insbesondere die Wahrnehmung affektiver Schmerz Aspekte moduliert. NVNS stellt ein sicheres, gut toleriertes Verfahren dar, das einfach anwendbar ist und, zumindest für chronische (Kopf-) Schmerzerkrankungen, eine vielversprechende, nicht-medikamentöse, therapeutische Option darstellen könnte.

Literaturverzeichnis

- Aanonsen, L. M., Lei, S., & Wilcox, G. (1990). Excitatory amino acid receptors and nociceptive neurotransmission in rat spinal cord. *Pain*, *41*(3), 309-321.
- Aicher, S. A., Lewis, S. J., & Randich, A. (1991). Antinociception produced by electrical stimulation of vagal afferents: independence of cervical and subdiaphragmatic branches. *Brain research*, *542*(1), 63-70.
- Akerman, S., Simon, B., & Romero-Reyes, M. (2017). Vagus nerve stimulation suppresses acute noxious activation of trigeminocervical neurons in animal models of primary headache. *Neurobiology of Disease*, *102*, 96-104. doi:10.1016/j.nbd.2017.03.004
- Albe-Fessard, D., Berkley, K., Kruger, L., Ralston III, H., & Willis Jr, W. (1985). Diencephalic mechanisms of pain sensation. *Brain Research Reviews*, *9*(3), 217-296.
- Allison, T., McCarthy, G., Luby, M., Puce, A., & Spencer, D. D. (1996). Localization of functional regions of human mesial cortex by somatosensory evoked potential recording and by cortical stimulation. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, *100*(2), 126-140. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8617151>
- Alt, L. K., Wach, K., Liebler, E. J., Straube, A., & Ruscheweyh, R. (2020). A Randomized Sham-Controlled Cross-Over Study on the Short-Term Effect of Non-Invasive Cervical Vagus Nerve Stimulation on Spinal and Supraspinal Nociception in Healthy Subjects. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *60*(8), 1616-1631.
- Ammons, W. S., Blair, R. W., & Foreman, R. D. (1983). Vagal afferent inhibition of primate thoracic spinothalamic neurons. *Journal of neurophysiology*, *50*(4), 926-940.
- Androulakis, X. M., Rorden, C., Peterlin, B. L., & Krebs, K. (2018). Modulation of salience network intranetwork resting state functional connectivity in women with chronic migraine. *Cephalalgia*, *38*(11), 1731-1741.
- Apkarian, A. V., Bushnell, M. C., Treede, R.-D., & Zubieta, J.-K. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European journal of pain*, *9*(4), 463-484.
- Arendt-Nielsen, L., Brennum, J., Sindrup, S., & Bak, P. (1994). Electrophysiological and psychophysical quantification of temporal summation in the human nociceptive system. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, *68*(3), 266-273. doi:10.1007/bf00376776
- Arendt-Nielsen, L., Petersen-Felix, S., Fischer, M., Bak, P., Bjerring, P., & Zbinden, A. (1995). The effect of N-methyl-D-aspartate antagonist (ketamine) on single and repeated nociceptive stimuli: a placebo-controlled experimental human study. *Anesthesia & Analgesia*, *81*(1), 63-68.
- Asmundson, G. J., & Katz, J. (2009). Understanding the co-occurrence of anxiety disorders and chronic pain: state-of-the-art. *Depression and Anxiety*, *26*(10), 888-901. doi:10.1002/da.20600
- Ay, I., Nasser, R., Simon, B., & Ay, H. (2016). Transcutaneous cervical vagus nerve stimulation ameliorates acute ischemic injury in rats. *Brain stimulation*, *9*(2), 166-173.
- Bannister, K. (2019). Descending pain modulation: influence and impact. *Current Opinion in Physiology*, *11*, 62-66.
- Bartley, E. J., & Fillingim, R. B. (2013). Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. *Br J Anaesth*, *111*(1), 52-58. doi:10.1093/bja/aet127
- Basbaum, A. I. (2009). Basic mechanisms. In C. E. Argoff & G. Mc Cleane (Eds.), *Pain Management Secrets* (3 ed., pp. 19-28).
- Basbaum, A. I., Bautista, D. M., Scherrer, G., & Julius, D. (2009). Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*, *139*(2), 267-284.

- Basbaum, A. I., & Fields, H. L. (1978). Endogenous pain control mechanisms: review and hypothesis. *Annals of Neurology*, *4*(5), 451-462. doi:10.1002/ana.410040511
- Basbaum, A. I., & Fields, H. L. (1984). Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annual review of neuroscience*, *7*(1), 309-338.
- Batley, S., Aartun, E., Boyle, E., Hartvigsen, J., Stern, P. J., & Hestbæk, L. (2019). The association between psychological and social factors and spinal pain in adolescents. *Eur J Pediatr*, *178*(3), 275-286. doi:10.1007/s00431-018-3291-y
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). Manual for the beck depression inventory-II. *San Antonio, TX: Psychological Corporation*, *1*, 82.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, *4*, 561-571. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13688369>
- Behbehani, M. M., & Fields, H. L. (1979). Evidence that an excitatory connection between the periaqueductal gray and nucleus raphe magnus mediates stimulation produced analgesia. *Brain research*, *170*(1), 85-93.
- Beitz, A. J., & Williams, F. G. (1991). Localization of putative amino acid transmitters in the PAG and their relationship to the PAG-raphé magnus pathway. In A. Depaulis & R. Bandler (Eds.), *The midbrain periaqueductal gray matter* (1 ed., pp. 305-327). New York: Springer.
- Ben-Menachem, E., Hamberger, A., Hedner, T., Hammond, E., Uthman, B., Slater, J., . . . Wernicke, J. (1995). Effects of vagus nerve stimulation on amino acids and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures. *Epilepsy research*, *20*(3), 221-227.
- Bohotin, C., Scholsem, M., Multon, S., Martin, D., Bohotin, V., & Schoenen, J. (2003). Vagus nerve stimulation in awake rats reduces formalin-induced nociceptive behaviour and fos-immunoreactivity in trigeminal nucleus caudalis. *Pain*, *101*(1-2), 3-12.
- Borckardt, J. J., Anderson, B., Andrew Kozel, F., Nahas, Z., Richard Smith, A., Jackson Thomas, K., . . . George, M. S. (2006). Acute and long-term VNS effects on pain perception in a case of treatment-resistant depression. *Neurocase*, *12*(4), 216-220.
- Borckardt, J. J., Kozel, F. A., Anderson, B., Walker, A., & George, M. S. (2005). Vagus nerve stimulation affects pain perception in depressed adults. *Pain Research & Management*, *10*(1), 9-14.
- Borovikova, L. V., Ivanova, S., Zhang, M., Yang, H., Botchkina, G. I., Watkins, L. R., . . . Tracey, K. J. (2000). Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*, *405*(6785), 458-462.
- Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R., & Gallacher, D. (2006). Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *European journal of pain*, *10*(4), 287-333.
- Busch, V., Zeman, F., Heckel, A., Menne, F., Ellrich, J., & Eichhammer, P. (2013). The effect of transcutaneous vagus nerve stimulation on pain perception--an experimental study. *Brain stimulation*, *6*(2), 202-209. doi:10.1016/j.brs.2012.04.006
- Bushnell, M. C., Čeko, M., & Low, L. A. (2013). Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nature Reviews Neuroscience*, *14*(7), 502-511.
- Campana, W. M. (2007). Schwann cells: activated peripheral glia and their role in neuropathic pain. *Brain, Behaviour and Immunity*, *21*(5), 522-527.
- Chan, E., Hovenden, M., Ramage, E., Ling, N., Pham, J. H., Rahim, A., . . . Sambell, R. (2019). Virtual reality for pediatric needle procedural pain: two randomized clinical trials. *The Journal of Pediatrics*, *209*, 160-167. e164.
- Chandler, M. J., Hobbs, S. F., Bolser, D. C., & Foreman, R. D. (1991). Effects of vagal afferent stimulation on cervical spinothalamic tract neurons in monkeys. *Pain*, *44*(1), 81-87.
- Chaves, J. F., & Brown, J. M. (1987). Spontaneous cognitive strategies for the control of clinical pain and stress. *Journal of behavioral medicine*, *10*(3), 263-276.

- Chen, S. P., Ay, I., de Moraes, A. L., Qin, T., Zheng, Y., Sadeghian, H., . . . Ayata, C. (2016). Vagus nerve stimulation inhibits cortical spreading depression. *Pain, 157*(4), 797-805. doi:10.1097/j.pain.0000000000000437
- Cramp, F. L., Noble, G., Lowe, A. S., Walsh, D. M., & Willer, J. C. (2000). A controlled study on the effects of transcutaneous electrical nerve stimulation and interferential therapy upon the RIII nociceptive and H-reflexes in humans. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 81*(3), 324-333.
- Cruccu, G., Anand, P., Attal, N., Garcia-Larrea, L., Haanpää, M., Jørum, E., . . . Jensen, T. (2004). EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *European journal of neurology, 11*(3), 153-162.
- De Broucker, T., Cesaro, P., Willer, J., & Le Bars, D. (1990). Diffuse noxious inhibitory controls in man: involvement of the spinoreticular tract. *Brain, 113*(4), 1223-1234.
- De Broucker, T., & Willer, J. (1985). Comparative study of the nociceptive reflex and late components of the evoked somatosensory potential during stimulation of the sural nerve in healthy subjects. *Revue d'electroencephalographie et de neurophysiologie clinique, 15*(2), 149-153.
- De Icco, R., Martinelli, D., Bitetto, V., Fresia, M., Liebler, E., Sandrini, G., & Tassorelli, C. (2018). Peripheral vagal nerve stimulation modulates the nociceptive withdrawal reflex in healthy subjects: A randomized, cross-over, sham-controlled study. *Cephalalgia, 38*(10), 1658-1664. doi:10.1177/0333102417742347
- De Tommaso, M., Guido, M., Libro, G., Losito, L., Difruscolo, O., Puca, F., . . . Carella, A. (2004). Topographic and dipolar analysis of laser-evoked potentials during migraine attack. *Headache: The Journal of Head and Face Pain, 44*(10), 947-960.
- De Tommaso, M., Losito, L., Libro, G., Guido, M., Di Fruscolo, O., Sardaro, M., . . . Livrea, P. (2005). Effects of symptomatic treatments on cutaneous hyperalgesia and laser evoked potentials during migraine attack. *Cephalalgia, 25*(5), 359-368.
- Desmedt, J. E., & Cheron, G. (1981). Non-cephalic reference recording of early somatosensory potentials to finger stimulation in adult or aging normal: differentiation of widespread N18 and contralateral N20 from the prerolandic p22 and N30 components. *Electroencephalography and clinical neurophysiology, 52*(6), 553-570.
- Deval, E., Gasull, X., Noël, J., Salinas, M., Baron, A., Diochot, S., & Ligneuglia, E. (2010). Acid-sensing ion channels (ASICs): pharmacology and implication in pain. *Pharmacology & Therapeutics, 128*(3), 549-558.
- Di Franco, M., Iannuccelli, C., Atzeni, F., Cazzola, M., Salaffi, F., Valesini, G., & Sarzi-Puttini, P. (2010). Pharmacological treatment of fibromyalgia. *Clinical and Experimental Rheumatology, 28*(6 Suppl 63), S110-116.
- Dickens, C., McGowan, L., & Dale, S. (2003). Impact of depression on experimental pain perception: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Psychosomatic Medicine, 65*(3), 369-375. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12764209>
- Dickenson, A. H., Rivot, J.-P., Chaouch, A., Besson, J.-M., & Le Bars, D. (1981). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in the rat with or without pCPA pretreatment. *Brain research, 216*(2), 313-321.
- Dimitrijevic, M. R., Faganel, J., Gregoric, M., Nathan, P. W., & Trontelj, J. K. (1972). Habituation: effects of regular and stochastic stimulation. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 35*(2), 234-242. doi:10.1136/jnnp.35.2.234
- Dowman, R. (1991). Spinal and supraspinal correlates of nociception in man. *Pain, 45*(3), 269-281.
- Dowman, R. (1994). SEP topographies elicited by innocuous and noxious sural nerve stimulation. I. Identification of stable periods and individual differences. *Electroencephalography and clinical neurophysiology, 92*(4), 291-302. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7517851>

- Dowman, R. (2007). Neural mechanisms of detecting and orienting attention toward unattended threatening somatosensory targets. I. Intermodal effects. *Psychophysiology*, *44*(3), 407-419.
- Dowman, R., Darcey, T., Barkan, H., Thadani, V., & Roberts, D. (2007). Human intracranially-recorded cortical responses evoked by painful electrical stimulation of the sural nerve. *Neuroimage*, *34*(2), 743-763. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.09.021
- Dubin, A. E., & Patapoutian, A. (2010). Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *The Journal of clinical investigation*, *120*(11), 3760-3772.
- Eide, P. K. (2000). Wind-up and the NMDA receptor complex from a clinical perspective. *European journal of pain*, *4*(1), 5-15.
- Fang, J., Rong, P., Hong, Y., Fan, Y., Liu, J., Wang, H., . . . Wang, L. (2016). Transcutaneous vagus nerve stimulation modulates default mode network in major depressive disorder. *Biological psychiatry*, *79*(4), 266-273.
- Fields, H. L., & Basbaum, A. I. (1978). Brainstem control of spinal pain-transmission neurons. *Annual Review of Physiology*, *40*, 217-248. doi:10.1146/annurev.ph.40.030178.001245
- Fields, H. L., Bry, J., Hentall, I., & Zorman, G. (1983). The activity of neurons in the rostral medulla of the rat during withdrawal from noxious heat. *Journal of Neuroscience*, *3*(12), 2545-2552.
- Fox, J. E., & Hitchcock, E. R. (1987). F wave size as a monitor of motor neuron excitability: the effect of deafferentation. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *50*(4), 453-459.
- France, C. R., Rhudy, J. L., & McGlone, S. (2009). Using normalized EMG to define the nociceptive flexion reflex (NFR) threshold: further evaluation of standardized NFR scoring criteria. *Pain*, *145*(1-2), 211-218. doi:10.1016/j.pain.2009.06.022
- Frangos, E., & Komisaruk, B. R. (2017). Access to Vagal Projections via Cutaneous Electrical Stimulation of the Neck: fMRI Evidence in Healthy Humans. *Brain stimulation*, *10*(1), 19-27. doi:10.1016/j.brs.2016.10.008
- Frangos, E., Richards, E. A., & Bushnell, M. C. (2017). Do the psychological effects of vagus nerve stimulation partially mediate vagal pain modulation? *Neurobiology of Pain*, *1*, 37-45. doi:10.1016/j.ynpai.2017.03.002
- Frokjaer, J. B., Bergmann, S., Brock, C., Madzak, A., Farmer, A. D., Ellrich, J., & Drewes, A. M. (2016). Modulation of vagal tone enhances gastroduodenal motility and reduces somatic pain sensitivity. *Neurogastroenterology & Motility*, *28*(4), 592-598. doi:10.1111/nmo.12760
- Frot, M., Rambaud, L. c., Guénot, M., & Mauguière, F. (1999). Intracortical recordings of early pain-related CO₂-laser evoked potentials in the human second somatosensory (SII) area. *Clinical Neurophysiology*, *110*(1), 133-145.
- Gasser, H. S. (1941). The classification of nerve fibers.
- Gaul, C., Diener, H. C., Silver, N., Magis, D., Reuter, U., Andersson, A., . . . Straube, A. (2016). Non-invasive vagus nerve stimulation for PREvention and Acute treatment of chronic cluster headache (PREVA): A randomised controlled study. *Cephalalgia*, *36*(6), 534-546. doi:10.1177/0333102415607070
- Gauriau, C., & Bernard, J. F. (2002). Pain pathways and parabrachial circuits in the rat. *Experimental Physiology*, *87*(2), 251-258.
- Gebhart, G. F. (2004). Descending modulation of pain. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *27*(8), 729-737.
- Giesecke, T., Gracely, R. H., Williams, D. A., Geisser, M. E., Petzke, F. W., & Clauw, D. J. (2005). The relationship between depression, clinical pain, and experimental pain in a chronic pain cohort. *Arthritis & Rheumatology*, *52*(5), 1577-1584.
- Goadsby, P. J., de Coo, I. F., Silver, N., Tyagi, A., Ahmed, F., Gaul, C., . . . Group, A. C. T. S. (2018). Non-invasive vagus nerve stimulation for the acute treatment of episodic and

- chronic cluster headache: A randomized, double-blind, sham-controlled ACT2 study. *Cephalalgia*, 38(5), 959-969. doi:10.1177/0333102417744362
- Gracely, R., Geisser, M., Giesecke, T., Grant, M., Petzke, F., Williams, D., & Clauw, D. (2004). Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain*, 127(4), 835-843.
- Granot, M., Weissman-Fogel, I., Crispel, Y., Pud, D., Granovsky, Y., Sprecher, E., & Yarnitsky, D. (2008). Determinants of endogenous analgesia magnitude in a diffuse noxious inhibitory control (DNIC) paradigm: do conditioning stimulus painfulness, gender and personality variables matter? *Pain*, 136(1-2), 142-149. doi:10.1016/j.pain.2007.06.029
- Greenspan, J. D., Lee, R. R., & Lenz, F. A. (1999). Pain sensitivity alterations as a function of lesion location in the parasyllian cortex. *Pain*, 81(3), 273-282.
- Greenspan, J. D., & Winfield, J. A. (1992). Reversible pain and tactile deficits associated with a cerebral tumor compressing the posterior insula and parietal operculum. *Pain*, 50(1), 29-39.
- Grimby, L. (1963). Normal plantar response: integration of flexor and extensor reflex components. *Journal of neurology, neurosurgery, psychiatry*, 26(1), 39.
- Groves, D. A., & Brown, V. (2005). Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 29(3), 493-500.
- Hastings, R. S., Parsey, R. V., Oquendo, M. A., Arango, V., & Mann, J. J. (2004). Volumetric analysis of the prefrontal cortex, amygdala, and hippocampus in major depression. *Neuropsychopharmacology*, 29(5), 952-959.
- Hautzinger, M., Keller, F., & Kühner, C. (2006). *Das Beck Depressionsinventar II. Deutsche Bearbeitung und Handbuch zum BDI II*. Frankfurt a. M.: Harcourt Test Services.
- Heinricher, M. M., Tavares, I., Leith, J. L., & Lumb, B. M. (2009). Descending control of nociception: specificity, recruitment and plasticity. *Brain Research Reviews*, 60(1), 214-225.
- Hord, D. E., Evans, S. M., Mueed, S., Adamolekun, B., & Naritoku, D. K. (2003). The effect of vagus nerve stimulation on migraines. *The Journal of Pain*, 4(9), 530-534.
- Hosobuchi, Y., Adams, J. E., & Linchitz, R. (1977). Pain relief by electrical stimulation of the central gray matter in humans and its reversal by naloxone. *Science*, 197(4299), 183-186.
- Howland, R. H. (2014). Vagus nerve stimulation. *Current behavioral neuroscience reports*, 1(2), 64-73.
- Hung, C.-Y., & Tan, C.-H. (2018). TRP channels in nociception and pathological pain. In *Advances in Pain Research: Mechanisms and Modulation of Chronic Pain* (pp. 13-27): Springer.
- Jankowska, E. (2001). Spinal interneuronal systems: identification, multifunctional character and reconfigurations in mammals. *The Journal of physiology*, 533(1), 31-40.
- Julius, D. (2013). TRP Channels and Pain. 29(1), 355-384. doi:10.1146/annurev-cellbio-101011-155833
- Kinfe, T. M., Pinteá, B., Muhammad, S., Zaremba, S., Roeske, S., Simon, B. J., & Vatter, H. (2015). Cervical non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) for preventive and acute treatment of episodic and chronic migraine and migraine-associated sleep disturbance: preliminary findings from a prospective observational cohort study. *The Journal of Headache & Pain*, 16(1), 1-11.
- Kirchner, A., Birklein, F., Stefan, H., & Handwerker, H. (2000). Left vagus nerve stimulation suppresses experimentally induced pain. *Neurology*, 55(8), 1167-1171.
- Kirchner, A., Birklein, F., Stefan, H., & Handwerker, H. (2001). Vagusstimulation—Eine Behandlungsoption für chronische Schmerzen? *Der Schmerz*, 15(4), 272-277.
- Krafft, S. (2017). *Learned control over spinal nociception in healthy subjects and patients with chronic back pain*. Imu,

- Krafft, S., Gohmann, H. D., Sommer, J., Straube, A., & Ruscheweyh, R. (2017). Learned control over spinal nociception in patients with chronic back pain. *European journal of pain*, 21(9), 1538-1549. doi:10.1002/ejp.1055
- Kraus, T., Hösl, K., Kiess, O., Schanze, A., Kornhuber, J., & Forster, C. (2007). BOLD fMRI deactivation of limbic and temporal brain structures and mood enhancing effect by transcutaneous vagus nerve stimulation. *Journal of neural transmission*, 114(11), 1485-1493.
- Krohne, H. W., Egloff, B., Kohlmann, C.-W., & Tausch, A. (1996). Untersuchungen mit einer deutschen Version der "Positive and Negative Affect Schedule"(PANAS). *Diagnostica*, 42, 139-156.
- Kuhner, C., Burger, C., Keller, F., & Hautzinger, M. (2007). Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples. *Nervenarzt*, 78(6), 651-656. doi:10.1007/s00115-006-2098-7
- Lange, G., Janal, M. N., Maniker, A., Fitzgibbons, J., Fobler, M., Cook, D., & Natelson, B. H. (2011). Safety and efficacy of vagus nerve stimulation in fibromyalgia: a phase I/II proof of concept trial. *Pain Medicine*, 12(9), 1406-1413. doi:10.1111/j.1526-4637.2011.01203.x
- Laqua, R., Leutzow, B., Wendt, M., & Usichenko, T. (2014). Transcutaneous vagal nerve stimulation may elicit anti- and pro-nociceptive effects under experimentally-induced pain - a crossover placebo-controlled investigation. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, 185, 120-122. doi:10.1016/j.autneu.2014.07.008
- Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P., & Spielberger, C. D. (1981). State-Trait-Angstinventar (STAI), Theoretische Grundlagen und Handanweisungen. In. Weinheim: Beltz.
- Le Bars, D., & Cadden, S. (2008). What is a wide-dynamic-range cell? In *The senses: a comprehensive reference* (pp. 331-338): Academic Press.
- Lehmann, D., & Skrandies, W. (1984). Spatial analysis of evoked potentials in man--a review. *Progress in neurobiology*, 23(3), 227-250.
- Lenaerts, M. E., Oommen, K., Couch, J., & Skaggs, V. (2008). Can vagus nerve stimulation help migraine? *Cephalalgia*, 28(4), 392-395.
- Lin, J. Z., & Floeter, M. K. (2004). Do F-wave measurements detect changes in motor neuron excitability? *Muscle & Nerve : Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine Supplement*, 30(3), 289-294.
- Loeser, J. D., & Treede, R. D. (2008). The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*, 137(3), 473-477. doi:10.1016/j.pain.2008.04.025
- Lumpkin, E. A., & Caterina, M. J. (2007). Mechanisms of sensory transduction in the skin. *Nature*, 445(7130), 858-865.
- Lynn, B. (1994). The fibre composition of cutaneous nerves and the classification and response properties of cutaneous afferents, with particular reference to nociception. *Pain Rev*, 1, 172-183.
- Lynne, S. U. (2018). Comparative Physiology of Nociception and Pain. 33(1), 63-73. doi:10.1152/physiol.00022.2017
- Maixner, W., Bossut, D., & Whitsel, E. (1991). Evaluation of vagal afferent modulation of the digastric reflex in cats. *Brain research*, 560(1-2), 55-62.
- Mantyh, P. W. (2014). The neurobiology of skeletal pain. *European journal of Neuroscience*, 39(3), 508-519.
- Mauskop, A. (2005). Vagus nerve stimulation relieves chronic refractory migraine and cluster headaches. *Cephalalgia*, 25(2), 82-86. doi:10.1111/j.1468-2982.2005.00611.x
- Mayer, D. J., & Liebeskind, J. C. (1974). Pain reduction by focal electrical stimulation of the brain: an anatomical and behavioral analysis. *Brain research*, 68(1), 73-93.
- McEntire, D. M., Kirkpatrick, D. R., Dueck, N. P., Kerfeld, M. J., Smith, T. A., Nelson, T. J., . . . Agrawal, D. K. (2016). Pain transduction: a pharmacologic perspective. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 9(8), 1069-1080. doi:10.1080/17512433.2016.1183481

- McNeill, D. L., Chandler, M. J., Qing-Gong, F., & Foreman, R. D. (1991). Projection of nodose ganglion cells to the upper cervical spinal cord in the rat. *Brain research bulletin*, 27(2), 151-155.
- Melzack, R. (1999). From the gate to the neuromatrix. *Pain Suppl.*, 82, S121-S126.
- Meyer, K., Sprott, H., & Mannion, A. F. (2008). Cross-cultural adaptation, reliability, and validity of the German version of the Pain Catastrophizing Scale. *Journal of Psychosomatic Research*, 64(5), 469-478. doi:10.1016/j.jpsychores.2007.12.004
- Millan, M. J. (2002). Descending control of pain. *Progress in neurobiology*, 66(6), 355-474.
- Mourdoukoutas, A. P., Truong, D. Q., Adair, D. K., Simon, B. J., & Bikson, M. (2018). High-Resolution Multi-Scale Computational Model for Non-Invasive Cervical Vagus Nerve Stimulation. *Neuromodulation*, 21(3), 261-268. doi:10.1111/ner.12706
- Murray, E. A., & Coulter, J. D. (1981). Supplementary sensory area. In *Cortical sensory organization* (pp. 167-195): Springer.
- Napadow, V., Edwards, R. R., Cahalan, C. M., Mensing, G., Greenbaum, S., Valovska, A., . . . Wasan, A. D. (2012). Evoked pain analgesia in chronic pelvic pain patients using respiratory-gated auricular vagal afferent nerve stimulation. *Pain Medicine*, 13(6), 777-789. doi:10.1111/j.1526-4637.2012.01385.x
- Nash, P. G., Macefield, V. G., Klineberg, I. J., Gustin, S. M., Murray, G. M., & Henderson, L. A. (2010). Bilateral activation of the trigeminothalamic tract by acute orofacial cutaneous and muscle pain in humans. *Pain*, 151(2), 384-393.
- Ness, T. J., Randich, A., Fillingim, R., Faught, R. E., & Backensto, E. M. (2001). Left vagus nerve stimulation suppresses experimentally induced pain. *Neurology*, 56(7), 985-986.
- Neugebauer, V., Li, W., Bird, G. C., & Han, J. S. (2004). The amygdala and persistent pain. *The Neuroscientist*, 10(3), 221-234.
- Nieuwenhuis, S., Forstmann, B. U., & Wagenmakers, E.-J. (2011). Erroneous analyses of interactions in neuroscience: a problem of significance. *Nature neuroscience*, 14(9), 1105.
- Nishikawa, Y., Koyama, N., Yoshida, Y., & Yokota, T. (1999). Activation of ascending antinociceptive system by vagal afferent input as revealed in the nucleus ventralis posteromedialis. *Brain research*, 833(1), 108-111.
- Nobis, H.-G., & Roman, R. (2019). Herausforderung Schmerz Retrieved from <https://www.schmerzgesellschaft.de/topnavi/patienteninformationen/schmerz>
- Nomura, S., & Mizuno, N. (1984). Central distribution of primary afferent fibers in the Arnold's nerve (the auricular branch of the vagus nerve): a transganglionic HRP study in the cat. *Brain research*, 292(2), 199-205.
- Nonis, R., D'Ostilio, K., Schoenen, J., & Magis, D. (2017). Evidence of activation of vagal afferents by non-invasive vagus nerve stimulation: An electrophysiological study in healthy volunteers. *Cephalalgia*, 37(13), 1285-1293. doi:10.1177/0333102417717470
- Numazaki, M., Tominaga, T., Toyooka, H., & Tominaga, M. (2002). Direct phosphorylation of capsaicin receptor VR1 by protein kinase C ϵ and identification of two target serine residues. *Journal of Biological Chemistry*, 277(16), 13375-13378.
- Olesen, S. S., van Goor, H., Bouwense, S. A., Wilder-Smith, O. H., & Drewes, A. M. (2012). Reliability of static and dynamic quantitative sensory testing in patients with painful chronic pancreatitis. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 37(5), 530-536.
- Oshinsky, M. L., Murphy, A. L., Hekierski, H. J., Cooper, M., & Simon, B. J. (2014). Noninvasive vagus nerve stimulation as treatment for trigeminal allodynia. *Pain*, 155(5), 1037-1042. doi:10.1016/j.pain.2014.02.009
- Ossipov, M. H., Morimura, K., & Porreca, F. (2014). Descending pain modulation and chronification of pain. *Current Opinion in supportive Palliative Care*, 8(2), 143.
- Pasricha, P. J. (2012). Unraveling the mystery of pain in chronic pancreatitis. *Nature reviews Gastroenterology & Hepatology*, 9(3), 140.

- Patel, N. B. (2010). Physiology of Pain. In K. Andreas & P. N. B (Eds.), *Guide to pain management in low-resource settings* (pp. 13-18): International Association for the Study of Pain.
- Pud, D., Granovsky, Y., & Yarnitsky, D. (2009). The methodology of experimentally induced diffuse noxious inhibitory control (DNIC)-like effect in humans. *Pain*, *144*(1), 16-19.
- Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., . . . Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *161*(9), 1976-1982. doi:10.1097/j.pain.0000000000001939
- Randich, A., & Gebhart, G. F. (1992). Vagal afferent modulation of nociception. *Brain Research Reviews*, *17*(2), 77-99.
- Ren, K., Randich, A., & Gebhart, G. (1990). Modulation of spinal nociceptive transmission from nuclei tractus solitarii: a relay for effects of vagal afferent stimulation. *Journal of neurophysiology*, *63*(5), 971-986.
- Ren, K., Randich, A., & Gebhart, G. F. (1989). Vagal afferent modulation of spinal nociceptive transmission in the rat. *Journal of neurophysiology*, *62*(2), 401-415.
- Rexed, B. (1954). A cytoarchitectonic atlas of the spinal coed in the cat. *The Journal of Comparative Neurology*(100), 297-379.
- Rhudy, J. L., & France, C. R. (2007). Defining the nociceptive flexion reflex (NFR) threshold in human participants: a comparison of different scoring criteria. *Pain*, *128*(3), 244-253. doi:10.1016/j.pain.2006.09.024
- Ringkamp, M., & Meyer, R. A. (2014). Pruriceptors. In E. Carstens & T. Akiyama (Eds.), *Itch. Mechanisms and Treatment* (pp. 129-142). Boca Raton: CRC Press Taylor/Francis Goup.
- Ringkamp, M., Raja, S. N., Campbell, J. N., & Meyer, R. A. (2013). Peripheral mechanisms of cutaneous nociception. In S. B. McMahon, M. Koltzenburg, I. Tracey, & D. Turk (Eds.), *Wall and Melzack's textbook of pain* (6 ed., pp. 1-30). Philadelphia: Elsevier.
- Ritter, C., Hebart, M. N., Wolbers, T., & Bingel, U. (2014). Representation of spatial information in key areas of the descending pain modulatory system. *Journal of Neuroscience*, *34*(13), 4634-4639.
- Rosenstiel, A. K., & Keefe, F. J. (1983). The use of coping strategies in chronic low back pain patients: relationship to patient characteristics and current adjustment. *Pain*, *17*(1), 33-44.
- Rostami, K., Zadeh, S. H., & Rakhshan, M. (2019). Chronic pain: a concept analysis. *Electronic Journal of General Medicine*, *16*(2).
- Ruscheweyh, R., Albers, C., Kreuzsch, A., Sommer, J., & Marziniak, M. J. T. C. j. o. p. (2013). The effect of catastrophizing self-statements on pain perception and the nociceptive flexor reflex (RIII reflex). *29*(8), 725-732.
- Ruscheweyh, R., Bäumlner, M., Feller, M., Krafft, S., Sommer, J., & Straube, A. (2015). Learned control over spinal nociception reduces supraspinal nociception as quantified by late somatosensory evoked potentials. *Pain*, *156*(12), 2505-2513. doi:10.1097/j.pain.0000000000000327
- Ruscheweyh, R., Kreuzsch, A., Albers, C., Sommer, J., & Marziniak, M. (2011). The effect of distraction strategies on pain perception and the nociceptive flexor reflex (RIII reflex). *Pain*, *152*(11), 2662-2671. doi:10.1016/j.pain.2011.08.016
- Ruscheweyh, R., Weinges, F., Schiffer, M., Bäumlner, M., Feller, M., Krafft, S., . . . Marziniak, M. (2015). Control over spinal nociception as quantified by the nociceptive flexor reflex (RIII reflex) can be achieved under feedback of the RIII reflex. *European journal of pain*, *19*(4), 480-489.
- Sandrini, G., Ruiz, L., Capararo, M., Danilov, A., Beretta, A., & Nappi, G. (1993). Effects of dothiepin on nociceptive flexion reflex and diffuse noxious inhibitory controls in humans. *European journal of pharmacology*, *243*(1), 99-102.

- Sandrini, G., Serrao, M., Rossi, P., Romaniello, A., Cruccu, G., & Willer, J. C. (2005). The lower limb flexion reflex in humans. *Progress in neurobiology*, 77(6), 353-395. doi:10.1016/j.pneurobio.2005.11.003
- Schaible, H.-G., Ebersberger, A., & Natura, G. (2011). Update on peripheral mechanisms of pain: beyond prostaglandins and cytokines. *Arthritis research & therapy*, 13(2), 1-8.
- Schouenborg, J., Weng, H. R., Kalliomaki, J., & Holmberg, H. (1995). A survey of spinal dorsal horn neurones encoding the spatial organization of withdrawal reflexes in the rat. *Experimental Brain Research*, 106(1), 19-27. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8542974>
- Schroeder, C. F., Möller, M., & May, A. (2019). nVNS sham significantly affects the trigeminal-autonomic reflex: A randomized controlled study. *Neurology*, 93(5), 518-521.
- Schünke, M., Schulte, E., & Schumacher, U. e. a. (2009). Schmerzbahnen des Kopfes und zentrales schmerzhemmendes System. In M. Schünke, E. Schulte, & U. e. a. Schumacher (Eds.), *Prometheus LernAtlas - Kopf, Hals und Neuroanatomie*. Stuttgart: Thieme.
- Sedan, O., Sprecher, E., & Yarnitsky, D. (2005). Vagal stomach afferents inhibit somatic pain perception. *Pain*, 113(3), 354-359.
- Shahani, B. T., & Young, R. R. (1971). Human flexor reflexes. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 34(5), 616-627.
- Shechter, A., Stewart, W. F., Silberstein, S. D., & Lipton, R. B. (2002). Migraine and autonomic nervous system function: a population-based, case-control study. *Neurology*, 58(3), 422-427. doi:10.1212/wnl.58.3.422
- Sherrington, C. S. (1910). Flexion-reflex of the limb, crossed extension-reflex, and reflex stepping and standing. *The Journal of physiology*, 40(1-2), 28.
- Silberstein, S. D., Calhoun, A. H., Lipton, R. B., Grosberg, B. M., Cady, R. K., Dorlas, S., . . . Group, E. S. (2016). Chronic migraine headache prevention with noninvasive vagus nerve stimulation: The EVENT study. *Neurology*, 87(5), 529-538. doi:10.1212/WNL.0000000000002918
- Silberstein, S. D., Mechtler, L. L., Kudrow, D. B., Calhoun, A. H., McClure, C., Saper, J. R., . . . Group, A. C. T. S. (2016). Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation for the ACute Treatment of Cluster Headache: Findings From the Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled ACT1 Study. *Headache*, 56(8), 1317-1332. doi:10.1111/head.12896
- Simon, B., & Blake, J. (2017). Mechanism of action of non-invasive cervical vagus nerve stimulation for the treatment of primary headaches. *The American Journal of Managed Care*, 23(17 Suppl), S312-S316.
- Skljarevski, V., & Ramadan, N. M. (2002). The nociceptive flexion reflex in humans -- review article. *Pain*, 96(1-2), 3-8. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11932055>
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R., & Lushene, R. (1970). Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. In. Palo Alto California: Consulting Psychologist Press.
- Sprinkle, S. D., Lurie, D., Insko, S. L., Atkinson, G., Jones, G. L., Logan, A. R., & Bissada, N. N. (2002). Criterion validity, severity cut scores, and test-retest reliability of the Beck Depression Inventory-II in a university counseling center sample. *Journal of counseling psychology*, 49(3), 381.
- Stovner, L. J., & Andree, C. (2010). Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *Journal of Headache an Pain*, 11(4), 289-299. doi:10.1007/s10194-010-0217-0
- Straube, A., Ellrich, J., Eren, O., Blum, B., & Ruscheweyh, R. (2015). Treatment of chronic migraine with transcutaneous stimulation of the auricular branch of the vagal nerve (auricular t-VNS): a randomized, monocentric clinical trial. *J Headache Pain*, 16, 543. doi:10.1186/s10194-015-0543-3
- Sullivan, M. J., Bishop, S. R., & Pivik, J. (1995). The Pain Catastrophizing Scale: Development and Validation. *Psychological assessment*, 7(4), 524-532.

- Sutherland, S. P., Cook, S. P., & McCleskey, E. W. (2000). Chemical mediators of pain due to tissue damage and ischemia. In *Progress in brain research* (Vol. 129, pp. 21-38): Elsevier.
- Tassorelli, C., Grazi, L., de Tommaso, M., Pierangeli, G., Martelletti, P., Rainero, I., . . . Group, P. S. (2018). Noninvasive vagus nerve stimulation as acute therapy for migraine: The randomized PRESTO study. *Neurology*, *91*(4), e364-e373. doi:10.1212/WNL.0000000000005857
- Thong, I. S., Jensen, M. P., Miró, J., & Tan, G. (2018). The validity of pain intensity measures: what do the NRS, VAS, VRS, and FPS-R measure? *Scandinavian journal of pain*, *18*(1), 99-107.
- Todd, A. J., & Koerber, H. R. (2013). Neuroanatomical substrates of spinal nociception. In S. B. McMahon, M. Koltzenburg, I. Tracey, & D. Turk (Eds.), *Wall and Melzack's textbook of pain* (pp. 77-93). Philadelphia: Elsevier.
- Tracey, I., & Mantyh, P. W. (2007). The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron*, *55*(3), 377-391.
- Tracy, L. M., Ioannou, L., Baker, K. S., Gibson, S. J., Georgiou-Karistianis, N., & Giummarra, M. J. (2016). Meta-analytic evidence for decreased heart rate variability in chronic pain implicating parasympathetic nervous system dysregulation. *Pain*, *157*(1), 7-29. doi:10.1097/j.pain.0000000000000360
- Treede, R.-D., Kenshalo, D. R., Gracely, R. H., & Jones, A. K. (1999). The cortical representation of pain. *Pain*, *79*(2-3), 105-111.
- Treede, R.-D., Kief, S., Hölzer, T., & Bromm, B. (1988). Late somatosensory evoked cerebral potentials in response to cutaneous heat stimuli. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, *70*(5), 429-441.
- Treede, R.-D., Meyer, R. A., & Campbell, J. N. (1998). Myelinated mechanically insensitive afferents from monkey hairy skin: heat-response properties. *Journal of Neurology*, *80*(3), 1082-1093.
- Usichenko, T., Laqua, R., Leutzow, B., & Lotze, M. (2017). Preliminary findings of cerebral responses on transcutaneous vagal nerve stimulation on experimental heat pain. *Brain Imaging and Behavior*, *11*(1), 30-37. doi:10.1007/s11682-015-9502-5
- Van Hecke, O., Torrance, N., & Smith, B. (2013). Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *Br J Anaesth*, *111*(1), 13-18.
- Vecchio, E., Bassez, I., Ricci, K., Tassorelli, C., Liebler, E., & de Tommaso, M. (2018). Effect of Non-invasive Vagus Nerve Stimulation on Resting-State Electroencephalography and Laser-Evoked Potentials in Migraine Patients: Mechanistic Insights. *Frontiers in Human Neuroscience*, *12*, 366. doi:10.3389/fnhum.2018.00366
- Velo, P., Leiras, R., & Canedo, A. (2013). Electrophysiological study of supraspinal input and spinal output of cat's subnucleus reticularis dorsalis (SRD) neurons. *Plos one*, *8*(3), e60686.
- Villanueva, L., Chitour, D., & Le Bars, D. (1986). Involvement of the dorsolateral funiculus in the descending spinal projections responsible for diffuse noxious inhibitory controls in the rat. *Journal of neurophysiology*, *56*(4), 1185-1195.
- Villanueva, L., & Le Bars, D. (1995). The activation of bulbo-spinal controls by peripheral nociceptive inputs: diffuse noxious inhibitory controls. *Biological research*, *28*(1), 113-125.
- Villanueva, L., Peschanski, M., Calvino, B., & Le Bars, D. (1986). Ascending pathways in the spinal cord involved in triggering of diffuse noxious inhibitory controls in the rat. *Journal of neurophysiology*, *55*(1), 34-55.
- Villemure, C., & Bushnell, C. M. (2002). Cognitive modulation of pain: how do attention and emotion influence pain processing? *Pain*, *95*(3), 195-199.
- Wang, Y.-P., & Gorenstein, C. (2013). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: a comprehensive review. *Brazilian Journal of Psychiatry*, *35*(4), 416-431.

- Watson, D., Clark, L. A., & Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *Personality and Social Psychology Bulletin*, *54*(6), 1063-1070.
- Weisenberg, M., Raz, T., & Hener, T. (1998). The influence of film-induced mood on pain perception. *Pain*, *76*(3), 365-375.
- Wiesenfeld-Hallin, Z., Hallin, R., & Persson, A. (1984). Do large diameter cutaneous afferents have a role in the transmission of nociceptive messages? *Brain research*, *311*(2), 375-379.
- Willer, J. C. (1977). Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain*, *3*(1), 69-80.
- Willer, J. C., Boureau, F., & Albe-Fessard, D. (1979). Supraspinal influences on nociceptive flexion reflex and pain sensation in man. *Brain research*, *179*(1), 61-68. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/509233>
- Woller, S. A., Eddinger, K. A., Corr, M., & Yaksh, T. L. (2017). An overview of pathways encoding nociception. *Clinical Experimental Rheumatology*, *35*(Suppl 107), 40.
- Woolf, C. (2004). Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Annals of internal medicine*, *140*(6), 441-451.
- Yakunina, N., Kim, S. S., & Nam, E. C. (2017). Optimization of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Using Functional MRI. *Neuromodulation*, *20*(3), 290-300. doi:10.1111/ner.12541
- Yarnitsky, D. (2010). Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states. *Current Opinion in Anesthesiology*, *23*(5), 611-615.
- Yarnitsky, D. (2015). Role of endogenous pain modulation in chronic pain mechanisms and treatment. *Pain*, *156*, S24-S31.
- Yarnitsky, D., Crispel, Y., Eisenberg, E., Granovsky, Y., Ben-Nun, A., Sprecher, E., . . . Granot, M. (2008). Prediction of chronic post-operative pain: pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain*, *138*(1), 22-28. doi:10.1016/j.pain.2007.10.033
- Yarnitsky, D., Granot, M., Nahman-Averbuch, H., Khamaisi, M., & Granovsky, Y. (2012). Conditioned pain modulation predicts duloxetine efficacy in painful diabetic neuropathy. *Pain*, *153*(6), 1193-1198. doi:10.1016/j.pain.2012.02.021
- Yuan, H., & Silberstein, S. D. (2016). Vagus nerve and vagus nerve stimulation, a comprehensive review: part I. *Headache: The Journal of Head Face Pain*, *56*(1), 71-78.
- Zelman, D. C., Howland, E. W., Nichols, S. N., & Cleeland, C. S. J. P. (1991). The effects of induced mood on laboratory pain. *Pain*, *46*(1), 105-111.
- Zhang, J., Chandler, M. J., & Foreman, R. D. (2003). Cardiopulmonary sympathetic and vagal afferents excite C1-C2 propriospinal cells in rats. *Brain research*, *969*(1-2), 53-58.

Anhang A: Ergänzungen zu den Methoden

Ergänzende Tabelle 1. Effekt der Reihenfolge auf die Outcome-Variablen während des Interventionsdurchgangs

N = 23	Interaktionen von					
	Haupteffekt der Reihenfolge	Reihenfolge*Zeit	Reihenfolge*Gerät	Reihenfolge*SEP-Komponente	Reihenfolge*Zeit*Gerät	Reihenfolge*Zeit*Gerät*SEP-Komponente
Effekt auf						
RIII-Fläche	$F_{[1,21]} = 2.307, p = .144$	$F_{[3,63]} = 0.432, p = .731$	$F_{[1,21]} = 0.210, p = .652$		$F_{[3,63]} = 2.671, p = .055$	
SEP-Amplitude	$F_{[1,21]} = 0.025, p = .876$	$F_{[1,21]} = 3.551, p = .073$	$F_{[1,21]} = 0.226, p = .640$	$F_{[3,63]} = 0.489, p = .691$	$F_{[1,21]} = 1.804, p = .194$	$F_{[3,63]} = 2.118, p = .107$
Schmerzintensität	$F_{[1,21]} = 0.843, p = .369$	$F_{[3,63]} = 0.880, p = .456$	$F_{[1,21]} = 0.080, p = .780$		$F_{[3,63]} = 0.547, p = .652$	
Unangenehmheit	$F_{[1,21]} = 0.015, p = .903$	$F_{[3,63]} = 0.083, p = .969$	$F_{[1,21]} = 0.908, p = .352$		$F_{[3,63]} = 0.477, p = .699$	

Die Reihenfolge der nVNS/Sham-Stimulation während der experimentellen Sitzungen erfolgte entsprechend der den Teilnehmern zugeteilten Randomisierungssequenz. Eine 3-faktorielle ANOVA mit Messwiederholung zeigte keinen statistisch signifikanten Haupteffekt der Reihenfolge (nVNS/Sham zuerst) oder signifikante Interaktionen mit dem Gerät (nVNS/Sham) oder der Zeit (Pre/StimR/StimL/Post) während und 2 Minuten nach Intervention für die RIII-Flächen, die Schmerzintensitäts- oder die Unangenehmheitsbewertungen. Eine 4-faktorielle ANOVA, die zudem noch die 4 Komponenten (P45, N100, N120, P260) der somatosensibel evozierten Potentiale (SEPs) berücksichtigte, fand ebenfalls keinen signifikanten Haupteffekt der Reihenfolge oder eine Interaktion für die Amplituden der SEP-Komponenten. Aufgrund von Artefakten während der Intervention waren die SEPs nur direkt vor bzw. nach der nVNS/Sham-Stimulation verfügbar.

Modifizierte Tabelle in Anlehnung an die Originalpublikation (Alt et al., 2020).

Ergänzende Tabelle 2. Effekt der Reihenfolge auf die Outcome-Variablen bis eine Stunde nach Intervention

N = 23	Interaktionen von					
	Haupteffekt Reihenfolge	Reihenfolge*Zeit	Reihenfolge*Gerät	Reihenfolge*SEP-Komponente	Reihenfolge*Zeit*Gerät	Reihenfolge*Zeit*Gerät*SEP-Komponente
Effekte bis eine Stunde nach Intervention						
RIII-Schwellen	$F_{[1,21]} = 0.107, p = .747$	$F_{[4,84]} = 0.087, p = .986$	$F_{[1,21]} = 1.178, p = .290$		$F_{[4,84]} = 0.789, p = .536$	
Schmerzschnellen	$F_{[1,21]} = 2.549, p = .125$	$F_{[4,84]} = 1.271, p = .288$	$F_{[1,21]} = 1.422, p = .246$		$F_{[4,84]} = 2.441, p = .053$	
RIII-Flächen	$F_{[1,21]} = 3.123, p = .092$	$F_{[4,84]} = 0.587, p = .673$	$F_{[1,21]} = 0.297, p = .592$		$F_{[4,84]} = 0.785, p = .538$	
SEP-Amplituden	$F_{[1,21]} = 0.338, p = .567$	$F_{[4,84]} = 1.210, p = .313$	$F_{[1,21]} = 3.059, p = .095$	$F_{[3,63]} = 1.572, p = .205$	$F_{[4,84]} = 1.083, p = .370$	$F_{[12,252]} = 1.154, p = .317$
Schmerzintensität	$F_{[1,21]} = 1.031, p = .321$	$F_{[4,84]} = 0.480, p = .751$	$F_{[1,21]} = 0.047, p = .830$		$F_{[4,84]} = 1.214, p = .311$	
Unangenehmheit	$F_{[1,21]} = 0.024, p = .877$	$F_{[4,84]} = 0.560, p = .692$	$F_{[1,21]} = 0.019, p = .891$		$F_{[4,84]} = 1.439, p = .228$	
CPM-Effekt	$F_{[1,21]} = 0.024, p = .877$		$F_{[1,21]} = 0.024, p = .877$			

Bis eine Stunde nach Intervention zeigte sich weder ein statistisch signifikanter Haupteffekt der Reihenfolge (nVNS/Sham zuerst) noch signifikante Interaktionen mit dem Gerät (nVNS/Sham) oder der Zeit (Baseline/5'/15'/30'/60 min post) für die RIII- und Schmerzschnellen, die Amplituden der somatosensibel evozierten Potentiale (SEP Komponenten P45, N100, N120, P260), die Schmerzintensitäts- oder die Unangenehmheitsbewertungen. Der Conditioned Pain Modulation (CPM-) Effekt wurde einmal während jeder experimentellen Sitzung, ~ 70 Minuten nach nVNS/Sham-Stimulation erfasst und zeigte ebenfalls keinen statistischen Haupteffekt oder signifikante Interaktionen mit dem Faktor Reihenfolge der Intervention.

Modifizierte Tabelle in Anlehnung an die Originalpublikation (Alt et al., 2020).

Anhang B: Ergänzungen zu den Ergebnissen

Ergänzende Tabelle 3. Rohwerte während des Interventionsdurchgangs

N = 23	nVNS				Sham			
	Pre	Stim rechts	Stim links	Post	Pre	Stim rechts	Stim links	Post
RIII-Flächen ($\mu\text{V} \cdot \text{ms}$)	917,1 \pm 563,8	947,6 \pm 479,7	957,2 \pm 459,1	929,1 \pm 484,0	858,4 \pm 489,2	927,9 \pm 540,1	899,9 \pm 544,0	862,4 \pm 476,0
SEP-Amplituden (μV)								
P ₄₅	3,3 \pm 3,4	-	-	3,1 \pm 3,9	2,8 \pm 3,0	-	-	2,9 \pm 2,9
N ₁₀₀	-17,8 \pm 6,7	-	-	-16,8 \pm 8,1	-19,6 \pm 9,0	-	-	-18,5 \pm 8,4
N ₁₂₀	-22,2 \pm 10,5	-	-	-19,7 \pm 9,7	-21,8 \pm 10,8	-	-	-18,5 \pm 8,4
P ₂₆₀	7,9 \pm 10,8	-	-	7,4 \pm 11,4	5,7 \pm 17,8	-	-	5,0 \pm 15,0
Schmerzbewertungen (NRS 0 - 10)								
Intensität	3,3 \pm 2,0	3,3 \pm 2,1	3,4 \pm 2,1	3,4 \pm 2,1	3,3 \pm 1,9	3,4 \pm 2,1	3,5 \pm 2,2	3,6 \pm 2,0
Unangenehmheit	4,4 \pm 2,4	4,0 \pm 2,5	4,1 \pm 2,5	4,5 \pm 2,6	4,0 \pm 2,3	4,0 \pm 2,4	4,0 \pm 2,5	4,1 \pm 2,4

Dargestellt sind die Rohwerte der durch schmerzhafte surale Stimulation evozierten RIII-Reflexflächen, Amplituden der somatosensibel evozierten Potentiale (SEPs), Schmerzintensitäts- und Unangenehmheitsbewertungen während des 10-minütigen Interventionsdurchgangs mit nVNS bzw. Sham-Stimulation. Für die Auswertung wurde der Durchgang in 2-Minutenblöcke eingeteilt: 2 Minuten Vorbeobachtung (nicht analysiert), 2 Minuten vor der Intervention (Pre), 2 Minuten nVNS/Sham-Stimulation der rechten Halsseite (Stim rechts), 2 Minuten nVNS/Sham-Stimulation der linken Halsseite (Stim links), 2 Minuten Nachbeobachtung (Post). SEPs sind aufgrund von Artefakten während der nVNS/Sham-Stimulation nur Pre und Post verfügbar. Alle Werte entsprechen dem Mittelwert \pm Standardabweichung.

Modifizierte Tabelle in Anlehnung an die Originalpublikation (Alt et al., 2020).

Ergänzende Tabelle 4. Statistische Analyse akuter nVNS-vermittelter Effekte auf die SEPs

N = 23	SEP Komponenten			
	P45	N100	N120	P260
Effekte der nVNS auf				
Gerät	$F_{[1,22]} = 0.320, p = .578$	$F_{[1,22]} = 2.525, p = .126$	$F_{[1,22]} = 0.003, p = .955$	$F_{[1,22]} = 0.801, p = .380$
Zeit	$F_{[1,22]} = 0.009, p = .924$	$F_{[1,22]} = 1.303, p = .266$	$F_{[1,22]} = 4.028, p = .057$	$F_{[1,22]} = 0.259, p = .616$
Interaktion (Zeit*Gerät)	$F_{[1,22]} = 0.106, p = .748$	$F_{[1,22]} = 0.001, p = .977$	$F_{[1,22]} = 0.239, p = .630$	$F_{[1,22]} = 0.003, p = .959$

Die somatosensibel evozierten Potentiale (SEP) sind nur während der Pre und Post-Blöcke verfügbar aufgrund von Stimulationsartefakten während der nVNS/Sham-Intervention. Eine zweifaktorielle ANOVA mit Messwiederholung zeigte keinen statistisch signifikanten Haupteffekt des Geräts oder der Zeit. Auch zeigte sich keine signifikante Interaktion zwischen dem Gerät und der Zeit für eine der 4 Komponenten.

Modifizierte Tabelle in Anlehnung an die Originalpublikation (Alt et al., 2020).

Ergänzende Tabelle 5. Rohwerte bis eine Stunde nach Intervention

N = 23	nVNS					Sham				
	Baseline	5 min post	15 min post	30 min post	60 min post	Baseline	5 min post	15 min post	30 min post	60 min post
RIII-Schwellen (mA)	8,0 ± 2,7	7,0 ± 2,3	7,3 ± 2,8	7,0 ± 2,3	6,5 ± 2,2	7,9 ± 2,6	6,4 ± 2,1	6,7 ± 2,6	6,4 ± 2,6	6,2 ± 2,4
Schmerzschnellen (mA)	7,6 ± 3,2	7,1 ± 3,0	7,0 ± 3,5	6,7 ± 2,9	6,0 ± 2,7	7,5 ± 3,4	6,7 ± 3,2	6,5 ± 3,8	6,6 ± 3,7	6,1 ± 4,0
RIII-Flächen (µV*ms)	809,4 ± 435,8	839,1 ± 491,8	891,6 ± 549,2	941,9 ± 692,5	986,7 ± 683,8	846,9 ± 530,9	821,9 ± 480,8	834,7 ± 600,6	850,6 ± 490,2	865,1 ± 445,5
SEP-Amplituden (µV)										
P ₄₅	3,9 ± 4,1	3,1 ± 3,2	2,4 ± 3,8	3,4 ± 3,9	2,5 ± 4,6	1,8 ± 5,0	4,1 ± 4,1	3,5 ± 3,5	3,1 ± 3,5	4,0 ± 4,8
N ₁₀₀	-17,0 ± 7,6	-16,7 ± 7,0	-16,6 ± 7,8	-16,1 ± 7,1	-16,3 ± 8,8	-18,3 ± 7,4	-17,2 ± 8,5	-16,2 ± 6,6	-15,7 ± 7,0	-15,0 ± 7,3
N ₁₂₀	-21,3 ± 11,5	-20,4 ± 10,1	-20,5 ± 9,2	-21,9 ± 9,9	-22,0 ± 11,8	-23,1 ± 10,1	-21,7 ± 9,2	-20,6 ± 9,6	-19,3 ± 7,2	-21,1 ± 9,5
P ₂₆₀	7,8 ± 12,0	5,6 ± 11,3	8,7 ± 10,7	7,8 ± 12,6	3,8 ± 19,5	6,6 ± 13,9	10,2 ± 10,3	11,5 ± 15,6	10,9 ± 11,6	9,8 ± 12,1
Schmerzbewertungen (NRS0-10)										
Intensität	3,2 ± 2,0	3,5 ± 2,2	3,7 ± 2,3	3,7 ± 2,3	3,9 ± 2,3	3,2 ± 1,9	3,4 ± 2,0	3,6 ± 2,0	3,9 ± 2,0	4,1 ± 2,2
Unangenehmheit	4,2 ± 2,3	4,5 ± 2,6	4,6 ± 2,6	4,6 ± 2,6	4,8 ± 2,6	4,1 ± 2,4	4,2 ± 2,3	4,2 ± 2,2	4,4 ± 2,3	4,7 ± 2,4
PANAS-Score										
Positiver Affekt	2,6 ± 0,7	2,5 ± 0,7	-	-	-	2,6 ± 0,7	2,4 ± 0,8	-	-	-
Negativer Affekt	1,3 ± 0,4	1,3 ± 0,4	-	-	-	1,3 ± 0,4	1,3 ± 0,5	-	-	-

Dargestellt sind die RIII-Reflex- und Schmerzschnellen, RIII-Reflexflächen, Amplituden der somatosensibel evozierten Potentiale (SEP), Schmerzintensitäts- und Unangenehmheitsbewertungen sowie die PANAS-Testwerte für positiven und negativen Affekt zur Baseline, 5, 15, 30 und 60 Minuten nach Intervention (nVNS/Sham-Stimulation). Alle Werte repräsentieren Mittelwerte ± Standardabweichung. Modifizierte Tabelle in Anlehnung an die Originalpublikation (Alt et al., 2020).

Ergänzende Tabelle 6. Effekte von nVNS auf die SEPs bis eine Stunde nach Intervention

N = 23	SEP Komponenten			
	P45	N100	N120	P260
Effekte der nVNS auf				
Gerät	$F_{[1,22]} = 0.176, p = .676$	$F_{[1,22]} = 0.002, p = .962$	$F_{[1,22]} = 0.009, p = .927$	$F_{[1,22]} = 1.776, p = .196$
Zeit	$F_{[4,88]} = 0.327, p = .859$	$F_{[4,88]} = 2.152, p = .081$	$F_{[4,88]} = 1.032, p = .395$	$F_{[2.8,61.1]} = 1.328, p = .266$
Interaktion (Gerät*Zeit)	$F_{[4,88]} = 1.912, p = .115$	$F_{[4,88]} = 0.826, p = .512$	$F_{[4,88]} = 2.303, p = .065$	$F_{[4,88]} = 1.148, p = .340$

Die somatosensibel evozierten Potentiale (SEP) wurden über 2-Minutenblöcke zur Baseline und 5, 15, 30 und 60 Minuten nach nVNS/Sham-Stimulation erfasst. Eine zweifaktorielle ANOVA mit Messwiederholung zeigte keinen signifikanten Haupteffekt des Geräts (nVNS/Sham) oder der Zeit (Baseline/5'/15'/30'/60 min Follow-Up) und es gab keine signifikante Interaktion zwischen Gerät und Zeit für eine der 4 SEP-Komponenten.

Modifizierte Tabelle in Anlehnung an die Originalpublikation (Alt et al., 2020).

Ergänzende Tabelle 7. Post-hoc t-Tests der RIII- und Schmerzschwellen, Schmerzintensitäts- und Unangenehmheitsbewertungen im Vergleich zur Baseline

N = 23	RIII-Reflexschwelle	Schmerzschwelle	Schmerzintensitätsbewertungen	Unangenehmheitsbewertungen
Baseline im Vergleich zu				
5 min post	$t_{[22]} = -6.96, p < 0.001,$ Mittelwertdifferenz: -1.3 mA 95%CI: $-1.6; -0.9$	$t_{[22]} = -4.33, p < 0.001,$ Mittelwertdifferenz: -0.6 mA 95%CI: $-0.9; -0.3$	$t_{[22]} = 3.23, p = 0.016,$ Mittelwertdifferenz: 0.3 (NRS 0–10) 95%CI: $0.1; 0.4$	$t_{[22]} = 1.63, p = 0.472,$ Mittelwertdifferenz: 0.2 (NRS 0–10) 95%CI: $0.0; 0.4$
15 min post	$t_{[22]} = -5.12, p < 0.001,$ Mittelwertdifferenz: -1.0 mA 95%CI: $-1.4; -0.6$	$t_{[22]} = -3.82, p = 0.004,$ Mittelwertdifferenz: -0.8 mA 95%CI: $-1.2; -0.4$	$t_{[22]} = 3.26, p = 0.016,$ Mittelwertdifferenz: 0.4 (NRS 0–10) 95%CI: $0.2; 0.7$	$t_{[22]} = 1.99, p = 0.236,$ Mittelwertdifferenz: 0.2 (NRS 0–10) 95%CI: $0.0; 0.5$
30 min post	$t_{[22]} = -6.85, p < 0.001,$ Mittelwertdifferenz: -1.3 mA 95%CI: $-1.6; -0.9$	$t_{[22]} = -4.40, p < 0.001,$ Mittelwertdifferenz: -0.9 mA 95%CI: $-1.3; -0.5$	$t_{[22]} = 3.48, p = 0.008,$ Mittelwertdifferenz: 0.6 (NRS 0–10) 95%CI: $0.2; 0.9$	$t_{[22]} = 2.71, p = 0.052,$ Mittelwertdifferenz: 0.4 (NRS 0–10) 95%CI: $0.1; 0.6$
60 min post	$t_{[22]} = -6.26, p < 0.001,$ Mittelwertdifferenz: -1.6 mA 95%CI: $-2.1; -1.1$	$t_{[22]} = -5.76, p < 0.001,$ Mittelwertdifferenz: -1.5 mA 95%CI: $-2.0; -0.9$	$t_{[22]} = 3.67, p = 0.004,$ Mittelwertdifferenz: 0.7 (NRS 0–10) 95%CI: $0.3; 1.2$	$t_{[22]} = 4.14, p < 0.001,$ Mittelwertdifferenz: 0.6 (NRS 0–10) 95%CI: $0.3; 0.9$

RIII-Reflex- und Schmerzschwellen, Schmerzintensitäts- und Unangenehmheitsbewertungen wurden 5, 15, 30 und 60 Minuten nach nVNS/Sham-Stimulation erfasst und mit der Baseline verglichen. Post-hoc t-Tests für gepaarte Stichproben wurden im Anschluss an eine zweifaktorielle (Gerät/Zeit) ANOVA mit Messwiederholung durchgeführt, um die statistisch signifikanten Haupteffekte der Zeit genauer zu untersuchen (siehe Abschnitt „3.2“). Alle p -Werte wurden für 4 Vergleiche Bonferroni-adjustiert.

Modifizierte Tabelle in Anlehnung an die Originalpublikation (Alt et al., 2020).

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die in den letzten drei Jahren zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Zuerst möchte ich Univ. Prof. Dr. med. Andreas Straube danken für die Betreuung dieser Arbeit und die Unterstützung durch seine Anregungen.

Mein besonderer Dank geht an Ruth Ruscheweyh für die von Anfang bis Ende sehr engagierte Betreuung und die intensive Unterstützung, insbesondere während der Veröffentlichung, die maßgeblich zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen hat.

Katharina Wach und Stefanie Krafft möchte ich danken für die Einarbeitung, Unterstützung und ihre herzliche Art, sodass die Arbeit im Forschungshaus stets viel Spaß bereitet hat.

Vielen Dank auch allen Probanden, die so geduldig die Stimulationen über sich ergehen haben lassen und stets bemüht waren, eine möglichst gute Ableitung zu ermöglichen.

Ein herzliches Dankeschön auch an Dilba Arslanoglu, die mich auf die Ausschreibung dieser Doktorarbeit aufmerksam machte, die thematisch so schön Psychologie und Medizin verbindet.

Und am Ende möchte ich noch meinen Freunden, meinen Eltern und meiner Schwester danken, die mich immer nach Kräften unterstützt haben!

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Alt, Laura

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Der Einfluss der nichtinvasiven Vagusnervstimulation auf die absteigende Schmerzhemmung

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 25.02.2022

Laura Alt

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

Publikation

Alt, L. K., Wach, K., Liebler, E. J., Straube, A., & Ruscheweyh, R. (2020).

A Randomized Sham-Controlled Cross-Over Study on the Short-Term Effect of Non-Invasive Cervical Vagus Nerve Stimulation on Spinal and Supraspinal Nociception in Healthy Subjects.

Headache: The Journal of Head and Face Pain, 60(8), 1616-1631.