

**Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik  
im Dr. von Haunerschen Kinderspital  
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

**Direktor: Professor Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein**

**Neuromodulation der Migräne via trigemino-zervikalen Komplex  
durch Einführung der repetitiven peripheren Magnetstimulation des  
Musculus trapezius**

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

Vorgelegt von  
Florian Trepte-Freisleder  
aus München  
Jahr  
2019



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. med. Florian Heinen
Mitberichterstatter:	PD Dr. med. Stefanie Förderreuther
	Professor Dr. med. Carl-Peter Cornelius
	Professor Dr. med. Philip Lang
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Nico Sollmann
Dekan:	Professor Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	24.10.2019



# Inhaltsverzeichnis

<b>1 EINLEITUNG</b>	<b>3</b>
<b>1.1 MIGRÄNE</b>	<b>3</b>
1.1.1 DEFINITION UND DIAGNOSE	3
1.1.2 EPIDEMIOLOGIE	6
1.1.3 ÄTIOLOGIE	8
1.1.4 THERAPIEOPTIONEN	9
<b>1.2 MYOFASZIALE SCHMERZEN – EIN MÖGLICHER KOPFSCHMERZTRIGGER</b>	<b>12</b>
1.2.1 DER TRIGGERPUNKT	12
1.2.2 PATHOPHYSIOLOGIE – DER TRIGEMINO-ZERVIKALE KOMPLEX (TCC)	14
<b>1.3 PERIPHERE MAGNETSTIMULATION</b>	<b>16</b>
1.3.1 GRUNDLAGEN	16
1.3.2 STIMULATIONSPARAMETER	19
1.3.3 ANWENDUNG UND NEBENWIRKUNGEN	21
<b>2 FRAGESTELLUNGEN</b>	<b>25</b>
<b>3 METHODIK</b>	<b>27</b>
<b>3.1 ETHIK</b>	<b>27</b>
<b>3.2 STUDIENTEILNEHMER</b>	<b>27</b>
3.2.1 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	27
3.2.2 PROBANDENREKRUTIERUNG	29
<b>3.3 STUDIENABLAUF</b>	<b>31</b>
<b>3.4 REPETITIVE PERIPHERE MAGNETSTIMULATION</b>	<b>34</b>
<b>3.5 DATENERHEBUNG</b>	<b>40</b>
3.5.1 AKZEPTANZ UND TECHNISCHE UMSETZBARKEIT	40
3.5.2 AKTIVE TRIGGERPUNKTE UND ALGOMETRIE	41
3.5.3 BEURTEILUNG DER MIGRÄNE	43
<b>3.6 STATISTISCHE AUSWERTUNG</b>	<b>44</b>
<b>4 ERGEBNISSE</b>	<b>45</b>
<b>4.1 PROBANDENKOLLEKTIV</b>	<b>45</b>
<b>4.2 UMSETZBARKEIT UND AKZEPTANZ</b>	<b>46</b>
<b>4.3 LOKALER EFFEKT AM MUSKEL</b>	<b>48</b>
<b>4.4 EFFEKT AUF DIE MIGRÄNE</b>	<b>51</b>
<b>5 DISKUSSION</b>	<b>54</b>
<b>5.1 EINORDNUNG DER ERGEBNISSE</b>	<b>54</b>
<b>5.2 DAS STIMULATIONSPROTOKOLL</b>	<b>62</b>
<b>5.3 DER TRIGEMINO-ZERVIKALE KOMPLEX</b>	<b>70</b>
<b>5.4 LIMITATIONEN UND AUSBLICK</b>	<b>77</b>
<b>6 ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>82</b>
<b>7 LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>85</b>
<b>8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>95</b>
<b>9 TABellenVERZEICHNIS</b>	<b>96</b>

<b><u>10 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u></b>	<b>97</b>
<b><u>11 DANKSAGUNG</u></b>	<b>98</b>
<b><u>12 PUBLIKATIONEN</u></b>	<b>99</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Migräne

### 1.1.1 Definition und Diagnose

Die Migräne stellt eine Erkrankung mit hoher Prävalenz und starker Beeinträchtigung dar<sup>1,2</sup>. Zusammen mit dem Spannungskopfschmerz („tension-type headache“, TTH) wird diese als primärer Kopfschmerz definiert und gilt somit als eigenständige Erkrankung<sup>3-5</sup>. Neben der Häufigkeit wird der Leidensdruck der Betroffenen oft unterschätzt<sup>2</sup>. In der aktuellen Version listet die „Global Burden of Disease Study 2015“ die Migräne seit 1990 zwischen den Rängen 6 und 7 der meist beeinträchtigenden Krankheiten weltweit<sup>1</sup>. Die Migräne wird noch vor anderen bekannten Volkskrankheiten wie beispielsweise dem Asthma bronchiale genannt<sup>1</sup>. Es wird davon ausgegangen, dass alleine in Großbritannien aufgrund von Migräne bis zu 25 Millionen Krankheitstage pro Jahr anfallen<sup>2</sup>. Es ist demzufolge nicht verwunderlich, dass der Gesellschaft jährliche Kosten in Milliardenhöhe entstehen und besonders der Kopfschmerz im Vergleich zu anderen Schmerzleiden hierbei im Vordergrund steht<sup>2,6,7</sup>.

Die Migräne als eine der häufigsten Formen des primären Kopfschmerzes lässt sich in zwei bedeutende Subtypen unterteilen. Zum einen in die Migräne *ohne* Aura, die ein klinisches Syndrom von Kopfschmerzen mit bestimmten Begleitsymptomen darstellt und zum anderen in die Migräne *mit* Aura, die sich durch begleitende neurologische Symptome (genannt Aura) auszeichnet, welche die Migräne im Voraus „ankündigen“<sup>3</sup>. Die neurologischen Symptome beschränken sich hierbei meist auf Sehvermögen, Sprache und Sensorik, wobei die visuelle Aura mit über 90% am häufigsten vertreten ist (siehe Tab. 1)<sup>3</sup>. Die visuelle Aura präsentiert sich meist als eine Kombination aus partiellen Ausfällen des Gesichtsfeldes, einem lokal eingeschränkten Visus und dem Sehen von blitzartig hellen Formen<sup>3</sup>. Zudem wird im Hinblick auf die Häufigkeit der Attacken zwischen einer episodischen und einer chronischen Form unterschieden<sup>3</sup>. Als chronisch gilt die Migräne nach den aktuellen Kriterien der „International Headache Society“ (IHS) dann, wenn innerhalb von drei Monaten jeweils an mindestens 15 Tagen pro Monat Kopfschmerzen auftreten und davon an mindestens acht Tagen die Kopfschmerzen die Kriterien einer Migräne erfüllen<sup>3,8</sup>. Da gerade diese chronisch

belasteten Personen regelmäßig bis täglich Schmerzmittel zu sich nehmen, gestaltet sich eine klare Unterscheidung der chronischen Migräne vom Analgetika-induzierten Kopfschmerz teilweise schwierig<sup>3</sup>.

Tabelle 1: IHS-Kriterien der Migräne mit und ohne Aura

Kriterien der Migräne ohne Aura	Kriterien der Migräne mit typischer Aura
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Beschreibung</b></li> </ul> <p>Wiederkehrende Kopfschmerzerkrankung, die sich in Attacken von 4–72 Stunden Dauer (Erwachsene, bei Kindern können die Attacken auch unter zwei Stunden andauern) manifestiert. Typische Kopfschmerzcharakteristika sind einseitige Lokalisation, pulsierender Charakter, mäßige bis starke Intensität, Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten und das begleitende Auftreten von Übelkeit und/oder übermäßiger Licht- und Lärmempfindlichkeit, fast immer von Appetitlosigkeit begleitet<sup>9</sup>.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Beschreibung</b></li> </ul> <p>Die typische Aura bezeichnet das Auftreten von mindestens einer vollständig reversiblen, neurologischen Symptomatik in Bezug auf Sehen, Sprache oder Sensorik im Vorfeld eines Migräneanfalls. Dabei können auch mehrere Symptome gleichzeitig bestehen oder aufeinander folgen. Typisch ist eine sukzessive Entwicklung der Symptomatik, die unilateral betont ist und auf die innerhalb von 60 Minuten der typische Migräneschmerz folgt<sup>3</sup>.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Diagnostische Kriterien</b></li> </ul> <p>A. Mindestens fünf Attacken, die die Kriterien B–D erfüllen</p> <p>B. Kopfschmerzattacken, die (unbehandelt oder erfolglos behandelt) 4–72 Stunden anhalten (bei Kindern auch kürzer)<sup>10</sup></p> <p>C. Der Kopfschmerz weist mindestens zwei der folgenden Charakteristika auf:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. einseitige Lokalisation</li> <li>2. pulsierender Charakter</li> <li>3. mittlere oder starke Schmerzintensität</li> <li>4. Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten (z.B. Gehen oder Treppensteigen) oder führt zu deren Vermeidung</li> </ol> <p>D. Während des Kopfschmerzes besteht mindestens eines:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Übelkeit und/oder Erbrechen</li> <li>2. Photophobie und Phonophobie</li> </ol> <p>E. Nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Diagnostische Kriterien</b></li> </ul> <p>A. Mindestens zwei Attacken, die die Kriterien B und C erfüllen</p> <p>B. Auftreten mindestens eines der genannten Aurasymptome (jeweils vollständig reversibel):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. visuell</li> <li>2. sensorisch</li> <li>3. Sprache</li> </ol> <p>C. Die Aura weist mindestens zwei der folgenden vier Charakteristika auf:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sukzessive Ausbreitung mindestens einer Symptomatik über <math>\geq 5</math> Minuten oder mehrere Symptome folgen aufeinander</li> <li>2. Jedes Aurasymptom dauert jeweils 5–60 Minuten an</li> <li>3. Mindestens ein Aurasymptom ist unilateral</li> <li>4. Die Aura wird vom Kopfschmerz begleitet oder dieser folgt innerhalb von 60 Minuten</li> </ol> <p>D. Symptomatik passt nicht besser zu einer anderen Kopfschmerzerkrankung und eine cerebrale Durchblutungsstörung wurde ausgeschlossen</p>

Die Tabelle bietet eine knappe Beschreibung wie sich die Migräne mit und ohne Aura typischerweise präsentiert. Darüber hinaus werden die gängigen Diagnosekriterien beider Subtypen aufgelistet (aus: Headache Classification Committee of the International Headache Society 2013<sup>3</sup>).

In ihrem Auftreten kann die Migräne, besonders bei jungen Betroffenen, teils sehr heterogen sein und in ihrer Charakteristik von der klassisch beschriebenen Form abweichen<sup>10,11</sup>. Dementsprechend ist besonders im Kindesalter eine sichere Diagnosestellung teils erschwert und eine klare Abgrenzung des Migränekopfschmerzes vom episodischen TTH häufig nicht eindeutig möglich<sup>10,12</sup>. Das diagnostische Problem bei jungen Betroffenen beschränkt sich dabei vorwiegend auf die Migräne ohne Aura<sup>13</sup>. Hervorzuheben ist hierbei die Diskrepanz hinsichtlich der Dauer der Beschwerden. Bei Erwachsenen gilt eine Dauer zwischen vier und 72 Stunden als kennzeichnend, wohingegen für Kinder unter 15 Jahren eine Zeitspanne der Beschwerden von in der Regel unter zwei bis maximal 48 Stunden charakteristisch ist<sup>10,13</sup>. Von der IHS wird in ihren Klassifikationskriterien die unilaterale Lokalisation als ein wichtiges Merkmal der Migräne angegeben<sup>3</sup>. Bei Kindern und Jugendlichen hingegen tritt der Schmerz oft bilateral bzw. erst mit der Pubertät unilateral auf<sup>10</sup>. In mehreren Studien konnte dies bei mehr als 40% der Minderjährigen mit Migräne beobachtet werden<sup>14,15</sup>. Ebenso erwähnenswert ist, dass der Kopfschmerz bei Kindern nicht zwingend das Leitsymptom darstellt und stattdessen rezidivierendes Erbrechen, Bauchschmerzen oder benigner paroxysmaler Schwindel als Migräneäquivalent auftreten können<sup>11</sup>. Zur genauen Diagnostik und zur Beurteilung eines Therapieerfolges ist sowohl bei Erwachsenen wie auch Kindern das Führen eines Kopfschmerzkalenders etabliert<sup>16</sup>. In diesem trägt der Patient täglich Informationen zum Kopfschmerzauftreten zusammen – so zum Beispiel Schmerzstärke, Kopfschmerzdauer, Medikation, Begleitsymptomatik und mögliche Auslöser.

### **1.1.2 Epidemiologie**

Zusammengefasst stellen sämtliche Formen des primären Kopfschmerzes die häufigsten neurologischen Funktionsstörungen dar – und dies bereits im Kindes- und Jugendalter<sup>10</sup>. Die Migräne belegt Platz drei unter den Erkrankungen mit den höchsten Prävalenzen weltweit<sup>8</sup>. In Deutschland blieb die 12-Monats-Prävalenz von Kopfschmerzen zwischen 1995 und 2009 zwar stabil, befand sich aber mit ungefähr 60% (58,9% bis 62,5%) stets auf einem hohen Niveau<sup>17</sup>. Geschlechtsspezifisch weisen Frauen dabei durchwegs eine um 20% höhere Prävalenz im Vergleich zu Männern auf<sup>17</sup>. Zudem scheint die Kopfschmerzprävalenz altersabhängig zu sein und zeigt einen Höchstwert im Alter von 30-39 Jahren<sup>17</sup>. Im Hinblick speziell auf die Migräne kommt die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) zu dem Ergebnis, dass die 6-Monats-Prävalenz für episodische Migräne in der Altersgruppe zwischen 35 und 75 Jahren bei 6,6% und für chronische Migräne bei 0,3% liegt<sup>18</sup>. In den USA liegt die 12-Monats-Prävalenz für eine Migräneattacke nach den IHS-Kriterien (hier noch ältere Version II verwendet) bei 11,7% (Männer 5,6%; Frauen 17,1%)<sup>18</sup>. Weitere 4,5% der Befragten wurden in dieser Studie als „Patienten mit möglicher Migräne“ eingestuft. Verglichen mit älteren Daten der „American Migraine Study“ I und II (AMS I und II) zeigt sich eine relativ konstante Migräneprävalenz in den USA (siehe Abb. 1)<sup>19-21</sup>.

**Abbildung 1: 12-Monats-Prävalenz der AMS I, II und „American Migraine Prevalence and Prevention Study“**

Die Ergebnisse der drei großen amerikanischen Prävalenz-Studien AMS I, II und „American Migraine Prevalence and Prevention Study“ zeigen eine durchwegs konstante 12-Monats-Prävalenz. Zudem wird auch hier der Unterschied zwischen Männern und Frauen deutlich. Angelehnt an: Lipton, Stewart et al. 1998, Lipton, Stewart et al. 2001, Lipton, Bigal et al. 2007<sup>19-21</sup>

Eine aktuellere Studie vom „National Center for Health Statistics“ ergab 2011 eine 3-Monats-Prävalenz von 16,6% in den USA (Männer 10,8%; Frauen 22,3%)<sup>22</sup>. Anders als die AMS-Studien und die „American Migraine Prevalence and Prevention Study“ (AMPP) wurden hierbei jedoch auch starke, unklassifizierbare Kopfschmerzen miteinbezogen. Ein Vergleich wird hierdurch erschwert. Betrachtet man die Zahlen weltweit, leiden zum aktuellen Befragungszeitpunkt 11% unter mindestens einer Form der Migräne – 3% unter chronischen täglichen Kopfschmerzen und sogar 42% unter TTH<sup>23</sup>. Diese Zahlen ergeben sich aus einer Metaanalyse von 107 weltweiten Publikationen zum Thema Kopfschmerzprävalenz (siehe Abb. 2)<sup>23</sup>.

**Abbildung 2: Weltweite Kopfschmerzprävalenz Stand 2007**

Die Graphik zeigt die weltweite Prävalenz von Migräne, TTH und chronischen Kopfschmerzen für unterschiedliche Altersgruppen. Im Rahmen der zugrundeliegenden Studie wurden Kinder und Jugendliche als jünger 20 Jahre definiert und Senioren als älter 60 Jahre. Aussagekräftige Daten zum TTH bei Senioren fehlen. Angelehnt an: Stovner, Hagen et al. 2007<sup>23</sup>

Frauen weisen hinsichtlich der Migräne – verglichen mit dem männlichen Geschlecht – ein etwa dreimal so hohes und somit deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko auf<sup>24</sup>. Bei Kindern und Jugendlichen unter 20 Jahren geben Stovner et al. eine weltweite aktuelle Migräneprävalenz von 7% an<sup>23</sup>. In Deutschland ergab die Kopfschmerzstudie der DMKG nach den IHS-Kriterien eine 3-Monats-Prävalenz von 2,6% für Migräne bei 12-15 Jährigen und 12,6% für mögliche, nicht eindeutig diagnostizierbare Migräne<sup>25</sup>. Trotz einer noch höheren Prävalenz im Erwachsenenalter besteht schon im Kindesalter Handlungsbedarf, da Studien einen zunehmenden Aufwärtstrend der Migräneprävalenz und -frequenz andeuten<sup>26-28</sup>.

### 1.1.3 Ätiologie

Die Migräne wird traditionell als primär neurovaskuläre Erkrankung verstanden<sup>29,30</sup>. Der Schmerz im Rahmen einer Attacke wird über trigeminale Nervenfasern, die intrakortikale Gefäße umgeben, wahrgenommen und weitergeleitet<sup>5,29,31,32</sup>. Trotz der effektiven Therapieergebnisse mittels vasokonstriktiv wirkender Medikamente (z.B. Triptane und früher Ergotamine) findet die Theorie, wonach allein die übermäßig dilatierten Gefäße des Gehirns den Schmerz hervorrufen, heutzutage keinen uneingeschränkten Zuspruch mehr<sup>5,8,24,33</sup>. Der rein neurovaskuläre Erklärungsansatz zum Migräneschmerz gilt als zu vereinfacht um die Komplexität der Begleitsymptome zu erfassen und nachzuvollziehen<sup>34</sup>. Laut Charles et al. sollte die Migräne vielmehr als pathologischer Zustand verstanden werden („brain state“), der sämtliche (sub-)kortikale Areale einbeziehen und sich daher klinisch sehr heterogen präsentieren kann<sup>34</sup>.

Aufgrund der vielschichtigen Pathophysiologie bleibt die Frage nach spezifischen Auslösern und deren eindeutig belegten Wirkungsweise im Bezug auf die Migräne nach wie vor unbeantwortet<sup>5,28,24</sup>. Folglich bietet sich ein weiter Spielraum für die Annahme möglicher Trigger- und Risikofaktoren. Als ein zentraler Risikofaktor für das Auftreten von Kopfschmerz und insbesondere Migräne gilt Stress<sup>35</sup>. Die Münchener Studie mit 1260 Gymnasiasten kommt zu dem Ergebnis, dass Jugendliche, die unter Kopfschmerzen leiden, einen auffällig höheren Stresslevel aufweisen im Vergleich zu kopfschmerzfreien Mitschülern<sup>35</sup>. Dabei zeigten besonders die Probanden mit Migräne deutlich erhöhte Stresswerte<sup>35</sup>. Eine weitere Studie veranschaulicht die möglichen Auswirkungen von psychosozialem Stress. Erwartungsgemäß ergab sich für Kinder, die wöchentlichem Mobbing ausgesetzt waren, ein fast doppelt so hohes Risiko für Kopfschmerzen<sup>36</sup>. Sowohl für Erwachsene als auch für Kinder (vor allem Kinder mit Migräne) lässt sich in Bezug auf den regelmäßigen Konsum von Koffein ebenfalls eine Korrelation mit der Kopfschmerzprävalenz feststellen<sup>37,38</sup>. Weitere nennenswerte Risikofaktoren sind Rauchen und geringe körperliche Aktivität<sup>11,38,39</sup>. Anders als bei Erwachsenen gilt zudem der Konsum von Alkohol bei Jugendlichen als eigenständiger Risikofaktor<sup>9</sup>. Bei weiblichen Patienten scheint ein Zusammenhang zwischen Migräne und der Menstruation zu bestehen. Knapp 60% aller Frauen mit Migräne geben an, dass die Menstruation mit dem Auftreten ihrer Migräne in Verbindung steht<sup>40</sup>. Eine Vielzahl möglicher weiterer Trigger- und Risikofaktoren wird diskutiert, jedoch lässt sich eine

eindeutige Aussage schwer treffen, da die meisten Studien zur Identifizierung möglicher Auslöser auf retrospektiven Angaben der Betroffenen beruhen<sup>41</sup>.

Überdies kann nach bestehender Auffassung ein Schmerzerlebnis im Bereich der Nacken-Schultermuskulatur zu einem gehäuften und intensiveren Auftreten von Kopfschmerzen (Migräne und TTH) führen<sup>42-49</sup>. Folglich wird ein enger funktionaler Link beider Schmerzwahrnehmungen diskutiert. Die chronische Verspannung von Muskeln im zervikalen Bereich scheint die Entstehung, Auslösung und Chronifizierung von Kopfschmerzen zu begünstigen und muss als wichtiger Ko- und Risikofaktor berücksichtigt werden<sup>42,45</sup>. Da diese mögliche Interaktion einen zentralen Aspekt dieser Arbeit darstellt, wird im Kapitel 1.2 ausführlich auf die aktuelle Datenlage und den pathophysiologischen Erklärungsversuch zu diesem Phänomen eingegangen.

#### **1.1.4 Therapieoptionen**

In der Therapie muss zwischen Akutmaßnahmen und einem prophylaktischen Behandlungsansatz bei chronisch betroffenen Patienten unterschieden werden. Während der Akutphase eines Migräneanfalls bietet sich meist nur die Pharmakotherapie an<sup>10</sup>. Im anfallsfreien Zeitraum stehen jedoch zahlreiche Optionen für die Migräneprophylaxe zur Wahl – wie beispielsweise die Änderung bestimmter Lebensstilfaktoren, eine psychologische Betreuung, die Physio- und Pharmakotherapie<sup>10</sup>. Bei Erwachsenen wird zur akuten Selbstmedikation meist auf Acetylsalicylsäure oder Ibuprofen zurückgegriffen<sup>16</sup>. Paracetamol oder Diclofenac werden hingegen seltener als erste Wahl verschrieben<sup>16</sup>. Sollte der Patient unzureichend auf nicht-steroidale Analgetika ansprechen oder unter einer schweren Migräne leiden, werden Triptane als Akutmedikation empfohlen<sup>16</sup>. Zur medikamentösen Prophylaxe besitzen Betablocker (Metoprolol, Propranolol, Bisoprolol), Flurazin, Topiramat, Valproinsäure und OnabotulinumtoxinA einen nachweisbaren Effekt<sup>16</sup>. Weitere Optionen wie beispielsweise Antidepressiva (Amitriptylin, Venlafaxin) besitzen nur eine geringe Evidenz<sup>16</sup>. Analog zur Diagnostik sind auch bei der medikamentösen Behandlung der Migräne bei Kindern und Jugendlichen einige Besonderheiten zu beachten, weswegen in der Pädiatrie gesonderte Therapierichtlinien gelten. Beispielsweise ist die Gabe von Acetylsalicylsäure bei Kindern unter 12 Jahren

aufgrund der Gefahr eines Reye-Syndroms kontraindiziert<sup>9</sup>. Als erste Wahl der Akuttherapie dient hier Ibuprofen. Paracetamol wird ebenfalls empfohlen, ist in Studien Ibuprofen jedoch leicht unterlegen<sup>50</sup>. Bezuglich der Gabe von Antiemetika als Begleitmedikation sollte aufgrund möglicher extrapyramidalen Nebenwirkungen die Verwendung von Domperidon anstatt Metoclopramid bevorzugt werden<sup>9</sup>. Zur medikamentösen Prophylaxe können auch bereits im Kindesalter z.B. Propranolol, Flunarizin, Topiramat und Amitriptylin in bestimmten Fällen indiziert sein<sup>51</sup>. Bevor jedoch eine medikamentöse Behandlung erwogen wird, sollte grundsätzlich der Versuch einer nicht-medikamentösen Migräne prophylaxe unternommen werden (siehe Tab. 2)<sup>10,33,52</sup>. Die bequemere, aber für Kinder- und Jugendliche meist nicht adäquate prophylaktische Pharmakotherapie birgt die Gefahr von Nebenwirkungen bei teils fraglichem Nutzen<sup>52</sup>.

Tabelle 2: Möglichkeiten der nicht-pharmakologischen Migräne prophylaxe bei Kindern und Jugendlichen

<b>Verfahren mit Biofeedback</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hauttemperatur-Biofeedback ↑↑</li> <li>• Neurofeedback ↔</li> <li>• EMG-Biofeedback ↑↑</li> </ul>
<b>Entspannungsverfahren</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulung zur Besserung der Schlafhygiene ↑</li> <li>• Progressive Muskelrelaxation nach Jacobson ↑↑</li> <li>• Autogenes Training ↔</li> </ul>
<b>Verhaltenstherapien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spezielle Trainingsprogramme für junge Kopfschmerzpatienten (z.B. nach Denecke/ Kröner-Herwig) ↑</li> <li>• Kognitive Verhaltenstherapie ↑</li> </ul>

Die Tabelle bietet einen Auszug zu gängigen Methoden der nicht-pharmakologischen Migräne prophylaxe bei Kindern und Jugendlichen (aus Evers 2008<sup>51</sup>). ↑↑ = positive Aussage gut belegt, durch mehrere valide klinische Studien; ↑ = positive Aussage belegt, durch zumindest eine valide Studie; ↔ = für einen eindeutig positiven Beleg liegen keine validen Studien vor

Es bestehen weitere nicht-medikamentöse Verfahren, die angewandt werden und unterschiedlich stark etabliert sind (z.B. Akupunktur, Ausdauersport, Psychotherapie)<sup>51</sup>. Zudem weisen aktuelle Daten darauf hin, dass sich in der Zukunft neue, vielversprechende Optionen zur Prävention der Migräne bieten könnten. Mehrere Studien bestätigten die Effektivität, Tolerierbarkeit und Sicherheit eines möglichen „Migräneimpfstoffes“<sup>8,53</sup>. Dieser setzt als monoklonaler Antikörper am „calcitonin gene related peptide“ (CGRP) selbst oder

als Antagonist an dessen Rezeptor an<sup>33</sup>. Das CGRP wirkt als ein möglicher Vermittlungsfaktor einer Migräneattacke<sup>54,55</sup>.

Relativ neu in Bezug auf die Therapie der Migräne ist der Begriff der „Neuromodulation“. Hierbei handelt es sich um das Konzept, durch teils invasive, teils nicht-invasive Methoden die kortikale Informationsverarbeitung im Zusammenhang mit der Migräne zu beeinflussen<sup>33</sup>. Zu favorisieren sind nicht-invasive Methoden, da eine größere Akzeptanz und somit eine höhere Compliance zu erwarten sind und ein geringeres Risiko an Nebenwirkungen besteht<sup>30,33,56</sup>. Die aktuell gängigsten Ansätze umfassen zum einen die invasiven Techniken der okzipitalen Nervenstimulation (ONS) und der Stimulation des Ganglion sphenopalatinum und zum anderen die nicht-invasiven Möglichkeiten, zu denen die transkranielle single-pulse Stimulation (sTMS), die repetitive transkranielle Stimulation (rTMS), die transkutane Vagusstimulation, die transkutane supraorbitale Nervenstimulation und die transkranielle Elektrostimulation (transcranial direct current stimulation – tDCS) gezählt werden<sup>30,33</sup>. An dieser Stelle muss jedoch betont werden, dass die derzeitigen Ergebnisse bezüglich aller genannten Ansätze keineswegs zufriedenstellend sind und es noch an ausreichenden Daten fehlt<sup>30,33</sup>. Zentral wurde die Magnetstimulation im Bezug auf die Migräneforschung bereits angewandt. Sie hat sich, zumindest auf kortikaler Ebene, als sicher und gut tolerierbar erwiesen<sup>56-59</sup>. Zudem legen Studien nahe, dass die sTMS einen positiven Effekt auf die Migräne hat und sogar vom Patienten selbst angewandt werden könnte<sup>56,60</sup>.

Peripher wurde die Magnetstimulation zur möglichen Beeinflussung der Migräne vor dieser Arbeit noch nicht eingesetzt. Unter der Annahme, dass myofasziale Schmerzen in der C1 bis C3 versorgten Muskulatur einen möglichen Kofaktor und/oder Trigger der Migräne darstellen sind Ergebnisse der repetitiven peripheren Magnetstimulation (rPMS) bei myofaszialen Schmerzen äußerst interessant – es wurden unter anderem am Musculus trapezius (M. trapezius) bereits vielversprechende, signifikante Ergebnisse erzielt<sup>61-63</sup>.

Mit dieser Studie wurde erstmalig ein möglicher Effekt der am M. trapezius applizierten rPMS auf die Migräne, einschließlich Umsetzbarkeit und Toleranz verifiziert.

## **1.2 Myofasziale Schmerzen – ein möglicher Kopfschmerztrigger**

### **1.2.1 Der Triggerpunkt**

Es wird angenommen, dass ein Großteil myofaszialer Schmerzen durch Triggerpunkte (TrP) verursacht wird<sup>64</sup>. Ferner lassen sich auch bei Menschen, die völlig beschwerdefrei hinsichtlich myofaszialer Schmerzen sind, nahezu in jedem belasteten Muskel palpatorisch vereinzelte TrPs feststellen<sup>64</sup>. Dies hat zur Folge, dass in der Fachliteratur zwischen sogenannten latenten (lTrPs) und aktiven TrPs (aTrPs) unterschieden wird. Demnach lösen aTrPs unabhängig von mechanischer Provokation spontan Schmerzen aus, die sich lokal auf das betroffene Muskelareal beschränken oder auch ausstrahlen können<sup>64</sup>. lTrPs unterscheiden sich von aTrPs einzig darin, dass von diesen nur durch ausreichende Irritation (z.B. Palpation durch den Physiotherapeuten) Schmerzen ausgehen und diese nicht eigenständig Schmerzen hervorrufen und aufrecht erhalten<sup>64,65</sup>. Angesichts der klinischen Relevanz stellt sich die Frage nach der zugrundeliegenden Pathophysiologie eines TrPs. Hierzu bestehen zwar einige Erklärungsansätze, jedoch sind diese nach wie vor nicht ausreichend belegt<sup>64,66</sup>. Einen Ansatz diesbezüglich stellt die Energiekrisenhypothese als eine bekannte pathophysiologische Theorie dar, die später Teil der erweiterten integrierten Triggerpunkttheorie wurde<sup>64</sup>. In der Energiekrisenhypothese wird ein Trauma oder anderweitige Irritation des Muskels postuliert. Dadurch wird eine Kaskade in Gang gesetzt, aus der letztendlich ein lokaler Mangel an Adenosintriphosphat (ATP) resultiert<sup>46,64,67</sup>. Dieser ATP-Mangel bedingt schließlich über Zwischenschritte ein unphysiologisches Aufrechterhalten der Muskelfaserkontraktion<sup>64,66</sup>. Speziell diesen lokal abnormen Muskeltonus macht man sich zur Identifizierung des TrPs zunutze, da das betroffene Areal als sogenannter Hartspannstrang („taut band“) verhärtet und meist druckdolent tastbar ist<sup>64,66</sup>. Der Bereich maximaler Druckschmerhaftigkeit entlang des tastbaren Hartspannstrangs wird als der TrP im engeren Sinne definiert<sup>64</sup>. Bei der Beurteilung eines aTrPs kommt hinzu, dass der Patient den ihm bekannten Schmerz wieder erkennt. Das bedeutet, dass die für den Patienten bekannte Schmerzsymptomatik sowohl in Bezug auf die Lokalisation als auch der Qualität identisch mit dem Schmerz ist, der durch Reizung des jeweiligen TrPs ausgelöst wird<sup>46,64,66</sup>. Die gängigen, etablierten Diagnosekriterien beziehen sich auf die Palpation des zu untersuchenden Muskels. Objektive Methoden zur

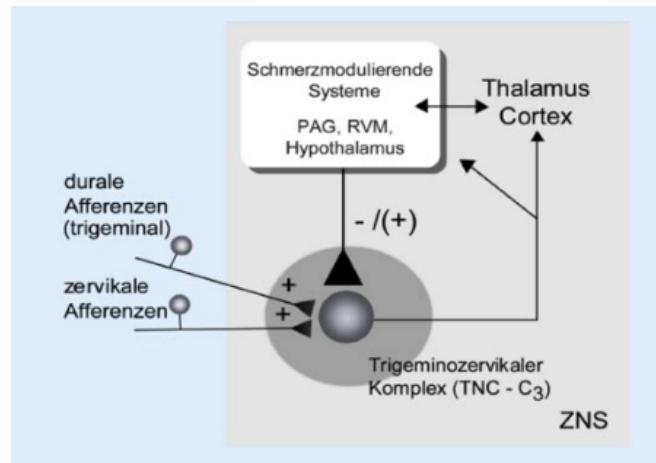
Identifizierung von TrPs wie biochemische Marker oder bildgebende Verfahren werden erprobt, sind derzeit aber nicht im klinischen Alltag etabliert<sup>68-70</sup>. Aus diesem Grund bleiben nur die Anamnese und Palpation zur klinischen Evaluierung, was zur Folge hat, dass die Ergebnisse stark von der Wahrnehmung und Erfahrung des Untersuchers abhängig sind. Jedoch bieten Fortschritte auf dem Gebiet der TrP-Diagnostik interessante Erkenntnisse und tragen zum besseren Verständnis eines TrPs bei. Beispielsweise lassen sich Hartspannstränge experimentell per Elastographie bildgebend identifizieren<sup>68</sup>. Es zeigt sich, dass ein Großteil der Hartspannstränge in Verlaufsrichtung der Muskelfasern ausgerichtet ist<sup>68</sup>. Daraus wird geschlussfolgert, dass Muskelfasern und nicht faserfreie Muskelmasse einen wesentlichen Anteil eines Hartspannstranges ausmachen<sup>68</sup>. Aussagekräftige histopathologische Erkenntnisse, die unter anderem diese Annahme belegen könnten, sind bisher nicht verfügbar, da es nach wie vor nicht gelungen ist menschliche TrPs histologisch darzustellen<sup>46</sup>. Im Hinblick auf das biochemische Milieu ist erstaunlich, dass sich aTrPs signifikant von ITrPs in Bezug auf die Konzentrationen inflammatorischer und schmerzvermittelnder Stoffe unterscheiden sollen<sup>70</sup>. Sämtliche untersuchte schmerzvermittelnde Mediatoren wie Substanz P, Serotonin, TNF- $\alpha$ , Bradykinin, CGRP, IL-1 $\beta$ , IL-6 und IL-8 sind an aTrPs signifikant höher konzentriert als an ITrPs oder gesundem Muskelgewebe<sup>70</sup>. Des Weiteren ist der pH-Wert stets signifikant niedriger im Bereich von aTrPs<sup>70</sup>. Ebenso überraschend ist, dass Betroffene, die unter einem myofaszialen Schmerzsyndrom leiden, auch in nicht betroffenen Muskeln signifikant erhöhte Konzentrationen dieser Stoffe aufweisen<sup>70</sup>. Entsprechend wird davon ausgegangen, dass ein derartiges biochemisches Milieu entscheidend zur Hypersensitivität und Schmerzentstehung beiträgt<sup>70</sup>. Wie bereits geschildert, sind aber nach wie vor grundlegenden Vorgänge in der Pathophysiologie eines TrPs und dessen umgebenden Gewebe ungeklärt. Es bleibt weiterhin offen, wie ein TrP lokal Schmerz auslöst, was die Mechanismen hinter der klinischen Differenzierung zwischen aTrPs und ITrPs sind oder wie sich übertragene Schmerzen erklären lassen. Im Kontext dieser Studie ist der potentielle nozizeptive Link vom perikraniellen, myofaszialen Gewebe zur Migräne maßgeblich. Im Folgenden wird hierauf näher eingegangen.

### **1.2.2 Pathophysiologie – Der trigemino-zervikale Komplex (TCC)**

Die Ergebnisse einer Reihe von Studien legen bei bestimmten Personen mit primären Kopfschmerzen das Bestehen eines Zusammenhangs mit Verspannungen im Nacken-Schulterbereich nahe<sup>43-45,49,71-74</sup>. Ob nun vermehrt Migräne oder der TTH durch die periphere Pathologie getriggert wird, bleibt unklar, da die Daten teils widersprüchlich sind<sup>47</sup>. Unabhängig von der Art des Kopfschmerzes stellt sich die Frage, wie eine scheinbar isolierte Schmerzsymptomatik der kopfnahen Muskulatur in so enger Beziehung zum Kopfschmerz stehen kann. Das weit verbreitete und anerkannte Konzept des trigemino-zervikalen Komplexes (trigemino cervical complex – TCC) bietet hierzu eine mögliche Erklärung<sup>10,49</sup>. Das grundlegende Model des TCCs wurde im Jahre 1991 von Olesen publiziert und 2002 von der Arbeitsgruppe um Goadsby wieder aufgegriffen<sup>5,75,76</sup>. Mit seinem „vascular-supraspinal-myogenic model“ distanzierte sich Olesen von einseitigen Erklärungsansätzen und etablierte ein multifaktorielles, flexibles Model des Kopfschmerzes<sup>75</sup>. Auf Grundlage damaliger Studien, die eine Konvergenz verschiedenster Afferenzen im trigeminalem Nucleus caudalis (TNC) beschrieben, konzipierte Olesen seinen Ansatz. Nozizeptive Afferenzen meningealer Gefäße laufen mit denen von perikraniellem, myofaszialen Gewebe im genannten TNC zusammen und werden von dort gemeinsam weitergeleitet und verarbeitet<sup>5,75</sup>. Zusätzlich nimmt Olesen eine Beeinflussung der Informationsverarbeitung durch supraspinale Bahnen an<sup>75</sup>. Vaskuläre, supraspinale und myofaziale Faktoren bestimmen zusammen letztendlich die Intensität und Qualität des erfahrenen Kopfschmerzes<sup>75</sup>. Den zwei großen Kopfschmerzentitäten schreibt Olesen hierbei eine unterschiedliche Gewichtung der genannten Komponenten zu. Bei der Migräne geht er von einem überwiegenden Anteil des vaskulären Faktors aus, wohingegen er beim TTH den myofazialen Einfluss für vordergründig hält. Das Model könnte erklären, warum Betroffene häufig sowohl unter Migräne als auch TTH leiden und beide Entitäten teilweise ineinander übergehen<sup>75</sup>. Dementsprechend kann die Migräne und der TTH auch als unterschiedliche Ausprägungen in einem kontinuierlichen Spektrum primärer Kopfschmerzen verstanden werden<sup>10</sup>.

Olesen bleibt in seinem Model flexibel und geht von einer individuell unterschiedlichen Gewichtung der einzelnen Faktoren aus<sup>75</sup>. Dadurch lässt sich die Heterogenität der beiden Kopfschmerzarten erklären. Besonders in Bezug auf diese Arbeit ist wesentlich, dass bei mancher Migräne der myofaziale Aspekt außergewöhnlich stark ausgeprägt zu sein

scheint<sup>75</sup>. Jahre nach Olesens Veröffentlichung gilt es als gesichert, dass trigeminovaskuläre Afferenzen der meningealen Gefäße auf das zweite Neuron innerhalb des TCC umgeschaltet werden und dort mit Afferenzen bis zum C3-Segment zusammenlaufen<sup>10,31,128,129</sup>.



**Abbildung 3: Das Konzept des TCC**

Konvergenz von duralen und zervikalen nozizeptiven Afferenzen in Neuronen des TCCs. Partiell findet eine gemeinsame Transmission der Nozizeptionen an höhere kortikale Strukturen statt (aus Busch, Frese et al. 2004<sup>77</sup>).

Zudem legen Studien nahe, dass es nicht nur zu einer einfachen Konvergenz am TCC kommt, sondern die Nozizeptionen vielmehr funktionell und dynamisch miteinander interagieren<sup>31,76</sup>. Demzufolge wird vermutet, dass der eine konvergente Eingang die Zellen des anderen, die eventuell noch nicht eigenständig schmerhaft sind, sensibilisieren kann<sup>43,75,77</sup>. Denkbar wäre, dass aTrPs durch ihren dauerhaften, nozizeptiven Input Neurone sensibilisieren, die ihrerseits an der Verarbeitung des Migräneschmerzes beteiligt sind<sup>43</sup>. Dies würde einer zentralen Sensibilisierung durch eine perikranielle, myofasziale Hyperalgesie gleichkommen. Jedoch ist auch eine inverse Wirkung denkbar. Zusammenfassend kann angenommen werden, dass eine myofaziale Hyperalgesie im Bereich C1-C3 (u.a. der obere Anteil des M. trapezius) zu einem erhöhten, meningealen Schmerzempfinden führen kann<sup>46,78</sup>. Die genauen Mechanismen, die sich dabei auf supraspinaler Ebene und innerhalb des TCCs abspielen, bleiben jedoch ungeklärt<sup>78</sup>. Orientiert man sich dennoch an dem Modell des TCCs, erscheint es sinnvoll bei Migräne die periphere, afferente Komponente aus C1-C3 zu beeinflussen. Eine Möglichkeit, dies effektiv zu tun, könnte die rPMS bieten. Daher wurde diese Methode erstmalig zur Neuromodulation bei Migräne weiterentwickelt und eingesetzt. Sie wird im Folgenden näher dargestellt.

## **1.3 Periphere Magnetstimulation**

### **1.3.1 Grundlagen**

Noch vor der Erregung neuronaler Strukturen beim Menschen mittels eines Magnetfeldes etablierte sich die direkte Elektrostimulation. Die Erkenntnisse der Forscher Merton und Morton waren es, die die nicht-invasive Elektrostimulation des Kortex am Menschen praktikabel machten und 1980 den Beginn der transkraniellen Elektrostimulation (TES) einläuteten<sup>80</sup>. Nach wie vor wird die TES sowohl zu klinischen als auch wissenschaftlichen Zwecken eingesetzt. Ein großer Nachteil besteht jedoch darin, dass sie als ausgesprochen schmerhaft und unangenehm wahrgenommen wird – anders die transkranielle Magnetstimulation (TMS)<sup>56,80-84</sup>. Einige Jahre nach Mertons Veröffentlichung befasste sich eine Forschungsgruppe um Barker an der Universität von Sheffield mit der Entwicklung eines Gerätes, das die Stimulation peripherer Nerven per Magnetfeld ermöglichen sollte<sup>56</sup>. Die Idee, die Magnetstimulation auch am Kopf anzusetzen, kam Barker und seinen Mitarbeitern erst durch die Arbeit von Merton und Morton<sup>82</sup>. Merton, der bezüglich seiner Publikation von Barker kontaktiert wurde, stellte sich selbst als erster Proband für eine Stimulation mittels TMS zur Verfügung<sup>82,83</sup>. Die Veröffentlichung von Barker et al. stellte 1985 den Beginn der heutigen TMS dar<sup>83</sup>. Die neue Technik bot weitreichende Vorteile und ein immenses Potential. Anders als bei der TES gaben die Probanden bei der TMS keinerlei Schmerzen an, die Handhabbarkeit erwies sich als einfach und es war kein direkter Hautkontakt zur Stimulation notwendig<sup>56,82-84</sup>. Des Weiteren weist die rPMS eine größere Eindringtiefe als die TES auf und induziert eine ausgeprägtere Muskelkontraktion<sup>81</sup>. Aufgrund der entsprechend hohen Erwartungen wurde weltweit viel Forschungsarbeit zur magnetischen Stimulation am Gehirn sowie teilweise auch der Peripherie betrieben. Neben den anfänglichen single-pulse Stimulatoren wurden bald Geräte entwickelt, die eine repetitive Abfolge einzelner Magnetstimuli ermöglichten. Die Technik der rTMS bot speziell in der Hirnforschung viele Möglichkeiten<sup>79</sup>. Die Fähigkeit nicht-invasiv Einfluss auf die neuronale Plastizität der Gehirns zu nehmen, stellte nicht nur einen Durchbruch für Wissenschaft und Forschung dar, sondern auch für die potentielle Behandlung verschiedenster neurologischer und psychischer Erkrankungen<sup>83,85</sup>. Die Magnetstimulation

wurde zwar primär für die periphere Anwendung entwickelt, jedoch wurde der Fokus rasch auf die kortikale Anwendung gerichtet, wo er nach wie vor liegt<sup>81,86</sup>.

Die Magnetstimulation basiert auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion<sup>56</sup>. Zusammenfassend entsteht hierbei durch Änderung der magnetischen Flussdichte ein elektrisches Feld. Faraday stellte 1831 fest, dass ein sich zeitlich veränderndes Magnetfeld einen Stromfluss in einem elektrischen Leiter hervorruft<sup>56,82</sup>. In der Medizin macht man sich dieses Prinzip folgendermaßen zunutze: Unabhängig vom Stimulationsort, ob transkraniell oder peripher, wird eine Spule beim Patienten aufgelegt. Diese leitende Spule wird von einem elektrischen Strom durchflossen. Da im Allgemeinen ein stromdurchflossener Leiter ein radiäres Magnetfeld um sich erzeugt, bildet sich ein solches um die Spule herum (siehe Abb. 4)<sup>56,87,88</sup>.

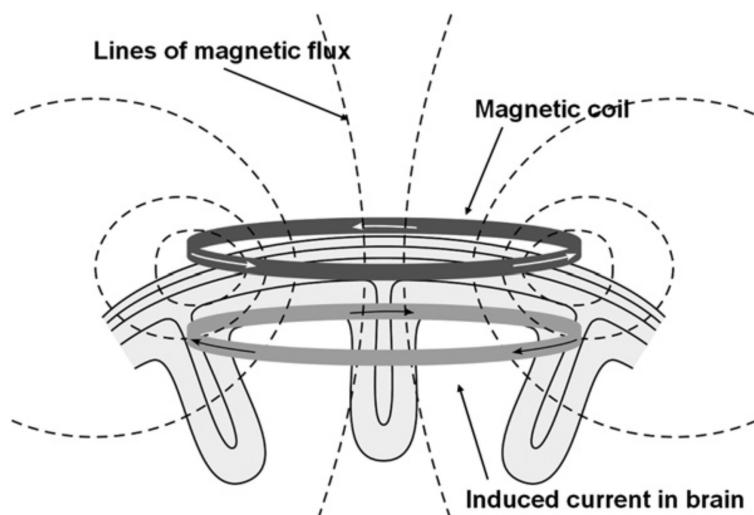


Abbildung 4: Stromdurchflossene Spule

Die Abbildung zeigt schematisch die Windung einer stromdurchflossenen Spule. Bei gezeigtem Stromfluss bildet sich ein radiäres Magnetfeld um die Spule. Dieses induziert wiederum ein elektrisches Feld am stimulierten Hirnareal (aus Hallett 2000<sup>88</sup>).

Die Stärke des Magnetfeldes ist dabei zum einen von der Stromstärke, die durch die Spule fließt, und zum anderen von der Anzahl der Windungen der Spule abhängig<sup>82</sup>. Die magnetischen Felder der einzelnen Windungen summieren sich, sodass mit steigender Windungszahl die Stärke des erzeugten Magnetfeldes zunimmt<sup>82</sup>. Da die Windungszahl eine bis auf weiteres unveränderbare Kenngröße für die Spule ist, wird die Reizstärke über den

Spulenstrom variiert. Bei der Magnetstimulation gibt das Gerät einen kurzen Hochspannungsimpuls ab, wodurch kurzzeitig ein Magnetfeld um die Spule herum entsteht<sup>82</sup>. Platziert man die Spule, in Form der TMS, auf dem Kopf, so dringt das Magnetfeld durch den Schädelknochen. Entsprechend dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion induziert nun ein sich zeitlich änderndes Magnetfeld wiederum ein elektrisches Feld, das auf die kortikalen Neurone wirkt<sup>56</sup>. Dies hat zur Folge, dass über das Magnetfeld indirekt in bestimmten, kortikalen Nervenfasern ein elektrisches Aktionspotential ausgelöst wird<sup>82</sup>. Das Gehirn wird künstlich und doch physiologisch stimuliert. Nachweisen lässt sich dies bei gezielter Stimulation über dem Motorkortex durch deutliche Muskelzuckungen und durch Ausschläge im Elektromyogramm<sup>82</sup>. Mit zunehmender Entfernung von der Spule nimmt die Stärke des Magnetfeldes und somit auch die Stärke des induzierten elektrischen Feldes ab. Die Wirkung bezüglich der Tiefe im Gewebe ist daher begrenzt<sup>56,82</sup>. Positioniert man die Spule peripher am Muskel, kann je nach gewählter Intensität und Frequenz eine deutliche Muskelkontraktion wahrgenommen werden<sup>81</sup>. Die Wirkung der rPMS findet dabei eher an den Nervenfasern und weniger an der motorischen Endplatte oder der Muskelfaser statt<sup>89</sup>. Dementsprechend ist die Stimulation eines vollständig denervierten Muskels nicht möglich<sup>82</sup>. Wie bereits erwähnt, ist die Stärke des Magnetfelds unter anderem von der Stromstärke abhängig. Neben der Größe der Stromstärke gibt es weitere variable Parameter, die die Wirkung der Magnetstimulation beeinflussen<sup>56</sup>. Auf diese wird im Folgenden eingegangen.

### 1.3.2 Stimulationsparameter

Der Strom, der durch die Spule fließt, ist abhängig von der Spannung, mit der sich der im Gerät befindliche Kondensator entlädt<sup>82</sup>. Für gewöhnlich ist die Entladungsspannung am Stimulator einstellbar. Diese wird in Prozent (0-100%) angegeben. Die Prozentzahl bezieht sich dabei auf die Entladespannung in Relation zum gerätespezifischen Spannungsmaximum<sup>82</sup>. Wird repetitiv stimuliert, muss eine geeignete Frequenz gewählt werden. Bei der rPMS sind Frequenzen zwischen 20 und 25 Hz üblich<sup>81</sup>. Je nach Ansatz und Zielsetzung scheinen auch andere Frequenzen geeignet zu sein<sup>81</sup>. Des Weiteren werden repetitive Protokolle entweder kontinuierlich oder intermittierend, d.h. mit Pausen, den sogenannten OFF-Phasen, angewendet. Wird ein intermittierendes Design gewählt, müssen geeignete ON- (aktive Stimulation) und OFF-Phasen festgelegt werden.

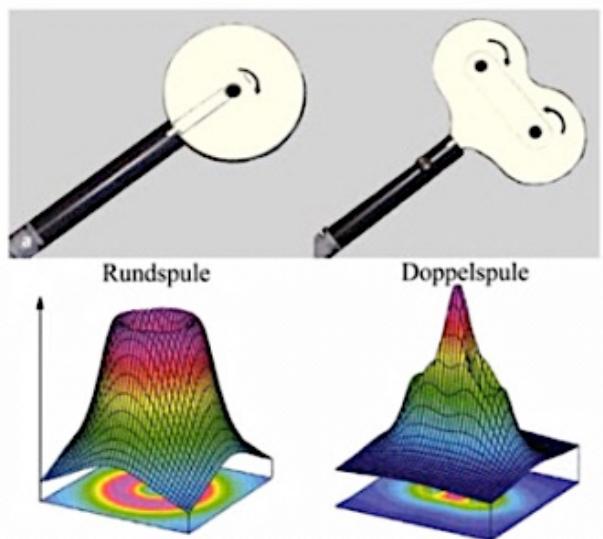
Tabelle 3: Variable Parameter eines möglichen Studienprotokolls

- Intensität (*Reizstärke; prozentualer Anteil der max. Entladungsspannung*)
- Frequenz (*im Falle eines repetitiven Protokolls*)
- ON- und OFF-Phasen (*im Falle eines intermittierenden Protokolls*)
- Gesamtdauer einer Behandlung
- Insgesamt applizierte Stimuli
- Orientierung der angelegten Spule

Neben der Intensität gibt es eine Reihe weiterer, variabler Parameter, die im Rahmen eines Protokolldesigns bestimmt werden müssen<sup>56</sup>. Wird repetitiv stimuliert, muss beispielsweise eine Frequenz festgelegt werden und bei intermittierenden Protokollen zudem die Länge der ON- und OFF-Phasen.

Aus der gewählten Frequenz, den ON- und OFF-Phasen und der Gesamtdauer einer Behandlung ergibt sich die Gesamtzahl applizierter Stimuli. Zuletzt stehen unterschiedliche etablierte Typen von Spulen zur Auswahl, die durch ihren Aufbau verschiedene Wirkmaxima und Eindringtiefen aufweisen<sup>81,82,84</sup>. Die gängigen Spulentypen sind zum einen die achtförmige und zum anderen die Rundspule. Bei Stromfluss erzeugen die Spulen ein jeweils charakteristisches Magnetfeld. Das im Gewebe induzierte elektrische Feld liegt stets rechtwinklig zum magnetischen Feld<sup>82</sup>. Dies hat zur Folge, dass die Maxima des magnetischen und des am Gewebe wirkenden elektrischen Feldes unterschiedlich lokalisiert

sind (siehe Abb. 5)<sup>81,82,84</sup>. Bezuglich einer Rundspule bildet das elektrische Feld sein Maximum radiär entlang des Spulenleiters aus, im Zentrum der Spule ist dieses jedoch Null – Gewebe direkt unter dem Zentrum einer Rundspule wird somit nicht gereizt<sup>56,82</sup>. Bei der achtförmigen Spule (auch Achter- oder Doppelspule genannt) summiert sich das induzierte elektrische Feld zu einem Maximum an jenem Punkt in der Mitte der Spule, an dem sich die gegenläufigen Ströme der Spule schneiden<sup>84</sup>. Durch den Effekt der Aufsummierung ist das Wirkmaximum einer achtförmigen Spule gegenüber einer vergleichbaren Rundspule bis zu dreifach stärker und zudem deutlich konzentrierter (siehe Abb. 5)<sup>90</sup>.



**Abbildung 5: Rund- und Doppelspule**

Auf der Abbildung werden die Rund- und die Doppelspule mit deren jeweiligen Wirkmaxima abgebildet. Die hierbei dargestellten Wirkmaxima beziehen sich auf das elektrische Feld, welches durch das Magnetfeld erzeugt wird und letztendlich am Gewebe wirkt (aus Siebner 2007<sup>82</sup>).

Sollten tiefliegende, periphere Strukturen Gegenstand der Betrachtung oder Beeinflussung sein, stellt eine Rundspule die geeignete Wahl dar. Die Wirkung dieser Spule erstreckt sich verglichen mit der Doppelspule sowohl über eine größere Fläche als auch eine höhere Eindringtiefe<sup>81,82</sup>. Die Doppelspule hingegen ist für die Stimulation eines kleinen, oberflächlichen Areals prädestiniert<sup>63,81</sup>.

### **1.3.3 Anwendung und Nebenwirkungen**

Wie bereits dargestellt, liegt der Fokus aktueller Forschung in erster Linie auf der kortikalen Anwendung der Magnetstimulation. Die Liste an Störungsbildern, die möglicherweise per TMS therapiert werden könnten, ist lang und umfasst beispielsweise den neuropathischen Schmerz, unterschiedlichste Bewegungsstörungen (Dystonien, Parkinson, essentieller Tremor etc.), Paresen im Rahmen von Schlaganfällen oder die Epilepsie<sup>91</sup>. Am umfangreichsten ist die TMS hinsichtlich der Therapie der Depression erforscht und erzielt hierbei gute Therapieerfolge<sup>92</sup>. Dementsprechend wurde die Behandlung einer Depression mittels rTMS in Amerika für den klinischen Alltag von der „Food and Drug Administration“ bereits 2008 zugelassen<sup>93,91,92</sup>. Interessant und aussichtsreich ist der Einsatz der TMS ebenso bei Personen mit Migräne. Studien belegen einen positiven Effekt der sTMS und weisen vor allem auf die gute Tolerierbarkeit und hohe Sicherheit der Anwendung hin<sup>56,59,94</sup>.

Im Hinblick auf die Peripherie beschränkt sich die Erforschung und Anwendung der Magnetstimulation insbesondere auf die Beeinflussung der Motorik. Vorhandene Daten stützen die Hypothese, dass die rPMS den Muskeltonus spastischer Muskeln mindern und möglicherweise die Dynamik bei eingeschränkter Motorik verbessern könne<sup>95-98</sup>. Eine Erklärung hinsichtlich dieser Wirkung scheint sich vor allem in dem gesteigerten propriozeptiven Input der passiv bewegten Extremität und einer damit verbundenen kortikalen Reorganisation und Modulation zu finden<sup>98,99</sup>. Ein vermehrter propriozeptiver Informationsfluss des stimulierten Areals könnte auch in der Behandlung verschiedenster Schmerzsyndrome von Nutzen sein<sup>81</sup>. Die Ergebnisse aus ersten, vereinzelten Studien zeigen zumindest eine Linderung peripher bedingter Schmerzen<sup>61-63,100,101</sup>. Auch im Hinblick auf myofasziale Schmerzen wurde die rPMS bereits angewandt<sup>61-63</sup>. Smania et al. führten ihre Arbeiten am oberen M. trapezius durch und erzielten eine signifikante Schmerzlinderung<sup>62,63</sup>. Die Daten deuten auf einen langanhaltenden Effekt hin, der von einem bis zu drei Monaten anhält<sup>62,63</sup>.

Die Datenlage zur rPMS ist dabei noch knapp und unzureichend<sup>81</sup>. Insofern fehlt es auch an Erkenntnissen bezüglich deren Sicherheit. Zur Gewinnung eines Eindrucks von möglichen Risiken und Nebenwirkungen der rPMS eignet sich zuallererst ein Blick auf die Erfahrungen aus der transkraniellen Anwendung. Dort werden am häufigsten leichtgradige Nebenwirkungen wie Unbehagen, leichte Schmerzen oder kurzzeitig akustische

Einschränkungen (die TMS mit hoher Intensität kann bis zu 140 dB erreichen) beschrieben<sup>102,103</sup>. Ein Krampfanfall im Sinne eines epileptischen Anfalls, die schwerwiegenderste aller bekannten Nebenwirkungen, wurde dagegen sehr selten beobachtet<sup>102</sup>. Bei Personen mit niedriger Krampfschwelle wie beispielsweise bei bekannter Epilepsie besteht jedoch ein besonderes Risiko. Ebenso können weitere zentralneurologische Pathologien (z.B. Hirntumor), die Einnahme von Drogen, bestimmte Medikamente wie trizyklische Antidepressiva oder Neuroleptika und Schlafentzug zur Minderung der individuellen cerebralen Krampfschwelle führen<sup>82,104</sup>. In Bezug auf das Krampfrisiko gilt es außerdem das angewandte Protokoll zu beachten. Eine repetitive Anwendung scheint deutlich wahrscheinlicher einen Krampf auszulösen als eine singuläre (single pulse). Hierbei steigt das Risiko mit zunehmender Intensität, Frequenz und Anzahl an Gesamtstimuli<sup>82,105</sup>. Das Auftreten eines Krampfanfalls unter kortikaler Magnetstimulation stellt dennoch wie erwähnt ein sehr seltes Ereignis dar. Seit Beginn der repetitiven Stimulation 1989 bis 2009 traten lediglich 11 Fälle auf, die sich alle im Rahmen von Studien ereigneten, deren Protokolle die Sicherheitsrichtlinien nicht erfüllten<sup>102,104</sup>. Aktuelle Daten weisen vielmehr darauf hin, dass die rTMS sogar bei neurochirurgischen Patienten sicher angewandt werden kann, obwohl diese aufgrund eines zentralen Tumorleidens bereits unter sekundären Krampfanfällen leiden<sup>57</sup>. Es scheint demnach möglich, die rTMS auch auf Patienten auszuweiten, bei denen cerebrale Krampfanfälle bekannt sind. Um das volle Risiko abschätzen zu können, bedarf es jedoch weiterer Studien<sup>57</sup>.

Die mögliche Überhitzung der Spule ist ein weiterer, wichtiger Aspekt<sup>102</sup>. Bei peripherer Anwendung über eine längere Wirkungsdauer ist ab Temperaturen von über 50 °C mit Hautverbrennungen zu rechnen<sup>102</sup>. Dass solch hohe Temperaturen allein durch die Spule erreicht werden, ist aufgrund des selbstständigen und automatisierten Abschaltens moderner Stimulationsgeräte ausgeschlossen. Ist eine Spulentemperatur von 40 °C erreicht, wird die Stimulation abgebrochen. Es besteht aber die Gefahr des Erhitzens metallischer Gegenstände im Wirkungsfeld der Magnetstimulation<sup>82,102</sup>. Ebenso wird für möglich gehalten, dass es durch magnetische Kräfte zur Dislokation solcher Gegenstände kommen kann oder deren Funktion durch die Induktion elektrischer Ströme gestört werden könnte<sup>102</sup>. Die mangelnde Erfahrung in Kombination mit potentiellen Risiken hat zur Folge, dass das Vorhandensein metallischer Gegenstände im unmittelbaren Stimulationsgebiet eine absolute Kontraindikation darstellt<sup>102</sup>. Gleichwohl konnten zahlreiche TMS-Studien an

Personen, denen beispielsweise ein Herzschrittmacher implantiert wurde, ohne nennenswerte Zwischenfälle durchgeführt werden<sup>102</sup>. Stimulationsgebiet und implantiertes Gerät lagen hierbei jedoch ausreichend weit auseinander. Ein minimal notwendiger Abstand lässt sich aufgrund mangelnder Daten dennoch nicht mit Sicherheit bestimmen<sup>102</sup>. Absolute und relative Kontraindikationen der TMS sind in der folgenden Tabelle aufgelistet (siehe Tab. 4).

Tabelle 4: Kontraindikationen zur Anwendung der TMS

<b>Absolute Kontraindikationen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Metallische bzw. elektronische Gegenstände in unmittelbarer Nähe zum Stimulationsgebiet (z.B. Herzschrittmacher, Medikamentenpumpen, Cochleaimplantat, medizinische Clips etc.)</li> </ul>
<b>Relative Kontraindikationen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bekannte Epilepsie</li> <li>- Gesenkte Krampfschwelle (z.B. Schlafentzug, Alkoholismus, bestimmte Medikamente)</li> <li>- Zentral neurologische Erkrankungen jeglicher Entität</li> <li>- Schwangerschaft</li> <li>- Schwerwiegend oder kürzlich aufgetretene Herzerkrankung</li> </ul>

Die Tabelle verschafft einen Überblick zu den gängigen Kontraindikationen der TMS. Aufgrund der möglichen Überhitzung, der Dislokation oder eines funktionellen Schadens werden metallische Gegenstände in der Nähe zum Stimulationsgebiet als absolute Kontraindikation definiert (aus Siebner 2007, Rossi, Hallett et al. 2009<sup>82,102</sup>).

Bezüglich der kortikalen Anwendung lässt sich zusammenfassen, dass die Magnetstimulation, welche seit 1985 angewandt wird, keine kurz- oder langfristigen Schäden verursachte und von nur wenigen unerwünschten Begleiterscheinungen berichtet wurde<sup>56,59,102</sup>. Zur Beurteilung möglicher Nebenwirkungen speziell der rPMS dienen vor allem Beobachtungen aus einzelnen Studien, deren Augenmerk auf einer magnetischen Stimulation in der Peripherie lag. Beaulieu et al. listen in einem ausführlichen Review von insgesamt 24 rPMS-Studien sämtliche Nebenwirkungen auf, die in den jeweiligen Publikationen angegeben wurden<sup>81</sup>. Gravierende Zwischenfälle wurden nicht beobachtet<sup>81</sup>. Zu erwähnen bleibt die Dokumentation eines Engegeföhls in drei Studien während der Behandlung<sup>81</sup>. Die Probanden empfanden dieses Symptom nicht als erheblich störend<sup>106</sup>.

Hier von abgesehen wird die Intervention per rPMS stets als nicht schmerhaft beschrieben<sup>81</sup>. Folglich löst die rPMS wenig bis kein Unbehagen aus und wird gut von den Probanden toleriert. Weitere relevante Studien, die nicht im genannten Review gelistet sind, sind in der folgenden Tabelle zusammengetragen (siehe Tab. 5).

Tabelle 5: Angaben zu aufgetretenen Nebenwirkungen der rPMS

Autor, Jahr	Stimuliertes Areal	Nebenwirkungen
Behrens et al., 2011 <sup>107</sup>	Musculus soleus (medial, posterior & lateral)	k. A.
Struppner et al., 2004 <sup>108</sup>	Flexoren und Extensoren des Unterarms	k. A.
Krause und Straube, 2008 <sup>109</sup>	Rechtsseitige Nervenwurzeln C7/8	k. A.
Bernhardt et al., 2006 <sup>110</sup>	Musculus extensor indicis	k. A.
Momosaki et al., 2015 <sup>111</sup>	Suprahiale Muskulatur	k. A.

Die Tabelle umfasst relevante rPMS-Studien, die nicht in dem Review von Beaulieu et al. erfasst sind<sup>81</sup>. Im Vordergrund stehen Nebenwirkungen, die womöglich in den aufgelisteten Publikationen genannt werden. Es werden jedoch keine erwähnt. k. A.: keine Angabe von aufgetretenen Nebenwirkungen

In keiner der in Tabelle 5 gelisteten Studien werden Nebenwirkungen aufgeführt und auch Beaulieu et al. berichten, dass viele Publikationen zum Thema rPMS nicht explizit auf den Aspekt potentieller Nebenwirkungen und damit die Sicherheit des Verfahrens eingehen<sup>81</sup>. Nicht zuletzt aus diesem Grund existiert derzeit noch keine Leitlinie zur sicheren Anwendung der rPMS. In der Gesamtheit lässt sich anhand der derzeit verfügbaren Literatur festhalten, dass die rPMS bei sorgfältiger Anwendung höchstwahrscheinlich unbedenklich ist. Sicherheitshinweise seitens des Herstellers und allgemeine Ausschlusskriterien sollten selbstverständlich berücksichtigt werden.

## 2 Fragestellungen

Diese von den Neuropädiatern der LMU konzipierte (namentlich Prof. Dr. med. Florian Heinen) und geleitete Studie wurde als Kooperation zwischen den medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität München und der Technischen Universität München realisiert. Konkretes Studiendesign und Planung wurden in einem Team von Neuropädiatern, Biologen, Anatomen, Physiotherapeuten und Doktoranden der LMU München entwickelt. Die Durchführung der Studie erfolgte im TMS-Labor der (Neuro-)Wissenschaftler und Ärzte im Neuro-Kopf-Zentrum des Klinikums rechts der Isar der TU München, geleitet von PD Dr. Sandro Krieg, Neurochirurgie.

Der Studie liegt die Idee zugrunde, mittels rPMS den afferenten Input in den TCC erstmalig peripher über den M. trapezius zu modulieren und eine konsekutive Veränderung der Migräne im Kurz- und Langzeitverlauf zu beobachten.

Dabei existieren bereits Studien, welche einen Effekt der Magnetstimulation auf myofasziale Schmerzen untersuchten<sup>61-63</sup>. Die Ergebnisse zeigten allesamt eine signifikante Besserung des Schmerzempfindens und legten in Teilen eine Überlegenheit der rPMS gegenüber der TES nahe<sup>63</sup>. Sämtliche Studien wichen jedoch im Hinblick auf das Protokolldesign und die zeitliche Organisation der Sitzungen von dieser Studie ab. Insbesondere fehlt bislang der Bezug zu TCC und Migräne .

Aufgrund des innovativen, eigenen Protokolldesigns und Behandlungsablaufes wurde zunächst die Frage der Akzeptanz unter den Probanden und der technischen Umsetzbarkeit in den Vordergrund dieser Studie gestellt. Zudem wurde das Auftreten einer Veränderung des Kopfschmerzes bei den Probanden untersucht. Eine Klärung der Frage nach einer lokalen Änderung der Schmerzempfindlichkeit des Muskels (M. trapezius) wurde ebenfalls angestrebt. Im Vorlauf der Studie ergaben sich folgende konkrete Fragen, die durch diese Arbeit behandelt werden sollten:

### Hauptfragestellungen:

1. Wie wird die rPMS am M. trapezius bei Personen mit Migräne toleriert bzw. akzeptiert?

Zu der Hauptfragestellung ergeben sich folgende Teilfragestellungen:

- 1.1. Was sind mögliche Gründe für die Entscheidung eines Probanden, die Behandlung nicht weiterzuführen?
- 1.2. Wie viele Probanden nehmen an mindestens fünf von sechs geplanten Sitzungen über die volle Zeit der einzelnen Sitzungen teil?
- 1.3. Wären Probanden, die erfolgreich an der Studie teilgenommen haben, bereit, die Behandlung möglicherweise zu wiederholen?
2. Ist die rPMS in dem gegebenen Setting und dem gewählten Protokoll mit dem Stimulationssystem (Nexstim eXimia NBS system, Version 4.3) technisch umsetzbar?

### Nebenfragestellungen:

1. Welche Empfindung gibt der Proband bezüglich der rPMS an?
  - 1.1. Empfindet der Proband während und/oder nach der Behandlung Schmerzen?
  - 1.2. Wie stark ist die Ausprägung im Falle eines Schmerzempfindens?
  - 1.3. Treten Parästhesien während und/oder nach der Behandlung auf?
2. Hat die rPMS einen direkten Effekt auf das lokale Schmerzempfinden im stimulierten Muskelareal (gemessen über den „pressure pain threshold“ (PPT) mit der Methode der Algometrie)?
3. Hat die rPMS eine Auswirkung auf Häufigkeit und Intensität der Migräne?
  - 3.1. Ist anhand des Kopfschmerzfragebogens eine Änderung in Häufigkeit, Dauer und Stärke der Migräne nachvollziehbar?
  - 3.2. Ist mithilfe des „Migraine Disability Assessment“-Fragebogens (MIDAS) in Hinsicht auf die funktionelle Beeinträchtigung durch die Migräne ein Effekt festzustellen?

Zur Beantwortung eines Großteils dieser Fragen werden Fragebögen herangezogen, die zu Teilen im Voraus, während der Studie sowie im Nachhinein von den Probanden ausgefüllt wurden.

## **3 Methodik**

### **3.1 Ethik**

Sowohl von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der LMU München (356-14) als auch der medizinischen Fakultät der TU München (447-14) lag vor Beginn der Studie ein positives Votum vor. Den Studienteilnehmern wurde im Vorfeld der Studie eine ausführliche Probandeninformation mit Einverständniserklärung und einer Datenschutzbestimmung ausgehändigt, denen schriftlich zugestimmt werden musste. Im Hinblick auf mögliche Fragen stand den Studienteilnehmern jederzeit ein Arzt zu Verfügung.

### **3.2 Studienteilnehmer**

#### **3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Im Sinne einer Klärung sowohl der Hauptfragestellung nach der Akzeptanz unter Personen mit Migräne als auch der Nebenfragestellung nach einem möglichen Effekt auf das Migräneerlebnis brauchte es Probanden, die angeben aktuell an einer Migräne zu leiden. Als weiteres Einschlusskriterium müssen die potentiellen Studienteilnehmer in Bezug auf die bekannte Migräne mindestens einen aTrP im oberen Bereich des M. trapezius aufweisen. Hierdurch sollte eine möglichst hohe Wahrscheinlichkeit gewährleistet werden, dass ein direktes Zusammenspiel von Nackenmuskulatur und Kopfschmerz bei den Probanden besteht.

Diese Studie ist als Pilotstudie konzipiert. Auch wenn es prinzipiell um eine spätere Anwendbarkeit bei Minderjährigen geht ist es aus ethischer Sicht nicht möglich, die rPMS unmittelbar an Betroffenen im Kindes- und Jugendalter zu testen. Sämtliche Studienteilnehmer müssen demzufolge volljährig sein. Wie bereits angesprochen, existiert derzeit auch hinsichtlich der Ausschlusskriterien noch keine allgemeine Leitlinie zur sicheren Anwendung der rPMS. Die Ausschlusskriterien zur Teilnahme an dieser Studie ergeben sich daher aus allen absoluten und relativen Kontraindikationen der TMS (siehe Tab. 4), den Sicherheitshinweisen des Herstellers und Ausschlusskriterien bereits publizierter rPMS-

Studien<sup>62,63,81</sup>. Alle Ein- und Ausschlusskriterien dieser Studie werden in der folgenden Tabelle aufgelistet (siehe Tab. 6).

Tabelle 6: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

<b>Einschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Schriftliche Einverständniserklärung</li> <li>- Volljährigkeit (Alter <math>\geq 18</math> Jahre)</li> <li>- Mindestens ein aTrP<sup>a</sup> hinsichtlich des Migräneleidens</li> <li>- Kopfschmerzfragebogen = <i>migränepositiv</i></li> <li>- Migräne als dominierender Kopfschmerztyp</li> </ul>
<b>Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neurologische Vorerkrankungen</li> <li>- Neigung zu epileptischen Anfällen bzw. niedrige Krampfschwelle</li> <li>- Schwangerschaft</li> <li>- Implantierte biomedizinische Geräte z.B. Cochleaimplantat, Medikamentenpumpe, intrakranielle Metallpartikel (wie z.B. Gefäßclips), Herz- oder Hirnschrittmacher</li> <li>- Erkrankungen des Gehörs (z.B. Tinnitus)</li> <li>- Bekannte Herzerkrankung</li> <li>- Sonstige schwere Erkrankungen</li> </ul>

Die genannten Einschlusskriterien orientieren sich vorrangig an der Fragestellung dieser Studie und berücksichtigen ethische Richtlinien. Die Ausschlusskriterien beziehen sich hingegen auf bereits vorhandene Sicherheitshinweise zur Anwendung der Magnetstimulation, auf Kontraindikationen zur TMS und bereits veröffentlichte rPMS-Studien (aus Smania, Corato et al. 2005, Siebner 2007, Rossi, Hallett et al. 2009<sup>63,82,102</sup>).<sup>a</sup> im Bereich pars descendens des M. trapezius (durch Physiotherapeutin festgestellt)

Bezüglich der Gefahr einer akustischen Überbeanspruchung, wie sie bei der sTMS möglich ist, besteht bei der repetitiven Anwendung aufgrund einer meist niedrigeren Intensität eine geringere Lautstärke<sup>82</sup>. Dennoch wurden jedem Teilnehmer Ohrstöpsel angeboten und das Tragen dieser ausdrücklich empfohlen<sup>82</sup>. In der Probandeninformation und Einwilligungserklärung wird ausdrücklich auf die aufgelisteten Ausschlusskriterien hingewiesen und diese abgefragt, um das Risiko unerwünschter Nebeneffekte zu minimieren.

### 3.2.2 Probandenrekrutierung

Hinsichtlich der Akzeptanz war es von besonderem Interesse, wie viele Probanden die Behandlung letztendlich im vollen Umfang wahrnehmen (d.h. diese nicht frühzeitig abbrechen). Um dies statistisch zu beurteilen, wurde seitens der Forschungsgruppe Folgendes festgelegt: Probanden, die sich mindestens fünf von insgesamt sechs Sitzungen unterziehen, haben an der Studie *vollständig teilgenommen*, sofern die mögliche „Fehlsitzung“ nicht auf die rPMS bzw. ihre direkten Auswirkungen zurückzuführen ist. Die statistische Zielgröße, der die Berechnung der benötigten Probandenzahl zugrunde liegt, ist daher der erwartete prozentuale Anteil der Probanden, die an mindestens fünf von sechs Sitzungen teilnehmen, gemessen an der Gesamtheit der Probanden. Die statistische Aussagekraft der Ergebnisse dieser Studie lässt sich dabei anhand der Präzision des Schätzwertes, dem Konfidenzintervall (KI), angeben. Je größer die Stichprobe gewählt wird, desto schmäler fällt das KI aus, und umso präziser ist demzufolge die Aussage der Studie. Bei der Planung des Studienumfanges floss maßgeblich die Auswirkung der Kombination von der Probandenanzahl und dem prozentualen Anteil derer, die vollständig an der Studie teilnehmen, auf das KI ein (siehe Tab. 7).

Tabelle 7: Konfidenzintervalle verschiedener Probandenzahlen und Ergebnisse

Probandenanzahl	Erwarteter Wert vollständiger Studienteilnahme		
	70%	80%	90%
12	±25,9	±22,6	±16,9
15	±23,2	±20,2	±15,2
18	±21,2	±18,5	±13,9
20	±20,1	±17,5	±13,1
23	±18,7	±16,3	±12,3

Abhängig von der geplanten Anzahl an Probanden und dem erwarteten Wert der vollständigen Studienteilnahme variiert das KI des Ergebnisses. Die Tabelle gibt einen Überblick, wie sich die KI im Bezug auf unterschiedliche Probandenzahlen und Teilnahmewerte verhalten.

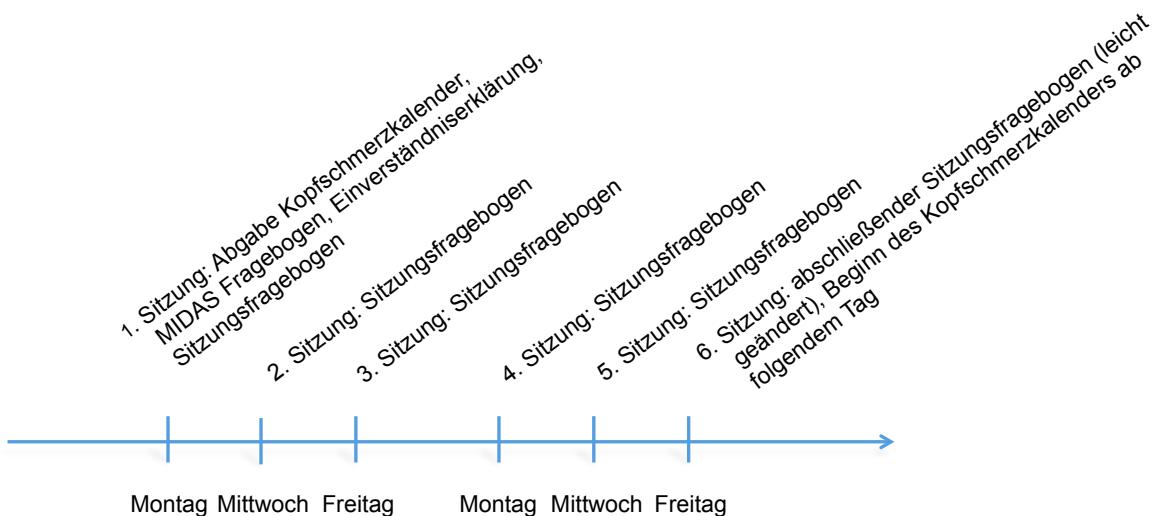
Erkenntnisse aus der Literatur zur rPMS lassen auf keine erwähnenswerten Unannehmlichkeiten oder gar Schmerzen während der Behandlung schließen<sup>81</sup>. Deshalb schien die Annahme einer Probandenteilnahme von 90% oder sogar höher realistisch. Bei Betrachtung der Probandenzahlen und den dazugehörigen KI war es naheliegend, unter der oben genannten Annahme (Teilnahme von 90%) eine Probandenzahl von 20 anzustreben.

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer fand über zentrale Aushänge vor allem im Klinikum rechts der Isar statt, da sich aus organisatorischen Gründen besonders Klinikpersonal oder Studenten vor Ort als Probanden eigneten. Zusätzlich wurde eine Anzeige auf dem Onlineportal der medizinischen Fakultät der TU München geschaltet (<https://www.meditum.de>). Darüber hinaus erfolgte die Veröffentlichung eines Inserats in einer Gruppe zum Studium der Humanmedizin auf Facebook. Die Aushänge und Anzeigen umfassten eine kurze Beschreibung des Studienziels und -ablaufs, eine detaillierte Auflistung der Ein- und Ausschlusskriterien und die Ankündigung einer Vergütung von 140 Euro bei vollständiger Studienteilnahme. Interessenten wurde nochmals eine detaillierte Schilderung der Studie per E-Mail zugeschickt. Die ersten potentiellen 20 Probanden, die im Sinne der Studientauglichkeit geeignet schienen, wurden anschließend in die weitere Planung aufgenommen. Im Falle eines Nichterfüllens aller Teilnahmekriterien kam es zum Studienausschluss und zum Nachrücken der weiteren Bewerber. Die Berücksichtigung richtete sich hierbei chronologisch nach dem Zeitpunkt der initialen Rückmeldung zur Studienanfrage. Potentielle Studienteilnehmer, die in direkter oder indirekter Abhängigkeit zum Versuchsleiter stehen oder standen, wurden nicht berücksichtigt.

### **3.3 Studienablauf**

Die Studie begann für den jeweiligen Probanden mit dem ersten Tag des Ausfüllens des Kopfschmerzkalenders und somit im Vorfeld der eigentlichen Stimulation. Der Kalender wurde den ersten 20 Interessenten zugeschickt, die für eine Studienteilnahme infrage kamen. Um zu gewährleisten, dass die Probanden an einer Migräne und nicht einer anderen Form primären Kopfschmerzes (Kombination von Migräne und TTH oder Clusterkopfschmerz jedoch zugelassen) leiden, wurden diese aufgefordert, einen Fragebogen zur Klassifizierung ihres Kopfschmerzes auszufüllen. Hierzu wurde als Grundlage der „Essener Kopfschmerzfragebogen“ herangezogen, der von Herrn Dr. Günther Fritsche am Kopfschmerzzentrum der Universität Essen entworfen wurde und der Klassifikation von Migräne, TTH und Clusterkopfschmerz dient<sup>112,113</sup>. Dieser Fragebogen wurde nach den neusten Kriterien der IHS aktualisiert, um eine Klassifizierung nach dem derzeitigen Stand der Forschung zu garantieren<sup>3</sup>. Im Rahmen der Probandenrekrutierung für diese Studie wurde lediglich das Vorliegen von Migräne und TTH mittels Fragebogen untersucht, während das Vorliegen eines Clusterkopfschmerzes verbal durch den Arzt oder Physiotherapeuten abgeklärt wurde. Dieses Vorgehen bzw. die separate mündliche Abklärung des Clusterkopfschmerzes ist zum einen in der relativ geringen Prävalenz begründet – in der Fachliteratur wird eine 1-Jahres-Prävalenz von 25 - 100 pro 100 000 angegeben<sup>114</sup>. Zum anderen wird hierdurch die individuelle Prüfung einer Studienteilnahme bei betroffenen Probanden, die unter Clusterkopfschmerz leiden, ermöglicht. Da der Clusterkopfschmerz in seiner Ausprägung erfahrungsgemäß sehr schwerwiegend ist, könnte aus unserer Sicht das relevante Migräneleiden zu sehr in den Hintergrund rücken und folglich eine Einschränkung der Studientauglichkeit bestehen. Bei Probanden, die unter einer Kombination von Migräne und TTH leiden, wurde sichergestellt, dass die Migräne die primäre Kopfschmerzsymptomatik darstellt. Hierzu wurden die Studienbewerber danach befragt, welche der beiden Formen für diese subjektiv im Vordergrund stehe. Des Weiteren musste aus ärztlicher Sicht die angegebene Migränesymptomatik im Vergleich zur der des TTH in Häufigkeit und Ausprägung deutlich überwiegen. Im Laufe der einmonatigen Kalenderphase wurde mit dem potentiellen Probanden zeitnah zur ersten Sitzung ein Termin bei der Physiotherapeutin vereinbart. Die körperliche Untersuchung auf das Vorhandensein eines aTrPs wurde bei den Studienbewerbern durch geschultes Personal der Physiotherapie der

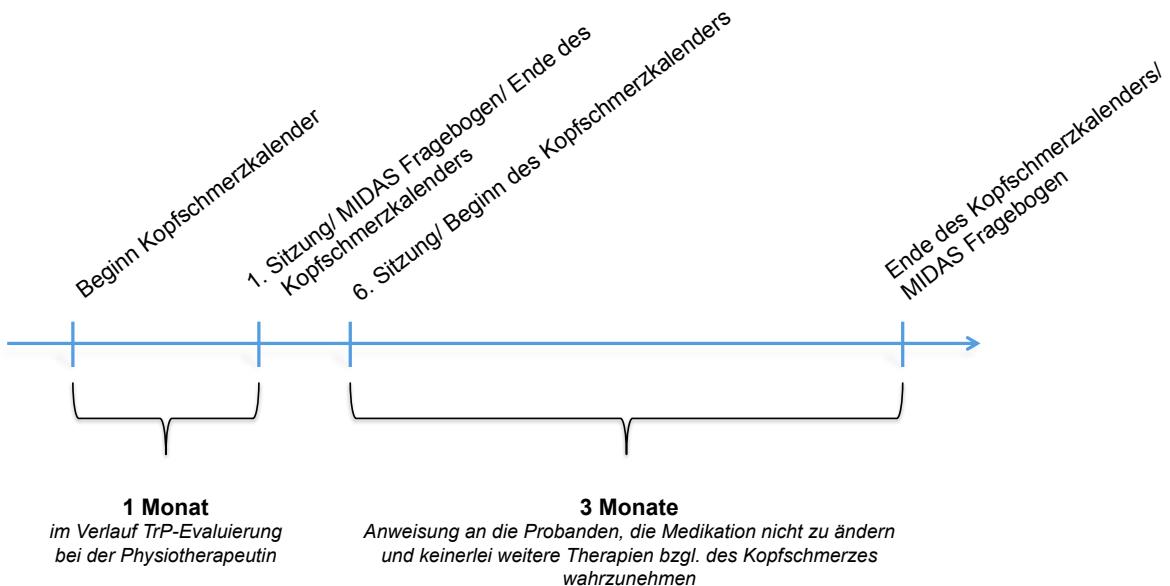
LMU München durchgeführt. Zur Diagnostik dienten die gängigen Kriterien eines tastbaren, druckdolenten Hartspannstranges mitsamt des eigentlichen TrPs in dessen Verlauf<sup>64,66</sup>. Zu den Kriterien wurden folgende gezählt: eine mögliche Zuckungsreaktion unter mechanischer Reizung (sog. „local twitch response“), eine Übertragung des Schmerzes in entfernte Körperregionen (sog. „referred pain“), eine Ausweichbewegung der untersuchten Person, eine leichtgradige Bewegungseinschränkung des betroffenen Muskels und eine autonome Reaktion<sup>46,66,69,115</sup>. Bezüglich einer möglichen autonomen Reaktion wird häufig von einer „Gänsehaut“ berichtet; besonders bei Provokation eines TrPs im Bereich des pars descendens des M. trapezius<sup>64</sup>. Um einen möglichst standardisierten Ablauf der physiotherapeutischen Untersuchung sicherzustellen, wurden sämtliche in Frage kommende Personen von derselben Physiotherapeutin untersucht. Die Physiotherapeutin verfügte über die umfangreichste Erfahrung bei Patienten mit Kopfschmerzen in der Abteilung und war im Hinblick auf myofasziale TrPs speziell geschult. War das Kriterium von mindestens einem vorhandenen aTrP erfüllt, wurden die Termine für sechs Sitzungen vereinbart. Es sollte jeweils mindestens ein Tag Pause zwischen den einzelnen Behandlungstagen liegen. Ein optimales Schema wäre demnach zum Beispiel die folgende Anordnung der Termine: montags, mittwochs und freitags über den Zeitraum von zwei Wochen (siehe Abb. 6).



**Abbildung 6: Zeitliche Anordnung der einzelnen Sitzungen**

Die insgesamt sechs geplanten Sitzungen pro Proband wurden auf zwei Wochen verteilt. Optimal war ein Tag Pause zwischen den einzelnen Sitzungen. Über das Wochenende fand für gewöhnlich keine Stimulation statt.

Zu jeder Sitzung wurde ein Protokoll geführt und von den Probanden ein Sitzungsfragebogen ausgefüllt. Vor Beginn der ersten Behandlung musste eine Einverständniserklärung, eine Datenschutzerklärung und der erste MIDAS-Fragebogen ausgefüllt werden. Der vollständig geführte Kopfschmerzkalender sollte zu diesem Zeitpunkt ebenso abgegeben werden. Im Anschluss an die letzte Sitzung wurde dieser für drei Monate weitergeführt. Nach Beenden der eigentlichen Stimulation mittels rPMS im Rahmen der sechs Termine und nach Ablauf von drei weiteren Monaten sollten die Probanden dem Forschungsteam den Kopfschmerzkalender und den nochmals ausgefüllten MIDAS-Fragebogen zukommen lassen (siehe Abb. 7).



**Abbildung 7: Zeitlicher Ablauf der gesamten Studie**

Die Studie beginnt für den jeweiligen Probanden mit dem Kopfschmerzkalender. Im Laufe des Monats werden von einer Physiotherapeutin die Musculi trapezii (Mm. trapezi) auf TrPs untersucht und der Kopfschmerzfragebogen beantwortet. Zu Beginn der ersten Sitzung und drei Monate nach der letzten wird der MIDAS-Fragebogen ausgefüllt. Zudem soll der Kopfschmerzkalender nochmals für drei Monate nach der Intervention geführt werden.

### 3.4 Repetitive periphere Magnetstimulation

Die einzelnen Sitzungen fanden stets in einem eigens für die transkranielle und periphere Magnetstimulation eingerichteten Raum im Neuro-Kopf-Zentrum des Klinikums rechts der Isar der TU München statt. Alle Sitzungen wurden unter völliger Symptomfreiheit in Bezug auf die Migräne, das heißt ausschließlich außerhalb der Migräneattacken, durchgeführt<sup>116</sup>. Zur Ausstattung gehörte das Nexstim eXimia NBS System (Version 4.3, Nexstim Oy, Helsinki, Finnland). Sämtliche verfügbaren Achterspulen waren in Aufbau und Wirkung identisch. Eine Spule wurde durch zwei zusätzliche Schläuche (siehe u.a. Abb. 8) mittels Luft gekühlt und eignete sich durch entsprechendes Vorbeugen einer raschen Spulenerhitzung besonders für das angewandte repetitive Protokoll. Sämtliche Bestandteile des Systems trugen eine gültige europäische CE-Zertifizierung. Den genauen Aufbau des Systems stellt das folgende Bild dar.



**Abbildung 8: Verwendetes Stimulationssystem**

Das Bild zeigt das verwendete Stimulationssystem der Firma „Nexstim“. Die Apparatur oben links im Bild dient der Lokalisation der Spule über dem Kortex des Probanden und ist im Rahmen dieser Studie nicht nötig.

Zu Beginn jeder Sitzung wurden die Probanden aufgefordert, sich bequem auf einen verstellbaren, gepolsterten Stuhl mit Armlehnen zu setzen und die eingenommene Position nicht mehr zu ändern. Der Stuhl wurde maximal aufgerichtet und die Fußstütze bis zum vollen Kontakt mit den Fußsohlen des Probanden herangeführt (siehe Abb. 9). Auf diese Weise sollte ein Verrutschen des Probanden nach unten möglichst verhindert werden. Darüber hinaus wurde die Kopfstütze angepasst und hierbei darauf geachtet, diese möglichst hoch einzustellen (ohne dabei unbequem für den Probanden zu sein), um einen weiten Spielraum zur Anbringung der Spule zu gewinnen.



**Abbildung 9: Herangeführte Fußstütze**



**Abbildung 10: Eingestellte Kopfstütze**

Die beiden Abbildungen veranschaulichen die Position der Probandin, wie sie vor dem Anbringen der Spule sein sollte. Am Fußende sollte kein Platz mehr zur Fußstütze bestehen, um ein Verrutschen zu vermeiden. Die Probandin sollte aufrecht sitzen und die Kopfstütze bequem eingestellt sein.

Bevor die Spule auf dem M. trapezius positioniert und fixiert wurde, wurden mittels eines Algometers die PPT-Werte am markierten aTrP und dem markierten Referenzpunkt am M. deltoideus bestimmt. Auf die genaue Durchführung der Algometrie wird im Kapitel 3.5.2 näher eingegangen. Die PPT-Werte wurden zu Beginn nur an derjenigen Seite bestimmt, die als erstes stimuliert wurde. Die Bestimmung auf der gegenüberliegenden Seite erfolgte kurz vor der dortigen Anbringung der Spule bzw. vor dem Wechsel der Seiten. Auf diese Weise sollte sichergestellt werden, dass der zeitliche Abstand zwischen den Zeitpunkten der PPT-Bestimmungen, welche jeweils einmal direkt vor und einmal direkt nach der jeweiligen Stimulation durchgeführt wurden, auf beiden Seiten annähernd gleich war.



**Abbildung 11: Durchführung einer Messung mittels Algometer**

Das Algometer wird möglichst senkrecht auf den markierten Punkt aufgesetzt. Es soll mit einer Zunahme von 1 kg/Sekunde der Druck erhöht werden bis der Proband laut Stopp sagt. Der erreichte Wert wird abgelesen und in kg pro cm<sup>2</sup> notiert.

Nach Bestimmung der PPT-Werte auf der zu stimulierenden Seite wurde die Spule vom Untersucher platziert. Hierbei diente der im Voraus als zu stimulierende markierte aTrP als Orientierungshilfe. Das Spulenzentrum sollte direkt über der Markierung des aTrP zum Liegen kommen<sup>62,63</sup>. Ziel dieses Vorgehens war es, an diesem aTrP ein elektrisches Feld maximaler Wirkungsstärke zu erzeugen. Größere Abweichungen oder Ungenauigkeiten in der Spulenanzubringung konnten aufgrund des örtlich sehr beschränkten Wirkmaximums nicht toleriert werden. Die Spule wurde mit ihrer Längsachse senkrecht zum Verlauf des oberen Anteils des M. trapezius ausgerichtet. Diese Ausrichtung war zum einen am einfachsten umzusetzen, da die Spule in dieser Position meist gut zwischen Hals und Schulterdach Platz fand; zum anderen erwies sich diese Orientierung der Spule in Eigenversuchen als die für den Probanden angenehmste Positionierung. Bei der Positionierung der Spule war zudem darauf zu achten, dass kein Spalt zwischen Muskelbauch und Spule sichtbar war. Der direkte Hautkontakt sollte sicherstellen, dass das Magnetfeld eine maximale Tiefenwirkung erzielen konnte. Außerdem fiel dem Untersucher unter gegebenen Umständen ein Verrutschen der Spule rascher auf, sofern hierdurch ein Abheben der Spule vom Muskel verursacht wurde. Vor Stimulationsbeginn wurde der Proband stets nach Schmerzen oder übermäßigem Druck gefragt und durch den Untersucher eine angenehme Positionierung sichergestellt. Bei fehlerhaftem Anbringen der Spule kam es meist am Schulterdach oder am Hals zu einem Druckschmerz. Der Studienteilnehmer könnte dadurch eventuell eine unbequeme Haltung (z.B. schiefes Sitzen) einnehmen. Im Hinblick auf ein möglichst großflächiges Aufliegen der Spule auf dem M. trapezius bot es sich an, diese um 30 bis 45 Grad nach hinten abzukippen.

War die Spule optimal auf dem Muskel platziert, folgte durch das Festziehen der Halterung eine Fixierung in dieser Position. Trotz der eingangs erwähnten Anweisung blieb schließlich ein Verrutschen der Spule während der Behandlung aufgrund von Bewegungen des Probanden nicht gänzlich ausgeschlossen. Zur Sicherstellung eines schnellen Auffallens und einer Korrektur solcher Lageänderungen wurden die Probanden im Vorlauf jeder Sitzung darauf hingewiesen, auf eine mögliche Änderung bezüglich der Wahrnehmung der Stimulation zu achten. Hierunter war unter anderem eine plötzliche Änderung des Empfindens der Intensität der Muskelkontraktion als verstärkt bzw. vermindert oder das Auftreten einer unangenehmen Ausstrahlung in den Hals- oder Armbereich zu verstehen<sup>82</sup>. Seitens des Untersuchers wurde ebenfalls darauf geachtet, dass der Muskel in jeder ON-Phase auf die Stimulation ansprach und eine deutliche Muskelkontraktion sichtbar war. Die korrekte Anbringung der Spule wird nochmals auf den folgenden Bildern veranschaulicht (siehe Abb. 12 und 13).



**Abbildung 12: Angebrachte Spule, leicht abgekippt**



**Abbildung 13: Spule direkt auf dem Muskelbauch aufliegend**

Auf den Abbildungen ist die Spule bereits fixiert und am M. trapezius aufliegend. Durch das leichte dorsale Abkippen kommt die Spule meist besser über dem markierten aTrP zum Liegen.

Vor dem Start des eigentlichen Stimulationsprotokolls wurde die Intensität zunächst individuell bestimmt<sup>62,63</sup>. Ausgehend von 15% der maximalen Entladespannung des Gerätes wurde die Intensität in 5%-Schritten bis zur Wahrnehmung von deutlichem Unbehagen oder sogar Schmerzen erhöht. Hierzu wurden die Teilnehmer angewiesen, das persönliche Empfinden bei jedem Intensitätswert mit einer Zahl von 0-10 auf der visuellen Analogskala

(VAS) zu bewerten<sup>117</sup>. Es wurde erklärt, dass die Zahl Null hierbei mit keinerlei Wahrnehmung und die Zahl zehn mit dem schlimmsten vorstellbaren Schmerz gleichzusetzen sei. Die Zahl fünf stellte den Grenzwert zum Empfinden von Schmerz, die sogenannte Schmerzschwelle, dar. Die Erhöhung der Intensität erfolgte, bis vom Probanden ein Wert größer oder gleich fünf auf der VAS angegeben wurde – auf diese Weise wurde die individuelle Schmerzschwelle bestimmt. Zur Gewährleistung einer schmerzfreien Behandlung über die Gesamtdauer von 15 min (pro Seite) wurde von diesem Wert ausgehend für die Behandlung eine um 5% niedrigere Intensität gewählt. Mit dem resultierenden Wert wurde beidseitig stimuliert. Insgesamt wurden sowohl links als auch rechts jeweils 6000 Impulse über eine Dauer von 15 Minuten appliziert. Zwischen jeder ON-Phase von 15 Sekunden (20 Hz Pulsfrequenz) lag eine 30 Sekunden lange OFF-Phase, in der keinerlei Muskelreizung stattfand – der Muskel kontrahierte und relaxierte sich somit dynamisch während den ON- und OFF-Phasen.

Tabelle 8: Angewandtes Stimulationsprotokoll

• Stimulationsfrequenz	20 Hz
• Stimulationszeit (ON-Phase)	15 s
• Relaxationszeit (OFF-Phase)	30 s
• Stimulationsintensität	Individuell angepasst
• Insgesamt applizierte Stimuli	6000
• Stimulationsdauer pro Seite	15 min
• Spulentyp	Achterspule (luftgekühlt)

Das Stimulationsprotokoll lehnt sich an vorherige rPMS-Studien an und verwendet eine Stimulationsfrequenz von 20 Hz. Die Stimulationsintensität wird individuell vor jeder Sitzung bestimmt. Insgesamt werden mit den gewählten Parametern 6000 Stimuli pro Sitzungstag an jedem M. trapezius appliziert.

Bei Auftreten von Schmerzen, Parästhesien oder sonstigen unangenehmen Empfindungen während der Behandlung konnte die Intensität jederzeit reduziert werden. Zur Beschäftigung während der Behandlung wurde den Studienteilnehmern angeboten, ein sogenanntes „Wimmelbild“, in diesem Fall „Wo ist Walter?“, direkt vor diesen aufzuhängen. Die Probanden waren hierdurch weniger vom Geschehen im Raum abgelenkt und schienen sich dementsprechend weniger zu bewegen. Nach Ablauf der Stimulationszeit wurde die

Spule entfernt und nochmals umgehend die PPT-Werte am markierten aTrP und M. deltoideus bestimmt. Das Verfahren war hierbei identisch zu den Messungen vor der Stimulation. Im Anschluss wurde die Spule mitsamt der Halterung auf die gegenüberliegende Seite montiert. Der beschriebene Ablauf wurde nun wiederholt. Zuallererst folgte erneut die Bestimmung der PPT-Werte am zu stimulierenden aTrP und an dem Referenzpunkt am M. deltoideus. Anschließend wurde die Spule am M. trapezius platziert, in ihrer optimalen Position fixiert und das Stimulationsprotokoll gestartet. Die eingestellte Intensität entsprach der anfangs bestimmten und bereits für die Gegenseite verwendeten Intensität. Nach der Stimulationszeit wurde die Spule abmontiert und die PPT-Werte abermals bestimmt. Der Proband wurde im Anschluss aufgefordert, einen Fragebogen zu der jeweiligen Sitzung auszufüllen. Dies markierte das Ende der Sitzung. Zu dem folgenden Behandlungstermin sollte mindestens ein zeitlicher Abstand von etwa 48 Stunden bestehen (optimales Schema siehe Abb. 6).

## **3.5 Datenerhebung**

### **3.5.1 Akzeptanz und technische Umsetzbarkeit**

Hinsichtlich der technischen Umsetzbarkeit gab es keinen eigens konzipierten Fragebogen. Jede Sitzung wurde möglichst standardisiert und wie beschrieben durchgeführt. Zu jedem Behandlungstermin wurde seitens des Untersuchers ein Sitzungsprotokoll geführt. Darin wurden die Werte der Algometrie und die subjektive Einschätzung der Intensitäten notiert und der Untersucher nochmals auf einzelne Eckpunkte einer Sitzung hingewiesen. Im Falle von unerwarteten Problemen (unter anderem technischer Art) mussten sämtliche Informationen hierzu ebenfalls im Protokoll notiert werden. Im Rahmen der Recherche zu potentiellen Risiken und Nebenwirkungen der rPMS wurde auch auf bereits dokumentierte technische Zwischenfälle geachtet<sup>81</sup>. Über das wärmebedingt vorzeitige Abschalten des Stimulationsgerätes hinaus konnte hierzu nichts Weiteres gefunden werden.

Im Gegensatz zum technischen Aspekt wurde von den Probanden deren Akzeptanz sowie deren Einschätzungen zur Behandlungsmethode mittels eines eigenen Fragebogens festgehalten. Dieser wurde im Anschluss jeder Sitzung vom Probanden ausgefüllt. Im Rahmen der ersten fünf Sitzungen wurde ein identischer Fragenkatalog verwendet. Lediglich die Fragen nach der sechsten und damit letzten Sitzung unterschieden sich geringfügig – eine Bewertung aller Sitzungsstage und die Bereitschaft, die Behandlung weiterzuempfehlen, wurden hier zusätzlich abgefragt. Um die Einschätzung und einen möglichen subjektiven Behandlungserfolg mit ausreichend zeitlichen Abstand evaluieren zu können, sollte nochmals ein ähnlicher Fragebogen, etwa ein Jahr nach Durchlaufen der Studie, beantwortet werden. Die Fragen aller Bögen stützten sich entweder auf Angaben zur Probandenakzeptanz aus publizierten Studien oder waren hinsichtlich der Planung für weitere Studien für das Forschungsteam von Interesse. Konnten sich die Teilnehmer der Studie nicht zwischen einem als angenehm bzw. unangenehm wahrgenommen Empfinden bezüglich der Behandlung entscheiden, wurden sie angewiesen, beide Felder zu markieren und die Sitzung somit als „neutral“ zu bewerten. Parästhesien wurden bisher nur in Form eines Engegeföhls während der Stimulation oder einem kurzem, lokalen Taubheitsgefühl beschrieben<sup>81</sup>. Zum Verständnis der Probanden wurden Parästhesien im Fragebogen näher beschrieben (Jucken, Kribbeln, Wärme- oder Kälteempfinden, pelziges Gefühl etc.) sowie

dementsprechend bei einem Auftreten im Rahmen dieser Studie abgefragt und dokumentiert. Innerhalb des Forschungsteams wurde im Vorlauf dieser Studie von einem Fall berichtet, bei dem der Muskel über die Stimulationsdauer hinaus kurzzeitig kontrahierte. Um einen solch unwahrscheinlichen Fall ebenfalls mit Sicherheit zu erfassen, wurde explizit nach einem Krampfen des stimulierten Muskels gefragt (der Proband wurde darauf hingewiesen, dass sich dies ausschließlich auf die OFF-Phase bezog).

### 3.5.2 Aktive Triggerpunkte und Algometrie

Der lokale Effekt der rPMS am stimulierten aTrP wurde direkt vor und nach jeder Sitzung mit einem sogenannten Algometer bestimmt. Diese Praktik ist einfach, unbedenklich und gilt als nützliches Testverfahren zur Bewertung der Empfindlichkeit perikranieller Muskeln<sup>47</sup>. Des Weiteren wurde die Algometrie bereits in bestehenden Studien zur rPMS am M. trapezius erfolgreich angewendet<sup>62,63</sup>. Das analoge Algometer besteht aus einer 1 cm<sup>2</sup> runden Hartgummifläche, über der eine analoge Gewichtsskala angebracht ist (0 bis 10 kg)<sup>118</sup>.



**Abbildung 14: Verwendetes Algometer**

Im Rahmen dieser Studie wurde ein analoges Algometer verwendet. Zu sehen ist am linken Ende die 1 cm<sup>2</sup> große Gummifläche, die dem Muskel aufliegt. Der applizierte Druck wird auf der Analogskala in kg/cm<sup>2</sup> abgelesen.

Wird Druck auf die Oberfläche beispielsweise eines Muskels ausgeübt, lässt sich dies in kg pro cm<sup>2</sup> ablesen. Die Hartgummiauflage wurde senkrecht auf den zuvor von der Physiotherapeutin markierten Punkt gesetzt. Der Untersucher übte manuell Druck mit einer möglichst konstanten Zunahme von 1 kg pro Sekunde aus<sup>62,63</sup>. Zuvor wurde der Proband angewiesen, bei einem Übergehen des Druckgefühls in Schmerzen unmittelbar laut „Stopp“ zu sagen. Sobald der Untersucher von der Testperson das „Stopp“-Signal erhielt, wurde kein weiterer Druck ausgeübt und der erreichte Wert in kg pro cm<sup>2</sup> notiert (entspricht dem PPT-Wert). Es wird davon ausgegangen, dass mit zunehmender lokaler Schmerzempfindlichkeit die PPT-Werte sinken und der Proband Druck rascher als schmerhaft wahrnimmt<sup>46,47</sup>. Um eine gute Intra-Untersucher-Reliabilität zu gewährleisten, wurden stets drei Einzelwerte von jedem Punkt mit einem Abstand von jeweils zehn Sekunden zwischen den einzelnen Messungen bestimmt<sup>47</sup>. Zur statistischen Datenanalyse wurde der Mittelwert dieser drei Werte herangezogen. Die Methodik mehrfacher Messungen und die Bestimmung des Mittelwertes wurde in vergleichbaren Studien ebenfalls praktiziert<sup>46,62,63,118-120</sup>. Sämtliche Messungen aller Probanden wurden vom selben Untersucher durchgeführt<sup>116</sup>. Zusätzlich zu den zwei markierten aTrPs am M. trapezius wurden PTT-Werte beidseits am M. deltoideus bestimmt. Da der M. deltoideus außerhalb des stimulierten Areals lag, sollten dessen Werte zur Kontrolle bezüglich einer lokalen Wirkung der rPMS dienen. Die ausgewählten aTrPs am M. trapezius und die Kontrollpunkte am M. deltoideus wurden mit Permanentmarker gekennzeichnet und fotografiert. Zusammenfassend wurden drei Werte jeweils unmittelbar vor jeder Sitzung und nochmals unmittelbar im Anschluss an jede Sitzung von jedem der insgesamt vier markierten Punkte bestimmt und deren Mittelwert errechnet.

### **3.5.3 Beurteilung der Migräne**

Ein möglicher Effekt auf die Migräne wurde mithilfe zweier verschiedener Fragebögen evaluiert – einem Kopfschmerzkalender der DMKG und dem MIDAS-Fragebogen. Bezüglich des Kopfschmerzkalenders wurden die Probanden aufgefordert, diesen einen Monat vor Beginn der Behandlung täglich zu führen und bis drei Monate im Anschluss an die Behandlung fortzusetzen (in den zwei Behandlungswochen wurde der Kalender pausiert). Der in dieser Studie verwendete Kalender ist eigens für die Migräne konzipiert. Er eignet sich darüber hinaus auch zur Erfassung des TTH. Auf der offiziellen Website der DMKG ist dieser kostenlos verfügbar (<http://www.dmkg.de/startseite.html>). Abgefragt wurden im genannten Fragebogen das Auftreten von Kopfschmerzen, deren subjektiv empfundene Auslöser, die Stärke der Schmerzen (VAS 0-10) sowie deren Dauer (in Stunden). Zudem wurden die Schmerzqualität (z.B. drückend oder pulsierend), die Lokalisation (ein- vs. beidseitig) und eine mögliche Begleitsymptomatik (z.B. Erbrechen oder Übelkeit) erfasst. Auch die Einnahme von Medikamenten und deren subjektiver Nutzen wurden akribisch erhoben.

Neben dem Kopfschmerzkalender sollte der MIDAS-Fragebogen ausgefüllt werden. Dieser zielte speziell auf die funktionelle Beeinträchtigung durch den Kopfschmerz ab und erfasste sämtliche Tage, an denen das Produktivitätsniveau des Patienten um mindestens 50% aufgrund der Schmerzsymptomatik reduziert war<sup>121,122</sup>. Die Probanden sollten hierzu Fragen wie beispielsweise „An wie vielen Tagen in den letzten drei Monaten sind Sie wegen Kopfschmerzen nicht zur Arbeit gegangen oder haben in der Schule gefehlt?“ beantworten. Alle Fragen bezogen sich hierbei auf den Zeitraum der vergangenen drei Monate<sup>121,122</sup>. Ausgehend von den einzelnen Ergebnissen des MIDAS-Fragebogens ließ sich ein Zahlenwert errechnen. Anhand dieses Wertes kann eine Einteilung der durch den Kopfschmerz bedingten Einschränkung in vier Kategorien mit zunehmendem Schweregrad vorgenommen werden<sup>121</sup>. Der Fragebogen ist knapp und einfach verständlich. Im Hinblick auf die Erfassung eines möglichen Effekts auf das Migräneleiden in dieser Studie wurden die Probanden angewiesen, den MIDAS-Fragebogen direkt vor der ersten Sitzung und nochmals genau drei Monate im Anschluss an die letzte Sitzung auszufüllen.

### **3.6 Statistische Auswertung**

Die Resultate der Algometrie, des Kopfschmerzkalenders, des Sitzungs- und des MIDAS-Fragebogens wurden mittels deskriptiver Statistik aufgearbeitet und analysiert. Demnach erfolgte eine Beschreibung der gewonnenen Daten in absoluten Zahlen, Medianen, Standardabweichungen oder Durchschnitts- und Prozentwerten. Von Interesse war zudem ein möglicher, unmittelbarer Effekt auf die PPT-Werte innerhalb einer Sitzung, d.h. direkt vor verglichen mit direkt nach einer Behandlung. Der kurzfristige Unterschied der PPT-Werte wurde mittels eines zweiseitigen Wilcoxon-Tests oder des Chi-Quadrat-Tests ausgewertet. Hierbei wurden die einzelnen PPT-Werte direkt vor der Stimulation mit den entsprechenden Werten nach der jeweiligen Sitzung verglichen und dies separat für jeden einzelnen Sitzungstag (siehe Tab. 11 und 12). Hierbei wurden Ergebnisse mit p-Werten < 0,05 als statistisch signifikant gewertet.

Neben den kurzfristigen Auswirkungen sollte auch die langfristige Entwicklung am Muskel erfasst werden. Hierzu wurden gemischte Log-linear-Modelle berechnet – eines für die PPT-Werte, die vor jeder Stimulation gewonnen wurden, und eines für die PPT-Werte im Anschluss an die jeweilige Stimulation. Die Modelle bezogen die Werte aller sechs Sitzungen ein und waren bzgl. Geschlecht und Alter der Probanden angeglichen. In den Modellen dienten die PPT-Werte des M. trapezius als abhängige und die Anzahl der Sitzungen als unabhängige Variable. Beta-Koeffizienten und 95 %-KI wurden für die Modelle gegeben. Die Entwicklung der PPT-Werte am M. trapezius wurde mit der am M. deltoideus mithilfe des Mann-Kendall-Testes verglichen (nicht-parametrischer Trendtest). Sämtliche Berechnungen wurden mit der R Software durchgeführt (Version 3.1.0, The R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich). Die Graphik zum Verlauf der Algometrie-Werte wurde mittels GraphPad Prism (Version 6.04, La Jolla, CA, USA) erstellt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Probandenkollektiv

Auf die Ausschreibung meldeten sich 40 Interessenten. Von diesen wurde den ersten, vorläufig geeigneten 20 Personen der Kopfschmerzkalender zugesandt. Bis zum Tag der jeweils initialen rPMS-Sitzung kam es insgesamt zum Ausscheiden von zwei potentiellen Probanden. Die zwei Ausfälle ergaben sich im Rahmen der physiotherapeutischen Evaluation der Mm. trapezii. Bei Beiden war auf keiner Seite ein aTrP festzustellen, was zum Studienaußchluss führte. Überdies konnte bei zwei weiteren Interessenten nur an einem M. trapezius ein passender aTrP nachgewiesen werden. Bei diesen wurde jedoch auf der Seite ohne aTrP ein lTrP markiert. Der markierte und letztendlich stimulierte lTrP lag am zentralsten innerhalb des oberen M. trapezius.

Um als Kopfschmerzursache einen übermäßigen Schmerzmittelgebrauch möglichst auszuschließen, wurden die Probanden hierzu befragt. Keiner der Studienteilnehmer gab an, die Diagnose „arzneimittelinduzierter Kopfschmerz“ in der Vergangenheit gehabt zu haben oder ließ eine exzessive Einnahme von Analgetika vermuten. Sämtliche Charakteristika der 20 eingeschlossenen Probanden sind in der folgenden Tabelle dargestellt (siehe Tab. 9).

Tabelle 9: Beschreibung der Studienpopulation (N=20)

<b>Alter M (SA) [Range]</b>	23,4 (1,8) [19-27]	
<b>Geschlecht % (N) weiblich</b>	95,0 (19)	
<b>Kopfschmerztyp % (N)</b>	Migräne ohne Aura	10,0 (2)
	Migräne mit Aura	40,0 (8)
	Migräne ohne Aura + TTH	20,0 (4)
	Migräne mit Aura + TTH	30,0 (6)

Die teilnehmenden Probanden waren alle jungen Alters und mit einer Ausnahme weiblich. Bezüglich des Kopfschmerzes stellt die Migräne immer die dominierende Entität dar. Die Hälfte der Studienteilnehmer weist zusätzlich noch einen TTH auf. N=Anzahl; M=Mittelwert; SA=Standardabweichung

## **4.2 Umsetzbarkeit und Akzeptanz**

Seitens der Technik traten keine schwerwiegenden Probleme im Verlauf der Studie auf. Das bedeutet, dass es zu keinen unerwarteten, technischen Zwischenfällen gekommen ist, die die Umsetzung des Stimulationsprotokolls beeinträchtigt hätten. Lediglich in wenigen Fällen kam es zu einer Überhitzung der Spule und damit einhergehend zu einer Unterbrechung des Stimulationsprotokolls. Die Spule wurde daraufhin zügig ausgewechselt und die Stimulation am Punkt der Unterbrechung wiederaufgenommen.

Hinsichtlich der Studienteilnehmer wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Von allen 20 Probanden wurden die jeweils sechs geplanten Sitzungen im vollen Umfang wahrgenommen<sup>116</sup>. Demnach ist es zu keinem vorzeitigen Abbruch der Studie gekommen. Die Ergebnisse des stimulationsbezogenen Fragebogens (ausgeteilt im Anschluss an jede Sitzung) sind in Tabelle 10 aufgeführt. Ebenfalls in der Tabelle angegeben sind die durchschnittlichen verwendeten Stimulationsintensitäten jeder Sitzung (Durchschnitt aller Probanden für jeden Sitzungstag). Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Intensitätswerten der einzelnen Sitzungen ( $p=0,55$ )<sup>116</sup>. Von den 20 Teilnehmern gaben zwei nach Durchlaufen der Behandlung an, die rPMS nicht bei einer Migräne weiterzuempfehlen. Auf Nachfrage wurde dies in beiden Fällen mit einem zu großen Behandlungsaufwand in Verbindung mit einem subjektiv zu geringen Nutzen begründet. Im Falle der Angabe von Parästhesien wurden diese meist als ein leichtes Kribbeln (19,0%), als eine deutliche Erwärmung des stimulierten Areals (54,8%) oder als ein pelziges Gefühl (19,0%) beschrieben. Selten ist es auch zu einem Jucken gekommen (4,8%) und eine Wahrnehmung konnte vom Probanden nicht näher beschrieben werden. Die Bezeichnung mehrerer Missemmpfindungen war möglich. Sämtliche aufgetretenen Parästhesien hielten für eine Dauer von wenigen Minuten durchgängig an. Lediglich eine Probandin gab im Anschluss an alle sechs Sitzungen ein Kribbeln und Wärmegefühl ausschließlich unter Bewegung an.

Auf den Fragebogen, der gut ein Jahr nach der Behandlung nochmals verschickt wurde, meldeten sich insgesamt 14 Studienteilnehmer zurück (70,0%). In diesem gaben 42,9% an, die Behandlung als angenehm in Erinnerung zu haben und jeweils 28,6% stuften diese als neutral oder unangenehm ein. 64,3% wären bereit die Behandlung zu wiederholen,

wohingegen 28,6% dies nicht wären. Gut ein Drittel (35,7%) würde die rPMS zur Behandlung der Migräne nicht weiterempfehlen mit der Begründung, dass der subjektive Nutzen zu gering und der aufzubringende Aufwand hierfür zu hoch war. Im Gegenzug hat die Hälfte der Probanden das Gefühl, von der rPMS in Bezug auf den Kopfschmerz merklich profitiert zu haben. Hinsichtlich eines lokalen Effekts am M. trapezius gab lediglich ein Proband an, nicht das Gefühl zu haben, dass die rPMS dort geholfen hätte. Abschließend gingen 64,3% der Antwortenden davon aus, dass die rPMS auch für den Gebrauch bei Kindern und Jugendlichen geeignet sei. Jedoch wurde darauf hingewiesen, dass gerade bei jungen Betroffenen auf eine vorsichtige, zurückhaltende Intensitätsbestimmung geachtet werden sollte.

Tabelle 10: Ergebnisse des Sitzungsfragebogens und verwendete Intensitäten

<b>Parästhesien</b> (% aller Sitzungen)		22,5
	angenehm	55,8
<b>Gesamteindruck</b> (% aller Sitzungen)	unangenehm	35,0
	neutral	9,2
<b>Schmerzen<sup>a</sup></b> (% aller Sitzungen)		0,0
<b>Muskelkrämpfe<sup>b</sup></b> (% aller Sitzungen)		0,0
<b>Wiederholung<sup>c</sup></b> (% aller Teilnehmer)	Ja	100,0
	Nein	0,0
<b>Empfehlung<sup>d</sup></b> (% aller Teilnehmer)	Ja	90,0
	Nein	10,0
<b>Stimulationsintensität</b> (% der max. Entladespannung), Durchschnittswert (SA)	Sitzung 1 Sitzung 2 Sitzung 3 Sitzung 4 Sitzung 5 Sitzung 6	25,2 (3,4) 25,7 (3,1) 25,4 (2,9) 25,8 (3,0) 26,9 (2,3) 25,8 (2,8)

Im Laufe der insgesamt 120 Sitzungen ist es zu keinen Schmerzen gekommen. Alle Probanden geben die Bereitschaft an, die rPMS zu wiederholen und die Mehrheit würde die rPMS bei Migräne weiterempfehlen.  
 SA=Standardabweichung; <sup>a</sup>Während und im direkten Anschluss an eine Sitzung; <sup>b</sup> Direkt im Anschluss an eine Sitzung;  
<sup>c</sup> Bereitschaft des jeweiligen Probanden, sich nach Abschluss der Studie der Behandlung nochmals zu unterziehen;  
<sup>d</sup> Bereitschaft nach Abschluss der Studie die Behandlung mittels rPMS weiterzuempfehlen

## 4.3 Lokaler Effekt am Muskel

Im Hinblick auf eine mögliche, unmittelbare Wirkung der rPMS am M. trapezius wurden die durchschnittlichen PPT-Werte vor einer Sitzung mit den entsprechenden Werten, die direkt im Anschluss an die jeweilige Sitzung gewonnen wurden, verglichen<sup>116</sup>. Abgesehen von einem Wert (4. Sitzung rechts, siehe Tab. 11) fielen hierbei alle PPT-Werte direkt nach einer Sitzung signifikant höher aus als die zugehörigen Messungen davor. Auch langfristig war eine Entwicklung steigender PPT-Werte zu beobachten<sup>116</sup>. Betrachtet man die PPT-Werte vor einer jeden Sitzung und diese direkt danach voneinander isoliert, zeigt sich eine stetige Zunahme all dieser Werte über den Verlauf der sechs Sitzungen. Sowohl für die Messungen vor als auch nach den Sitzungen ist dieser Anstieg statistisch signifikant (Davor:  $\beta=0.04$ , 95% KI: 0.03-0.06; Danach:  $\beta=0.04$ , 95% KI 0.03-0.06). In der folgenden Abbildung sind die Verläufe der einzelnen Durchschnittswerte graphisch dargestellt (siehe Abb. 15 und 16).

Tabelle 11: Kurzfristiger Vergleich der PPT-Werte am M. trapezius direkt vor zu direkt nach einer Sitzung

	1. Sitzung		2. Sitzung		3. Sitzung		4. Sitzung		5. Sitzung		6. Sitzung	
	M (SA)	p	M (SA)	p	M (SA)	p	M (SA)	p	M (SA)	p	M (SA)	p
<b>Rechts</b>												
<b>Vor Stimulation</b>	2,6 (1,1)		2,8 (1,2)		3,2 (1,6)		3,3 (1,6)		3,2 (1,6)		3,4 (1,9)	
		<b>0,01</b>			<b>&lt;0,001</b>		<b>0,01</b>		0,07		<b>&lt;0,001</b>	
<b>Nach Stimulation</b>	3,0 (1,6)		3,3 (1,5)		3,5 (1,7)		3,6 (1,9)		3,6 (2,2)		4,0 (2,0)	
<b>Links</b>												
<b>Vor Stimulation</b>	2,6 (1,1)		2,8 (1,2)		2,8 (1,2)		2,9 (1,3)		2,9 (1,1)		3,2 (1,6)	
		<b>0,02</b>			<b>0,001</b>		<b>0,001</b>		<b>0,004</b>		<b>0,01</b>	
<b>Nach Stimulation</b>	2,9 (1,3)		3,2 (1,4)		3,1 (1,2)		3,2 (1,3)		3,5 (1,9)		3,6 (2,3)	

Abgesehen von einem Wertepaar (4. Sitzung rechts) zeigt sich am M. trapezius eine durchwegs signifikante Zunahme der PPT-Werte nach jeder Sitzung. Wilcoxon-signed-rank Test, M=Mittelwert; p=p-Wert; SA=Standardabweichung

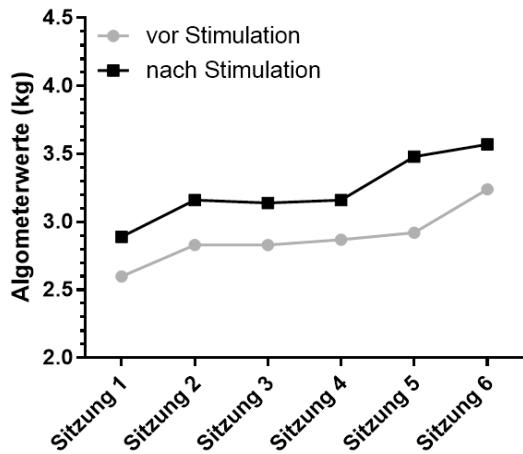


Abbildung 15: Langzeitentwicklung linker M. trapezius

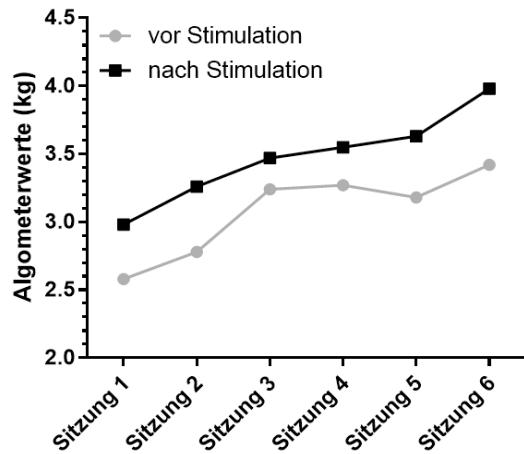


Abbildung 16: Langzeitentwicklung rechter M. trapezius

Langzeitvergleich der PPT-Werte vor und nach der Stimulation. Die beiden Abbildungen stellen den Verlauf der durchschnittlichen PPT-Werte (in kg) für den linken (Abb. 15) und rechten (Abb. 16) M. trapezius dar (aus Sollmann, Trepte-Freisleder et al. 2016<sup>116</sup>). Die genauen Durchschnittswerte mitsamt Standardabweichung sind in Tabelle 11 zu finden.

Die kurzfristige Entwicklung der PPT-Werte am M. deltoideus zeigt im Gegensatz zum M. trapezius nur vereinzelt bzw. in drei Fällen eine signifikante Zunahme (siehe Tab. 12).

Tabelle 12: Kurzfristiger Vergleich der PPT-Werte am M. deltoideus direkt vor zu direkt nach einer Sitzung

	1. Sitzung		2. Sitzung		3. Sitzung		4. Sitzung		5. Sitzung		6. Sitzung	
	M (SA)	p	M (SA)	p	M (SA)	p	M (SA)	p	M (SA)	p	M (SA)	p
<b>Rechts</b>												
<b>Vor Stimulation</b>	3,8 (1,6)		3,4 (1,4)		3,5 (1,7)		3,7 (1,6)		3,7 (1,6)		3,8 (1,7)	
		0,64		0,11		<b>0,01</b>		0,53		<b>0,01</b>		<b>0,01</b>
<b>Nach Stimulation</b>	3,8 (1,7)		3,6 (1,6)		3,9 (1,8)		3,8 (1,5)		4,0 (2,0)		4,1 (2,0)	
<b>Links</b>												
<b>Vor Stimulation</b>	3,7 (1,3)		3,5 (1,5)		3,5 (1,5)		3,7 (1,8)		3,8 (1,9)		3,9 (2,0)	
		0,70		0,12		0,40		0,63		0,14		0,36
<b>Nach Stimulation</b>	3,6 (1,6)		3,7 (1,5)		3,6 (1,7)		3,7 (1,8)		3,9 (2,0)		4,0 (2,1)	

Die Tabelle stellt den direkten Vergleich von PPT-Werten vor einer Sitzung mit den Werten direkt nach der jeweiligen Sitzung dar. Anders als am M. trapezius zeigt sich hier nur in drei Fällen eine signifikante Zunahme der PPT-Werte. Wilcoxon-signed-rank Test, M=Mittelwert; p=p-Wert; SA=Standardabweichung

Langfristig steigen die PPT-Werte am M. deltoideus über die sechs Sitzungen leicht an. Wie die kurzfristige Analyse bereits zeigt, heben sich die PPT-Werte nach der Stimulation nicht durchgehend von den entsprechenden Werten davor ab.

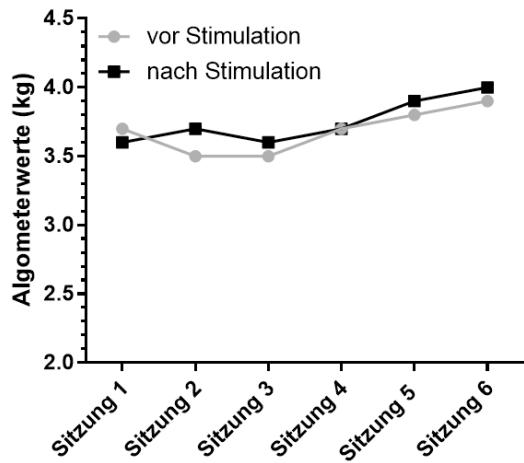


Abbildung 17: Langzeitentwicklung linker M. deltoideus

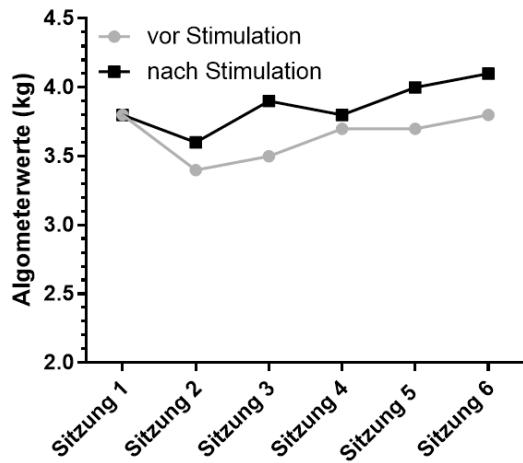


Abbildung 18: Langzeitentwicklung rechter M. deltoideus

Langzeitverlauf der PPT-Werte vom M. deltoideus vor und nach jeder Sitzung. Die genauen Durchschnittswerte und deren Standardabweichung sind in Tabelle 12 aufgelistet. Die PPT-Werte vor der Stimulation heben sich am M. deltoideus nicht durchgehend von den Werten nach der Stimulation ab.

Im langfristigen Vergleich zu den Messungen am M. deltoideus zeigt sich eine statistisch signifikant stärkere Zunahme der Werte vom M. trapezius für die Bestimmungen links vor der Behandlung und rechts danach ( $p=0,02$  und  $p=0,009$ ). Für die PPT-Bestimmung rechts vor der Intervention und links danach nehmen die Werte am M. trapezius zwar ebenfalls deutlicher zu, jedoch nicht statistisch signifikant (jeweils  $p=0,06$ ).

## 4.4 Effekt auf die Migräne

Die zur Evaluierung der Migräne relevanten MIDAS-Fragebögen und Kopfschmerzkalender sind alle zeitnah und vollständig ausgefüllt bei der Studiengruppe eingegangen. In Bezug auf den Kopfschmerzkalender der DMKG ist hervorzuheben, dass sich eine signifikante Abnahme der Anfallshäufigkeit gezeigt hat ( $p<0,001$ ). Als ein diesbezüglich möglicher Störfaktor bzw. Confounder wurde die Einnahme von Analgetika näher betrachtet. Die nötigen Daten hierzu (Art des Medikamentes und Häufigkeit der Einnahme) wurden ebenfalls mittels des Kopfschmerzkalenders erfasst. Gemäß der Anweisung im Vorlauf der Studie liegt keine Änderung in Bezug auf die Art der eingenommenen Medikamente bei den Probanden vor. Die Häufigkeit des Analgetikagebrauchs hat sich hingegen reduziert ( $p=0,008$ )<sup>116</sup>. Sämtliche Ergebnisse des DMKG-Kalenders werden in der folgenden Tabelle aufgeführt (siehe Tab. 13).

Tabelle 13: Auswertung des Kopfschmerzkalenders der DMKG

	Vor der Behandlung	Nach der Behandlung	Mittelwert (SA) Median	$p$
<b>Anzahl der Kopfschmerzattacken</b> (pro Monat)	7,7 (6,9) 5,5	5,1 (4,8) 4		<0,001
<b>Dauer einer Attacke</b> (in Stunden)	6,9 (4,6) 5,4	6,7 (3,2) 6		0,55
<b>Schmerzintensität</b> (VAS 0-10)	4,9 (1,4) 5,1	4,7 (0,9) 4,6		0,24
<b>Medikamenteneinnahme</b> (Tage pro Monate)	3,8 (2,8) 3,5	2,6 (1,8) 2,3		0,008

Zusammenfassung des Kopfschmerzkalenders der DMKG, der vor der Intervention und im Anschluss daran von den Probanden ausgefüllt wurde. Neben einer statistisch signifikanten Abnahme der Kopfschmerzhäufigkeit zeigt sich u.a. eine ebenfalls statistische Abnahme des monatlichen Schmerzmittelgebrauchs. VAS = visuelle Analogskala, SA = Standardabweichung

Eine separate Auswertung ergibt, dass die Probanden im ersten Monat nach der Behandlung durchschnittlich an 5,2 Kopfschmerzattacken litten. Für den darauffolgenden Monat ergeben sich 5,3 Attacken und im letzten Monat konnten durchschnittlich 4,8 Kopfschmerztage

gezählt werden. Die relative Entwicklung der Kopfschmerzhäufigkeit vor der Behandlung im Vergleich zu dieser danach erstreckt sich zwischen einer Reduktion um 91,7% und einer Zunahme von 16,7%. Im Mittel nahm die Anzahl an Kopfschmerzattacken um 33,7% ab. In Bezug auf die Ansprechraten konnte bei acht Studienteilnehmern eine Minderung der monatlichen Kopfschmerzanfälle um 25-50% festgestellt werden. Drei Probanden zeigen eine Abnahme um 50-75% und zwei eine Reduktion größer als 75%. Bei zwei Studienteilnehmern war hingegen eine Zunahme der Kopfschmerzfrequenz festzustellen (Zunahme um 8,3% bzw. 16,7%).

Als weitere Quelle zur Beurteilung eines Effektes auf den Kopfschmerz diente der MIDAS-Fragebogen. In der Gesamtheit wird deutlich, dass die Probanden nach der rPMS-Intervention bezüglich ihrer Migräne deutlich geringer eingeschränkt waren ( $p=0,05$ ). Unter anderem wurde die Intensität des Kopfschmerzes als schwächer empfunden ( $p=0,001$ ). Bei einem genaueren Blick auf den Alltag der Probanden zeigt sich nach der Teilnahme an dieser Studie eine vermehrte Teilnahme am sozialen Leben ( $p=0,004$ ) und eine gesteigerte Aktivität im häuslichen Bereich ( $p=0,02$ ). Zudem nahmen die angegebenen Fehltage in der Arbeit bzw. Universität signifikant ab ( $p=0,01$ ) und die dortige Produktivität merklich zu ( $p=0,003$ )<sup>116</sup>. Alle Ergebnisse des MIDAS finden sich in Tabelle 14.

Tabelle 14: Ergebnisse des Migraine Disability Assessments (MIDAS)

Einzelne Fragen des MIDAS	Vor Stimulation	Nach Stimulation	p
	Mittelwert (SA) Median		
An wie vielen Tagen in den letzten 3 Monaten hatten Sie Kopfschmerzen?	16,5 (12,1) 12	13,8 (15,1) 11	0,08
Wie schmerhaft waren die Kopfschmerzen durchschnittlich (VAS 0-10)?	5,8 (1,1) 5,75	4,8 (1,1) 5	0,001
An wie vielen Tagen innerhalb der letzten 3 Monate...			
a) ... sind Sie wegen Kopfschmerzen nicht zur Arbeit gegangen oder haben in der Schule gefehlt?	Mittelwert (SA) Median	p	
	3,8 (6,4) 1		
b) ... war Ihre Leistungsfähigkeit am Arbeitsplatz oder in der Schule um die Hälfte oder mehr eingeschränkt?	6,8 (5,2) 5	3,7 (2,7) 3	0,003
c) ... konnten Sie wegen Ihrer Kopfschmerzen keine Hausarbeit verrichten?	4,4 (3,2) 4	2,2 (3,2) 1	0,02
d) ... war Ihre Leistungsfähigkeit im Haushalt um die Hälfte oder mehr eingeschränkt?	5,8 (4,7) 5	4,1 (5,3) 3	0,08
e) ... haben Sie an familiären, sozialen oder Freizeitaktivitäten wegen Ihrer Kopfschmerzen nicht teilnehmen können?	5,4 (4,6) 3	2,9 (2,8) 2,5	0,004
Grad der Einschränkung			
Keine bis leichte Einschränkung	% der Teilnehmer	p	
	25,0		
Moderate bis schwere Einschränkung	60,0	0,05	
	75,0		

Zusammenfassung des MIDAS-Fragebogens, der drei Monate vor der ersten Stimulation und drei Monate im Anschluss an die letzte Stimulation ausgefüllt wurde. Es zeigt sich durchwegs ein lindernder Effekt, der teilweise signifikant ausfällt. Demnach nimmt die subjektiv wahrgenommene Intensität der Kopfschmerzen signifikant ab und auch die Beeinträchtigung in verschiedenen Teilbereichen des alltäglichen Lebens bessert sich zum Teil signifikant.

## **5 Diskussion**

### **5.1 Einordnung der Ergebnisse**

Diese Pilotstudie wurde in erster Linie durchgeführt, um den innovativen Ansatz der peripheren Neuromodulation bei Migräne experimentell anzugehen. Primäre Fragestellungen sind die Akzeptanz der rPMS für Probanden mit Migräne und die Identifikation und Beseitigung möglicher technischer Probleme. Darüber hinaus wurden zur Evaluation der Neuromodulation, also eines potentiellen Effekts der rPMS am Muskel und auf den Kopfschmerz, anhand des MIDAS, des Kopfschmerzkalenders der DMKG und der Algometrie zusätzliche Daten erhoben. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die rPMS in dem gegebenen Setting technisch gut umsetzbar ist und auf eine sehr hohe Akzeptanz unter den Studienteilnehmern trifft<sup>116</sup>. Zudem lässt sich eine Besserung der lokalen Schmerzempfindlichkeit am stimulierten M. trapezius nachweisen und eine teils signifikante Linderung der Migräne beobachten<sup>116</sup>.

Dies könnte bedeuten, dass die Migräne auch über die Peripherie mittels rPMS neuromodulatorisch beeinflussbar ist.

In Bezug auf den technischen Aspekt konnte gezeigt werden, dass unter Anwendung des genannten Protokolls mit keinen gravierenden oder häufig auftretenden Problemen zu rechnen ist. Lediglich die Überhitzung der Spule stellte wie bereits in vorangehenden Studien eine noch teils ungelöste Aufgabe dar. Denn obwohl die verwendete Spule an ein luftbetriebenes Kühlungssystem angeschlossen war, trat in einzelnen Fällen ein Abschalten des Systems durch Überhitzung auf. Vor allem die Verwendung des repetitiven Protokolls von langer Dauer und teils hoher Intensität führte zu einer raschen Erwärmung der Spule<sup>81,82</sup>. Jedoch sollte angemerkt werden, dass, anders als in vergleichbaren Studien, eine Überhitzung nicht die Regel sondern die Ausnahme darstellte<sup>61-63</sup>. Es ist anzunehmen, dass dies maßgeblich auf die Kühlung zurückzuführen ist, die in früheren Studien noch keinen Einsatz gefunden hat<sup>61-63,98</sup>. Im Rahmen dieser Untersuchung war eine übermäßige Spulenerwärmung demnach ausschließlich an sehr intensiven Studientagen zu beobachten. Vereinzelt kam es zur unmittelbaren aufeinanderfolgenden Behandlung von bis zu acht Probanden mit Intensitäten von teils 30%. Hinsichtlich einer zukünftigen Verwendung der

rPMS ist das Szenario einer solch intensiven Nutzung im klinischen Alltag wahrscheinlich vorerst nicht realistisch. Es bleibt zu hoffen, dass in näherer Zukunft noch effektivere Kühlungssysteme auf den Markt kommen. Bis dahin empfiehlt es sich, die verfügbaren Kühlungssysteme zu nutzen und mehrere Spulen zur Hand zu haben, um im Falle einer Überhitzung diese rasch auswechseln und die Stimulation zeitnah wiederaufnehmen zu können<sup>61-63,81,98</sup>. Ebenso erscheint es sinnvoll, die potentielle Überhitzung der Spule bei der Planung von Behandlungsterminen zu berücksichtigen und dementsprechend zwischen einzelnen Sitzungen ausreichend zeitlichen Abstand einzuplanen. Die Erfahrungen aus dieser Studie zeigen, dass ungefähr eine halbe Stunde bei Raumtemperatur zum vollständigen Abkühlen der Spule ausreichend sein sollte. Andernfalls ist eine vorübergehende künstliche Herunterkühlung der Spule prinzipiell möglich.

Hinsichtlich der Akzeptanz der rPMS unter den Probanden mit Migräne ist diese Studie ebenfalls zu einem durchwegs positiven Ergebnis gekommen. Obwohl rund ein Drittel (35,0%) aller Sitzungen als unangenehm bewertet wurden, gaben die Probanden in keiner Sitzung eine Schmerzwahrnehmung an (siehe Tab. 10)<sup>116</sup>. In Eigenversuchen der Studiengruppe bestätigte sich, dass die applizierte Intensität äquivalent zur TES maßgeblich für das Auftreten von Unbehagen oder Schmerzen verantwortlich ist<sup>62,63,82</sup>. Diese wurde unter anderem aus diesem Grund individuell bestimmt<sup>116</sup>. Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass sich im Hinblick auf die Vermeidung von Schmerzen das Vorgehen der individuellen Intensitätsbestimmung weiterhin bewährt und auch für zukünftige Studien an Personen mit Migräne geeignet ist<sup>62,63</sup>. Selbst die Bestimmung einer Stimulationsintensität, die sich relativ nahe an der persönlichen Schmerzschwelle befindet, führte in dieser Studie zu keinerlei Schmerzen während der Sitzung<sup>116</sup>. Andererseits gaben die Studienteilnehmer nach einem zeitlichen Abstand von gut einem Jahr vermehrt an, die rPMS nicht weiterempfehlen zu wollen (35,7%). Ebenso wären nach einem Jahr auch weniger Probanden bereit, die rPMS selbst zu wiederholen (28,6%). Neben einem schlechten Aufwand-Nutzen-Verhältnis begründen die ehemaligen Teilnehmer ihre Angabe teilweise damit, dass die rPMS als zu unangenehm in Erinnerung verblieben sei. Folglich könnte die schmerznahe Intensitätsbestimmung die Compliance in einzelnen Fällen womöglich mindern. Nichtsdestotrotz werden im unmittelbaren Anschluss über die Hälfte aller Sitzungen sogar als angenehm empfunden sowie eine hundertprozentige Bereitschaft für die Wiederholung der rPMS angegeben (nach der letzten Sitzung) (siehe Tab. 10). Dies steht im

Einklang mit dem Ergebnis, dass von insgesamt 120 Sitzungen (20 Probanden mit jeweils sechs Sitzungen) jede einzelne im vollen Umfang wahrgenommen wurde. Die Teilnahme der Probanden ist mit 100% sogar höher ausgefallen als die zuvor angenommenen 90%. Die im Anschluss an die Stimulation angegebenen Parästhesien waren von geringer Ausprägung. Die Schilderungen der Studienteilnehmer stimmten mit denen von früheren Veröffentlichungen zum Thema rPMS überein<sup>81</sup>. Bezüglich potentieller Schmerzen stützen die Daten dieser Studie die Beobachtungen aus früheren Publikationen. In diesen wurde bereits diskutiert, dass ein wesentlicher Vorteil der rPMS deren Schmerzfreiheit ist, wobei die rPMS in keiner der erwähnten Studien an Probanden mit Migräne angewandt wurde<sup>116,62,63,81</sup>. Die perikranielle Anwendung der rPMS bei Personen mit Migräne wirft aus unserer Sicht eine wichtige zusätzliche Frage auf. Als eine mögliche Nebenwirkung der rTMS wurde vereinzelt beschrieben, dass eine begleitende Stimulation peripherer Nerven (u.a. der Nackenmuskulatur) gelegentlich zu TTH-Episoden nach der Behandlung führen könnte<sup>82</sup>. Es war bzw. ist vorstellbar, dass bei direkter Stimulation des Nackens besonders bei Personen, die bereits unter einer Kopfschmerzsymptomatik leiden, eher eine Induktion des Kopfschmerzes denn eine Beschwerdebesserung erzielt werden könnte. In Studien, in denen die rPMS am M. trapezius angewandt wurde, konnte dies jedoch nicht beobachtet werden<sup>61-63</sup>. Anhand dieser Studie wurde dies erstmals für die gezielte Anwendung der rPMS an einem kleinen Kollektiv mit Migräne bestätigt<sup>116</sup>. Im Hinblick auf die primäre Fragestellung dieser Studie kann geschlussfolgert werden, dass die Umsetzung unproblematisch erscheint und die rPMS bei Personen mit Migräne auf eine hohe Akzeptanz trifft<sup>116</sup>. Die Behandlung ist unter der Verwendung des angegebenen Protokolls schmerzfrei und die zu erwartende Compliance hoch<sup>116</sup>. Die rPMS ruft bei Menschen mit Migräne, unter Berücksichtigung aller vorhandenen Sicherheitshinweise und Ausschlusskriterien, wahrscheinlich keine schwerwiegenden Nebenwirkungen hervor. Der Umstand, dass die rPMS nicht-invasiv angewandt wird, bedingt abermals eine Verringerung potentieller Risiken<sup>30,81</sup>. Selbstverständlich müssen diese Erkenntnisse in weiteren Studien an größeren Kollektiven nochmals untersucht und bestätigt werden.

Nichtsdestotrotz bleibt die beobachtete Veränderung der Migräne im Verlauf dieser Studie hervorzuheben<sup>116</sup>. Denn das Kopfschmerzleiden ist bei den Studienteilnehmern nach der rPMS-Intervention merklich gelindert (siehe Tab. 13 und 14). Zur Evaluierung eines möglichen Effektes auf den Kopfschmerz diente der Kalender der DMKG und der MIDAS. Das

Führen eines Kopfschmerzkalenders ist bereits gängige klinische Praxis zur Beurteilung des präventiven Therapieerfolgs. Eine Empfehlung hierzu über einen Zeitraum von drei Monaten findet sich auch in der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie<sup>16</sup>. Des Weiteren ist es in Migräne prophylaxe-Studien üblich, den Verlauf der Erkrankung mittels eines Kopfschmerzkalenders zu erfassen (meist über vier Wochen)<sup>123</sup>. Der MIDAS ist ebenfalls gut für den Gebrauch im klinischen Alltag geeignet<sup>121,122</sup>. In mehreren Studien konnte mit dem MIDAS eine gute Reliabilität und Validität erreicht werden. Es wurde gezeigt, dass dessen Ergebnisse stark mit den Einschätzungen erfahrener Ärzte korrelierten<sup>121,122,124</sup>. Hinzu kommt, dass der MIDAS nur sieben Fragen auf einer Seite umfasst und somit leicht verständlich, schnell zu bearbeiten und auszuwerten ist<sup>122,124</sup>. Für junge Betroffene wurde eigens ein pädiatrischer MIDAS konzipiert, welcher sich in weiterführenden Studien mit Kindern und Jugendlichen anbieten würde.

Die Auswertung des Kalenders ergab, dass die Häufigkeit der Kopfschmerzattacken von durchschnittlichen 7,7 Tagen pro Monat um 33,8% auf 5,1 pro Monat signifikant abgenommen hat ( $p<0,001$ ) (siehe Tab. 13). Des Weiteren haben sich die durchschnittliche Dauer einer Kopfschmerzattacke und die wahrgenommene Intensität der Schmerzen gemäß der im Kalender erfassten Angaben geringfügig gemindert. Ein positiver Effekt auf die Häufigkeit und Intensität ließ sich auch mithilfe des MIDAS bestätigen (siehe Tab. 14). Die ausschließlich durch den MIDAS erfasste funktionelle Beeinträchtigung durch die Migräne verringerte sich ebenfalls. Die Besserung schlägt sich sowohl in der Gesamtauswertung als auch in den einzelnen Teilbereichen bezüglich des täglichen Lebens nieder (siehe Tab. 14)<sup>116</sup>. Jedoch stimmen die erhobenen Daten des Kopfschmerzkalenders und des MIDAS hinsichtlich Frequenz und Stärke nicht vollständig überein. Hierzu sei gesagt, dass anhand des MIDAS die subjektive Einschätzung des Kopfschmerzes innerhalb der letzten drei Monate retrospektiv abgefragt wird<sup>121,122,124</sup>. Mittels des Kopfschmerzkalenders werden die Daten täglich erhoben. Insofern ist von einer höheren Präzision der entsprechenden Daten auszugehen<sup>125</sup>. Bei einer erwartungsgemäßen Abweichung der Ergebnisse aufgrund der unterschiedlichen Methoden der Datengewinnung stehen die Ergebnisse im Hinblick auf die Häufigkeit und Intensität des Kopfschmerzes wahrscheinlich nicht im Widerspruch zueinander<sup>117,118</sup>. Vielmehr scheinen die präzisen, durch den Kalender erhobenen Aussagen durch die ebenfalls positiven Ergebnisse des MIDAS bekräftigt zu werden.

Die gewonnenen Daten legen nahe, dass es im Rahmen der rPMS-Intervention zu einem positiven Effekt auf das Migräneleiden der Probanden gekommen ist. Sämtliche Zahlen, sowohl des Kalenders als auch des MIDAS, deuten auf eine Linderung der Kopfschmerzsymptomatik hin<sup>116</sup>. Im Einklang hiermit steht die Beobachtung, dass auch die Einnahmehäufigkeit von Analgetika im Vorher-Nachher-Vergleich statistisch signifikant abgenommen hat (siehe Tab. 13). Dies deutet abermals auf eine subjektive Besserung des Kopfschmerzleidens hin.

Im Zuge einer separaten Auswertung der drei Kalendermonate nach der Behandlung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der monatlichen Anzahl an Kopfschmerzattacken. Ein besonderes, dynamisches Muster lässt sich hierbei nicht erkennen. Vielmehr ist eine über drei Monate hinweg konstant reduzierte Kopfschmerzhäufigkeit auffällig, welche für einen langanhaltenden, nachhaltigen Effekt sprechen könnte.

Auch das Ausmaß der Migränelinderung erscheint vielversprechend. Im Hinblick auf die akute und präventive Migränetherapie besteht im klinischen Alltag bereits eine überschaubare Auswahl an vorhandenen Möglichkeiten. Zur pharmakologischen Prävention sind sowohl in der Erwachsenen- als auch Kinderheilkunde u.a.  $\beta$ -Blocker (Metoprolol, Propranolol) und Antikonvulsiva (Topiramat, Valproat) zugelassen<sup>9,33</sup>. Im Durchschnitt kann unter der gängigen Pharmakotherapie bei 40-45% der behandelten Patienten mit einer Abnahme der Migränehäufigkeit um 50% gerechnet werden<sup>33</sup>. Die Physiotherapie, welche meist im Rahmen eines multidisziplinären Therapiekonzeptes Anwendung findet, scheint ebenfalls eine Besserung der Migräne zu erzielen und die durchschnittliche Häufigkeit um knapp drei Tage pro Monat (jedoch nicht statistisch signifikant) zu senken<sup>126</sup>. Moderne neuromodulatorische Ansätze wie die transkutane Vagusstimulation oder die ONS lassen zu Teilen ebenfalls gute Ergebnisse mit einer Reduktion der Migränefrequenz von bis zu 37% beobachten<sup>127,128</sup>. Unter Anwendung der rPMS nahm im Rahmen dieser Studie die Häufigkeit der Migräneattacken um 2,6 Tage pro Monat ab. Bezogen auf das Probandenkollektiv kommt dies einer durchschnittlichen Reduktion von 34% gleich. Eine Subgruppenanalyse in weiteren Studien könnte Personen identifizieren, die womöglich besonders von der rPMS profitieren. Ein Fokus auf diese könnte den therapeutischen Effekt der rPMS eventuell steigern. Eine definitive Aussage bezüglich der Wirksamkeit ist jedoch in

Anbetacht der eingeschränkten Aussagekraft dieser Studie, die einer fehlenden Sham-Gruppe geschuldet ist, noch nicht möglich<sup>116</sup>. Die jetzigen Ergebnisse stützen jedoch die Annahme, dass die Migräne mittels rPMS modulierbar sein könnte.

Als Kehrseite zu den teils guten Therapieergebnissen der bereits etablierten, präventiven Therapieoptionen muss häufig das Risiko von potentiellen Nebenwirkungen in Kauf genommen werden – besonders die medikamentösen Therapieformen weisen meist ein breites Nebenwirkungsspektrum auf<sup>33,52,56</sup>. Dies führt zu einer reduzierten Compliance im klinischen Alltag und einer erhöhten Abbruchrate in Studien<sup>33,129-131</sup>. Deshalb wird empfohlen, eine Migräneprophylaxe mit nicht-medikamentösen Ansätzen zu starten und nur im Falle einer Notwendigkeit auf die Pharmakologie zurückzugreifen<sup>10,33</sup>. Zudem sind nicht-invasive Ansätze gegenüber den Invasiven zu bevorzugen<sup>33</sup>. Unter anderem weist die ONS, welche invasiv erfolgt, häufig Komplikationen auf, sodass beispielsweise Schmerzen oder ein Taubheitsgefühl am Implantationsort auftreten können (18,2%)<sup>127</sup>. Die Physiotherapie hingegen bietet sich aufgrund des sehr geringen Nebenwirkungsprofils an und ist in einigen Fällen trotz einer möglicherweise geringeren Effektivität einer medikamentösen Therapie vorzuziehen<sup>126</sup>. Hierdurch wird deutlich, dass bei der Bewertung und der Wahl einer passenden Therapieform nicht nur deren Wirkung im Fokus stehen sollte. Vielmehr sollten zusätzlich deren Kosten, potentielle Nebenwirkungen und Kontraindikationen im Rahmen einer umfangreichen Risiko-Nutzen-Abwägung berücksichtigt werden<sup>132</sup>. Besonders im Hinblick auf eine solch umfassende Bewertung könnten neuromodulatorische Ansätze, wie z.B. die rPMS, eine innovative Option darstellen. Schließlich wurden bei der rPMS bisher keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beschrieben, zumal die Behandlung schmerzlos und nicht-invasiv erfolgt<sup>81,116</sup>. Die rPMS könnte darüber hinaus als Teil der neuen, neuromodulatorischen Konzepte für all jene Betroffene eine alternative Therapieoption bieten, die auf eine pharmakologische Therapie nicht ansprechen, diese nicht vertragen oder ablehnen<sup>33</sup>. Auch einige Probanden dieser Studie gaben an, dass sie die mögliche Vermeidung einer medikamentösen Therapie als ein starkes Argument für neuartige Verfahren wie die rPMS werten. Folglich könnten neuromodulatorische Ansätze (vor allem nicht-invasive) vorhandene Möglichkeiten zur Migräneprophylaxe als gut verträgliche, risikoarme und nicht-medikamentöse Optionen ergänzen<sup>81</sup>.

Im Vorfeld dieser Studie wurde die Hypothese aufgestellt, dass ein funktioneller, nozizeptiver Link zwischen der Nackenmuskulatur und dem Kopfschmerz besteht<sup>116</sup>. Hiermit steht im Einklang, dass neben der Migräne anscheinend auch die myofaszialen Schmerzen an den stimulierten Mm. trapezi nachgelassen haben<sup>116</sup>. Die Schmerzwahrnehmung in Arealen von aTrPs ist im Hinblick auf die Migräne im Kontext des TCCs von Interesse<sup>49</sup>. Denn auch deren biochemisches Milieu spricht dafür, dass aTrPs wesentlich zum lokalen und möglicherweise auch zum übertragenen Schmerzempfinden beitragen<sup>70</sup>. Es konnte gezeigt werden, dass in deren Umgebung, verglichen mit gesundem Gewebe oder ITrPs, signifikant erhöhte Konzentrationen schmerzauslösender Substanzen sowie ein erniedrigter pH-Wert vorherrschen<sup>46,70</sup>. Dies führt zu einer Sensibilisierung lokaler Nozizeptoren und folglich zu einer lokalen Senkung der Schmerzschwelle<sup>46</sup>. Wir nehmen an, dass die muskuläre Verspannung zu einer lokalen Hyperalgesie führt, welche sich sodann in niedrigeren PPT-Werten niederschlägt<sup>46,116</sup>. Demnach steht die lokale Schmerzempfindlichkeit eines Muskels in negativer Korrelation zu der Höhe der dort bestimmten PPT-Werte<sup>47</sup>. Zu beobachten ist dies unter anderem an Betroffenen mit chronischen Schmerzen im Nackenbereich, deren PPT-Werte im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant niedriger ausfallen<sup>118</sup>. Im Gegensatz hierzu würde eine lokale Besserung der myofaszialen Schmerzen einen Anstieg der PPTs erwarten lassen<sup>46</sup>. Nach einer effektiven Therapie von myofaszialen Schmerzen am oberen M. trapezius konnte erwartungsgemäß neben einer signifikanten Abnahme der VAS-Werte auch eine signifikante Zunahme der PPT-Werte beobachtet werden<sup>133</sup>. Im Rahmen dieser Studie war ein klarer, meist statistisch signifikanter Trend hinschlich einer sowohl kurz- als auch langfristigen Zunahme der PPT-Werte am M. trapezius zu beobachten<sup>116</sup>. Aus diesem Grund lässt sich vermuten, dass unter den Studienteilnehmern eine lokale Schmerzlinderung am M. trapezius erzielt werden konnte. Im Vergleich zu der Entwicklung der PPT-Werte am nicht stimulierten M. deltoideus fällt der zunehmende Trend kurz- und langfristig deutlicher aus (siehe Tab. 11 und 12). Der M. deltoideus wurde für diese Studie als Kontrollmuskel gewählt, um die lokale Wirkung der rPMS im Vergleich genauer bewerten zu können. Im Gegensatz zum M. trapezius wurde der M. deltoideus nicht stimuliert. Es ist zudem nicht davon auszugehen, dass ein starkes Magnetfeld im Rahmen der Stimulation des M. trapezius auf den M. deltoideus wirkte, da die Tiefenwirkung der Achterspule begrenzt und das Wirkmaximum sehr konzentriert ist<sup>81,84</sup>. Der M. deltoideus befindet sich in einigen Zentimetern Entfernung zur Spule und somit nicht unmittelbar unterhalb dieser bzw. im

Bereich des maximal wirkenden Magnetfeldes. Die Diskrepanz zwischen den Effekten am M. trapezius und M. deltoideus lässt sich möglicherweise der Wirkung der rPMS zuschreiben. Diese Beobachtung stützt zumindest die Erkenntnisse vorangehender Studien. Denn im Hinblick auf den lokalen Effekt zeigten bereits Smania et al., dass die rPMS eine meist signifikante Zunahme von PPT-Werten am stimulierten M. trapezius erzielt<sup>62,63</sup>. Diese Wirkung war sowohl dem Placebo (Ultraschallgerät) als auch der TES signifikant überlegen<sup>62,63</sup>. Die Annahme einer effektiven Schmerzlinderung durch die rPMS steht zudem mit dem subjektiven Empfinden der meisten Probanden im Einklang. Objektiv lässt sich anhand der Algometrie eine schmerzlindernde Wirkung der rPMS am M. trapezius jedoch nicht zweifelsfrei belegen. In der Literatur ist unklar, ab welcher Größenordnung von einer relevanten Änderung der PPT-Werte auszugehen ist – unterschiedliche Studien schlagen Differenzen zwischen 1,2 und 2,0 kg vor<sup>118</sup>. Weder die kurz- noch langfristigen Differenzen dieser Studie erreichen dieses Intervall. Auch heben sich die Änderungen der PPT-Werte am M. trapezius nicht in einem solchen Größenmaß von den Änderungen am M. deltoideus ab. Die Ergebnisse in Bezug auf den Muskel sollten daher kritisch und vorsichtig bewertet werden, doch finden sich zumindest Hinweise darauf, dass die rPMS am stimulierten Muskel einen Effekt hat und dieser der Kontrolle überlegen sein könnte. Interessanterweise zeigt sich hierbei ebenso, dass die durchschnittlichen PPT-Werte sowohl vor als auch nach den Sitzungen am M. trapezius durchgehend niedriger ausfallen als am M. deltoideus. Dies würde die Annahme von Fernandez et al. stützen, wonach der obere M. trapezius mitunter der empfindlichste Muskel im perikraniellen Bereich ist<sup>134</sup>.

## 5.2 Das Stimulationsprotokoll

Die Bestimmung eines geeigneten Stimulationsprotokolls stellte mit Sicherheit den komplexesten Aspekt dieser Studie dar. Zur Festlegung der Variablen (siehe Tab. 3) bestehen unzählige Möglichkeiten. Dem steht eine geringe Anzahl bereits veröffentlichter Studien zum Thema rPMS entgegen. Es besteht keinerlei Konsens bezüglich der einheitlichen Gestaltung eines Protokolls<sup>81</sup>. Nach Abschluss der Literaturrecherche erschienen besonders die rPMS-Studien mit einem schmerzlindernden Ansatz von Relevanz hinsichtlich der Planung dieser Studie. Ein spezielles Augenmerk sollte sich hierbei auf die Studien von Pujol et al. und Smania et al. richten, da in diesen ebenfalls ein Fokus auf myofasziale Schmerzen, vor allem am oberen M. trapezius, gerichtet wurde<sup>61-63</sup>. Unter den verwendeten Protokollen dieser drei Studien wurden durchwegs gute Ergebnisse erzielt, die sowohl der Sham-Kontrolle als auch der TES überlegen waren<sup>61-63</sup>.

Die kontinuierliche Stimulation über einen Zeitraum von mehreren Sekunden erforderte die Wahl eines repetitiven Protokolls und daher die einer geeigneten Stimulationsfrequenz. Abhängig von der gewählten Frequenz lässt sich ein deutlicher Unterschied im Hinblick auf das Ansprechen des stimulierten Muskels erkennen. Unter einer vergleichsweise niedrigen Frequenz (<5 Hz) zuckt der Muskel lediglich, wohingegen bei höheren Frequenzen ( $\geq 15$  Hz) ein Aufsummieren der Impulse und somit eine tetanische, kontinuierliche Kontraktion des Muskels auftritt<sup>81</sup>. Dies ließ sich gut in Eigenversuchen am M. gastrocnemius mithilfe eines Ultraschallgerätes im M-Mode visualisieren. Ab Frequenzen um die 13-15 Hz zeigten sich keinerlei Veränderungen mehr im M-Mode. Hierbei kann folglich auf eine durchgehende, statische Muskelkontraktion geschlossen werden. Da in dieser Studie ein dynamischer Ansatz verfolgt werden sollte, war eine zyklische Kontraktion und Relaxation der Nackenmuskulatur während der Behandlung erwünscht. Ein Muskelzucken unter niedrigen Frequenzen erschien einer solchen Dynamik besonders nahezukommen und möglicherweise einen besonders starken propriozeptiven Informationsfluss auszulösen<sup>81</sup>. Die Ergebnisse von Gallasch et al. widersprechen dieser Annahme jedoch<sup>135</sup>. Denn die rPMS-Stimulation mit 25 Hz zeigte einen deutlichen Effekt auf die kortikospinale und intrakortikale Aktivität, während ein solcher Effekt unter 10 Hz nahezu gänzlich ausblieb<sup>135</sup>. Es ist davon auszugehen, dass höhere Frequenzen eine ausgeprägtere neuromodulatorische Reaktion hervorrufen<sup>135</sup>. In Anbetracht des neuromodulatorischen Ansatzes dieser Studie kommt

dieser Beobachtung eine gewichtige Rolle zu. Die Wahl einer höheren Frequenz (>10 Hz) bewährte sich zudem bereits mehrfach im Hinblick auf verschiedene Schmerzleiden. In sechs von acht schmerzbezogenen rPMS-Studien wurden allesamt Frequenzen größer als 10 Hz gewählt<sup>81</sup>. In den besagten Studien wurde jeweils eine signifikante Schmerzreduktion dokumentiert<sup>81</sup>. Im Rahmen der zwei abweichenden Studien konnten bei der Wahl einer niedrigen Frequenz (<1 Hz) vermutlich aufgrund der bekannten inhibitorischen Wirkung der rTMS in diesem Frequenzbereich ebenfalls vielversprechende Ergebnisse erzielt werden<sup>136,134</sup>. Die Beobachtung, dass unterschiedliche Frequenzen zu einem positiven Effekt führen, lässt sich möglicherweise anhand unterschiedlicher Pathologien bezüglich des Schmerzes in den einzelnen Studien erklären<sup>81</sup>. Lediglich Leung et al. und Sato et al. schränkten ihre Forschung auf einzelne, irritierte und hypersensible Nerven ein<sup>81,136,137</sup>. Der Ansatz dieser Studie lässt sich jedoch eher mit denen jener Studien vergleichen, in denen höhere Frequenzen gewählt wurden. Des Weiteren verwendeten Pujol et al. und Smania et al. in diesbezüglich besonders relevanten Arbeiten durchwegs eine Frequenz von 20 Hz<sup>61-63</sup>. Hiermit konnte wiederholt gezeigt werden, dass die Anwendung einer Frequenz von 20 Hz einen signifikanten, lindernden Effekt auf myofasziale Schmerzen hat. Die bereits vielversprechenden Studienergebnisse und die Beobachtungen von Gallasch et al. berücksichtigt, erschien die Wahl einer hohen Frequenz von 20 Hz als bereits bewährtes Vorgehen sinnvoll. Jedoch lässt sich die Wahl einer geeigneten Frequenz zum jetzigen Zeitpunkt leider nicht ausreichend wissenschaftlich begründen<sup>81</sup>.

Die dynamische, wiederholte Kontraktion und Relaxation des M. trapezius geht mit der Notwendigkeit einher, sowohl für die Phase der kontinuierlichen Kontraktion als auch der Relaxation passende Zeiten festzulegen. Der zugrundeliegende Gedanke, den Muskel dynamisch und nicht statisch zu beanspruchen, lässt sich unter anderem auf die Hypothese zurückführen, wonach eine unphysiologische, statische Belastung des Muskels eine schmerzauslösende Verspannungskaskade begünstigen oder sogar auslösen kann<sup>10,69</sup>. Als Risikofaktor hierfür vermuten wir beispielsweise längere Arbeitszeiten am Computer in einer statischen, nicht-ergonomischen Körperhaltung<sup>10,69</sup>. Ein solcher Zusammenhang zwischen langem Sitzen am PC und muskulären Schmerzen im Nackenbereich konnte bereits an Schülern gezeigt werden<sup>138</sup>. Speziell diesem Vorgang könnte ein dynamischer Therapieansatz entgegenwirken. Ein intermittierendes Protokoll wurde schließlich ebenso erfolgreich bei sechs der acht rPMS-Studien, insbesondere bei den drei Studien mit Fokus

auf myofasziale Schmerzen, angewandt<sup>81</sup>. Der Gebrauch eines dynamischen Ansatzes wurde hierbei entscheidend mit der Annahme begründet, dass hierdurch ein starker propriozeptiver Informationsfluss zu sensomotorischen, kortikalen Strukturen generiert würde und hierüber neuroplastische Vorgänge beeinflusst werden könnten<sup>81,101,139</sup>. Neben den absoluten Zeiten von ON- und OFF-Phase stellte sich zunächst die Frage nach einem sinnvollen Verhältnis derer. Ziel sollte es hierbei sein, eine Zeitspanne zu gewährleisten, die eine möglichst starke Beanspruchung des Muskels während der Kontraktion erlaubt. Die Relaxationszeit sollte so gewählt werden, dass eine ausreichende Erholung des Muskels bei jedoch nicht eingeschränkter und möglichst starker Beanspruchung sichergestellt ist. In nahezu allen relevanten, bereits veröffentlichten Studien wurde ein Verhältnis (ON/OFF) von 1:4 gewählt, womit gute Ergebnisse erzielt werden konnten. Allerdings sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass eine ausreichend lange OFF-Phase auch das Vermeiden eines Überhitzen der Spule garantiert. Dies stellte in manchen Studien durchaus ein Problem dar und trug häufig maßgeblich zu einer Entscheidung für längere OFF-Phasen bei<sup>81</sup>. Da in dieser Studie hingegen eine gekühlte Spule verwendet wurde, war eine Verkürzung der OFF-Phase und somit eine Intensivierung der Behandlung möglich. In einem Gespräch mit Herrn Prof. Dr. med. Halle wurde eine solche Verkürzung der OFF-Phase auf ein ON/OFF-Verhältnis von 1:3 bis 1:2 für sinnvoll befunden. Demzufolge wurde vorerst ein Verhältnis von 1:3 gewählt. In späteren Eigenversuchen und den Versuchen an einer ersten Pilotprobandin erwies sich selbst dieses verkürzte Verhältnis als subjektiv zu lang und als nicht ausreichend intensiv. Dies führte letztendlich zu dem Entschluss, das besagte Verhältnis für die Studie auf 1:2 festzulegen. Im Laufe der Studie wurde die Stimulation nach diesem Verhältnis gut angenommen und seitens der Probanden nicht als zu intensiv empfunden.

Die Bestimmung der absoluten Zeiten gestaltete sich besonders problematisch. In keiner der veröffentlichten rPMS-Studien finden sich Erläuterungen zu den gewählten Zeiten oder Versuche, diese unter wissenschaftlichen Gesichtspunkten zu rechtfertigen<sup>81</sup>. Die Festlegung der Zeiten schien vielmehr willkürlich<sup>81</sup>. Lediglich im Vorlauf einer Studie zeigte eine Testreihe an vier Probanden, dass im Hinblick auf den schmerzlindernden Effekt eine längere ON-Phase von 5 s kürzeren ON-Phasen von 1 s und 3 s überlegen zu sein schien<sup>62</sup>. Aufgrund der knappen Datenlage wurde in Eigenversuchen ausführlich mit verschiedensten ON-Phasen experimentiert. Eine Zeit von 5 s erschien den Mitgliedern der Forschungsgruppe subjektiv als zu kurz. Eine Objektivierung dieser Eindrücke ist wie bereits erwähnt aufgrund

der fehlenden Literatur aktuell nicht möglich. Die Erfahrungen aus den Versuchen innerhalb der Forschungsgruppe und die Annahme, dass eine längere ON-Phase womöglich einem schmerzlindernden Effekt dienlich sein könnte, führten letztendlich zu einer Festlegung der ON-Phase auf 15 s. Aus dem bereits festgelegtem Verhältnis von 1:2 und der ON-Zeit von 15 s ergab sich eine OFF-Phase von 30 s.

Im Hinblick auf die Intensität wird diese meist in Form des prozentualen Anteils der maximalen Entladespannung eines Gerätes angegeben<sup>81,82</sup>. Aufgrund der Variabilität des verwendeten Geräts, der Spule, deren Ausrichtung und der Gewebebeschaffenheit gestaltet sich der Versuch absolute Intensitätswerte verschiedener Studien zu vergleichen als sehr schwierig oder schlichtweg unmöglich<sup>82,140</sup>. Auch innerhalb eines Studienkollektivs kann die Wahrnehmung einer Intensität aufgrund der Spulenlage und des Gewebes sehr unterschiedlich sein. Die Festlegung einer Intensität für das gesamte Studienkollektiv auf Grundlage bisheriger rPMS-Studien erschien demzufolge nicht sinnvoll. Folglich wurde die Intensität, vergleichbar mit früheren Studien, individuell an jedem Probanden im Rahmen jeder Sitzung einzeln bestimmt<sup>61-63</sup>. In den beiden Studien von Smania et al. wurde hierbei mit einer Intensität von 15% gestartet und in 2%-Schritten so lange eine Steigerung vorgenommen, bis ein deutliches Muskelansprechen ohne ein Auslösen von Unbehagen festzustellen war<sup>62,63</sup>. Analog hierzu wurde die Intensität von Pujol et al. mit jedoch einem Startwert von 20% und einer Schrittweite von 5% bestimmt<sup>61</sup>. Unter Berücksichtigung der Erfahrungen aus den genannten Studien fiel der Entschluss dazu, ebenfalls bei einer Intensität von 15% zu starten und diese in 5%-Schritten zu steigern. Versuche im Vorlauf dieser Studie ergaben zwar, dass die definitive Intensität stets über 20% lag, doch sollte mit einem niedrigen Startwert die Schonung außerordentlich empfindlicher Probanden sichergestellt werden. Im Laufe der Studie gaben einige Teilnehmer an, dass sie den Sprung um jeweils 5% als subjektiv zu groß empfanden. Demzufolge sollte in weiteren Studien erwogen werden, die Intensität in kleineren Schritten zu bestimmen. In Abweichung von den erwähnten Studien wurde die Intensität bis zum Empfinden von deutlichem Unbehagen oder sogar Schmerzen erhöht und auf diese Weise die individuelle Schmerzschwelle bestimmt. Von diesem Wert ausgehend erfolgte zum Erreichen der endgültigen Stimulationsintensität eine Reduktion um 5%. Dieses Vorgehen sollte garantieren, dass bei jedem Probanden trotz der Vermeidung von Schmerzen eine möglichst hohe Intensität appliziert werden konnte. Das Bestreben, eine möglichst hohe Intensität zu erreichen, ist darin begründet, dass deren

Höhe mitunter ausschlaggebend für die Wirkung der rPMS sein könnte<sup>63</sup>. Dass im Vergleich zur TES per rPMS stärkere Intensitäten anwendbar sind, ohne hierbei merkliches Unbehagen beim Probanden auszulösen, wird als ein Faktor für die Überlegenheit der rPMS gegenüber der TES in der Behandlung myofaszialer Schmerzen diskutiert<sup>63</sup>. Ein stärkeres Magnetfeld geht schließlich mit einer tieferen und breiteren Wirkung auf das Gewebe einher<sup>81,82</sup>. Eine starke Stimulation kam auch dem Studienablauf zugute. Ein deutliches Ansprechen des Muskels trug zur Erleichterung der Beurteilung einer korrekten Spulenlage bei. Die Intensität wurde zu Beginn jeder Sitzung an einer zufällig gewählten Seite bestimmt und für die andere Körperseite übernommen. Das Vorhaben hierbei war es, möglichen muskulären Dysbalancen vorzubeugen. In diesem Sinne wurden nicht, wie in vergleichbaren Studien nur jeweils die Seite mit der ausgeprägteren Symptomatik, sondern beide Seiten des Nackens stimuliert<sup>61-63</sup>. Eigenversuche zeigten, dass sich der Intensitätswert der einen Seite in der Regel ohne Bedenken für den gegenüberliegenden M. trapezius übernehmen ließ. Im Falle einer erheblichen Abweichung der Empfindung auf der anderen Seite sowie beim Auftreten von Schmerzen erfolgte eine separate Bestimmung der Intensität für beide Muskeln. Eine solche nachträgliche, separate Intensitätsbestimmung war bei 11,7% der Sitzungen nötig, wobei sechs der besagten Sitzungen auf eine Probandin entfielen. Eine separate Intensitätsbestimmung war hierbei mit keinem großen zusätzlichen Aufwand verbunden. Es sollte deshalb erwogen werden, diese in zukünftigen Studien eventuell grundsätzlich anzuwenden.

Die Anzahl der insgesamt applizierten Stimuli pro Sitzung ergibt sich aus den Variablen Frequenz, ON- und OFF-Phase und der Dauer einer Behandlung. Im Hinblick auf eine systematische Herangehensweise bezüglich des Stimulationsprotokolls wurden die Parameter einzeln Schritt für Schritt definiert. Im Falle einer störenden Interaktion mit anderen Variablen wurde dies selbstverständlich berücksichtigt. Sowohl die Frequenz als auch die ON- und OFF-Phasen wurden bereits festgelegt. Folglich bestand noch die Fragestellung nach einem günstigen Verhältnis von Sitzungsdauer und Anzahl der Gesamtstimuli – Beaulieu et al. behandelten diese beiden Kenngrößen ebenfalls unter einem gemeinsamen Gesichtspunkt<sup>81</sup>. Im Vergleich zu bereits vorhandenen Publikationen fiel auf, dass sowohl die Behandlungsdauer als auch die insgesamt applizierten Stimuli stark zwischen den einzelnen Studien variierten<sup>81</sup>. Zudem fehlte es abermals an Informationen, anhand derer sich die Wahl dieser Parameter begründen ließ<sup>81</sup>. Die Anzahl der Stimuli auf

das Gewebe pro Sitzung hat maßgeblichen Einfluss auf die Intensität einer Sitzung. Dementsprechend scheint die Anzahl der Stimuli einen der ausschlaggebenden Faktoren hinsichtlich der kortikalen Wirkung der Magnetstimulation darzustellen<sup>102</sup>. Beaulieu et al. erkannten nach der Auswertung aller relevanten Studien die Tendenz, wonach längere Sitzungsdauern oder größere Anzahlen an Stimuli möglicherweise zu einer stärkeren Wirkung auf das sensomotorische System beitrugen<sup>81</sup>. Des Weiteren erwiesen sich vergleichsweise viele Stimuli, d.h. 4000 oder sogar 8000 pro Stimulationsort, im Hinblick auf myofasziale Schmerzen als wirkungsvoll<sup>61-63,81</sup>. Es besteht die Annahme, dass zumindest in Bezug auf die Dauer und Stimulusanzahl höhere Werte mit einem größeren Nutzen für die Probanden einhergehen – eine Hypothese, die durch die Ergebnisse von Gallasch et al. bekräftigt wird. Ein deutlicher Effekt auf kortikaler Ebene konnte hierbei nur mittels 25 Hz erreicht werden<sup>135</sup>. Einen von drei diskutierten Gründen für den Unterschied zum 10 Hz-Protokoll stellt die deutlich höhere Anzahl applizierter Stimuli dar (15000 vs. 6000). Der neuromodulatorische Effekt der rPMS könnte somit dosisabhängig sein<sup>135</sup>. Bezuglich der Wahl einer geeigneten Anzahl von Stimuli pro M. trapezius orientierte sich das Forschungsteam vor allem an den beiden Studien von Smania et al. und gelangte daher mit dem Entschluss, eine Anzahl von 4000 oder sogar mehr Stimuli anzustreben, zu relativ hohen Werten. Unter Berücksichtigung der Dauer einer Behandlung ergaben sich bei einer Stimulationszeit von 15 min pro Nackenmuskel jeweils 4500 Stimuli (vorausgesetzt die OFF-Phase lag wie anfangs geplant bei 45 s). Eine Zeitspanne von 15 min pro Muskel und eine gesamte Behandlungsdauer von 30 min erschien geeignet und lag nahe am Durchschnitt vergleichbarer Studien<sup>81</sup>. Durch die Verkürzung der OFF-Phase auf 30 s und Beibehaltung einer Stimulationsdauer von 15 min pro Seite wurde sogar die Applikation von 6000 Stimuli möglich. Im Rahmen wiederholter Versuche an Mitgliedern des Forschungsteams mit diesem durchaus intensiven Protokoll wurden keinerlei Unbehagen oder Schmerzen ausgelöst. Teilweise wurde diese Art der Stimulation sogar als angenehm empfunden. Dies konnte im Nachhinein durch die Ergebnisse dieser Studie bestätigt werden<sup>116</sup>.

Im Hinblick auf die Art der Spule bestand primär die Auswahl zwischen einer Rund- und einer Achterspule. Es stellte sich die Frage, welche spezifischen Eigenschaften im Rahmen dieser Studie von höherer Relevanz sind. Im Fokus dieser Arbeit lag der eindeutig begrenzte, kleine aTrP, den es mit hoher Intensität zu stimulieren galt. Aufgrund des punktuell starken Wirkmaximums erschien die Achterspule hierzu geeigneter. Auch Smania et al.

identifizierten die Achterspule als den in diesem Kontext überlegenen Typen zur Stimulation von TrPs und wählten diese Geometrie zur primären Stimulation in deren Studien<sup>62,63</sup>. Die Achterspule wurde im Laufe einer Sitzung zwar durch eine Rundspule ersetzt, doch in erster Linie war dies der Überhitzung während einer Behandlung geschuldet<sup>62,63</sup>. Da die Achterspule durch ein Lüftungssystem ausreichend gekühlt wird, stellte sich der Aspekt der Spulenerwärmung im Rahmen dieser Studie nicht als vordergründig relevante Problematik dar. Studien zeigten hinsichtlich der Intensität, dass nicht nur das Maximum des wirkenden Magnetfeldes bei der Achterspule (bedingt durch die Geometrie), sondern auch die absolut eingestellten Intensitätswerte am Gerät deutlich stärker ausfallen<sup>61,62,66,90</sup>. Die Probanden schienen unter Verwendung einer Achterspule stärkere Intensitäten zu tolerieren. Positive Erfahrungen aus Eigenversuchen mit der Achterspule führten letztendlich zu der Entscheidung, diese als alleinigen Spulentypen für die Studie festzulegen. Nichtsdestotrotz kann die Anwendung beider Geometrien durchaus sinnvoll sein. Vielversprechende Ergebnisse diesbezüglich und besonders im Hinblick auf die Behandlung myofaszialer Schmerzen liegen bereits vor<sup>61-63</sup>. Aufgrund der knappen Datenlage und fehlender Studien zum direkten Vergleich der Effektivität beider Spulentypen erwies es sich als unmöglich eine eindeutige und zweifelsfrei begründete Aussage zu treffen<sup>81</sup>. Für die Planung weiterer Studien wäre es jedoch von Interesse, ob und in welchem Ausmaß ein Unterschied im Effekt beider Spulentypen zu beobachten ist. Gerade weil der TrP wahrscheinlich nicht als isolierte Pathologie, sondern als Teil eines zusammenhängenden Systems von kontraktilen Elementen und Bindegewebe zu verstehen ist, wären Erkenntnisse zur Wirkung einer breitflächigen Rundspule von Interesse.

Zuletzt wurde die Anzahl der geplanten Sitzungen pro Proband festgelegt und deren zeitlicher Ablauf bestimmt. Anders als in vorherigen Studien fanden die einzelnen Sitzungen eines Probanden nicht an aufeinanderfolgenden Tagen, sondern jeweils mit einem Tag Pause dazwischen statt<sup>62,63,116</sup>. Des Weiteren umfasste diese Studie nur sechs Behandlungstermine pro Teilnehmer, obwohl Smania et al. einen positiven Effekt erst nach zehn Behandlungen evaluierten<sup>62,63,116</sup>. Im Vordergrund dieser Studie sollte jedoch nicht ein möglicher therapeutischer Effekt der rPMS, sondern deren Umsetzbarkeit am Probanden mit Migräne stehen. Die Physiotherapeuten der Klinik gaben hierzu an, den potentiellen Therapierfolg einer Behandlung gewohntermaßen nach spätestens sechs Terminen zu prüfen. Darüber hinaus stellten Pujol et al. bereits nach der ersten rPMS-Behandlung einen nachweisbaren

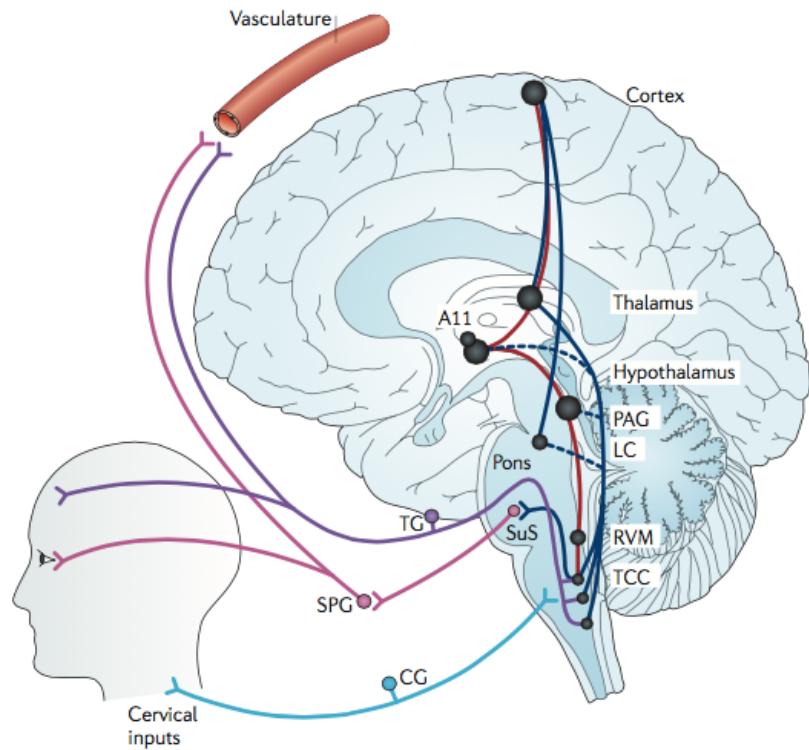
Effekt fest<sup>61</sup>. Demnach erschien es angebracht, einen möglichen Effekt der rPMS schon nach sechs Sitzungen zu evaluieren. Der zeitliche Rahmen für jeden Studienteilnehmer blieb überschaubar und der Einschätzung nach zur Erfassung der Akzeptanz und eines möglichen Effektes ausreichend. Die zeitliche Anordnung der Sitzungen wurde ebenfalls mit den Physiotherapeuten erarbeitet. Aufgrund der hohen Intensität des Protokolldesigns hielten wir es für notwendig, zwischen den einzelnen Sitzungen jeweils einen Tag Pause einzuplanen.

Abschließend sollte nochmals betont werden, dass aufgrund der (noch) vergleichsweise geringen Aufmerksamkeit auf die rPMS die Datenlage hierzu knapp und überdies sehr heterogen ist<sup>81</sup>. Es mangelt vor allem an größeren, kontrollierten Studien, die unter anderem Erkenntnisse zu möglichen Effekten und Richtlinien für die Wahl der verschiedenen Stimulationsparameter bieten könnten<sup>81</sup>. Folglich war es trotz des betriebenen Aufwandes und dem Arbeiten nach bestem wissenschaftlichen Gewissen nicht möglich, die Parameter zweifelsfrei und umfassend begründet festzulegen<sup>81</sup>.

### 5.3 Der trigemino-zervikale Komplex

Neben einer schmerzlindernden Wirkung am stimulierten Muskel zeigte sich in unserer Untersuchung eine Besserung der Migräne bei den Probanden<sup>116</sup>. Bewertet man diese beiden Effekte nicht isoliert, sondern unter Berücksichtigung einer möglichen Verbindung zueinander, muss man dementsprechend von einem Link der peripheren, kopfnahen und der kortikalen Nozizeption ausgehen<sup>75</sup>. Nur wenn ein solcher Zusammenhang besteht, erscheint es sinnvoll, die Peripherie bei bestimmten Personen mit Migräne therapeutisch anzugehen. Auf den ersten Blick sprechen die Ergebnisse dieser Studie für eine solche Interaktion. Ob diese Effekte nun wirklich kausal miteinander zusammenhängen, sollte kritisch hinterfragt und im Kontext mit den vorhandenen Erkenntnissen der Migräneforschung bewertet werden.

Die Pathophysiologie der Migräne ist nach heutigem Wissensstand nicht ausreichend geklärt<sup>5,30</sup>. Das Rätsel hinsichtlich aller involvierter Faktoren und deren Interaktion im Rahmen einer Migräneattacke bleibt weiterhin ungelöst. Da die genauen Mechanismen einer Migräne auf kortikaler Ebene bisher nicht eindeutig verstanden sind, lässt sich vermuten, dass auch der möglicherweise periphere Einfluss nicht mit Sicherheit zu bestimmen ist. Aktuellen Erkenntnissen zufolge wird angenommen, dass der wahrgenommene Migräneschmerz über durale, perivaskuläre Afferenzen des ophthalmischen Astes des Trigeminusnerven vermittelt wird<sup>5,31</sup>. Ausgehend von den Afferenzen um die Hirngefäße werden die nozizeptiven Informationen über das sensible Ganglion trigeminale im TNC innerhalb des Hirnstamms auf das zweite Neuron umgeschaltet<sup>5,29,31,32</sup>. Die Transduktion und Transmission über diese drei Etagen (kraniale Dura, Ganglion trigeminale und TNC) wird in der Literatur als trigeminovaskuläres System bezeichnet<sup>32</sup>. Vom TNC aus findet die nozizeptive Transmission in unterschiedliche Areale wie zum Beispiel den Thalamus und hierüber in den sensorischen Kortex statt<sup>5,29,141</sup>. Die folgende Abbildung dient zur Veranschaulichung der neuronalen Verbindungen im Hinblick auf die Pathophysiologie der Migräne (siehe Abb. 19).



**Abbildung 19: Neuronale Verbindungen in der Pathophysiologie der Migräne**

Die Abbildung versucht einen Überblick über die Nozizeption im Rahmen einer Migräne zu geben. Der Ursprung des Schmerzes geht von perivaskulären, trigeminalen Afferenzen aus und wird über das Ganglion trigeminale zum TNC weitergeleitet. Von dort findet eine Transmission, teils über Zwischenschritte, zum sensorischen Kortex statt. Ebenfalls dargestellt ist der Eingang zervikaler Nozizeption auf Höhe des TCCs (aus Akerman, Holland et al. 2011<sup>29</sup>). TG=trigeminales Ganglion; CG=zervikales Ganglion; SuS=superiorer Nucleus salivatorius; SPG=Ganglion Sphenopalatinum; LC=Locus coeruleus; PAG=periaqueduktales Grau; RVM=rostrale ventromediale Medulla; TCC=trigemino-zervikaler Komplex

Die meisten Forscher stimmen heutzutage in der Annahme überein, dass der Schmerz einer Migräne trigeminovaskulär wahrgenommen und vermittelt wird. Die Beschaffenheit des schmerzauslösenden Triggers ist jedoch nach wie vor umstritten<sup>24</sup>. Nach Überlegungen zum trigeminovaskulären System wird angenommen, dass das Neuropeptid CGRP eine wichtige Rolle in der Migränepathologie spielt<sup>33,55,52,141</sup>. Interessant ist, dass sich im Verlauf des gesamten trigeminovaskulären Systems mittels Immunlokalisation Rezeptoren für das CGRP nachweisen lassen und dieses ausschließlich von primären Afferenzen des trigeminalen Ganglions freigegeben wird<sup>32</sup>. In Anbetracht einer möglichen zentralen Rolle des CGRPs in der Pathophysiologie der Migräne hebt diese Erkenntnis abermals die Relevanz des trigeminovaskulären Systems hervor. Demzufolge kommt dem TNC als Bestandteil dieses Systems eine zentrale Rolle im Hinblick auf die Transmission und möglicherweise Modulation des Migräneschmerzes zu<sup>29</sup>. Die Vermutung, dass der TNC im Hirnstamm einen wesentlichen Faktor bei der Entstehung einer Migräne darstellt, lässt sich auch durch

bildgebende Studien untermauern. So ist eine stetig zunehmende Aktivität im Vorlauf einer Migräneattacke unter anderem im TNC erkennbar<sup>142,143</sup>. Es lässt sich zudem zeigen, dass die drohende Attacke umso näher bevorsteht, je höher die Aktivität im Bereich des TNCs ist<sup>143</sup>. Die Autoren schließen daraus, dass das Hirnstammareal um den TNC eine fundamentale Rolle in der Entwicklung einer Migräne spielt<sup>143</sup>. Schulte et al. hingegen mutmaßen, dass eher eine Dysfunktion in der neuronalen Verbindung vom Hypothalamus zum TNC zu einer unzureichenden Inhibierung der Aktivität des TNCs führen könnte<sup>142</sup>. Ungeachtet dessen, ob eine Dysfunktion im TNC selbst oder doch eher eine zu geringe Inhibierung der Aktivität ursächlich ist, kann hieraus auf eine hohe Bedeutsamkeit des TNC in der Pathophysiologie der Migräne geschlossen werden.

Die Relevanz des TNCs in der Pathophysiologie einer Migräne ist besonders hervorzuheben, da vermutet wird, dass auch dort die periphere Nozizeption Einfluss auf die Erkrankung nehmen könnte<sup>5,31,75</sup>. Schließlich konnte ein Zusammenlaufen nozizeptiver Afferenzen aus dem zervikalen Bereich am TNC sowie eine Konvergenz mit trigemininalen Afferenzen an multirezeptiven Neuronen gezeigt werden – dieses im Hirnstamm befindliche Areal wird als TCC bezeichnet<sup>5,29,75</sup>. Dass eine solche neuronale Verbindung zwischen trigemininalen und zervikalen Afferenzen besteht, konnte unter anderem anhand von Untersuchungen an Ratten belegt werden, deren superior sagittaler Sinus (SSS, wird trigeminal innerviert) elektrisch gereizt wurde<sup>144</sup>. Hierauf war eine Zunahme sowohl des Blutflusses als auch des Stoffwechsels im Bereich des TNCs und dem zervikalen Hinterhorn vor allem auf der Höhe von C2 (geringer auch C3) zu beobachten<sup>144</sup>. Auf die Ablation des Ganglion trigeminale und folglich der Unterbrechung des trigeminovaskulären Systems hin war eine solche Aktivierung in keinem dieser Areale mehr festzustellen<sup>144</sup>. Es ist anzunehmen, dass ein wesentlicher Anteil des zervikalen Inputs am TCC über die Spinalwurzel von C2 vermittelt und diese peripher sensibel durch den Nervus occipitalis maior (NOM) repräsentiert wird<sup>31,145</sup>. Des Weiteren scheinen die nozizeptiven Afferenzen auch funktionell in Verbindung zu stehen. Mittels eines Lokalanästhetikums kann der NOM blockiert und dadurch in mehreren Studien ein positiver Effekt auf den Kopfschmerz beobachtet werden<sup>31</sup>. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass die Nervenblockade den peripheren Input zum TCC drosselt und hierdurch einer zentralen Sensibilisierung entgegengewirkt wird<sup>31</sup>. Bartsch et al. konnten im Zuge einer Reizung der kortikalen Dura mittels eines Senfgemisches eine trigemino-zervikale Sensibilisierung bei Ratten nachweisen<sup>145</sup>. Interessanterweise fiel nach dem duralen

Schmerzreiz die Antwort auf einen zervikalen Reiz in bestimmten Neuronen des TCCs verstkt aus – die ausgewählten Neurone erhielten sowohl trigeminalen als auch zervikalen nozizeptiven Input<sup>145</sup>. Dies lässt auf Neurone zweiter Ordnung innerhalb des TCCs schließen, die durch einen duralen Schmerzreiz sensibilisiert werden können und folglich auch auf Afferenzen aus dem zervikalen Bereich intensiver reagieren<sup>145</sup>. Die Ergebnisse einer früheren Studie wurden hierdurch bestigt<sup>146</sup>. Ein solcher sensibilisierender Effekt lässt sich auch von zervikal nach dural nachweisen<sup>147</sup>. Ob nun eher die trigeminale Verarbeitung durch den Input von zervikal moduliert wird oder ob dieser Vorgang umgekehrt abläuft, lässt sich nicht mit Sicherheit bestmen<sup>77</sup>. Fest steht jedoch, dass hinsichtlich der Nozizeption nicht nur eine Konvergenz, sondern vielmehr eine funktionelle, dynamische trigemino-zervikale Interaktion stattfindet<sup>31,76,118</sup>. Dies könnte eine kausale Wirkung zwischen Nacken- und Kopfschmerz erklären. Falls die rPMS, wie die Daten vermuten lassen, eine Wirkung auf die Schmerzwahrnehmung am oberen M. trapezius hat, könnte dies einen verminderten zervikal-nozizeptiven Input am TNC nach sich ziehen. Da der obere Anteil des M. trapezius seine Innervation aus den Segmenten C2-C3/4 erhält, ist ein partieller Beitrag des M. trapezius zum peripheren, nozizeptiven Input am TNC denkbar<sup>118</sup>. Eine Reduktion dieses Inputs könnte ein Hinweis darauf sein, dass die beobachtete Besserung der Kopfschmerzen zumindest teilweise auf den positiven Effekt am Muskel zurückzuführen ist – (sub-)kortikale Vorgänge somit über die Peripherie mittels rPMS modulierbar sind. Neben dem Konzept des TCCs könnten auch meningeale Afferenzen, die vereinzelt nach extrakranial verlaufende Kollateralen ausbilden, eine solche Wechselwirkung erklären<sup>148,149</sup>. Bei Ratten konnte sowohl in-vivo als auch in-vitro nachgewiesen werden, dass trigeminale, meningeale Nervenfasern über Kollateralen eine funktionelle Verbindung zwischen intra- und extrakraniellem Gewebe bilden<sup>148,149</sup>. Wurde ein peripherer Schmerzreiz am M. temporalis gesetzt, folgte eine durale CGRP-Ausschüttung und ein erhöhter meningealer Blutfluss<sup>148</sup>. Eine periphere Provokation konnte demnach intrakranielle Reaktionen hervorrufen, die zum Teil mit der Pathophysiologie der Migräne in Verbindung gebracht werden. Die Erregbarkeit der meningealen Nozizeptoren konnte auch durch die extrakranielle Injektion von Botulinumtoxin u.a. entlang der Sutura lambdoidea und sagittalis gemindert werden<sup>150</sup>. Diese Tatsache spricht abermals für einen direkten Zusammenhang der intra- und extrakraniellen Schmerzverarbeitung. Bisher konnte die Existenz solcher Kollateralen jedoch nur für das Periost und das myofasziale Gewebe in unmittelbarer Nähe zur Schädelkalotte

nachgewiesen werden<sup>148,149</sup>. Das neuronale Tracing einzelner Nervenfasern über längere Strecken gestaltet sich Herrn Dr. med. Schüler zufolge schwierig und ist dementsprechend auch meist von einer geringen Aussagekraft geprägt<sup>149</sup>. Es bleibt jedoch zu vermuten, dass neben der Konvergenz eigenständiger Nervenfasern im TCC auch Kollateralen trigeminaler Axone für einen nozizeptiven Link vom Kopf zum entfernteren Nacken-Schulterbereich verantwortlich sein könnten<sup>148</sup>. Derzeit noch nicht publizierte Daten deuten auf die Existenz meningealer Kollateralen auch in ferneren Nackenregionen hin<sup>151</sup>. Anhand solcher Kollateralen könnte man ebenfalls das vermehrte Vorkommen von kopfnahen, myofaszialen Schmerzen bei Personen mit Kopfschmerzen sowie die Wirkung peripherer Therapiekonzepte erklären<sup>142,149,151</sup>.

Ob eine Wechselwirkung vermehrt über eine Konvergenz der Nozizeption, über direkte Kollateralen oder beide Faktoren gleichermaßen stattfindet, ist unklar. Unabhängig von den zugrundeliegenden Mechanismen erscheint es aber als wahrscheinlich, dass eine intra- und extrakranielle Interaktion bezüglich der Nozizeption stattfindet. Diese Annahme wird auch durch das Vorhandensein entsprechender, physiologischer Korrelate (z.B. periphere Hyperalgesie bei den Betroffenen, referred pain) untermauert<sup>31</sup>. Ein signifikant häufigeres Auftreten von Schmerzen sowie Verspannungen im Nacken-Schulterbereich bei Probanden mit primären Kopfschmerzen, verglichen mit kopfschmerzfreien Kontrollen, ist durch Studien belegt<sup>42,45,47,152,153</sup>. Muskuläre Schmerzen werden bei diesen Probanden am häufigsten im kopfnahen Bereich angegeben. Nahezu 40% der Personen mit Migräne haben das Gefühl, dass deren Attacke vom Nackenbereich ausgehe<sup>45,154</sup>. Ebenso konnte an 601 Schülern eine signifikante positive Korrelation der subjektiv empfundene Stärke der Nackenschmerzen mit der Häufigkeit der Migräneattacken festgestellt werden<sup>74</sup>. Sollte sich diese Beobachtung bestätigen, könnte dies für die Theorie sprechen, wonach der periphere Input maßgeblich zu einem Chronifizierungsprozess des Kopfschmerzes beiträgt<sup>31,155</sup>. Welche Form des primären Kopfschmerzes besonders im Zusammenhang mit perikraniellen, myofaszialen Schmerzen zu stehen scheint, wird in der Literatur jedoch widersprüchlich diskutiert<sup>44,47,71,156</sup>. Dies ist eventuell auf die klinische Heterogenität dieser Kopfschmerzformen und die individuell oft stark unterschiedliche Ausprägung peripherer Symptome zurückzuführen<sup>75</sup>. Darüber hinaus wird der Schmerz im Nacken, der bei bis zu 70% der Betroffenen zeitnah mit einer Attacke auftritt, lediglich als Begleitsymptom einer Migräne diskutiert, ohne diesem hierbei eine ursächliche Funktion zuzuschreiben<sup>157</sup>. Fernandez et al. erwägen den nozizeptiven Input von

TrPs im Kopf- und Nackenbereich hingegen als einen Faktor, der zur Entstehung und Aufrechterhaltung einer Migräne beitragen könnte<sup>155</sup>. In deren Untersuchung wiesen Betroffene, verglichen mit Gesunden, eine signifikant höhere Anzahl an aTrPs in perikraniellen Muskeln auf<sup>155</sup>. Überdies konnte bei Betroffenen mit aTrPs ein häufigeres und intensiveres Auftreten von Kopfschmerzattacken beobachtet werden als bei vergleichbaren Personen, die jedoch nur ITrPs besaßen<sup>46</sup>. Bei Probanden mit strikt unilateraler Migräne lagen die aTrPs dabei deutlich häufiger auf der symptomatischen Seite, wohingegen bei den gesunden Probanden keinerlei Seitendifferenz bestand<sup>155</sup>. Die Autoren diskutieren eine mögliche Wirkung von zervikal nach trigeminal ebenfalls über das Konzept des TCCs<sup>155</sup>. Ein solch zervikal-trigeminaler Einfluss wird auch durch klinisch-experimentelle Beobachtungen bestärkt. Landgraf et al. konnten bei 26 Kindern mit bekannter Migräne in 50% der Fälle einen Kopfschmerz auslösen<sup>49</sup>. Dies erfolgte durch gezielte Provokation eines aTrPs im Bereich des M. trapezius. Die Manipulation TrP-freier Areale am selben Muskel dieser Probanden triggerte hingegen keine einzige Attacke<sup>49</sup>.

Im Rahmen dieser Studie wurden hinsichtlich der Einschlusskriterien ebenfalls physiologische Korrelate einer zervikal-trigeminalen Interaktion berücksichtigt. Dementsprechend gaben alle teilnehmenden Probanden an, das Gefühl zu haben, dass die Nackenschmerzen in enger Verbindung zur selbst erfahrenen Migräne stehen. Ebenso konnte durch manuelle Provokation durch die Physiotherapeutin an mindestens einem der TrPs im Bereich des oberen M. trapezius der bekannte Migräneschmerz hervorgerufen werden (referred pain)<sup>116</sup>. Dieser identifizierte aTrP und dessen direkte Umgebung wurden magnetisch stimuliert<sup>116</sup>. Selbstverständlich lässt sich hierdurch bei den eingeschlossenen Studienteilnehmern kein kausaler Zusammenhang der Nackenschmerzen zum Migräneleiden garantieren. Die Rekrutierung soll aber zumindest dazu dienen, eine möglichst hohe Wahrscheinlichkeit zum Erkennen einer solchen Interaktion zu gewährleisten.

Sollten periphere Einflüsse über deren nozizeptiven Input tatsächlich eine Rolle in der Pathophysiologie von Kopfschmerzen spielen, müsste folglich eine effektive Therapie dieses Inputs zu einer Besserung des Kopfschmerzes führen können. In einem Tiermodell konnte mittels Injektion eines ATP-Analogons in den M. temporalis eine sukzessive Aktivitätssteigerung in einem Großteil spinaler, trigeminaler Neurone nachgewiesen werden<sup>151</sup>. Eine hierauf folgende Injektion von Lidocain u.a. in den betroffenen Muskel trug

innerhalb von zehn Minuten zu einer Senkung der trigeminalen Aktivität zurück auf das Ausgangslevel bei<sup>151</sup>. Die Forschungsgruppe um Herrn Prof. Messlinger zieht aus den Erkenntnissen dieser und vorheriger Studien den Schluss, dass eine Drosselung des nozizeptiven, peripheren Inputs die zentrale, trigeminale Aktivität normalisieren kann<sup>151</sup>. Dies könnte einen positiven Effekt auf den Kopfschmerz durch periphere Therapieansätze erklären<sup>151</sup>. Ähnliches beobachteten auch Giamberadino et al., die zervikale aTrPs bei Probanden mit Migräne mit einem lokalen Anästhetikum infiltrierten<sup>43</sup>. Die Interventionsgruppe wies in signifikantem Ausmaß sowohl einen Anstieg der PPT-Werte an den behandelten aTrPs als auch eine Reduktion der Migränehäufigkeit auf. Die Abnahme der myofaszialen Schmerzwahrnehmung und die Reduzierung von Migräneanfällen zeigte eine signifikante, lineare Korrelation, welche die These einer direkten Wirkung beider Nozizeptionen zueinander stützt. Die interventionsfreie Gruppe ließ keinerlei Veränderungen beobachten<sup>43</sup>. Auch Ashkenazi et al. kommen in einem Review zu dem Schluss, dass die Infiltration von TrPs gute Ergebnisse im Hinblick auf die Migräne liefert<sup>158</sup>. Der potentielle positive Nutzen von peripheren Ansätzen in der Behandlung der Migräne zeigt sich zudem an den Erfahrungen bereits etablierter Verfahren. Ein systemisches Review zur Effektivität physiotherapeutischer Therapieverfahren zur Behandlung primärer Kopfschmerzen weist beispielsweise auf einen positiven Effekt hin<sup>126</sup>. Zusammengefasst belegen die vorhandenen Daten einen möglichen therapeutischen Effekt auf die Migräne durch eine effektive Schmerzlinderung in der Peripherie. Diese Überzeugung war im Laufe dieser Studie auch des Öfteren von den teilnehmenden Probanden, mitwirkenden Physiotherapeuten und Ärzten zu vernehmen. Die zuvor erwähnte Ansicht, dass perikranielle Schmerzen womöglich nur ein Begleitsymptom einer Migräneattacke darstellen, erscheint demzufolge fraglich. Somit könnte ein kausaler Zusammenhang zwischen der schmerzlindernde Wirkung am Muskel im Rahmen dieser Studie und den positiven Effekt auf den Kopfschmerz bestehen. Aktuell lässt sich diese Annahme jedoch nicht beweisen.

Zusammengefasst scheint es aufgrund klinischer und neurophysiologischer Erkenntnisse plausibel, dass die Migräne bei einigen Betroffenen zumindest teilweise über die periphere Nozizektion getriggert oder aufrecht erhalten wird<sup>151</sup>. Um einer möglichen zentralen Sensibilisierung migränebezogener Neuronen entgegenzuwirken und den nozizeptiven Input aus der Peripherie zum TCC zu minimieren, könnte deshalb eine konsequente Therapie der peripheren, myofaszialen Komponente bei ausgewählten Personen sinnvoll sein<sup>141</sup>.

## 5.4 Limitationen und Ausblick

Aufgrund mehrerer Limitierungen ist die Aussagekraft dieser Studie speziell im Hinblick auf die Wirkung am Muskel und auf den Kopfschmerz begrenzt<sup>116</sup>. Ob die beobachteten Effekte am Muskel und auf die Migräne der rPMS zuzuschreiben sind oder doch vielmehr einem Placeboeffekt entsprechen, lässt sich im Rahmen dieser Studie nicht klären, da keine Kontrolle in Form einer Sham-Gruppe gegeben war. Da diese Studie als Pilotstudie mit dem primären Fokus auf die technische Umsetzbarkeit und die Akzeptanz speziell unter Probanden mit Migräne konzipiert war, erschien eine solche Sham-Gruppe für diese Fragestellung nicht notwendig. In weiterführenden Studien ist eine Sham-Gruppe jedoch unerlässlich, um valide Aussagen hinsichtlich eines möglichen Nutzens der rPMS treffen zu können<sup>116</sup>. Die Gestaltung einer geeigneten Sham ist ein viel diskutiertes Thema in Bezug auf die rPMS und es bestehen zahlreiche Vorschläge hierzu<sup>81</sup>. Viele Hersteller bieten bereits passende, dicke Plastikaufsätze für die Spulen an, durch die das am Gewebe wirkende Magnetfeld deutlich reduziert wird<sup>81,97</sup>. Vorteil hierbei ist, dass der Muskel zwar nicht mehr kontrahiert, aber ein direkter Hautkontakt und die Lautstärke des Stimulationsgerätes beibehalten wird<sup>81</sup>. Als weitere Möglichkeit kann die Intensität oder die Frequenz auf ein Minimum eingestellt werden oder die Orientierung der Spule so geändert werden, dass keine Stimulation mehr stattfindet<sup>61,81</sup>. Hierbei fehlt neben einem Ansprechen des Muskels jedoch zusätzlich die Akustik oder der volle Kontakt zum Stimulationsareal<sup>81</sup>. Die Wahrnehmung der Sham weicht somit noch weiter von der eigentlichen rPMS ab<sup>116</sup>. Eine weitere Möglichkeit, gerade im Hinblick auf diese Studie, wäre die Stimulation eines anderen, nicht relevanten Muskelareals<sup>116</sup>. Demzufolge würde sich für eine weiterführende Studie ein Muskel anbieten, der zwar in der Nähe zum Nacken-Schulterbereich liegt, jedoch mit Sicherheit keinen bekannten Input zum TCC liefert<sup>116</sup>. Der maßgebliche Vorteil einer solchen Kontrolle bestünde darin, dass die Lautstärke, der Hautkontakt und vor allem das deutliche Ansprechen des betroffenen Muskels unverändert bliebe<sup>116</sup>.

Ein weiterer Faktor, der die Aussagekraft dieser Studie schmälert, ist die vergleichsweise geringe Größe des Probandenkollektivs ( $n=20$ )<sup>116</sup>. Hierzu muss abermals betont werden, dass diese Pilotstudie den primären Zweck einer Machbarkeitsstudie verfolgte und deshalb bei der Planung ein größeres Kollektiv nicht als sinnvoll erachtet wurde. Weiterführende Studien sollten neben einer Kontrollgruppe selbstverständlich eine größere Probandenzahl

umfassen, um die Aussagekraft zu steigern. Ebenso kann die Heterogenität der Kopfschmerzformen unter den eingeschlossenen Teilnehmern kritisch gewertet werden<sup>116</sup>. Zwar wurde gewährleistet, dass die Migräne unter allen Probanden den dominierenden Kopfschmerz darstellte, doch litt genau die Hälfte noch zusätzlich unter einem TTH. Die fehlende Homogenität kann bemängelt werden, andererseits spiegelt dies aus der Erfahrung des Forschungsteams eher den klinischen Alltag in der Behandlung von Patienten mit Migräne wider. In zukünftigen Studien mit deutlich mehr Probanden sollte deshalb eine Subgruppen-Analyse zu den einzelnen Kopfschmerzentitäten durchgeführt werden. Hierdurch könnte sich womöglich identifizieren lassen, welche Art des Kopfschmerzes besonders oder weniger gut auf die rPMS anspricht. Es wäre beispielsweise vorstellbar, dass gerade Betroffene, die unter einer chronischen Migräne leiden, durch die rPMS-Intervention profitieren könnten. Denn die Schmerzen im Nacken-Schulterbereich stehen im Verdacht zu einem Chronifizierungsprozess der Migräne beizutragen und demnach mit dieser Kopfschmerzform eng verknüpft zu sein<sup>31,74,154</sup>. Es ist auch denkbar, dass gerade die heterogenen Probanden (Migräne + TTH) besonders gut auf die rPMS ansprechen, da der myofaszialen Komponente beim TTH ebenfalls eine wichtige Rolle zugeschrieben wird<sup>45-47,75</sup>.

Im Hinblick auf die Datenerhebung dieser Studie sollten die unterschiedlichen Dauern der Kalenderführung vor und nach der Intervention kritisch erwähnt werden. Einem einmonatigen Kalender vor der Behandlung stehen die Daten drei Monate danach gegenüber. Hinsichtlich der Qualität und Vergleichbarkeit der Daten wäre es gewiss besser, den Kopfschmerzkalender auch im Vorfeld der Studie über volle drei Monate ausfüllen zu lassen. Aus organisatorischen Gründen bezüglich der Nutzung des Stimulationsgerätes war dies zum gegebenen Zeitpunkt jedoch nicht möglich gewesen. Des Weiteren wäre eine wiederholte physiotherapeutische Evaluation der therapierten aTrPs im Anschluss an die Behandlung interessant gewesen<sup>63</sup>. Eine Weiterführung der Algometrie über den zweiwöchigen Behandlungszeitraum hinaus hätte zudem darüber Aufschluss geben können, ob ein langanhaltender Effekt der rPMS bestätigt werden kann und über welchen Zeitraum dieser gegebenenfalls anhält<sup>63</sup>. Zur Minimierung von möglichen Risiken erscheint es sinnvoll, für zukünftige Studien Knochen- oder Gelenkerkrankungen im Bereich der Schulter und Halswirbelsäule in die Liste der Ausschlusskriterien mitaufzunehmen.

Abschließend kann die Rekrutierung der Probanden als problematisch angesehen, wenn auf einen kausalen Zusammenhang der beobachteten Effekte geschlossen werden soll. Im Hinblick auf den Zusammenhang des subjektiv erwarteten Nutzens einer Therapie und deren letztendliches Outcome führten Cormier et al. eine interessante Studie durch<sup>159</sup>. In deren Rahmen wurden Patienten im Vorfeld einer multidisziplinären Schmerztherapie zu deren Erwartungen befragt und diese mit den eigentlichen Therapieergebnissen über ein sechsmonatiges Follow-Up verglichen<sup>159</sup>. Die optimistischen Erwartungen seitens der Patienten zeigten eine signifikant positive Korrelation mit dem Therapieerfolg. Dies legt nahe, dass gerade bei Schmerzleiden das klinische Ansprechen einer Therapie zumindest teilweise mit der Einstellung des Patienten interagiert<sup>159</sup>. In Bezug auf diese Studie könnte dies wiederum bedeuten, dass der Effekt der rPMS auf die Migräne eventuell überschätzt wird, da das Ergebnis durch die Probandenrekrutierung in gewisser Weise verzerrt wird. Denn in den Aushängen zur Suche von passenden Teilnehmern wurde explizit darauf hingewiesen, dass das subjektive Gefühl einer Interaktion von Schmerzen im Nacken und der Migräne bestehen muss. Es kann vermutet werden, dass gerade bei solchen Probanden, die an einen solchen Link glauben, jegliche Art der peripheren Intervention zu einer Linderung des Kopfschmerzes führen kann – unabhängig davon, ob die beiden Komponenten in einer kausalen Verbindung zueinander stehen oder nicht. Ein solcher Effekt sollte in der Planung und Gestaltung zukünftiger Studien mitbedacht werden.

Im Laufe dieser Studie entstand die Idee, die individuelle Intensitätsbestimmung mittels rPMS womöglich als zukünftige Alternative zur Algometrie zu nutzen. Im Hinblick auf myofasziale Schmerzen erscheint es wichtig, Therapieergebnis, -verlauf sowie die individuelle Beeinträchtigung möglichst objektiv zu erfassen. Hierzu bietet sich bereits die Algometrie an. Im Gegensatz zu dieser kann die rPMS den Muskel physiologisch beanspruchen (Kontraktion) und diesen großflächig und tiefer erfassen<sup>81</sup>. Anhand der gewonnenen Daten zeigte sich bei unserer Untersuchung eine geringfügige Tendenz, dass sich die Entwicklung der Intensitätswerte ähnlich wie die Änderung der Algometrie verhält. Es wäre somit vorstellbar, dass die individuell bestimmten Intensitätswerte zur Objektivierung der lokalen Schmerzempfindlichkeit dienen könnten. Im Hinblick auf diese Hypothese lässt sich im Rahmen dieser Studie jedoch keine eindeutige Aussage treffen, da u.a. die großen Intensitätssprünge von 5% keinen Rückschluss auf geringe Änderungen bezüglich der Schmerzwahrnehmung zulassen. Nichtsdestotrotz wäre es spannend, dieser Frage unter

Verwendung eines geeigneten Protokolls näher nachzugehen. Ebenfalls von großem Interesse wäre die zukünftige Anwendung der rPMS bei Kindern und Jugendlichen. Denn wie bereits beschrieben, zeigt sich neben einer hohen Migräneprävalenz unter Erwachsenen auch schon im Kindesalter eine relevante Prävalenz<sup>23</sup>. Diese scheint aktuell über die Jahre zuzunehmen. Zudem lässt sich unter den jungen Betroffenen ein Anstieg der Attackenfrequenz beobachten<sup>26-28</sup>. Zusätzliche Studien an Kindern wären obendrein nötig, da diese bekanntermaßen nicht als kleine Erwachsene anzusehen sind und die bei Erwachsenen gewonnenen Erkenntnisse nicht ohne Weiteres auf das Kindesalter übertragbar sind<sup>10,52,132</sup>. Im Hinblick auf einen möglichen Effekt wäre es zudem vorstellbar, dass die Placebo-Komponente unter Verwendung eines doch recht eindrucksvollen Stimulationsgerätes gerade bei Kindern stark ausgeprägt sein könnte. Überhaupt zeigt sich in kontrollierten pädiatrischen Migränestudien eine auffällig hohe Ansprechrate auf Placebos<sup>52,132</sup>. Faria et al. plädieren bereits dafür, der Wirkung eines Placebos auch eine eigenständige therapeutische Achtung zu schenken und sich nicht ausschließlich darauf zu konzentrieren, diesen mit noch effektiveren Medikamenten zu übertreffen<sup>132</sup>. Dementsprechend könnte die rPMS bei weitgehend fehlenden Nebenwirkungen gerade wegen eines vermutlich nicht ganz geringen Placeboeffekts in ferner Zukunft in der Pädiatrie eine Option bieten, die häufig nebenwirkungsstarke medikamentöse Behandlung zu vermeiden oder zumindest deren Einsatz zu reduzieren<sup>132</sup>. Neben der neuromodulatorischen Wirkung müsste sicherlich die Akzeptanz der rPMS bei Kindern und Jugendlichen unterschiedlicher Altersstufen nochmals geklärt werden. Es ist allerdings auch vorstellbar, dass gerade Kinder wegen des Aussehens des Stimulationsgerätes und dessen Lautstärke eingeschüchtert werden. Zudem ist es fraglich, ob vor allem sehr junge Probanden über einen längeren Zeitraum von 30 min ausreichend still sitzen bleiben können und eine volle rPMS-Sitzung an diesen somit überhaupt durchführbar ist.

Sollte sich die rPMS in weiteren Studien bewähren, wäre außerdem deren Integration in einen multimodalen Therapieansatz in der Zukunft denkbar<sup>116</sup>. Die rPMS könnte bei Betroffenen aller Altersstufen, die einen besonderen Bezug zu Schmerzen im Nacken-Schulterbereich zeigen, eine nützliche Option für die Therapie der peripheren Komponente bieten und eventuell in Kombination mit weiteren peripheren Therapiemaßnahmen eingesetzt werden (z.B. Physiotherapie, Entspannungsübungen, Sport etc.). Sogar ein ausgedehnterer Einsatz der Magnetstimulation wäre vorstellbar, indem die rPMS in

Kombination mit der sTMS angewandt werden würde<sup>22,116</sup>. Die sTMS zeigte sich bereits in mehreren Studien als effektiv in der Behandlung akuter Migräneattacken (vor allem mit Aura)<sup>59,60,94,116,141</sup>. Bezuglich der Wirkung der sTMS stellten Andreou et al. fest, dass ein modulatorischer Effekt auf trigemino-thalamische und thalamo-kortikale Verbindungen besteht, die sTMS jedoch nicht die trigemino-zervikalen Neurone beeinflusst<sup>116,141</sup>. Die sTMS scheint keinerlei Wirkung auf die neuronalen Vorgänge im Bereich des TCCs zu haben<sup>141</sup>. Dieser wird jedoch als wichtiger pathophysiologischer Faktor im Rahmen einer Migräne verstanden und könnte präventiv mittels der rPMS moduliert werden<sup>116</sup>. Vereinfacht formuliert könnte die „von oben“ kommende Wirkung der sTMS durch die „von unten“ kommende Wirkung der rPMS erweitert werden<sup>116</sup>. Bevor jedoch solche Vorstellungen überprüft und möglicherweise realisiert werden, muss zunächst der neuromodulatorische Effekt der rPMS im Bezug auf die Migräne in weiteren Studien nachgewiesen werden<sup>116</sup>. Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen zumindest vermuten, dass mittels rPMS modulatorisch auf die Migräne Einfluss genommen werden kann. Neben der einfachen Umsetzbarkeit und guten Akzeptanz kann diese Erkenntnis als vielversprechende Grundlage für weitere Studien verstanden werden.

## 6 Zusammenfassung

Die Migräne stellt nicht nur die häufigste neurologische Funktionsstörung dar, sondern steht auch über ihren Fachbereich hinaus an dritter Stelle der Erkrankungen mit der höchsten Prävalenz weltweit<sup>8,10,160</sup>. Der starke Leidensdruck, unter dem Betroffene häufig stehen, wird leider allzu oft unterschätzt<sup>2,24</sup>. Die Migräne nimmt seit 1990 konstant den 6. oder 7. Platz auf der Liste der am meisten beeinträchtigenden Krankheiten weltweit ein – in Deutschland steht die Migräne sogar an vierter Stelle<sup>1</sup>. Die hohe Prävalenz und die erhebliche körperliche und psychische Beeinträchtigung führen zudem zu immensen Kosten für die Gesellschaft<sup>2</sup>. Aufgrund von primären Kopfschmerzen fallen insbesondere durch Arbeitsausfall alleine in Europa Schätzungen nach jährliche Kosten in Höhe von rund 40 Milliarden Euro an<sup>2</sup>. Problematisch erscheint, dass die derzeitig verfügbaren Therapieoptionen oft nur unzureichend wirken und von den Patienten nicht selten zahlreiche, potentielle Nebenwirkungen in Kauf genommen werden müssen<sup>33,56</sup>. Neue vielversprechende Möglichkeiten bieten jedoch u.a. neuromodulatorische Ansätze, mit denen sich die vorliegenden Untersuchung befasst<sup>33,56</sup>.

Im Rahmen der Erforschung möglicher Trigger- und Risikofaktoren einer Migräne fällt bei einigen betroffenen Personen das Bestehen eines Zusammenhangs zwischen kopfnahen, myofaszialen Schmerzen und ihrem Kopfschmerzleiden auf<sup>42-45,161</sup>. Schenkt man der Hypothese des TCCs Glauben, so lässt sich dies über eine dynamische Interaktion zervikal-trigeminaler Nozizeption erklären<sup>32,74,110</sup>. Ein therapeutisches Angehen der peripheren Komponente, in der Hoffnung, deren nozizeptiven Input auf migränerelevanter Ebene zu drosseln, erscheint vor diesem Hintergrund sinnvoll. Eine entsprechende Möglichkeit, hier Einfluss zu nehmen, könnte durch die Anwendung der rPMS gegeben sein, da diese bereits mehrfach einen deutlich positiven Effekt in der Behandlung myofaszialer Schmerzen erkennen lies<sup>61-63</sup>. Die rPMS speziell an Probanden mit Migräne ist ein neues, bislang nicht untersuchtes Verfahren. Auch das in dieser Studie verwendete Protokoll sowie der Studienablauf weichen innovativ von vorherigen Untersuchungen ab. Deshalb bedurfte es zuallererst einer Pilotstudie. Primärer Fokus dieser Pilotstudie sollte sein, Fragen bezüglich der technischen Umsetzbarkeit zu klären und die Akzeptanz und Verträglichkeit der rPMS bei Personen mit Migräne zu untersuchen<sup>116</sup>. Daneben sollte bereits mit Hilfe eines

Kopfschmerzkalenders, des MIDAS, und der Algometrie ein potentieller Effekt am Muskel und auf den Kopfschmerz evaluiert werden<sup>116</sup>.

Abgesehen von einzelnen, unerwarteten Unterbrechungen, die auf eine Überhitzung der Spule zurückzuführen waren, verlief die Studie hinsichtlich technischer Aspekte reibungslos. Seitens der Studienteilnehmer (n=20) wurden von den insgesamt geplanten 120 Sitzungen alle im vollen Umfang wahrgenommen. Die einzelnen Sitzungen verliefen für die Probanden zwar in 35,0% der Fälle unangenehm, doch wurde die rPMS zu keinem Zeitpunkt als schmerhaft wahrgenommen<sup>116</sup>. Zudem konnten keinerlei schwerwiegende oder unerwartete Nebenwirkungen im Verlauf der Studie festgestellt werden. An den stimulierten Mm. trapezii zeigte sich sowohl kurz- als auch langfristig eine Zunahme der lokalen PPT-Werte als möglicher Hinweis auf eine Linderung der dortigen Hyperalgesie<sup>46,47,133</sup>. Die Häufigkeit eines Auftretens der Migräne nahm durchschnittlich um 2,6 Tage pro Monat ab. Dies kommt einer Reduktion um 34% gleich. Ebenfalls traten statistisch signifikante Verbesserungen der kopfschmerzbezogenen Einschränkung im Alltag der Probanden auf.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass unter der angewandten Methodik die rPMS problemlos und einfach durchführbar ist. Die zu erwartenden Nebenwirkungen (Parästhesien im Stimulationsgebiet wie z.B. Kribbeln, Jucken oder eine deutliche Wärmeentwicklung) sind selten, von geringer Stärke und besitzen keine schmerzhafte Qualität<sup>81,116</sup>. Die rPMS ist demnach gut verträglich und hat eine hohe Akzeptanz unter den Probanden. Dies lässt eine hohe Compliance in weiteren Studien erwarten. Hinsichtlich der Wirkung am Muskel und auf die Migränesymptomatik sind die Ergebnisse vielversprechend, müssen aber an größeren, vor allem Sham-kontrollierten Kollektiven bestätigt werden<sup>116</sup>. Sollten zukünftige Studien eine positive neuromodulatorische Wirkung für Personen mit Migräne bekräftigen, könnte die rPMS bereits vorhandene Therapiemöglichkeiten effektiv ergänzen. Besonders die gute Verträglichkeit und die nicht-pharmakologische Wirkung sind in diesem Zusammenhang hervorzuheben. Denn als ein wesentlicher Risikofaktor für die Chronifizierung einer Migräne wird immer wieder der übermäßige Gebrauch von Schmerzmitteln angeführt, der bei anhaltender Anwendung einen zunehmend ungünstigen Einfluss auszuüben scheint<sup>30,162</sup>. Als nicht-pharmakologische Behandlungsoption der Migräneprophylaxe könnte die rPMS somit u.a. dazu beitragen, den Analgetikagebrauch zu reduzieren. Dementsprechend war im Rahmen dieser primär als Machbarkeitsstudie

angelegten Untersuchung neben einer Besserung der Migränesymptomatik auch eine statistisch signifikante Abnahme des Schmerzmittelgebrauchs festzustellen<sup>116</sup>. Die Möglichkeit einer Reduktion der teilweise nebenwirkungsbelasteten Medikamente wäre gerade in der Pädiatrie besonders wünschenswert<sup>132</sup>. Die vorliegende Studie liefert erstmalig die Grundlage für weitere Untersuchungen zum Thema rPMS bei Migräne in Verbindung mit myofaszialen Schmerzen, in deren Rahmen die durchaus aussichtsreichen Ergebnisse bestätigt werden müssen. Diese legen vorerst nahe, dass die Migräne grundsätzlich auch über die kopfnahe Peripherie mittels rPMS neuromodulatorisch zugänglich ist<sup>116</sup>.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Disease GBD, Injury I, Prevalence C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1545-602.
2. Luna P. More than just a headache. *The Lancet Neurology* 2016;15:242-3.
3. Headache Classification Committee of the International Headache S. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalgia : an international journal of headache* 2013;33:629-808.
4. Kröner-Herwig B, Heinrich M, Morris L. Headache in German children and adolescents: a population-based epidemiological study. *Cephalgia : an international journal of headache* 2007;27:519-27.
5. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine--current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002;346:257-70.
6. Messali A, Sanderson JC, Blumenfeld AM, et al. Direct and Indirect Costs of Chronic and Episodic Migraine in the United States: A Web-Based Survey. *Headache* 2016;56:306-22.
7. Stewart WF, Ricci JA, Chee E, Morganstein D, Lipton R. Lost productive time and cost due to common pain conditions in the US workforce. *JAMA* 2003;290:2443-54.
8. Diener HC, Dodick DW. Headache research in 2015: progress in migraine treatment. *The Lancet Neurology* 2016;15:4-5.
9. Evers S. Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne- Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. *Nervenheilkunde* 2008;27:933-49.
10. Landgraf MN, Konig H, Hannibal I, et al. [Migraine in children and adolescents-brain and muscle? : Another example of why children are not small adults]. *Nervenarzt* 2017.
11. Straube A, Heinen F, Ebinger F, von Kries R. Headache in school children: prevalence and risk factors. *Deutsches Arzteblatt international* 2013;110:811-8.
12. Karli N, Akgoz S, Zarifoglu M, Akis N, Erer S. Clinical characteristics of tension-type headache and migraine in adolescents: a student-based study. *Headache* 2006;46:399-412.
13. Gherpelli JL, Nagae Poetscher LM, Souza AM, et al. Migraine in childhood and adolescence. A critical study of the diagnostic criteria and of the influence of age on clinical findings. *Cephalgia : an international journal of headache* 1998;18:333-41.
14. Hamalainen ML, Hoppu K, Santavuori PR. Effect of age on the fulfilment of the IHS criteria for migraine in children at a headache clinic. *Cephalgia : an international journal of headache* 1995;15:404-9.
15. Wober-Bingol C, Wober C, Karwautz A, et al. Diagnosis of headache in childhood and adolescence: a study in 437 patients. *Cephalgia : an international journal of headache* 1995;15:13-21; discussion 4.
16. Diener HCDGfN. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Therapie der Migräne. 2012.
17. Straube A, Aicher B, Forderreuther S, et al. Period prevalence of self-reported headache in the general population in Germany from 1995-2005 and 2009: results from annual nationwide population-based cross-sectional surveys. *The journal of headache and pain* 2013;14:11.

18. Straube A, Pfaffenrath V, Ladwig KH, et al. Prevalence of chronic migraine and medication overuse headache in Germany--the German DMKG headache study. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2010;30:207-13.
19. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007;68:343-9.
20. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001;41:646-57.
21. Lipton RB, Stewart WF, Simon D. Medical consultation for migraine: results from the American Migraine Study. *Headache* 1998;38:87-96.
22. Smitherman TA, Burch R, Sheikh H, Loder E. The prevalence, impact, and treatment of migraine and severe headaches in the United States: a review of statistics from national surveillance studies. *Headache* 2013;53:427-36.
23. Stovner L, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2007;27:193-210.
24. Underwood E. A shot at migraine. *Science* 2016;351:116-9.
25. Fendrich K, Vennemann M, Pfaffenrath V, et al. Headache prevalence among adolescents--the German DMKG headache study. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2007;27:347-54.
26. Anttila P, Metsahonkala L, Sillanpaa M. Long-term trends in the incidence of headache in Finnish schoolchildren. *Pediatrics* 2006;117:e1197-201.
27. Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jorgensen T, Jensen R. Has the prevalence of migraine and tension-type headache changed over a 12-year period? A Danish population survey. *European journal of epidemiology* 2005;20:243-9.
28. Sillanpaa M, Anttila P. Increasing prevalence of headache in 7-year-old schoolchildren. *Headache* 1996;36:466-70.
29. Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nat Rev Neurosci* 2011;12:570-84.
30. Goadsby PJ. Decade in review-migraine: incredible progress for an era of better migraine care. *Nat Rev Neurol* 2015;11:621-2.
31. Bartsch T. Migraine and the neck: new insights from basic data. *Curr Pain Headache Rep* 2005;9:191-6.
32. Messlinger K, Lennerz JK, Eberhardt M, Fischer MJ. CGRP and NO in the trigeminal system: mechanisms and role in headache generation. *Headache* 2012;52:1411-27.
33. Diener HC, Charles A, Goadsby PJ, Holle D. New therapeutic approaches for the prevention and treatment of migraine. *The Lancet Neurology* 2015;14:1010-22.
34. Charles A. Migraine: a brain state. *Curr Opin Neurol* 2013;26:235-9.
35. Milde-Busch A, Blaschek A, Heinen F, et al. Associations between stress and migraine and tension-type headache: results from a school-based study in adolescents from grammar schools in Germany. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2011;31:774-85.
36. Due P, Holstein BE, Lynch J, et al. Bullying and symptoms among school-aged children: international comparative cross sectional study in 28 countries. *Eur J Public Health* 2005;15:128-32.

37. Hagen K, Thoresen K, Stovner LJ, Zwart JA. High dietary caffeine consumption is associated with a modest increase in headache prevalence: results from the Head-HUNT Study. *The journal of headache and pain* 2009;10:153-9.
38. Milde-Busch A, Blaschek A, Borggrafe I, Heinen F, Straube A, von Kries R. Associations of diet and lifestyle with headache in high-school students: results from a cross-sectional study. *Headache* 2010;50:1104-14.
39. Robberstad L, Dyb G, Hagen K, Stovner LJ, Holmen TL, Zwart JA. An unfavorable lifestyle and recurrent headaches among adolescents: the HUNT study. *Neurology* 2010;75:712-7.
40. Pavlovic JM, Stewart WF, Bruce CA, et al. Burden of migraine related to menses: results from the AMPP study. *The journal of headache and pain* 2015;16:24.
41. Hougaard A, Amin FM, Hauge AW, Ashina M, Olesen J. Provocation of migraine with aura using natural trigger factors. *Neurology* 2013;80:428-31.
42. Bezov D, Ashina S, Jensen R, Bendtsen L. Pain perception studies in tension-type headache. *Headache* 2011;51:262-71.
43. Giamberardino MA, Tafuri E, Savini A, et al. Contribution of myofascial trigger points to migraine symptoms. *J Pain* 2007;8:869-78.
44. Blaschek A, Decke S, Albers L, et al. Self-reported neck pain is associated with migraine but not with tension-type headache in adolescents. *Cephalgia : an international journal of headache* 2014;34:895-903.
45. Blaschek A, Milde-Busch A, Straube A, et al. Self-reported muscle pain in adolescents with migraine and tension-type headache. *Cephalgia : an international journal of headache* 2012;32:241-9.
46. Fernandez-de-las-Penas C, Cuadrado ML, Arendt-Nielsen L, Simons DG, Pareja JA. Myofascial trigger points and sensitization: an updated pain model for tension-type headache. *Cephalgia : an international journal of headache* 2007;27:383-93.
47. Fernandez-de-las-Penas C, Madeleine P, Caminero AB, Cuadrado ML, Arendt-Nielsen L, Pareja JA. Generalized neck-shoulder hyperalgesia in chronic tension-type headache and unilateral migraine assessed by pressure pain sensitivity topographical maps of the trapezius muscle. *Cephalgia : an international journal of headache* 2010;30:77-86.
48. Haag D. Selbstmedikation bei Migräne und beim Kopfschmerz vom Spannungstyp. *Nervenheilkunde* 2009;28:328-97.
49. Landgraf MN, Biebl JT, Langhagen T, et al. Children with migraine: Provocation of headache via pressure to myofascial trigger points in the trapezius muscle? - A prospective controlled observational study. *Eur J Pain* 2017.
50. Bonfert M, Straube A, Schroeder AS, Reilich P, Ebinger F, Heinen F. Primary headache in children and adolescents: update on pharmacotherapy of migraine and tension-type headache. *Neuropediatrics* 2013;44:3-19.
51. Evers SK, Pothmann, R.; Heinen, F.; Ebinger, F. Therapie idiopathischer Kopfschmerzen im Kindes- und Jugendalter - Revidierte Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) und der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP). *Nervenheilkunde* 2008;1127-37.
52. Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA, et al. Trial of Amitriptyline, Topiramate, and Placebo for Pediatric Migraine. *N Engl J Med* 2016.

53. Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *The Lancet Neurology* 2015;14:1091-100.
54. Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, Iversen HK, Sperling B, Olesen J. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalgia : an international journal of headache* 2002;22:54-61.
55. Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med* 2004;350:1104-10.
56. Barker AT, Shields K. Transcranial Magnetic Stimulation: Basic Principles and Clinical Applications in Migraine. *Headache* 2017;57:517-24.
57. Tarapore PE, Picht T, Bulubas L, et al. Safety and tolerability of navigated TMS for preoperative mapping in neurosurgical patients. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2016;127:1895-900.
58. Tarapore PE, Picht T, Bulubas L, et al. Safety and tolerability of navigated TMS in healthy volunteers. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2016;127:1916-8.
59. Dodick DW, Schembri CT, Helmuth M, Aurora SK. Transcranial magnetic stimulation for migraine: a safety review. *Headache* 2010;50:1153-63.
60. Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, et al. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *The Lancet Neurology* 2010;9:373-80.
61. Pujol J, Pascual-Leone A, Dolz C, Delgado E, Dolz JL, Aldoma J. The effect of repetitive magnetic stimulation on localized musculoskeletal pain. *Neuroreport* 1998;9:1745-8.
62. Smania N, Corato E, Fiaschi A, Pietropoli P, Aglioti SM, Tinazzi M. Therapeutic effects of peripheral repetitive magnetic stimulation on myofascial pain syndrome. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2003;114:350-8.
63. Smania N, Corato E, Fiaschi A, Pietropoli P, Aglioti SM, Tinazzi M. Repetitive magnetic stimulation: a novel therapeutic approach for myofascial pain syndrome. *Journal of neurology* 2005;252:307-14.
64. Reilich PG, C.; Dommerholt, J. *Myofasziale Schmerzen und Triggerpunkte*. München: Elsevier GmbH; 2012.
65. Simons DG, Mense S. [Diagnosis and therapy of myofascial trigger points]. *Schmerz* 2003;17:419-24.
66. Simons DG, Travell JG, Simons LS, Travell JG. *Travell & Simons' myofascial pain and dysfunction : the trigger point manual*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999.
67. Simons DG, Travell J. Myofascial trigger points, a possible explanation. *Pain* 1981;10:106-9.
68. Chen Q, Wang HJ, Gay RE, et al. Quantification of Myofascial Taut Bands. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2016;97:67-73.
69. Landgraf MN, Ertl-Wagner B, Koerte IK, et al. Alterations in the trapezius muscle in young patients with migraine--a pilot case series with MRI. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society* 2015;19:372-6.
70. Shah JP, Danoff JV, Desai MJ, et al. Biochemicals associated with pain and inflammation are elevated in sites near to and remote from active myofascial trigger points. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2008;89:16-23.

71. Anttila P, Metsahonkala L, Mikkelsson M, et al. Muscle tenderness in pericranial and neck-shoulder region in children with headache. A controlled study. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2002;22:340-4.
72. Bendtsen L, Fernandez-de-la-Penas C. The role of muscles in tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep* 2011;15:451-8.
73. Blau JN, MacGregor EA. Migraine and the neck. *Headache* 1994;34:88-90.
74. Landgraf MN, von Kries R, Heinen F, Langhagen T, Straube A, Albers L. Self-reported neck and shoulder pain in adolescents is associated with episodic and chronic migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2015.
75. Olesen J. Clinical and pathophysiological observations in migraine and tension-type headache explained by integration of vascular, supraspinal and myofascial inputs. *Pain* 1991;46:125-32.
76. Bartsch T, Goadsby PJ. The trigeminocervical complex and migraine: current concepts and synthesis. *Curr Pain Headache Rep* 2003;7:371-6.
77. Busch V, Frese A, Bartsch T. [The trigemino-cervical complex. Integration of peripheral and central pain mechanisms in primary headache syndromes]. *Schmerz* 2004;18:404-10.
78. Bartsch T, Goadsby PJ. Central mechanisms of peripheral nerve stimulation in headache disorders. *Prog Neurol Surg* 2011;24:16-26.
79. Pascual-Leone A, Gates JR, Dhuna A. Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1991;41:697-702.
80. Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 1980;285:227.
81. Beaulieu LD, Schneider C. Repetitive peripheral magnetic stimulation to reduce pain or improve sensorimotor impairments: A literature review on parameters of application and afferents recruitment. *Neurophysiol Clin* 2015;45:223-37.
82. Siebner HZ, U. Das TMS-Buch – Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation. 2007.
83. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985;1:1106-7.
84. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron* 2007;55:187-99.
85. Chen R, Classen J, Gerloff C, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997;48:1398-403.
86. Polson MJ, Barker AT, Freeston IL. Stimulation of nerve trunks with time-varying magnetic fields. *Med Biol Eng Comput* 1982;20:243-4.
87. Pascual-Leone AD, N. J.; Rothwell, J.; Wassermann, E. M. und Puri, B. K. Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation: Arnold-Verlag; 2002.
88. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 2000;406:147-50.
89. Machetanz J, Bischoff C, Pichlmeier R, et al. Magnetically induced muscle contraction is caused by motor nerve stimulation and not by direct muscle activation. *Muscle & nerve* 1994;17:1170-5.
90. Barker AT. An introduction to the basic principles of magnetic nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol* 1991;8:26-37.

91. Lefaucheur JP, Andre-Obadia N, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2014;125:2150-206.
92. Rossini PM, Burke D, Chen R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2015;126:1071-107.
93. Plewnia C, Padberg F. [Transcranial and invasive brain stimulation for depression]. *Nervenarzt* 2012;83:1006-12.
94. Schoenen J, Roberta B, Magis D, Coppola G. Noninvasive neurostimulation methods for migraine therapy: The available evidence. *Cephalgia : an international journal of headache* 2016.
95. Beaulieu LD, Schneider C. Effects of repetitive peripheral magnetic stimulation on normal or impaired motor control. A review. *Neurophysiol Clin* 2013;43:251-60.
96. Nielsen JF, Klemar B, Hansen HJ, Sinkjaer T. A new treatment of spasticity with repetitive magnetic stimulation in multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1995;58:254-5.
97. Nielsen JF, Sinkjaer T, Jakobsen J. Treatment of spasticity with repetitive magnetic stimulation; a double-blind placebo-controlled study. *Multiple sclerosis* 1996;2:227-32.
98. Krause P, Edrich T, Straube A. Lumbar repetitive magnetic stimulation reduces spastic tone increase of the lower limbs. *Spinal cord* 2004;42:67-72.
99. Struppner A, Havel P, Muller-Barna P. Facilitation of skilled finger movements by repetitive peripheral magnetic stimulation (RPMS) - a new approach in central paresis. *NeuroRehabilitation* 2003;18:69-82.
100. Lo YL, Fook-Chong S, Huerto AP, George JM. A randomized, placebo-controlled trial of repetitive spinal magnetic stimulation in lumbosacral spondylotic pain. *Pain Med* 2011;12:1041-5.
101. Masse-Alarie H, Flamand VH, Moffet H, Schneider C. Peripheral neurostimulation and specific motor training of deep abdominal muscles improve posturomotor control in chronic low back pain. *Clin J Pain* 2013;29:814-23.
102. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Safety of TMSCG. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2009;120:2008-39.
103. Counter SA, Borg E. Analysis of the coil generated impulse noise in extracranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;85:280-8.
104. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;108:1-16.
105. Dhuna A, Gates J, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy. *Neurology* 1991;41:1067-71.
106. Nielsen JF, Sinkjaer T. Long-lasting depression of soleus motoneurons excitability following repetitive magnetic stimuli of the spinal cord in multiple sclerosis patients. *Multiple sclerosis* 1997;3:18-30.
107. Behrens M, Mau-Moller A, Zschorlich V, Bruhn S. Repetitive Peripheral Magnetic Stimulation (15 Hz RPMS) of the Human Soleus Muscle did not Affect Spinal Excitability. *J Sports Sci Med* 2011;10:39-44.

108. Struppner A, Angerer B, Gundisch C, Havel P. Modulatory effect of repetitive peripheral magnetic stimulation on skeletal muscle tone in healthy subjects: stabilization of the elbow joint. *Experimental brain research* 2004;157:59-66.
109. Krause P, Straube A. Peripheral repetitive magnetic stimulation induces intracortical inhibition in healthy subjects. *Neurological research* 2008;30:690-4.
110. Bernhardt M, Angerer B, Buss M, Struppner A. Neural observer based spasticity quantification during therapeutic muscle stimulation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2006;1:4897-900.
111. Momosaki R, Abo M, Watanabe S, Kakuda W, Yamada N, Kinoshita S. Repetitive Peripheral Magnetic Stimulation With Intensive Swallowing Rehabilitation for Poststroke Dysphagia: An Open-Label Case Series. *Neuromodulation* 2015;18:630-4; discussion 4-5.
112. Fritzsche G, Hueppe M, Kukava M, et al. Validation of a german language questionnaire for screening for migraine, tension-type headache, and trigeminal autonomic cephalgias. *Headache* 2007;47:546-51.
113. Yoon MS, Obermann M, Fritzsche G, et al. Population-based validation of a German-language self-administered headache questionnaire. *Cephalgia : an international journal of headache* 2008;28:605-8.
114. Palacios-Cena D, Talavera B, Lopez-Ruiz P, et al. Living With Cluster Headache: A Qualitative Study of Patients' Perspectives. *Headache* 2016;56:1171-82.
115. Zhuang X, Tan S, Huang Q. Understanding of myofascial trigger points. *Chinese medical journal* 2014;127:4271-7.
116. Sollmann N, Trepte-Freisleder F, Albers L, et al. Magnetic stimulation of the upper trapezius muscles in patients with migraine - A pilot study. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society* 2016;20:888-97.
117. Carlsson AM. Assessment of chronic pain. I. Aspects of the reliability and validity of the visual analogue scale. *Pain* 1983;16:87-101.
118. La Touche R, Fernandez-de-Las-Penas C, Fernandez-Carnero J, Diaz-Parreno S, Paris-Alemany A, Arendt-Nielsen L. Bilateral mechanical-pain sensitivity over the trigeminal region in patients with chronic mechanical neck pain. *J Pain* 2010;11:256-63.
119. Vanderweeen L, Oostendorp RA, Vaes P, Duquet W. Pressure algometry in manual therapy. *Man Ther* 1996;1:258-65.
120. Chesterton LS, Sim J, Wright CC, Foster NE. Interrater reliability of algometry in measuring pressure pain thresholds in healthy humans, using multiple raters. *Clin J Pain* 2007;23:760-6.
121. Lipton RB, Stewart WF, Sawyer J, Edmeads JG. Clinical utility of an instrument assessing migraine disability: the Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire. *Headache* 2001;41:854-61.
122. Stewart WF, Lipton RB, Dowson AJ, Sawyer J. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. *Neurology* 2001;56:S20-8.
123. Linde K, Rossnagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD003225.
124. Raggi A, Leonardi M, Bussone G, D'Amico D. A 3-month analysis of disability, quality of life, and disease course in patients with migraine. *Headache* 2013;53:297-309.
125. Stewart WF, Lipton RB, Kolodner KB, Sawyer J, Lee C, Liberman JN. Validity of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score in comparison to a diary-based measure in a population sample of migraine sufferers. *Pain* 2000;88:41-52.

126. Luedtke K, Allers A, Schulte LH, May A. Efficacy of interventions used by physiotherapists for patients with headache and migraine-systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2016;36:474-92.
127. Dodick DW, Silberstein SD, Reed KL, et al. Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: long-term results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2015;35:344-58.
128. Straube A, Ellrich J, Eren O, Blum B, Ruscheweyh R. Treatment of chronic migraine with transcutaneous stimulation of the auricular branch of the vagal nerve (auricular t-VNS): a randomized, monocentric clinical trial. *The journal of headache and pain* 2015;16:543.
129. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:965-73.
130. Linde M, Mullenens WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD010610.
131. Storey JR, Calder CS, Hart DE, Potter DL. Topiramate in migraine prevention: a double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2001;41:968-75.
132. Faria V, Linnman C, Lebel A, Borsook D. Harnessing the placebo effect in pediatric migraine clinic. *J Pediatr* 2014;165:659-65.
133. Ji HM, Kim HJ, Han SJ. Extracorporeal shock wave therapy in myofascial pain syndrome of upper trapezius. *Ann Rehabil Med* 2012;36:675-80.
134. Fernandez-de-las-Penas C, Grobli C, Ortega-Santiago R, et al. Referred pain from myofascial trigger points in head, neck, shoulder, and arm muscles reproduces pain symptoms in blue-collar (manual) and white-collar (office) workers. *Clin J Pain* 2012;28:511-8.
135. Gallasch E, Christova M, Kunz A, Rafolt D, Golaszewski S. Modulation of sensorimotor cortex by repetitive peripheral magnetic stimulation. *Front Hum Neurosci* 2015;9:407.
136. Sato T, Nagai H. Sacral magnetic stimulation for pain relief from pudendal neuralgia and sciatica. *Dis Colon Rectum* 2002;45:280-2.
137. Leung A, Fallah A, Shukla S. Transcutaneous magnetic stimulation (TMS) in alleviating post-traumatic peripheral neuropathic pain States: a case series. *Pain Med* 2014;15:1196-9.
138. Smith L, Louw Q, Crous L, Grimmer-Somers K. Prevalence of neck pain and headaches: impact of computer use and other associative factors. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2009;29:250-7.
139. Struppner A, Binkofski F, Angerer B, et al. A fronto-parietal network is mediating improvement of motor function related to repetitive peripheral magnetic stimulation: A PET-H2O15 study. *NeuroImage* 2007;36 Suppl 2:T174-86.
140. Jalinous R. Technical and practical aspects of magnetic nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol* 1991;8:10-25.
141. Andreou AP, Holland PR, Akerman S, Summ O, Fredrick J, Goadsby PJ. Transcranial magnetic stimulation and potential cortical and trigeminothalamic mechanisms in migraine. *Brain* 2016;139:2002-14.
142. Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain* 2016;139:1987-93.
143. Stankewitz A, Aderjan D, Eippert F, May A. Trigeminal nociceptive transmission in migraineurs predicts migraine attacks. *J Neurosci* 2011;31:1937-43.

144. Goadsby PJ, Zagami AS. Stimulation of the superior sagittal sinus increases metabolic activity and blood flow in certain regions of the brainstem and upper cervical spinal cord of the cat. *Brain* 1991;114 ( Pt 2):1001-11.
145. Bartsch T, Goadsby PJ. Increased responses in trigeminocervical nociceptive neurons to cervical input after stimulation of the dura mater. *Brain* 2003;126:1801-13.
146. Burstein R, Yamamura H, Malick A, Strassman AM. Chemical stimulation of the intracranial dura induces enhanced responses to facial stimulation in brain stem trigeminal neurons. *J Neurophysiol* 1998;79:964-82.
147. Bartsch T, Goadsby PJ. Stimulation of the greater occipital nerve induces increased central excitability of dural afferent input. *Brain* 2002;125:1496-509.
148. Schueler M, Messlinger K, Dux M, Neuhuber WL, De Col R. Extracranial projections of meningeal afferents and their impact on meningeal nociception and headache. *Pain* 2013;154:1622-31.
149. Schueler M, Neuhuber WL, De Col R, Messlinger K. Innervation of rat and human dura mater and pericranial tissues in the parieto-temporal region by meningeal afferents. *Headache* 2014;54:996-1009.
150. Zhang X, Strassman AM, Novack V, Brin MF, Burstein R. Extracranial injections of botulinum neurotoxin type A inhibit intracranial meningeal nociceptors' responses to stimulation of TRPV1 and TRPA1 channels: Are we getting closer to solving this puzzle? *Cephalgia : an international journal of headache* 2016;36:875-86.
151. Nobel M, Feistel S, Ellrich J, Messlinger K. ATP-sensitive muscle afferents activate spinal trigeminal neurons with meningeal afferent input in rat - pathophysiological implications for tension-type headache. *The journal of headache and pain* 2016;17:75.
152. Ashina S, Bendtsen L, Lyngberg AC, Lipton RB, Hajiyeva N, Jensen R. Prevalence of neck pain in migraine and tension-type headache: a population study. *Cephalgia : an international journal of headache* 2015;35:211-9.
153. Lous I, Olesen J. Evaluation of pericranial tenderness and oral function in patients with common migraine, muscle contraction headache and 'combination headache'. *Pain* 1982;12:385-93.
154. Kelman L. Migraine pain location: a tertiary care study of 1283 migraineurs. *Headache* 2005;45:1038-47.
155. Fernandez-de-Las-Penas C, Cuadrado ML, Pareja JA. Myofascial trigger points, neck mobility and forward head posture in unilateral migraine. *Cephalgia : an international journal of headache* 2006;26:1061-70.
156. Jensen R, Rasmussen BK, Pedersen B, Olesen J. Muscle tenderness and pressure pain thresholds in headache. A population study. *Pain* 1993;52:193-9.
157. Lampl C, Rudolph M, Deligianni CI, Mitsikostas DD. Neck pain in episodic migraine: premonitory symptom or part of the attack? *The journal of headache and pain* 2015;16:566.
158. Ashkenazi A, Blumenfeld A, Napchan U, et al. Peripheral nerve blocks and trigger point injections in headache management - a systematic review and suggestions for future research. *Headache* 2010;50:943-52.
159. Cormier S, Lavigne GL, Choiniere M, Rainville P. Expectations predict chronic pain treatment outcomes. *Pain* 2016;157:329-38.
160. Steiner TJ, Birbeck GL, Jensen R, Katsarava Z, Martelletti P, Stovner LJ. The Global Campaign, World Health Organization and Lifting The Burden: collaboration in action. *The journal of headache and pain* 2011;12:273-4.

161. Fernandez-de-Las-Penas C, Cuadrado ML, Arendt-Nielsen L, Pareja JA. Side-to-side differences in pressure pain thresholds and pericranial muscle tenderness in strictly unilateral migraine. *Eur J Neurol* 2008;15:162-8.

162. May A, Schulte LH. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol* 2016;12:455-64.

## **8 Abbildungsverzeichnis**

<i>Abbildung 1: 12-Monats-Prävalenz der AMS I, II und „American Migraine Prevalence and Prevention Study“</i>	6
<i>Abbildung 2: Weltweite Kopfschmerzprävalenz Stand 2007</i>	7
<i>Abbildung 3: Das Konzept des TCC</i>	15
<i>Abbildung 4: Stromdurchflossene Spule</i>	17
<i>Abbildung 5: Rund- und Doppelspule</i>	20
<i>Abbildung 6: Zeitliche Anordnung der einzelnen Sitzungen</i>	32
<i>Abbildung 7: Zeitlicher Ablauf der gesamten Studie</i>	33
<i>Abbildung 8: Verwendetes Stimulationssystem</i>	34
<i>Abbildung 9: Herangeführte Fußstütze</i>	35
<i>Abbildung 10: Eingestellte Kopfstütze</i>	35
<i>Abbildung 11: Durchführung einer Messung mittels Algometer</i>	36
<i>Abbildung 12: Angebrachte Spule, leicht abgekippt</i>	37
<i>Abbildung 13: Spule direkt auf dem Muskelbauch aufliegend</i>	37
<i>Abbildung 14: Verwendetes Algometer</i>	41
<i>Abbildung 15: Langzeitentwicklung linker M. trapezius</i>	49
<i>Abbildung 16: Langzeitentwicklung rechter M. trapezius</i>	49
<i>Abbildung 17: Langzeitentwicklung linker M. deltoideus</i>	50
<i>Abbildung 18: Langzeitentwicklung rechter M. deltoideus</i>	50
<i>Abbildung 19: Neuronale Verbindungen in der Pathophysiologie der Migräne</i>	71

## **9 Tabellenverzeichnis**

<i>Tabelle 1: IHS-Kriterien der Migräne mit und ohne Aura</i>	4
<i>Tabelle 2: Möglichkeiten der nicht-pharmakologischen Migränepräphylaxe bei Kindern und Jugendlichen</i>	10
<i>Tabelle 3: Variable Parameter eines möglichen Studienprotokolls</i>	19
<i>Tabelle 4: Kontraindikationen zur Anwendung der TMS</i>	23
<i>Tabelle 5: Angaben zu aufgetretenen Nebenwirkungen der rPMS</i>	24
<i>Tabelle 6: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie</i>	28
<i>Tabelle 7: Konfidenzintervalle verschiedener Probandenzahlen und Ergebnisse</i>	29
<i>Tabelle 8: Angewandtes Stimulationsprotokoll</i>	38
<i>Tabelle 9: Beschreibung der Studienpopulation (N=20)</i>	45
<i>Tabelle 10: Ergebnisse des Sitzungsfragebogens und verwendete Intensitäten</i>	47
<i>Tabelle 11: Kurzfristiger Vergleich der PPT-Werte am M. trapezius direkt vor zu direkt nach einer Sitzung</i>	48
<i>Tabelle 12: Kurzfristiger Vergleich der PPT-Werte am M. deltoideus direkt vor zu direkt nach einer Sitzung</i>	49
<i>Tabelle 13: Auswertung des Kopfschmerzkalenders der DMKG</i>	51
<i>Tabelle 14: Ergebnisse des Migraine Disability Assessments (MIDAS)</i>	53

## 10 Abkürzungsverzeichnis

AMPP	American Migraine Prevalence and Prevention Study
AMS (I & II)	American Migraine Study (I & II)
ATP	Adenosintriphosphat
aTrP	Aktiver Triggerpunkt
CGRP	Calcitonin gene related peptide
DMKG	Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft
GNP	Gesellschaft für Neuropädiatrie
IHS	International Headache Society
KI	Konfidenzintervall
lTrP	Latenter Triggerpunkt
M.	Musculus
MIDAS	Migraine Disability Assessment
Mm.	Musculi
NOM	Nervus occipitalis maior
ONS	Okzipitale Nervenstimulation
PPT	Pressure pain threshold
rPMS	Repetitive peripherie Magnetstimulation
rTMS	Repetitive transkranielle Magnetstimulation
SSS	Superior sagittaler Sinus
sTMS	Single-pulse TMS
TCC	Trigemino cervical complex; Trigemino-zervikaler Komplex
tDCS	Transcranial direct current stimulation
TES	Transkranielle Elektrostimulation
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TNC	Trigeminaler Nucleus caudalis
TrP	Triggerpunkt
TTH	Tension-type headache; Spannungskopfschmerz
VAS	Visuelle Analogskala

## **11 Danksagung**

Herzlich danke ich Herrn Professor Dr. med. Florian Heinen, der mich zur Lösung neuropädiatrischer Fragestellungen motiviert hat, mir das spannende Thema dieser Untersuchung mit ihrem Innovationscharakter überlassen hat und als Ratgeber zur Seite gestanden ist.

Bei Herrn Dr. med. Nico Sollmann bedanke ich mich für die engagierte und zuverlässige Hilfe bei meinen Untersuchungen im Labor der TUM.

Für ihre freundliche, großzügige und offene Unterstützung danke ich außerdem Frau Dr. med. Dipl.-Psych. Mirjam N. Landgraf, Frau Dr. rer. biol. hum. Dipl.-Math. Lucia Albers und Herrn Privatdozent Dr. med. Sandro Krieg.

Dankbar bin ich Frau Birgit Klose, die als Physiotherapeutin mit großem Einsatz alle Studienteilnehmer betreut hat.

Ebenso gilt mein Dank den Fachzeitschriften Cephalalgia, EJPN, Nervenheilkunde, Neurology, Nature, Schmerz und dem Springer-Verlag für die freundliche Überlassung der Rechte an den verwendeten Bildern, Grafiken und Tabellen in dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen guten Freunden, die meine Bemühungen mit ihrem alle kleinen und großen Schaffenskrisen relativierenden Humor begleitet haben.

## **12 Publikationen**

### Originalarbeiten:

Sollmann N\*, Trepte-Freisleder F\*, Albers L, Jung NH, Mall V, Meyer B, Heinen F, Krieg SM, Landgraf MN

Magnetic stimulation of the upper trapezius muscles in patients with migraine - A pilot study. European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society 2016;20:888-97.

doi: 10.1016/j.ejpn.2016.07.022

(\*Geteilte Erstautorenschaft)

### Posterpräsentationen:

N. Sollmann; F. Trepte-Freisleder; F. Heinen; S. M. Krieg; M. N. Landgraf.

“Repetitive magnetic stimulation (rPMS) of neck muscles in patients with migraine”  
Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie 2016, Bochum

F. Trepte-Freisleder; N. Sollmann; F. Heinen; S. M. Krieg; M. N. Landgraf.

“Magnetic stimulation of the upper trapezius muscles in patients with migraine – A pilot study”

8th International Symposium on Navigated Brain Stimulation in Neurosurgery and  
Neuromodulation (2016), Berlin

N. Sollmann; F. Trepte-Freisleder; F. Heinen; S. M. Krieg; M. N. Landgraf.

“Repetitive magnetic stimulation (rPMS) of neck muscles in patients with migraine”  
Deutscher Schmerzkongress 2016, Mannheim

## **Eidesstattliche Versicherung**

**Trepte-Freisleder, Florian**

---

Name, Vorname

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

**Neuromodulation der Migräne via trigemino-zervikalen Komplex durch Einführung der repetitiven peripheren Magnetstimulation des Musculus trapezius**

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 04.11.2019

**Florian Trepte-Freisleder**

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Doktorandin/Doktorand