

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik  
im Dr. von Haunerschen Kinderspital  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Professor Dr. med. Christoph Klein

**Hochauflösende quantitative MRT des Musculus  
Trapezius – Eine neue bildgebende Möglichkeit  
objektiver Darstellung myofaszialer Triggerpunkte  
mittels T2 Mapping**

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

vorgelegt von  
Nina Maria Mathonia  
aus Freiburg

2019



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Prof. h.c. Florian Heinen
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. Andreas Straube
Mitbetreuung durch die habilitierte Mitarbeiterin:	PD Dr. med. Dipl. Psych. Mirjam N. Landgraf
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	19.12.2019



# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. EINLEITUNG UND ZIEL DER ARBEIT .....</b>	<b>7</b>
<b>2. MIGRÄNE – VERSTÄNDNIS ZENTRALER PATHOPHYSIOLOGIE .....</b>	<b>9</b>
<b>2.1. ABLAUF EINER MIGRÄNE-ATTACKE .....</b>	<b>11</b>
2.1.1. PRODROMALPHASE.....	11
2.1.2. AURA.....	11
2.1.3. KOPFSCHMERZPHASE.....	12
<b>2.2. GENETIK.....</b>	<b>13</b>
<b>2.3. TRIGGERFAKTOREN .....</b>	<b>13</b>
2.3.1. CHEMISCHE TRIGGER.....	13
2.3.2. MANGELHAFTE NAHRUNGS-AUFNAHME.....	14
2.3.3. SCHLAF .....	15
2.3.4. STRESS.....	16
<b>3. TRIGGERPUNKTE-VERSTÄNDNIS PERIPHERER PATHOPHYSIOLOGIE .....</b>	<b>18</b>
<b>3.1. DIAGNOSTIK .....</b>	<b>19</b>
3.1.1. PALPATION.....	19
3.1.2. ELEKTROMYOGRAFIE.....	20
3.1.3. INFRAROT THERMOGRAPHIE .....	21
3.1.4. MIKRODIALYSE.....	21
3.1.5. ULTRASCHALL .....	21
3.1.6. MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE.....	22
<b>4. METHODIK.....</b>	<b>23</b>
<b>4.1. ETHIK.....</b>	<b>23</b>
<b>4.2. REKRUTIERUNG UND STUDIENDESIGN .....</b>	<b>24</b>
<b>4.3. KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNG.....</b>	<b>25</b>
<b>4.4. MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE.....</b>	<b>27</b>
<b>4.5. ERSTELLUNG DER T2-KARTEN UND EVALUATION DER BILDDATEN .....</b>	<b>28</b>
<b>4.6. STATISTIK.....</b>	<b>30</b>
<b>5. ERGEBNISSE.....</b>	<b>31</b>
<b>5.1. KOHORTENCHARAKTERISTIKA UND KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNG.....</b>	<b>31</b>
<b>5.2. BILDGEBUNG DER PARS DESCENDENS DES MUSCULUS TRAPEZIUS.....</b>	<b>32</b>

5.2.1. MESSUNG DER T2 WERTE .....	32
5.2.2. VISUELLER VERGLEICH DER WICHTUNGEN .....	33
5.2.3. LOKALISATION INNERHALB DES MUSKELS.....	33
<b>5.3. VERGLEICH VON PALPATION UND T2-KARTIERUNG .....</b>	<b>34</b>
<b>6. DISKUSSION.....</b>	<b>34</b>
<b>7. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....</b>	<b>44</b>
<b>8. LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>46</b>
<b>9. ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>56</b>
<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>57</b>

## 1. EINLEITUNG UND ZIEL DER ARBEIT

Migräne ist und bleibt eine der sogenannten „Volkskrankheiten“. In der Gruppe der unter 50jährigen ist sie der dritthäufigste Grund für ein Leben mit Beeinträchtigung (1). Klinisch ist sie eine durch episodische oder chronische Kopfschmerzattacken definierte Erkrankung, die zusätzlich eine Vielzahl neurologischer Symptome und nuancierter psychologisch-kognitiver Besonderheiten aufweisen kann (2). Aufgrund der Lebenszeitprävalenz von 14-16% weltweit und der Intensität der Attacken belegt sie auf das gesamte Lebensalter bezogen im Burden of Disease Ranking der World Health Organisation (WHO) in den letzten Jahren unverändert Platz 6 der am meisten beeinträchtigenden Krankheiten (3). Zu diesen „Rankings der Krankheitslast“ sei aber kritisch angemerkt, dass gravierende neurologische Erkrankungen – oder Erkrankungen mit überwiegend neurologischen Folgen – anderen Fachrichtungen zugeordnet wurden: So wurden beispielsweise Schlaganfälle zu kardiovaskulären Erkrankungen, Meningitis, Enzephalitis und Tetanus zu übertragbaren Erkrankungen und neurologische Tumore in der großen Gruppe der Krebserkrankungen gewertet.

Grundsätzlich gilt: Mit der Weiterentwicklung der Medizin steigt die Lebenserwartung, die Mortalität sinkt und die Anzahl der Jahre, die Menschen mit Krankheiten und Behinderungen leben, steigt. Für die meisten dieser sogenannten DALYs (disability-adjusted life-years) sind neurologische Erkrankungen verantwortlich, auch ebenjene, die zu anderen Fachrichtungen gezählt wurden. Deswegen wurde speziell für die DALYs ein Score entwickelt, um die jeweilige Einschränkung besser vergleichbar zu machen und den entsprechenden Ressourcenbedarf planen zu können. Die höchsten Werte ergaben sich für akute Schizophrenie mit 0,76, was einer Behinderung von 76% entspricht, und für schwere Multiple Sklerose mit 0,71. Für Migräne wurde der Wert 0,433 ermittelt – vergleichbar mit den ersten beiden Tagen nach einem Herzinfarkt (0,422), schwerer Demenz (0,438) oder metastasiertem Krebs(0,484) (4).

Neben dieser Belastung, die rekurrende Migräneattacken für jeden der weltweit ca. 1 Milliarde Betroffenen mit sich bringt, hat Migräne auch eine volkswirtschaftliche Bedeutung. 2004 wurden die jährlichen Kosten aufgrund von Migräne in Europa auf 27 Milliarden Euro geschätzt (5), im Vergleich hierzu im Jahre 2010 aber „nur“ auf 18 Milliarden Euro (6) – obwohl die Inzidenz von 1990 bis 2015 um fast 50% zugenommen

hat (7). Diese Diskrepanz kann darin begründet sein, dass für die Ermittlung der Global Burden of Disease 2010 analgetikainduzierter Kopfschmerz aus der Migräne ausgekoppelt wurde und eigenständige Erwähnung fand (8). Dies, obschon Migräne als eine der Hauptursachen für medikamenteninduzierten Kopfschmerz gilt, da sie ein hohes Potential für Chronifizierung und dadurch für Analgetikaabusus und dem daraus resultierenden analgetikainduzierten Kopfschmerz hat (9).

Bislang noch gar nicht in die globalen Berechnungen einbezogen wurden die indirekt durch kindliche Migräne verursachten Kosten und Einschränkungen. Obwohl die Prävalenz bei 6jährigen Kinder ca. 1% beträgt (10) und bis 18% bei Jugendlichen stetig steigt (11), gibt es noch keine Zahlen zu Schulfehltagen und dadurch elterlichen Arbeitsfehltagen sowie Belastungen des Gesundheitssystems durch Behandlungskosten.

Das Ausmaß an Beeinträchtigung ist überwiegend der Komplexität der Migräne geschuldet. Immer noch steht häufig isoliert der Kopfschmerz im Vordergrund des Krankheitsverständnisses, eine Migräneattacke beginnt jedoch 24-48 Stunden vor dem Schmerz und endet 12-24 Stunden danach. Da während dieser Zeit spezifische Aktivitätsmuster in verschiedenen Hirnregionen auftreten und stereotypes Verhalten bzw. typische funktionelle Reaktionen auslösen, nennt Charles die Migräne einen „brain state“, einen grundlegenden Zustand des Gehirns also, vergleichbar Müdigkeit, Wachheit oder Aufmerksamkeit (12). Diesen Vergleich zu ziehen ermöglicht ihm die Tatsache, dass die *zentralen* Mechanismen der Migräne inzwischen durch zahlreiche Hypothesen verhältnismäßig gut erklärt werden können, wohingegen die Einflüsse auf die und von der *Peripherie* – auch aufgrund der mangelhaften finanziellen Förderung der Migränerforschung (13) – bislang nur marginal untersucht wurden.

Bartsch und Goadsby als führende Kopfschmerzforscher gingen einen „Schritt in die Peripherie“, als sie den nozizeptiven Input von C1-C3-innervierten Segmenten, also der Nacken- und Schultermuskulatur, in den caudalen Nucleus trigeminus erkannten und somit anhand des Trigeminozervikalen Komplexes (TCC) eine konzeptuelle Verbindung von Migräne zu der praktisch so evidenten „pain-in-the-neck-area“ herzustellen vermochten (14). Schmerzende und verspannte (Nacken-)Muskeln werden ihrerseits seit Jahrzehnten als sogenannte myofasziale Triggerpunkte und Triggerareale konzeptualisiert.

Die LMU Arbeitsgruppe zu Migräne bei Kindern und Jugendlichen (Heinen, Landgraf, Straube, von Kries) erarbeitete im letzten Jahrzehnt epidemiologisch systematisch (MUK und MUKIS Studien), dass Nackenschmerzen von Schülern mit episodischer und chronischer Migräne häufiger angegeben werden als von Schülern mit Spannungskopfschmerz (15-17). Gestützt durch diese Ergebnisse rückten die myofaszialen Triggerpunkte, insbesondere im Kontext des Trigeminozervikalen Komplexes, weiter in den Fokus der Arbeitsgruppe. Durch Studien dieser Gruppe konnte unter anderem gezeigt werden, dass bei Kindern und Jugendlichen durch Stimulation eines myofaszialen Triggerpunktes Kopfschmerzen hervorgerufen werden können (18), und dass die repetitive periphere Magnetstimulation (rPMS) des Musculus trapezius eine signifikante Senkung der Migränefrequenz und -intensität bewirken kann (19).

Da der immer noch vorherrschende Goldstandard der Triggerpunktdiagnostik, die Palpation, als klinische Fertigkeit nicht objektivierbar ist (20), wurde versucht, die Triggerpunkte durch Bildgebung zu visualisieren. Der Versuch der sonographischen Darstellung myofaszialer Triggerpunkte scheiterte dabei bisher aufgrund mangelnder Standardisierung, wohingegen die Magnetresonanztomographie an einer kleinen Fallzahl *qualitative* Veränderungen darstellen konnte (21).

In Fortführung dieser Fragestellungen soll nun mit dieser Arbeit explorativ überprüft werden, ob ein eindeutig klinisch palpiertes myofasziales Triggerpunkt (im M. trapezius bei jungen Erwachsenen mit Migräne) in einer **quantitativen** Magnetresonanztomographie einem morphologischen Korrelat zugeordnet werden kann und somit eine objektive Darstellung erlaubt.

## **2. MIGRÄNE – VERSTÄNDNIS ZENTRALER PATHOPHYSIOLOGIE**

Migräne kommt ohne Aura, mit Aura und in rezidivierender und chronischer Form vor. Die Definition von Migräne ohne Aura übersetzt Steiner aus der International Classification of Headache Diseases (ICHD-3) wie folgt:

„Wiederkehrende Kopfschmerzerkrankung, die sich in Attacken von 4 bis 72 Stunden Dauer manifestiert. Typische Kopfschmerzcharakteristika sind einseitige Lokalisation, pulsierender Charakter, mäßige bis starke Intensität, Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten und das begleitende Auftreten von Übelkeit und/oder Licht- und Lärmüberempfindlichkeit.“ (22)

Migräne mit Aura wird gemäß ICHD-3 in Migräne mit typischer Aura, Migräne mit Hirnstammaura, Hemiplegische Migräne und Retinale Migräne unterteilt. Für die Migräne mit typischer Aura bedarf es folgender Kriterien.

- A. Mindestens **zwei** Attacken, welche die Kriterien **B und C** erfüllen
- B. Mindestens **ein** voll reversibles Aurasymptom:
  - 1. Visuell
  - 2. Sensibel
  - 3. Sprechen oder Sprache
  - 4. Motorisch
  - 5. Hirnstamm
  - 6. Retinal
- C. Mindestens **drei** der folgenden sechs Charakteristika:
  - 1. mindestens ein Symptom entwickelt sich allmählich über  $\geq 5$  Minuten
  - 2. zwei oder mehr Aurasymptome folgen aufeinander
  - 3. jedes einzelne Aurasymptom dauert 5 bis 60 Minuten (motorisch bis 72 h)
  - 4. mindestens ein Aurasymptom ist einseitig (Aphasie zählt dazu)
  - 5. mindestens ein Aurasymptom ist positiv (Blitze und Kribbelparästhesien)
  - 6. die Aura wird begleitet oder ist innerhalb 60 Minuten gefolgt von Kopfschmerzen
- D. Nicht besser auf eine andere ICHD 3 Diagnose zurückzuführen (23).

## **2.1. ABLAUF EINER MIGRÄNE-ATTACKE**

### **2.1.1. PRODROMALPHASE**

Migräneattacken – mit oder ohne Aura – kündigen sich häufig durch eine Prodromalphase an. Klinisch ist diese definiert als nicht schmerzhaftes Symptomatik, die Stunden oder Tage vor den Migräneschmerzen beginnen kann (23). Die meisten von Patienten genannten Symptome sind Müdigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, Gereiztheit, Craving, vermehrter Durst/erhöhte Miktionsrate, Schlafstörungen, Nackensteifigkeit, Phonophobie, Photophobie und Osmophobie (24). 72% der Menschen mit Migräne können anhand dieser Symptome die bevorstehenden Kopfschmerzen antizipieren (25).

### **2.1.2. AURA**

Ca. 1/3 der Menschen mit Migräne leiden an Migräne mit Aura (26), wobei nur 19% der Patienten mit Migräne mit Aura angeben, dass jede ihrer Migräneattacken mit einer Aura einhergeht (27). Üblicherweise folgt auf die Aura der Kopfschmerz, er kann aber auch gleichzeitig auftreten oder ganz ausbleiben („Migraine sans Migraine“). Tritt Kopfschmerz vor der Aura auf, handelt es sich meist um Spannungskopfschmerzen (28).

In 90% der Fälle geben Patienten als Migräne-Aura visuelle Symptome (29) an, gefolgt von sensorischen, sprachlichen und motorischen Symptomen, wobei sensorische Episoden meist zusammen mit visuellen auftreten (30). Insgesamt präsentieren sich Auren jedoch nicht nur inter- sondern auch intraindividuell äußerst unterschiedlich (30). Zur klinischen Differenzierung von akuten Ursachen sekundärer Kopfschmerzen ist besonders der allmähliche Beginn gegenüber plötzlichem Einsetzen der Symptome wie z.B. bei Ischämie oder Blutung aussagekräftig. Auch treten bei einer Aura häufiger positive Symptome auf als negative, also eher Blitze und Parästhesien als Skotome und Hypästhesien (31).

Als physiologisches Korrelat der Aura wird seit ihrer Postulation durch Leao die Cortical Spreading Depression (CSD) angesehen (32). Sie äußert sich in einer extremen Depolarisation von Zellmembranen der Glia und Neurone, die den Ionengradienten unterbricht (2). Obwohl die CSD meist als breite konzentrische Welle (in ca. 20 Minuten über den Kortex ziehend) beschrieben wird, ergibt sich, wenn man die einzelnen z.B.

visuellen Störungen auf den Kortex projiziert, ein relativ umschriebenes Areal. Demnach findet die CSD linear entlang eines Gyrus oder Sulcus statt. Steigt die extrazelluläre Kaliumkonzentration jedoch nur so lokal begrenzt, bleibt die Frage, wie eine Weiterleitung auf den sensorischen und motorischen Kortex stattfindet (31). Es wird übereinstimmend angenommen, dass Glutamat freigesetzt und der zerebrale Blutfluss vorübergehend gesteigert wird, bevor er schlussendlich abfällt (33). Weder die Hyperperfusion noch die Hypoperfusion konnten allerdings bisher mit Aura oder Migränekopfschmerz in einen einfachen oder direkten zeitlichen Zusammenhang gebracht werden (34).

### 2.1.3. KOPFSCHMERZPHASE

Per Definitionem handelt es sich bei Migränekopfschmerz um einen rasch, eher nicht plötzlich einsetzenden, einseitigen, pulsierenden Kopfschmerz mittlerer bis hoher Schmerzintensität (22). Betroffene beschreiben häufig ein Gefühl, als würden die Schädelknochen verformt, eingedrückt oder gebrochen. Bei Kindern sind diese Charakteristika häufig noch nicht so eindeutig ausgebildet, der Kopfschmerz ist im Unterscheid zu Erwachsenen oft frontal beidseitig lokalisiert (siehe Abbildung 1), von drückendem Charakter und kürzer als bei Erwachsenen (23).



Abbildung 1: Kopfschmerzbilder, gemalt von Kindern mit Migräne (links 7 Jahre, rechts 11 Jahre), mit deren freundlicher Genehmigung.

## **2.2. GENETIK**

Die generelle Ursache für die oben genannten gestörten zentralen und peripheren Überleitungs- und Erregungsmuster ist als genetisch determiniert anzunehmen.

Bislang sind 38 Loci mit einfacher Migräne mit oder ohne Aura in Zusammenhang gebracht worden (35), wobei die Vielzahl und funktionale Diversität dieser Polymorphismen darauf hinweisen, dass nicht nur verschiedene Gene sondern auch multiple epigenetische Faktoren eine wichtige Rolle in der Entstehung der Migräne spielen (36).

## **2.3. TRIGGERFAKTOREN**

Die epigenetischen Faktoren, die eine Migräneattacke tatsächlich auslösen, eindeutig zu bestimmen, ist in Anbetracht der Tatsache, dass eine Migräneattacke 24-48 Stunden vor Einsetzen der Kopfschmerzen beginnen kann, nicht leicht. Insbesondere Symptome der Prodromalphase, wie das Verlangen nach Schokolade oder auch Müdigkeit, werden häufig fälschlicherweise als Trigger angesehen. Eine der wenigen prospektiven kontrollierten Studien zu Triggerfaktoren untersuchte grelles oder flackerndes Licht und/oder sportliche Anstrengung als Auslöser einer Migräneattacke bei 27 Patienten mit Migräne mit Aura, die dies zuvor als unbedingten oder zumindest sehr wahrscheinlichen Trigger angegeben hatten. In der Untersuchung konnte nur bei 22% der Probanden eine Migräneattacke (davon 50% mit Aura, 50% ohne Aura) durch Licht oder Anstrengung ausgelöst werden (37). Dies führt Goadsby zu der Überlegung, die individuell unterschiedliche Suszeptibilität für Migräne mit einer natürlichen, phasenhaften Fluktuation neuronaler Exzitabilität in Verbindung zu bringen. Dadurch könnte erklärt werden, warum bestimmte Trigger in Phasen niedriger Erregbarkeit keine Folge haben, während sie in Phasen hoher Erregbarkeit eine Migräneattacke auslösen (38).

### **2.3.1. CHEMISCHE TRIGGER**

Lange wurde angenommen, dass Vasodilatation primär und ausschließlich für den Kopfschmerz der Migräne-Attacken verantwortlich ist. Mehrere Studien konnten jedoch

weder einen zeitlichen Zusammenhang zwischen Vasodilatation bzw. -konstriktion und Kopfschmerzentstehung bzw. Nachlassen des Kopfschmerzes herstellen (39,40), noch konnte gezeigt werden, dass Vasodilatation eine obligatorische Komponente in der Pathophysiologie der Migräne darstellt (41). Auch die inflammatorische Wirkung vasoaktiver Transmitter wurde in Betracht gezogen (neurogene Entzündung), jedoch führten selbst supramaximale Dosierungen der potentiell inflammatorischen Mediatoren Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) und Prostaglandin E2 (PGE2), die für eine Vasodilatation benötigt werden, nicht zu einer Extravasation von Plasmaproteinen in der Dura von Ratten, sodass in diesem Setting keine Entzündung festgestellt werden konnte (42). Das ebenfalls Migräne-Kopfschmerz-auslösende Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Peptide (PACAP) (43) wird zwar auch bei Entzündungen ausgeschüttet, zeigt dann aber eine neuroprotektive Wirkung (44). Wie der Kopfschmerz der Migräne genau verursacht wird, bleibt bislang unklar. Der Gruppe um Zagami gelang es im Tierversuch mittels lokal applizierten Nitroglyzerins zentrale trigeminovaskuläre Neurone zu erregen, wodurch die direkte Wirkung im TCC sowie im Thalamus gezeigt werden konnte (45,46), was auf einen eher neuronalen denn vaskulären Mechanismus der Triggerung hinweist.

### 2.3.2. MANGELHAFTE NAHRUNGS-AUFNAHME

Hungern bzw. Hypoglykämie löst multiple Prozesse im Gehirn aus. Neuropeptide, die zu Nahrungsaufnahme stimulieren (47), sogenannte **Orexine**, werden vermehrt im Hypothalamus ausgeschüttet (48). Die systemische Applikation von Orexinen führt zu einer Erhöhung des Blutzuckerwertes und zu einer gesteigerten Insulinsekretion (49). Menschen mit episodischer Migräne weisen niedrigere Orexin A und B Spiegel in der Peripherie auf, wohingegen Orexin A Spiegel bei Menschen mit chronischer Migräne erhöht sind (50). Dies ist besonders interessant, da systemisches Orexin A in präklinischen Studien eine Vasodilatation von duralen Gefäßen inhibiert und eine Weiterleitung nozizeptiver Signale an das trigeminovaskuläre System inhibiert (51,52). Eine verminderte Ausschüttung könnte demnach durch eine nicht ausreichende Hemmung nozizeptiver Neurone eine Anfälligkeit für Migräneattacken bedeuten, ein dauerhaft erhöhter Spiegel könnte als kompensatorische Antwort auf chronische Schmerzen gedeutet werden (50).

**Neuropeptid Y (NPY)** hat eine ähnliche, die Vulnerabilität für Migräne steigernde Wirkung, die durch Aktivierung von Orexin A und durch Hemmung von Leptin vermittelt wird (53,54). Da hier die Studienlage bezüglich Spiegeldifferenzen zwischen Menschen mit Migräne und Gesunden kein eindeutiges Bild ergibt (55,56), schlussfolgert Goadsby, dass der bei Menschen mit Migräne eventuell eher relativ schwankende Pegel entscheidend sein könnte und nicht die absolute Differenz (38).

Den appetitanregenden Neuropeptiden Orexin A und B und Neuropeptid Y steht appetithemmend **Leptin** gegenüber, das von Fettgewebe sezerniert wird und die Fähigkeit besitzt, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden (57,58) und dort ebenfalls die von der Dura evozierte trigeminovaskuläre Nozizeption zu hemmen (59). Generell sinkt in Hungerphasen der Spiegel (60), bezüglich Menschen mit Migräne gibt es widersprüchliche Studienergebnisse zum Leptinmetabolismus (61,62).

Da Menschen mit episodischer Migräne häufiger erhöhte **Insulinspiegel** aufweisen (63) und Menschen mit chronischer Migräne häufiger eine erhöhte Insulinresistenz (64), beide Gruppen also an ein „Mehr“ an Insulin gewöhnt sind, oder dieses gar brauchen, könnte dies darauf hinweisen, wie bei ihnen das „Zurückhalten von Insulin“ durch Nahrungskarenz und eine damit verbundene niedrige Insulinrezeptoraktivierung eine Migräneattacke auslösen kann.

Insgesamt ist bezüglich der Rolle von Nahrung und Nahrungskarenz bei der Entstehung von Migräneattacken trotz der nicht zufriedenstellenden Studienlage festzustellen, dass einige hypothalamische Kerne neurophysiologisch die perfekte Schnittstelle zwischen Nahrungsgewohnheiten bzw. -unregelmäßigkeiten und den daraus resultierenden Glucose- und Insulinspiegeln und dem auf diese reagierenden trigeminovaskulären System und dem TCC darstellen könnten; eine modulierende Rolle des Hypothalamus wird als gegeben angesehen (38).

### **2.3.3. SCHLAF**

Schlafmangel wird von vielen Menschen mit Migränen als ein entscheidender Trigger genannt und epidemiologisch immer wieder bestätigt. Beim Ausgleich eines Schlafdefizits handelt es sich um einen homöostatischen Prozess, der in der Aktivierung verschiedener pathways resultiert, insbesondere sogenannte „ON“-Zellen aktiviert und sogenannte

„OFF“-Zellen inhibiert. Anatomisch ziehen diese Wege vom Hypothalamus zu spinalen und trigeminalen Nozizeptoren (38). Nun kann diskutiert werden, dass Schlafmangel das trigeminovaskuläre System aktiviert und somit eine Migräne eher auslösen lässt, oder aber dass der Vorgang schon früher beginnt, z.B. indem eine bei Menschen mit Migräne häufig vorkommende Hyperaktivität bestimmter Hirnareale während der Prodromalphase zu einem hungerähnlichen Zustand führt, der den Wachheitsgrad steigert und so zu weniger Schlaf führt. Schlafmangel selbst führt neben der Aktivierung des trigeminovaskulären Systems ebenfalls zu Aktivierung der für Nahrungsaufnahme verantwortlichen hypothalamischen Regionen - es entstehen z.B. Heißhungerattacken (38).

Sämtliche dieser Vorgänge sind komplex miteinander verwoben, eine Entwirrung, was Trigger und was Symptom ist, ist bislang nicht zufriedenstellend gelungen. Offensichtlich ist nur, dass Schlaf, Nahrung und Migräne sich gegenseitig beeinflussen.

#### **2.3.4. STRESS**

Der letzte häufig genannte Trigger, der hier diskutiert werden soll, ist Stress. Auf körperlicher Ebene ist dieser am besten anhand des Cortisolspiegels zu messen. Durch die in Hirnstamm und Diencephalon herabgesetzte neuronale Erregungsschwelle bei Menschen mit Migräne ließe sich die gesteigerte neuroendokrine Antwort auf eigentlich nicht stressauslösende Informationen erklären. Diese würde – wieder einmal ausgehend vom Hypothalamus – zum Hirnstamm (65) und dem Rückenmark, insbesondere dem TCC, projizieren (66). Ein eventuell bei Menschen mit Migräne verändertes Ansprechen auf Cortisol scheint hier keine Rolle zu spielen (67). Jedoch konnten in einer Studie an 25 Menschen mit Migräne und 8 Gesunden bei 14 Menschen mit Migräne ein dauerhaft erhöhter Cortisolspiegel oder zumindest ungewöhnliche Peaks im Vergleich zu den Gesunden nachgewiesen werden. Da 11 der Menschen mit Migräne mit erhöhtem Cortisolspiegel Auffälligkeiten in einer psychologischen Testung aufwiesen, warf die Gruppe um Meek die Hypothese auf, dass die erhöhten Cortisolspiegel zumindest teilweise auf Schmerz und/oder psychischen Stress/Depression zurückzuführen sind, dass aber auch umgekehrt eine hypothalamische Dysfunktion zu erhöhten Cortisolspiegeln führt, die Stress, Schmerz und Migräne begünstigen (68).

Darüber hinaus ist bekannt, dass Verbindungen sowohl aus dem limbischen System, dem Hauptverarbeitungsort von Emotionen (69), als auch aus dem Hirnstamm aufsteigende viszerale und sensorische Stimuli eine Cortisolausschüttung im Hypothalamus bewirken können (70). Daraus lässt sich der Mechanismus der stressinduzierten Migräne ableiten, aber auch dass durch Migräne verursachter Schmerz die Suszeptibilität für weitere Migräneattacken steigern kann.

Um herauszufinden, wie Schmerz und Stress und Muskelanspannung zusammenhängen, hat die Forschungsgruppe um Arne May anhand von Oberflächen-EMG die Anspannung der Mm. trapezii von Patienten mit episodischer Migräne, Patienten mit chronischer Migräne und einer gesunden Kontrollgruppe in verschiedenen Situationen gemessen. Sie erhoben Werte in Ruhe, während physischer Aktivität der unteren Extremitäten (1. mindestens 27kg auf einer Waage mit einem Bein ausbalancieren, 2. das Kniegelenk gegen Widerstand strecken) und während mentalem Stress, wofür sie die Probanden zunächst in 9er Schritten von 100, dann in 7er Schritten von 80 und schließlich in 4er Schritten von 60 rückwärtszählen ließen. Das erste interessante Ergebnis war, dass nicht nur während der physischen Anstrengung alle Gruppen erhöhte Muskelaktivität zeigten, sondern auch während psychischem Stress. Die zweite Erkenntnis war, dass Menschen mit Migräne nur initial, also bei der ersten Aufgabe, stärker auf psychischen Stress reagieren, als Menschen ohne Migräne, wobei chronische Migräne eine höhere Muskelanspannung als Stressantwort auszulösen in der Lage war als episodische Migräne (Amplitudenänderung Gesunde 4,75%, episodische Migräne 17,39% und chronische Migräne 28,61%) siehe Abbildung 2. Im Verlauf glichen sich wieder alle Gruppen an (71).

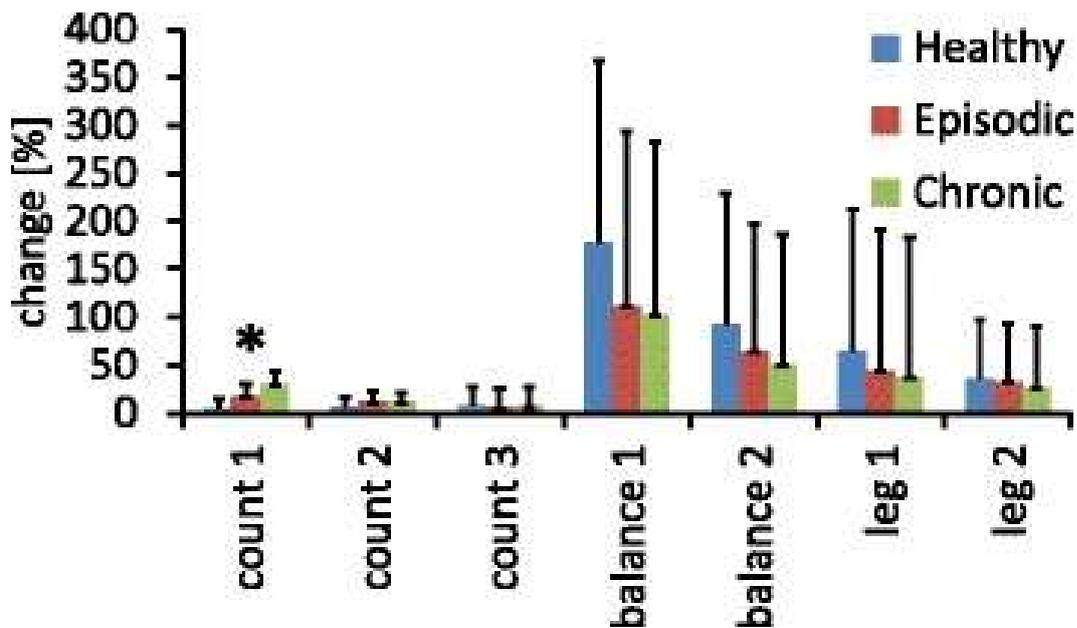


Abbildung 2: EMG-Änderungen im Verhältnis zu Ruhe über dem rechten M. trapezius gemessen. Es werden die Werte aller drei Gruppen sowie aller Aufgabenstellungen gezeigt. Die Fehlerbalken geben die Standardabweichung an, der Stern markiert die Aufgabe mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Gruppen. Healthy: Gesunde, Episodic: episodische (Migräne), Chronic: chronische (Migräne), change: Änderungsrate, count: zählen, balance: balancieren, leg: Bein (71).

Genau diese (nur) initial erhöhte Muskelanspannung als Stressantwort könnte die bei Menschen mit Migräne biologisch anders determinierte somato-psychische und psychosomatische Nuance sein, die grundsätzlich eine Entwicklung von myofaszialen Triggerpunkten gegenüber Menschen ohne Migräne begünstigen könnte und dann eventuell die durch Muskelanspannung modulierte Kaskade in Gang setzen könnte, die im Endeffekt eine Migräne-Attacke – ausgehend von dieser Muskelverspannung im Sinne eines myofaszialen Triggerpunktes – auszulösen in der Lage wäre.

### 3. TRIGGERPUNKTE-VERSTÄNDNIS PERIPHERER PATHOPHYSIOLOGIE

Was diese myofaszialen Triggerpunkte, durch deren Reizung von der Nackenmuskulatur / Peripherie aus eine zentrale Schmerz-Attacke ausgelöst werden kann, genau sind, ist bis dato nur wenig erforscht.

Im Zusammenhang mit lokalem und regionalem Schmerz wurden zu Beginn des 20. Jahrhunderts von dem schottischen Mediziner und Pharmakologen Stockman im British Medical Journal „Verdickungen“ in Muskeln (u.a. M. trapezius) beschrieben (72). Zu diesem Zeitpunkt noch überwiegend auf Schwellungen im Rahmen rheumatoider Erkrankungsbilder bezogen, erweiterten und entwickelten Gowers („Fibrositis“) (73) und andere (74) über die Jahre den Begriff unter zunehmender Einbeziehung der Faszien, bis Travell und Rinzler in den 1950er Jahren zum ersten Mal „myofasziale Triggerpunkte“ (75) erwähnten.

Inzwischen hat sich die Definition von Triggerpunkten als umschriebene, tastbar verhärtete Strukturen in einem straffen Muskelstrang (sogenanntes Taut Band) eines Skelettmuskels, die klinisch eine lokale Muskelzuckung (Twitch Response) sowie Druckschmerzhaftigkeit und/oder ausstrahlenden Schmerz (Referred Pain) bei Palpation aufweisen, durchgesetzt (19,76,77). Der Begriff myofaszial weist dabei bereits auf die Bedeutung von Muskel *und* Faszie in der Entstehung von Triggerpunkten hin (74), obschon der genaue biologische Zusammenhang noch nicht geklärt ist.

### **3.1. DIAGNOSTIK**

Wie oben beschrieben ist diagnostisch seit den 1950er Jahren die manuelle Palpation der Goldstandard zur Untersuchung von myofaszialen Triggerpunkten (74,77,78). Da diese Methode jedoch große Differenzen zwischen einzelnen Untersuchern aufweist und damit nicht zufriedenstellend reproduzierbar ist (79), wurden seitdem vielfältige Bestrebungen hinsichtlich Objektivierbarkeit der Diagnostik aufgenommen.

#### **3.1.1. PALPATION**

Beim Pinzettengriff (siehe Abbildung 3) lässt der Untersucher den M. trapezius zwischen Daumen und Zeigefinger unter mittlerer Druckeinwirkung hindurch gleiten. Dabei können, sofern sie vorliegen, Taut Bands und gegebenenfalls innerhalb dieser großflächigen Verhärtungen punktuelle schmerzhaft Verhärtungen, die Triggerpunkte, ertastet werden. Triggerpunkte führen meist zum sogenannten „Jump Sign“, einer unwillkürlichen, schmerzinduzierten Ausweichbewegung des Untersuchten (80).

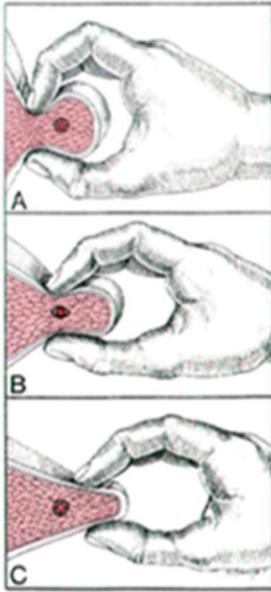


Abbildung 3: Palpation eines Triggerpunktes mittels Pinzettengriff (80).

### 3.1.2. ELEKTROMYOGRAPHIE

Anhand von EMG kann die elektrische Aktivität der Skelettmuskulatur gemessen werden. Das kann anhand von Oberflächen Elektroden oder mit konzentrischen Nadelelektroden, die durch die Haut in den zu untersuchenden Muskel eingestochen werden, erfolgen. Mit Oberflächen Elektroden ist eine Potentialregistrierung (Summenaktionspotential) möglich, die überwiegend zur Untersuchung von Leitungsgeschwindigkeiten zum Muskel, für Reflexstudien (z.B. long-loop-Reflexe) und zur orientierenden Einschätzung der intramuskulären Koordination eingesetzt wird. Mit dem Nadel-Elektromyogramm können kleinere motorische Einheiten von 15-20 Muskelfasern erfasst werden (81). Beides sind Untersuchungsmethoden zur in-vivo-Erforschung der muskulären physiologischen Charakteristika von Triggerpunkten.

So wurde u.a. gezeigt, dass die EMG-Aktivität sowohl in Ruhe als auch während Kontraktion bei Probanden mit Triggerpunkten höher ist gegenüber jenen ohne Triggerpunkte (82), und dass bei Patienten mit aktivem Triggerpunkt schneller eine Ermüdung eintritt als bei der Kontrollgruppe (83). Nachteil von Untersuchungen mit Oberflächen-EMG ist, dass die Lokalisierung des Triggerpunktes ungenau bleibt und Interferenzen/Störungen durch die Aktivität umliegender Muskeln („cross talk“) auftreten. Um dies zu vermeiden muss die Invasivität der Nadel-EMG in Kauf genommen werden (84). Auch kann laut Simons das durch Triggerpunkte hervorgerufene

Endplattenrauschen von unerfahrenen Untersuchern leicht als unauffällige Ableitung interpretiert werden (85). Das EMG stellt also eine klassische, klinisch-neurophysiologische Option für die Untersuchung der elektrophysiologischen Eigenschaften von Triggerpunkten dar, ist jedoch für die Klinik (und insbesondere auch für Kinder und Jugendliche) unter anderem durch mangelnde Spezifität bei sehr hoher Untersucher- und Situationsabhängigkeit ungeeignet.

### **3.1.3. INFRAROT THERMOGRAPHIE**

Infrarotthermographie ist eine Wärmebildtechnik, mit der die Eigenstrahlung von Gegenständen mit Umgebungstemperatur berührungslos sichtbar gemacht werden und u.a. die Hauttemperatur bestimmt werden (86). Kimura et al. (87) stellten einen Temperaturabfall über latenten Triggerpunkten fest, nachdem durch eine intramuskuläre Glutamatinjektion Schmerz provoziert worden war. Sie schlossen daraus auf eine Vasokonstriktion in den entsprechenden Triggerpunkten, gaben aber auch an, dass die Laser-Doppler-Flow-Metrie sensitiver war als die Infrarotthermographie. Zhang et al. (88) konnten die Ergebnisse bezüglich Infrarotthermographie nicht reproduzieren. Haddad et al. wiesen in dem Versuch, Triggerpunkte anhand von Infrarotthermographie zu diagnostizieren eine Trefferquote von nicht mehr als 56-61% auf (89).

### **3.1.4. MIKRODIALYSE**

Mikrodialyse wurde ursprünglich zur Untersuchung chemischer Veränderungen im Liquor entwickelt. Semipermeable Membranen wurden zunächst in die Gehirne von Hunden implantiert und später wieder entnommen, um den Inhalt des an sie befestigten Auffangbeutels zu untersuchen (90). Inzwischen gibt es 30 Gauge Nadeln mit semipermeabler Membran in der Spitze, anhand derer in vivo das biochemische Milieu auch von Triggerpunkten untersucht werden kann (91,92). Dieses Verfahren kann zwar auch zur Lokalisierung von Triggerpunkten eingesetzt werden, hat seinen, auch von den Autoren intendierten, Hauptnutzen jedoch aufgrund der Komplexität und Invasivität bisher nur in der allgemeinen Erforschung von Triggerpunkten und nicht in der klinischen Untersuchung.

### **3.1.5. ULTRASCHALL**

Unter den bildgebenden Verfahren stellt der Ultraschall durch seinen nichtinvasiven Charakter, seiner Echtzeit-Untersuchung, verhältnismäßig günstige Anschaffungskosten, Point-of-Care-Verfügbarkeit und kurze Untersuchungsdauer ein elegantes Verfahren dar.

Folglich wurden viele Bestrebungen angestellt, Triggerpunkte mit dieser Methode darzustellen und zu analysieren. Als erste versuchten Lewis et al. 1999 vergeblich ein morphologisches Korrelat zu den zuvor getasteten Triggerpunkten darzustellen (93). 13 Jahre später konnte mit B-Mode Ultraschall in aktiven Triggerpunkten eine niedrigere Entropie als im Rest des Muskels festgestellt werden (94). Anhand von Ultraschall-Elastographie konnte eine geringere Elastizität in Triggerpunkten gezeigt werden (95) und es konnte zwischen aktiven und latenten Triggerpunkten unterschieden werden (96). Während bei Takla et al. in der Vibrationsultraschallelastographie Echogenität und Elastizität der entsprechenden Areale differenziert darstellbar waren und somit die Lokalisation der Triggerpunkte bei 100% lag, konnten im zweidimensionalen Grauskala-Ultraschall nur 33-35% der Triggerpunkte korrekt identifiziert werden (97). 2017 versuchten Kumbhare et al. durch Principal Component Analysis (Hauptkomponentenanalyse) und multivariate Varianzanalyse der Beschaffenheit von Triggerpunkten ohne deren spezielle Visualisierung näher zu kommen. Dabei konnten sie 9 ultraschallspezifische Texturmerkmale identifizieren, die sich in allen der drei untersuchten Gruppen (aktive und latente Triggerpunkte und Kontrollgruppe) unterschieden. Übertragung auf die Pathophysiologie von Triggerpunkten führten sie nicht aus (78). Auch die LMU Arbeitsgruppe hat >200 Untersuchungen zur sonographischen Triggerpunktdarstellung, inkl. Elastographie, bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt, die mangelnde Standardisierung hat jedoch keine allgemein nutzbaren Schlüsse zugelassen.

### **3.1.6. MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE**

Die MRT wird aufgrund ihres hohen Auflösungsvermögens und guten Weichteilkontrasts häufig als bestes Mittel der Darstellung von Muskeln gesehen, da bei hoher Auflösung auch kleinste Weichgewebeunterschiede diskriminiert werden können. Die Studienlage bezüglich myofaszialer Phänomene beschränkt sich derzeit jedoch auf zwei Studien, von denen die eine an einer kleinen Gruppe *qualitative* Signaländerungen in der Region von myofaszialen Triggerpunkten, die andere *quantitative* Veränderungen bei Taut Bands feststellen konnte.

Landgraf et al. aus der LMU Arbeitsgruppe detektierten in einer Pilotstudie anhand von hochauflösender 3 Tesla MRT hyperintense Veränderungen in der T2-Gewichtung, die zu

den palpatorisch diagnostizierten Triggerpunkten korrelierten, wobei die Untersucher-abhängige Interpretation bei verblindeter Auswertung große Unterschiede aufwies (21).

Chen et al. konnten anhand von Magnetresonanzelastographie (MRE) quantitativ das Vorhandensein von Taut Bands (Hartspansträngen) belegen. MRE ist eine MRT Bildgebungsmethode, die Änderungen von Scherwellen misst, während diese durch den Muskel ziehen. Bei Vorliegen eines Hartspanstranges können diese sich mit höherer Geschwindigkeit fortbewegen, was zu einer detektierten längeren Wellenlänge führt. Die jedoch auch hier ausgeprägte Diskrepanz zwischen physikalischer Untersuchung und Befundung der Bildgebung erklärten sie mit Überschätzung der Taut Bands durch die Untersucher und Unterschätzung durch die Befunder. Qualitativ beschränkte sich die Aussage darauf, dass in der entsprechenden Region eine erhöhte Muskelsteifigkeit vorliege (98).

Inzwischen existieren MRT-basierte Verfahren (von der TU München entwickelt und verfeinert), die eine *sensitive quantitative* und somit objektivere Beurteilung der Muskulatur auch in geometrisch komplexen Gegenden wie dem M. trapezius zulassen.

## **4. METHODIK**

### **4.1. ETHIK**

Sowohl von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU München (154-12) als auch der Medizinischen Fakultät der TU München (5679/13) lag vor Beginn der Studie ein positives Votum vor. Den Studienteilnehmern wurde im Vorfeld der Studie eine ausführliche Probandeninformation mit MRT-Aufklärung, Einverständniserklärung und einer Datenschutzbestimmung ausgehändigt, denen schriftlich zugestimmt werden musste. Darüber hinaus stand den Studienteilnehmern bezüglich Fragen jederzeit ein Arzt zu Verfügung.

## 4.2. REKRUTIERUNG UND STUDIENDESIGN

Die Probanden wurden aus einer vorangegangenen Studie rekrutiert, in der myofasziale Triggerpunkte bei Menschen mit Migräne einer lokalen Therapie mit repetitiver peripherer Magnetstimulation (rPMS) zugeführt wurden. Für die vorliegende Studie wurden die Teilnehmer anhand einer kurzen Beschreibung der Studie und des Studienziels über die Homepages der zwei Münchner Universitäten (Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) und Technische Universität München (TUM)) gesucht.

Einschlusskriterien der hier vorgestellten Studie:

- schriftliche Einverständniserklärung
- Alter >18 Jahre
- Migränediagnose gemäß ICHD-3
- palpatorisch vorhandene Triggerpunkte im M. trapezius

Ausschlusskriterien:

- positive Anamnese für neurologische Erkrankungen (außer Migräne)
- Schwangerschaft
- allgemeine Kontraindikationen für die Durchführung einer MRT

Daraus ergab sich ein überwiegend weibliches Kollektiv bestehend aus 9 Frauen und einem Mann mit Migräne mit Triggerpunkten im M. trapezius. Sie wurden gebeten, am Untersuchungstag physisch erholt zu erscheinen. Nach Ausfüllen eines kurzen Fragebogens zu aktueller Migränefrequenz, -intensität und -medikation sowie Händigkeit wurden die Probanden auf myofasziale Triggerpunkte im M. trapezius untersucht und schließlich die MRT durchgeführt. Folgeuntersuchungen waren nicht geplant und wurden nicht durchgeführt.

### 4.3. KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNG

Durch beidseitige Palpation der Pars descendens des M. trapezius lokalisierte eine zertifizierte Physiotherapeutin einen aktiven myofaszialen Triggerpunkt auf jeder Seite. Dafür musste ein schmerzhafter Punkt innerhalb eines taut bands getastet werden, dessen Palpation das sogenannte „Jump Sign“ auslöste und den dem Patienten/der Patientin bekannten Kopfschmerz hervorrief (18,74,77).



Abbildung 4: Palpation des linken M. trapezius mittels Pinzettengriff.

Die so diagnostizierten myofaszialen Triggerpunkte wurden frontal und dorsal an den Zugriffspunkten des Pinzettengriffes zunächst mit einem wasserfesten Hautstift markiert.



Abbildung 5: Markierung der Zugriffspunkte.

Bei der Untersuchung mit dem Pinzettengriff verschiebt sich die Haut über dem Muskel. Deshalb wurde die Lokalisation der Markierung durch Druckausübung als schmerzauslösend und somit als mit dem Triggerpunkt übereinstimmend verifiziert. Daraufhin wurden Nitroglycerin Kapseln an der Stelle der Markierungen mit Fixierplastern aufgeklebt, sodass sich der myofasziale Triggerpunkt auf der gedachten Verbindungslinie befand.



Abbildung 6: Befestigung der Nitroglycerinkapseln.

Wurden mehrere myofasziale Triggerpunkte pro Seite palpiert, wurde der Punkt mit der stärksten Schmerzausstrahlung markiert. Wurde nur auf einer Seite ein myofaszialer Triggerpunkt detektiert, so wurde auf der Gegenseite ein druckdolenter Punkt markiert, der nicht alle Kriterien eines aktiven myofasziellen Triggerpunktes erfüllte. In jedem Fall aber wurden zwei Kapseln über der druckdolentesten Stelle befestigt, um nicht nur hinsichtlich schmerzhaft / nicht schmerzhaft, sondern insbesondere myofaszieller Triggerpunkt ja – nein eine Verblindung erreichen zu können.

#### **4.4. MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE**

Für die Bildgebung wurde ein MRT Scanner (3 Tesla, Ingenia Elition, Philips Healthcare, Best, Niederlande) in Verbindung mit einer 16- und 12-Kanal Körperspule sowie einer

16-Kanal Kopfspule verwendet. Zwischen der Palpation und der Untersuchung wurde eine 45-60-minütige Pause eingehalten. Die Untersuchung fand in Rückenlage statt.

Nach Erstellen des Übersichtsscans wurden zwei Sequenzen akquiriert:

- T2-gewichtete DIXON „Turbo Spin Echo“ (TSE) Sequenz: Repetition Time (TR)/ Echo Time (TE) = 7000 / 100 ms, Field of View (FOV) = 474 x 200 x 84 mm<sup>3</sup>, Acquisitionsvoxel = 1,8 x 1,8 x 1,8 mm<sup>3</sup>, Rekonstruktionsvoxel = 0,9 x 0,9 x 1,8 mm<sup>3</sup>, Scanzeit 5 min 50 sek.
- dreidimensionale (3D) „T2-prepared“ TSE Sequenz(99): TR / TE = 1500 / 15 ms, FOV = 480 x 200 x 84 mm<sup>3</sup>, Acquisitionsvoxel = 2,5 x 2,5 x 3,0 mm<sup>3</sup>, Rekonstruktionsvoxel 1,7 x 1,7 x 3,0 mm<sup>3</sup>, Echo Train Length = 55, Echo Spacing = 2,2 ms, Parallel Imaging mit Reduktionsfaktor R = 2 x 1,35 (RL x FH), kein partielles Fourier, Fettsuppression mittels „Spectral Inversion Recovery“ (SPRI), Scanzeit = 7 min 17 sek.

Während der 3D T2-prepared TSE Sequenz wurde eine T2 Preparation Duration von 15 – 30 – 45 ms angewendet. Der Flip Angle wurde gemäß der Herstellerbestimmungen für die Berechnung des 3D TSE Anregungswinkels festgelegt, wodurch während der gesamten Aufnahmezeit ein konstantes Signal für die Relaxationseigenschaften des Skelettmuskels entstand.

#### **4.5. ERSTELLUNG DER T2-KARTEN UND EVALUATION DER BILDDATEN**

Aus den T2-prepared DIXON und den 3D TSE Sequenzen wurden anhand einer Kombination variabler Projektion und „Golden Section Search“ Voxel für Voxel die T2 Karten erstellt (99). Die T2 Karten und die T2-gewichteten DIXON TSE Sequenzen wurden pro Proband zusammen in die Horos Software (Version 1.1.7; <https://horosproject.org>) geladen, anhand derer eine Co-Registrierung der Sequenzen und die Farbkodierung der T2 Karten erfolgte (Abbildung 7).

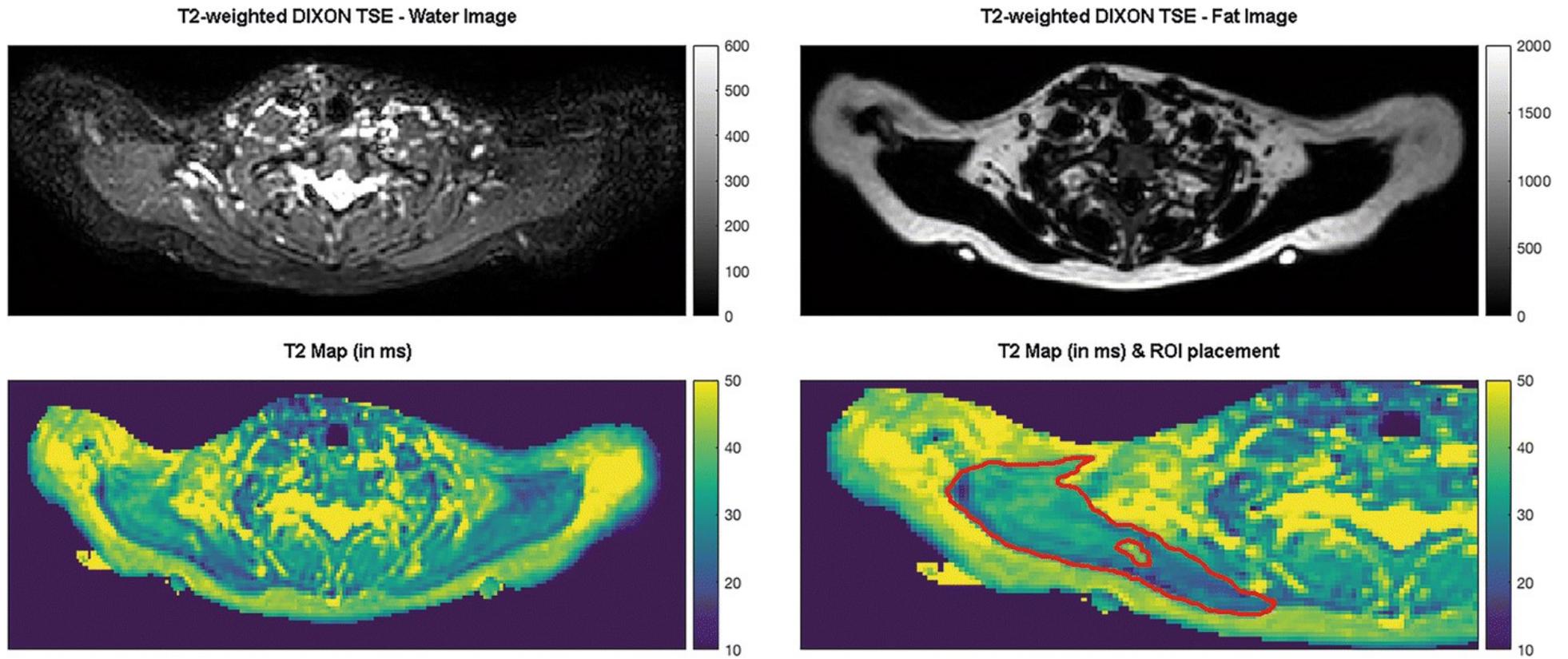


Abbildung 7: T2 gewichtete DIXON TSE (oben), T2 Karte mit Farbkodierung (unten) (100).

Die Befundung erfolgte verblindet bezüglich dem positiven Palpationsbefund hinsichtlich aktiver myofaszialer Triggerpunkte, da auch bei Nicht-Erfüllung der Kriterien Nitrokapseln befestigt wurden – dann über Druckdolenzen. Zunächst wurde in der T2-gewichteten DIXON mithilfe der multiplanaren Rekonstruktion eine Ebene eingestellt, in der möglichst viele Nitroglycerin-Kapseln darstellbar waren (Abbildung 7 oben). Anschließend wurde die co-registrierte Sequenz ausgewählt und farbcodiert. Nun wurden der M. trapezius sowie – falls vorhanden – zwischen den Nitronal® Kapseln liegende, nicht dem restlichen Bild des M. trapezius entsprechende „Regions of Interest“ (ROIs) händisch polygonal umrandet. Dabei wurde die Umrandung des M. trapezius um ca. 5mm zentriert, um den Einschluss von den gesamten Muskel umschließendem Faszienewebe und damit eine Fehlmessung zu vermeiden. So konnten die entsprechenden T2-Werte in Millisekunden bestimmt werden. Um auszuschließen, dass es sich bei den intramuskulären ROIs um Gefäßstrukturen handelt, wurde die Lage der ROI parallel in der T2-gewichteten DIXON TSE Sequenz inklusive der darüber- und darunterliegenden Schichten überprüft, da diese eine bessere anatomische Auflösung bietet. Wurde keine Signaländerung an vermuteter Stelle gesehen, wurde auch keine weitere ROI markiert.

Schließlich wurden die farbcodierten T2 Karten reanguliert um die komplette Pars descendens des M. trapezius darzustellen und so die Lage des vermuteten myofaszialen Triggerpunktes innerhalb des Muskels bestimmen zu können. Hierfür wurden die Länge des Muskels vom Ursprung bis zum Ansatz und die Position des vermuteten myofaszialen Triggerpunktes vermessen.

Schließlich wurde die Region, in der anhand der farbkodierten T2 Karte Signaländerungen entdeckt worden waren, in der T2-gewichteten DIXON TSE Sequenz qualitativ auf Hyperintensitäten untersucht.

#### **4.6. STATISTIK**

Für die statistische Datenanalyse und die Erstellung der Grafiken wurde GraphPad Prism (Version 6.0, GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA) verwendet. Es wurde ein p-Wert <0,05 als statistisch signifikant festgelegt.

Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimal- und Maximalwerte sowie absolute und relative Frequenzen wurden im Sinne deskriptiver Statistik ermittelt. Bezüglich der T2-Werte und Längenmessung wurde zwischen rechtem und linkem M. trapezius unterschieden. Der Shapiro-Wilk Normalitätstest erbrachte keine Hinweise auf eine Abweichung von der Normalverteilung der Daten. Für die T2 Werte der zusammengehörigen rechten und linken Mm. trapezii, der rechten und linken Signaländerung der vermuteten myofaszialen Triggerpunkte, des rechten M. trapezius mit dem zugehörigen myofaszialen Triggerpunkt sowie des linken M. trapezius mit zugehörigem myofaszialen Triggerpunkt wurde der Wilcoxon Rangsummentest für zugeordnete Paare durchgeführt (100).

## **5. ERGEBNISSE**

### **5.1. KOHORTENCHARAKTERISTIKA UND KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNG**

Es wurden 10 freiwillige Studienteilnehmer, neun Frauen und ein Mann, eingeschlossen. Das Durchschnittsalter lag bei  $25,6 \pm 5,2$  Jahren (Altersspanne 19,4 – 34,9 Jahre), alle wiesen Rechtshändigkeit auf und erfüllten gemäß ICHD-3 die diagnostischen Kriterien für episodische Migräne. 3 Probanden litten an Migräne ohne Aura, 3 Probanden an Migräne ohne Aura mit Spannungskopfschmerz und 4 an Migräne mit Aura. Das mittlere Alter der Erstdiagnose der Migräne betrug  $12,6 \pm 6,5$  Jahre (Altersspanne 5,0 – 24,0 Jahre), im Durchschnitt litten die Teilnehmer an  $5,5 \pm 2,4$  Tagen pro Monat an Migräne (Spanne 3,0 – 10,0 Tage pro Monat) mit einer durchschnittlichen Kopfschmerzstärke von  $7,2 \pm 0,7$  (Spanne 6,0 – 8,0) gemäß der numerischen Rating Skala, die Werte von 0-10 umfasst.

Bei 9 der 10 Probanden konnte durch Palpation mindestens ein myofaszialer Triggerpunkt im rechten M. trapezius und bei 7 Probanden im linken M. trapezius detektiert werden. Es gab keinen Studienteilnehmer, der keinen myofaszialen Triggerpunkt aufwies. Neurologische Erkrankungen außer Migräne waren nicht vorhanden, angegebene Komorbiditäten waren Pollenallergie, Asthma und Hypothyreoidismus (jeweils ein Studienteilnehmer). 9 der 10 Probanden gaben an,

regemäßig Ausdauersport zu treiben, 7 führten darüber hinaus regelmäßigen Kraftsport aus.

Keiner der Teilnehmer litt zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung an einer Migräneattacke, die letzte Attacke lag durchschnittlich  $0,7 \pm 1,5$  Monate zurück (Spanne 0,1 – 5,1 Monate). Somit können die Ergebnisse als interiktal und unbeeinflusst von einer Migräne-Attacke inklusive Prodromal- und Postdromalphase gewertet werden.

## **5.2. BILDGEBUNG DER PARS DESCENDENS DES MUSCULUS TRAPEZIUS**

### **5.2.1. MESSUNG DER T2 WERTE**

Insgesamt wurden 20 T2 Werte von den beidseitigen Mm. trapezii der 10 Studienteilnehmer erhoben und im Seitenvergleich betrachtet (Abbildung 3). Die 10 Werte der rechten Mm. trapezii wiesen einen Durchschnitts T2 Wert von  $27,7 \pm 1,4$  ms (25,5-30,0 ms) auf, die 10 Werte der linken Mm. trapezii wiesen einen Durchschnitt von  $28,7 \pm 1,0$  ms (26,9 – 30,3 ms) auf. Statistische Signifikanz im Seitenvergleich ergab sich aus diesen Unterschieden nicht ( $p = 0,1055$ ).

Von myofaszialen Triggerpunkten konnten pro Seite 9 T2 Werte erhoben werden, da zwei verschiedene Probanden auf jeweils einer Seite keine erkennbare, einem möglichen Triggerpunkt zuzuordnende Signaländerung der farbkodierten T2 maps aufwiesen. Die Durchschnittswerte der Signalveränderungen innerhalb der rechten Mm. trapezii wiesen einen Durchschnittswert von  $32,3 \pm 2,5$  ms (28,5 – 37,2 ms) auf, die der linken Seite einen Durchschnittswert von  $33,0 \pm 1,5$  ms (31,2 – 35,7 ms). Auch hier ergab sich zwischen den Seiten kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,0781$ ).

Werden jedoch die T2 Werte des Muskels mit denen der ipsilateralen Signaländerung an der markierten Stelle des myofaszialen Triggerpunktes verglichen, zeigt sich auf beiden Seiten ein statistisch signifikanter Unterschied mit  $p = 0,0039$  (Abbildung 8).

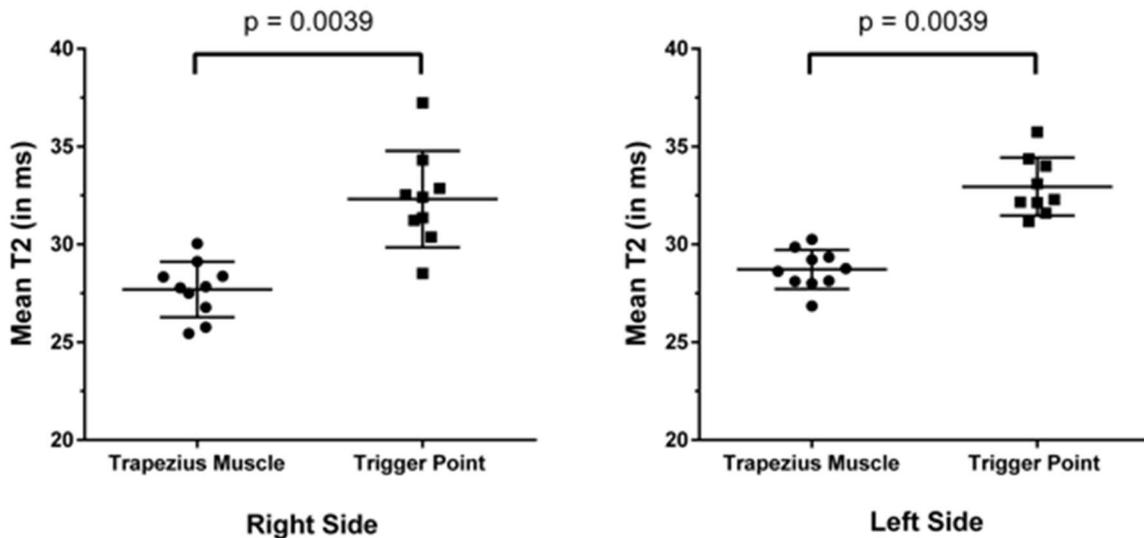


Abbildung 8: T2 Werte der Mm. trapezii und myofaszialen Triggerpunkte. Es werden die T2 Werte der Regions of Interest (ROI) der ganzen Muskeln sowie diejenigen der ROIs der Triggerpunkte dargestellt. ROIs der Mm. trapezii wurden 20mal erhoben, der Triggerpunkte 18mal (100).

### 5.2.2. VISUELLER VERGLEICH DER WICHTUNGEN

Im Vergleich der wasser- und fettspezifischen T2 gewichteten DIXON TSE Sequenzen konnten in den Wasserspezifischen 6 Korrelate zu den in der Farbkodierung festgestellten Signalalterationen festgestellt werden (4 auf der rechten Seite, 2 auf der linken). In den fettspezifischen T2 gewichteten DIXON TSE Sequenzen konnte keine dieser Hyperintensitäten detektiert werden.

### 5.2.3. LOKALISATION INNERHALB DES MUSKELS

Die Distanz zwischen der Signalanhebung an der Stelle des vermuteten myofaszialen Triggerpunktes und dem Muskelansatz betrug an den rechten Schultern  $6,0 \pm 0,9$  cm (3,8 – 6,8 cm) und an den linken Schultern  $6,0 \pm 1,2$  cm (4,3 – 8,4 cm).

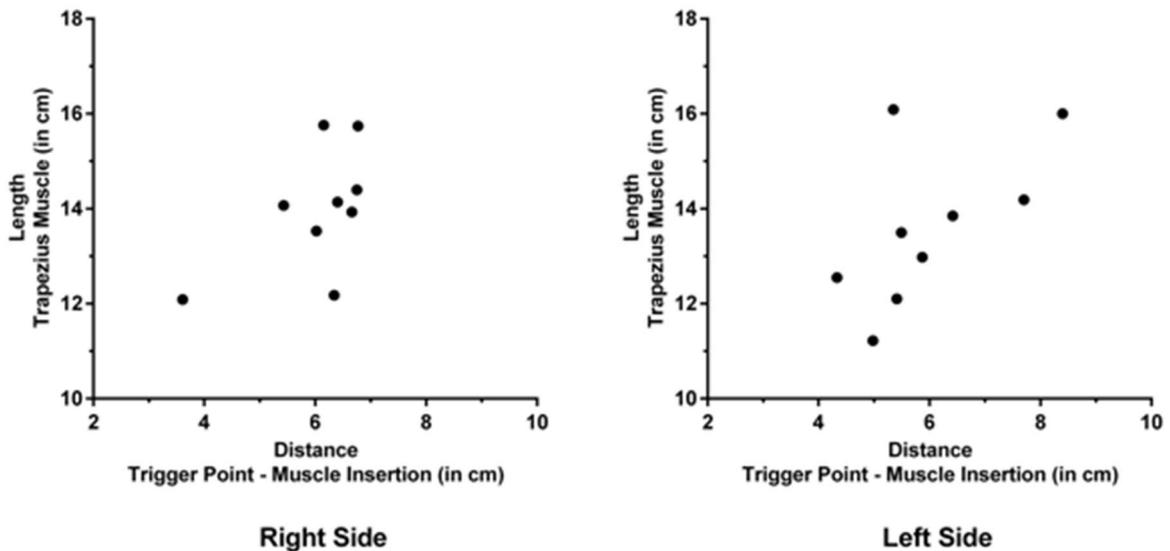


Abbildung 9: Verteilung der myofaszialen Triggerpunkte innerhalb der Mm. trapezii (100).

Anatomisch ist dies die Region der Schulter, an der sich die Pars descendens des M. trapezius, der M. supraspinatus, der M. levator scapulae sowie der N. suprascapularis „treffen“.

### 5.3. VERGLEICH VON PALPATION UND T2-KARTIERUNG

15 der insgesamt 16 getasteten und markierten myofaszialen Triggerpunkte wurden in den farbcodierten T2 Karten aufgrund von Signaländerungen und erhöhten T2-Werten erkannt. Ein klinisch detektierter myofaszialer Triggerpunkt wurde nicht erkannt. Drei ROIs wurden in Muskeln eingezeichnet, in denen zuvor klinisch kein myofaszialer Triggerpunkt getastet worden war.

## 6. DISKUSSION

In dieser Studie ist zum ersten Mal hochauflösende MRT-basierte T2 Kartierung zur Evaluation von klinisch palpierbaren myofaszialen Triggerpunkten angewandt worden, die als Ergebnis eine *quantitative* Darstellung erlaubt und damit grundsätzlich die

Möglichkeit einer *objektiven* Beurteilung lokaler intramuskulärer Veränderungen – wie sie in allen Konzepten zu den sogenannten myofaszialen Triggerpunkten diskutiert werden – eröffnet.

Die Studienlage zu Migräne ist bislang fokussiert auf ein „Verständnis zentraler Pathophysiologie“, die Zusammenhänge zwischen C1 bis C3 versorgten Muskeln und dem caudalem Anteil des N. trigeminus als „Verständnis peripherer Pathophysiologie“ sind unzureichend untersucht.

Über die **Prodromalphase** ist bekannt, dass sich neurophysiologisch eine Aktivierung der posterioren und lateralen Regionen des Hypothalamus und des angrenzenden ventralen Tegmentums des Mittelhirns zeigt. Diese Regionen sind unter anderem für Prodromalsymptome wie Gähnen, Polyurie, Stimmungsschwankungen und Verlangen nach bestimmten Nahrungsmitteln verantwortlich (101). Durch selektive Aktivierung des periaquäduktalen Graus werden die Wahrnehmung sensorischer Stimuli, der zerebrale Blutfluss, die Nozizeption sowie Exzitabilität der kortikalen und subkortikalen Neurone verändert (102). Auch eine erhöhte Aktivität im okzipitalen Kortex, welche mit Lichtempfindlichkeit in Zusammenhang gebracht wird, konnte durch Positronen-Emissions-Tomographie (PET) -Studien ermittelt werden (103). Der Ursprung der Übelkeit wurde in einer Aktivierung der Raphe-Kerne im Pons des Hirnstammes gefunden (104).

7% der Menschen mit Migräne geben an, in der Zeit der Prodromalphase, also bis zu 24 Stunden vor Beginn der Kopfschmerzen, unter Nackenschmerzen zu leiden (105). Ursache und Zusammenhang dieses Phänomens sind noch nicht zufriedenstellend geklärt, daher wurden in der vorliegenden Studie und als Vorarbeit für zukünftige Arbeiten die Mm. trapezii (auch unabhängig vom Vorhandensein eines myofaszialen Triggerpunktes) quantitativ untersucht.

Ebenfalls bekannt ist, dass die **Kopfschmerzphase** mit der Aktivierung trigeminaler sensorischer Leitungsbahnen beginnt. In den frühen 1980er Jahren haben Uddman et. al das trigeminale Ganglion an Katzen untersucht. Sie konnten belegen, dass die peripheren Axone im Ganglion entspringender Neurone über zerebrale Arterien sowohl Pia als auch Dura erreichen (106). Dass in der Lamina V Neurone verlaufen, die Signale von der periorbitalen Haut und der Nackenmuskulatur erhalten, weiß man seit den späten

1980er Jahren (107). Die Verbindung zwischen diesen Informationen fanden Liu et al. 2004, als sie zeigten, dass die zentralen Axone der Neurone aus dem trigeminalen Ganglion in die Lamina V des Hinterhorns ziehen und dort mit den o.g. Nozizeptoren konvergieren (108). Die ascendierenden trigeminovaskulären Neurone senden somit nozizeptive Signale an 1) Hirnstammkerne (periaquäduktales Grau, Formatio reticularis, Nuclei salivatorius, parabrachius, cuneiformis und den Kern des Tractus solitarius), 2) hypothalamische Kerne (Ncll. anterior, lateralis, perifornicalis, dorsomedialis, suprachiasmaticus und supraopticus) und 3) an Kerne der Basalganglien (Putamen, Globus Pallidus, Substantia Innominata) (109). Da Migränepatienten häufig einen Schmerz angeben, als würden die Schädelknochen verformt, eingedrückt oder gebrochen, untersuchten Kosaras et al. die Schädelknochen von Mäusen auf Innervierung und fanden dabei nicht nur sensorische Faserstränge von der Galea aponeurotica zum Periost sowie vom Periost zum Knochen, sondern auch von den Meningen durch Schädelnähte und Kanäle in das extrakranielle Periost und perikranielle Muskeln (110). Anhand dieser ausführlichen Erforschung der anatomischen Grundlagen der trigemino-vaskulären und trigemino-cervikalen Systeme kann hergeleitet werden, warum Nackenschmerzen ein fester Bestandteil vieler Migräneattacken sind (15) und umgekehrt extrakranielle Ursachen wie Schädelprellung, inflammatorische Prozesse in perikraniellen Muskeln (111) oder Druck auf myofasziale Triggerpunkte im M. trapezius (18) Kopfschmerzen triggern können. Die Arbeitsgruppe um Goadsby hat diese von Olesen in den 70er Jahren formulierten Konzepte aufgenommen, erweitert und mit dem Begriff des **trigeminozervikalen Komplexes (TCC)** „neu“ konzeptualisiert und damit explizit die Afferenzen (und vice versa Efferenzen) von (zu) den durch C1 bis C3 innervierten Muskeln und Gelenken zu den kaudalen Kerngebieten des N. trigeminus betont (14). Über pseudounipolare primäre Afferenzen werden nozizeptive Reize von allen drei Ästen des N. trigeminus (am meisten jedoch der von der Pars ophthalmica), sowie von Dura, Schädelknochen, Periost und den perikraniellen Muskeln in den Nucleus spinalis nervi trigemini geleitet. Über sekundäre Neurone steigt die Erregung entlang des trigemino-thalamischen Traktes auf, um im Thalamus auf tertiäre Neurone übergeleitet zu werden, die den thalamo-kortikalen Trakt bilden und primäre und sekundäre somatosensorische, visuelle und Motoneurone erregen (38). Reflektorisch erfolgt über den oberen Nucleus salivatorius und das Ganglion sphenopalatinum eine parasymphatische Innervation der extra- und intrakraniellen Strukturen (38) (siehe Abbildung 10).

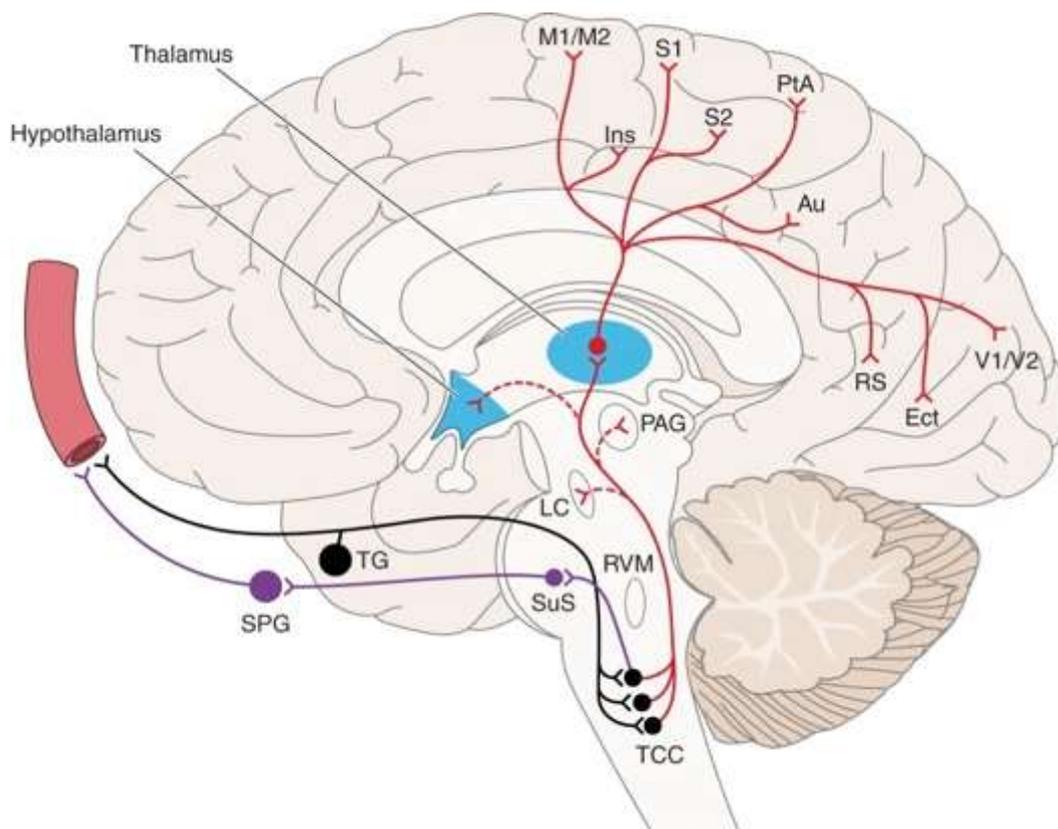


Abbildung 10: Die aufsteigenden Bahnen des Trigeminozervikalen Komplexes (TCC). Aus dem Ganglion Trigeminales (TG) ziehen pseudo-unipolare Afferenzen zu intra- und extrakraniellen Blutgefäßen sowie zum spinalen Anteil des TCC. Von dort stellen Neurone eine Verbindung zum Trigeminothalamischen Trakt her, um mit Thalamokortikalen Neuronen Synapsen zu bilden. Im Weiteren werden die Impulse in kortikale Regionen weitergeleitet (primäre und sekundäre Motorkortexregionen (M1, M2), somatosensorische Regionen (S1, S2) sowie die visuellen Kortices (V1, V2). Darüberhinaus ziehen zu Locus Coeruleus (LC), Periaquäduktalem Grau (PAG) und Hypothalamus aufsteigende Bahnen. Vom TCC existiert eine reflektorische Verbindung zum Nucleus salivatorius superior (SuS), der wiederum über das Ganglion sphenopalatinum (SPG) sowohl intras als auch extrakranielle Strukturen parasympathisch innerviert. Ins: insula; PtA: parietale Assoziation; RS: retrosplenial; Au: auditorisch; Ect: ectorhinal; RVM: rostro-ventromediale Medulla (38).

Die terminalen Axone enthalten unter anderem die vasoaktiven Neuropeptide CGRP, Substanz P, Neurokinin A und das pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) (112,113). Die Freisetzung von CGRP und PACAP bewirken eine Vasodilatation und dadurch eine Mastzelldegranulation, welche weitere vaskuläre und meningeale Nozizeptoren erregen kann (2). Werden die Nozizeptoren häufig aktiviert, kann die Erregungsschwelle sinken und die Antwort gesteigert ausfallen, wodurch sonst nicht schmerzhaft Reize einen Schmerz auslösen (114). Diese sogenannte *periphere Sensibilisierung* erfolgt im aszendierenden System (2). *Zentrale Sensibilisierung* hingegen

entspricht einer dysfunktionalen Hemmung der Schmerzreize durch mangelnde spinale oder supraspinale Stimulation absteigender Bahnen aus somatotopischen Inselregionen oder dem somatosensorischen Kortex (38). Untenstehende Grafik veranschaulicht die deszendierende (Top-Down) Inhibition (Abbildung 11). Das Zusammenspiel von gestörter peripherer und zentraler Sensibilisierung bei Menschen mit Migräne kann sich klinisch beispielsweise in einer Schmerzantwort auf einen durch das Valsalvamanöver erhöhten Hirndruck, aber auch in Photophobie, Allodynie oder Muskelschmerz äußern.

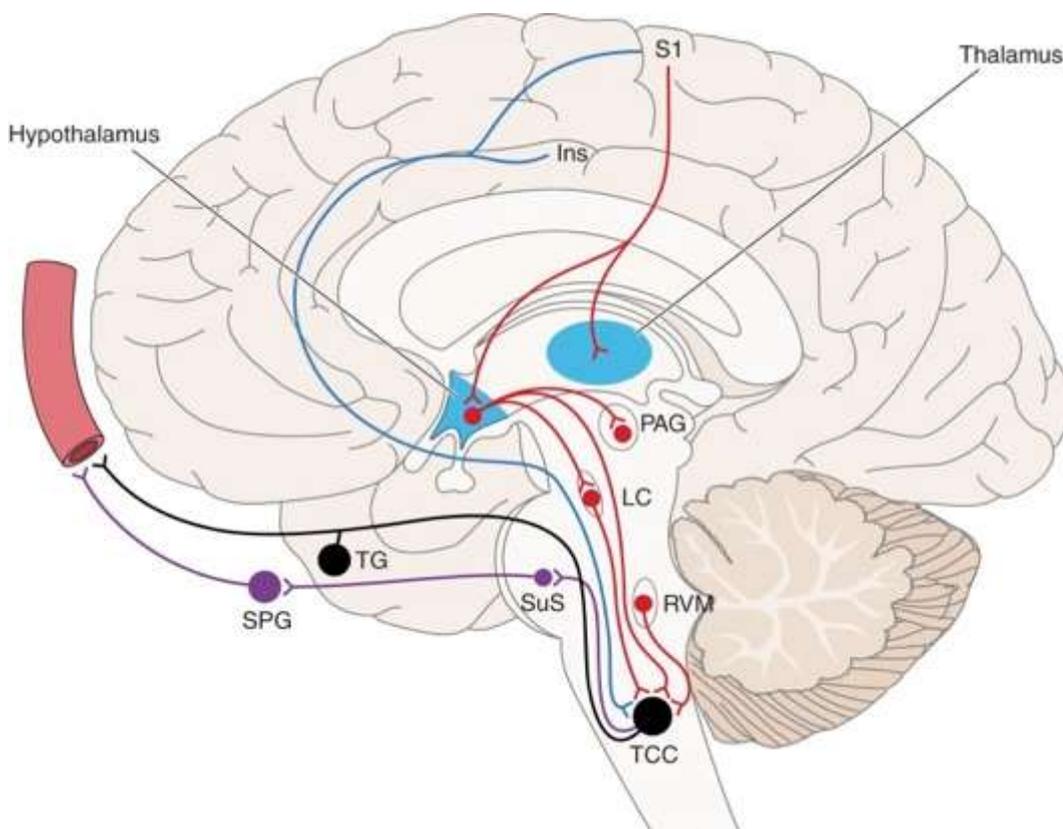


Abbildung 11: Die absteigenden Bahnen des Trigeminozervikalen Komplexes (TCC). Thalamus und Hypothalamus werden von Bahnen aus dem primären somatosensorischen Kortex (S1) erreicht. Von Hypothalamus, Insula (Ins), rostral-ventromedialer Medulla (RVM) und den intra- und extrakraniellen Gefäßen ziehen Bahnen - zum Teil über den Locus coeruleus (LC) - zum TCC. All diese Pathways können modulierend auf nozizeptive Reize wirken. SPG: Ganglion sphenopalatinum; SuS: Nucleus salivatorius superioris; TG: Ganglion trigeminale (38).

Hier ist demnach ebenso die, bereits bei den Nackenschmerzen in der Prodromalphase genannte, Überschneidung von zentral und peripher gegeben. 25% der Menschen mit Migräne leiden während der Kopfschmerzen zusätzlich an Nackenschmerzen (105), ein

zentrales Geschehen äußert sich in Symptomen (auch) in der Peripherie. Eine klinisch palpatorisch zugängliche Schnittstelle könnten myofasziale Triggerpunkte darstellen.

Definitiv künstlich hervorgerufen werden konnten Migräne-Attacken bis vor kurzem nur durch rein chemische Trigger-Substanzen wie Nitroglycerin, CGRP, Prostaglandin E2 (PGE2), Prostaglandin I2 (PGI2), PACAP (115). Sie alle haben Einfluss auf den Hypothalamus oder werden von ihm beeinflusst. Von der Peripherie aus zugänglich sind jedoch nur die wenigsten und diese auch nur indirekt (durch Vermeidung von flackerndem Licht oder exzessiver sportlicher Betätigung z.B.).

Landgraf et al. beobachteten, dass bei Kindern und Jugendlichen mit Migräne nach der forcierten Palpation myofaszialer Triggerpunkte im M. trapezius Kopfschmerzen (unterschiedlicher Dauer und Intensität) auftraten (18). Es scheint also, dass sie non-invasiv von der Peripherie aus einen zentral-modulierten Schmerzzustand auslösen konnten. Dieses Wissen nutzend konnten Trepte-Freisleder et al. mit dem experimentellen Setting der rPMS die Häufigkeit und Intensität von Migräneattacken senken, indem sie die Mm. trapezii von Menschen mit Migräne über einen Zeitraum von zwei Wochen mit 6000 Stimuli (20 Hz) repetitiver peripherer Magnetstimulation behandelten (19). Auch konnte in mehreren Studien anhand triggerpunktspezifischer Physiotherapie die Kopfschmerzfrequenz, -intensität und -dauer gesenkt werden (116,117).

Obwohl relativ zuverlässig und einfach palpabel, bleibt die Biologie myofaszialer Triggerpunkte noch weitestgehend ungeklärt: Wie oben angeführt konnten mittels EMG bislang keine interpretatorisch „alltagsvaliden“ Aussagen gemacht werden (82,83,85); Infrarot konnte zwar in einer Studie einen Temperaturabfall über Triggerpunkten nach Setzen eines Schmerzreizes bzw. nach Sympathikusaktivierung detektieren, aber das Ergebnis konnte nicht reproduziert werden (88,89); unsere und andere Ultraschalluntersuchungen setzen ein aufwändiges, experimentelles Setting voraus, so dass sie sich über die letzten 15 Jahre nicht als ausreichend reliabel für diese Fragestellung positionieren konnten und unverändert einigen wenigen Forschergruppen – mit kontroversen Ergebnissen unzureichender Interpretationsmöglichkeiten – vorbehalten bleiben.

Da in einer Pilotstudie die Magnetresonanztomographie qualitative Änderungen in der Region von myofaszialen Triggerpunkten zu zeigen in der Lage war (21), setzten wir hier in Kooperation von LMU und TUM (Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie und Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie) unsere Erforschung der Triggerpunkte mittels der an der TUM methodisch weiterentwickelten *T2-Kartierung* fort.

Es wurden die Mm. trapezii von 10 Probanden mit Migräne und mit myofaszialen Triggerpunkten evaluiert. Als Hauptergebnis konnten den myofaszialen Triggerpunkten signifikant erhöhte T2 Werte zugeordnet werden und eine Sensitivität von 93,75% erreicht werden, indem 15 der 16 manuell palperten und markierten myofaszialen Triggerpunkte anhand der Bildgebung detektiert wurden. Dies ist der neuen T2-bereiteten TSE Sequenz zu verdanken, die gegenüber den herkömmlichen T2 Kartierungs-Ansätzen, die auf zweidimensionalen multi-slice multi-echo Spin Echo Sequenzen basierten (118,119), akkurate und schnelle dreidimensionale T2 Quantifizierung zulässt, welche sich B1 und B0 Fehlern gegenüber robust zeigt – sogar in komplexen Regionen wie dem Schulter-Nacken-Bereich, in dem große B0 Abweichungen auftreten können (99). Die Überlegenheit der neuen T2 Kartierungsmethode zeigt sich darin, dass nur bei einigen wenigen Individuen Hyperintensitäten anhand der herkömmlichen Wasser-fokussierten strukturierten Bildgebung darstellbar waren, während diese in der T2 gewichteten DIXON TSE bei allen deutlich und quantitativ messbar waren (100).

Inwiefern diese Messungen mit den aktuellen pathophysiologischen Theorien vereinbar sind, wird im Folgenden diskutiert. Pathophysiologisch spekulativ werden Triggerpunkte als eine Ansammlung zahlreicher sogenannter Kontraktionspunkte beschrieben, welche aufgrund stark kontrahierter und somit verkürzter Sarkomere und dem dadurch vergrößerten Durchmesser einzelner Muskelfasern zustande kommen sollen (85). Hierfür ist es nicht notwendig, dass der Muskel eine maximale Tätigkeit ausübt. Aufgrund eines kapillären Blutdrucks von lediglich 15mmHg am Ende des Kapillarbettes reichen Muskelkontraktionen von 10-25% der maximalen Kapazität aus, um die intramuskuläre Blutversorgung zu kompromittieren (120). Laut der zur Beurteilung von Muskelkraft herangezogenen Skala nach Janda bewirkt der Einsatz von 10% Muskelkraft eine erkennbare Reaktion, reicht jedoch nicht für eine Bewegung aus; 25% Muskelkraft

ermöglichen eine Bewegung, jedoch ohne die Überwindung der Schwerkraft (121). Damit wird deutlich, welcher geringer körperlicher Aufwand oder anders ausgedrückt Muskelanspannung ausreichen kann, um – wenn statisch eingesetzt – eine Minderversorgung hervorzurufen. Hierzu könnte eine (nur initial) erhöhte Muskelanspannung als Stressantwort wie von May bei Menschen mit Migräne beschrieben im Sinne einer biologisch determinierten Reaktions-Vulnerabilität beitragen (71).

Wie die Minderversorgung zu der mit myofaszialen Triggerpunkten verbundenen Schmerzwahrnehmung, Hyperalgesie und zentraler Sensibilisierung führen könnte, wird im Folgenden erklärt.

Für eine Muskelkontraktion muss ein Myosinkopf an ein Aktinfilament binden und von 90° auf 45° kippen. Damit dies möglich ist, muss Calcium an Troponin binden, das damit Aktin für eine Bindung mit Myosin frei gibt. Im Myosinkopf wird Adenosintriphosphat (ATP) in Adenosindiphosphat (ADP) und Phosphat (P) gespalten, wodurch der Myosinkopf auf 90° „vorgespannt“ wird und an Aktin binden kann. Durch die Freisetzung des einzelnen Phosphats kippt der Myosinkopf dann wieder von 90° auf 45° und bewegt das Aktinfilament um 10nm. Zur Lösung des Myosinkopfes vom Aktinfilament erfordert es wiederum die Bindung an ATP. Aufgrund des durch die verlängert anhaltende Muskelkontraktion unterbrochenen, oder zumindest (stark) eingeschränkten Blutstroms kommt es zu einer Mangelversorgung mit Sauerstoff und Glucose, die für die ATP-Synthese benötigt werden. Um mangels ATP nicht in Rigor zu erstarren, stellt der Muskel von der aeroben auf die anaerobe Glycolyse um, bei der jedoch mehr Pyruvat als Abfallprodukt anfällt. Dieses wird zum besseren Abtransport in Laktat umgewandelt (81). Bei unzureichender Zirkulation kann der Abtransport nicht stattfinden, das Gewebe übersäuert auf einen pH unter 5 (122). Dies und die damit verbundene erhöhte Wasserstoffionenkonzentration erregt muskuläre säuresensitive Nozizeptoren (123). Darüber hinaus wird die vorangeschaltete neuromuskuläre Erregungsübertragung im synaptischen Spalt durch eine gesteigerte Wirkung von Acetylcholin (ACh) infolge einer Downregulation der Acetylcholinesterase (AChE) erhöht (124). Ferner wird die Freisetzung weiterer Neuropeptide wie CGRP, Bradykinin, Substanz P und Serotonin getriggert (74). CGRP upreguliert die Expression von ACh-Rezeptoren (ACh-R) und steigert so seinerseits u.a. die ACh-Wirkung (125).

Durch eine ständige nozizeptive Erregung setzt auch das Spinalganglion Substanz P und CGRP in peripheres Gewebe frei und kann somit eine Degranulation lokaler Mastzellen, lokale Vasodilatation und Plasmaextravasation, also eine entzündungsähnliche Reaktion hervorrufen (74). Handelt es sich hierbei um einen anhaltenden Zustand, kann es innerhalb von Stunden zu funktionellen und strukturellen Änderungen in Spinalganglion und Hinterhorn kommen, die sich auch ohne initialen akuten Schmerz (126) klinisch in Hyperalgesie und zentraler Sensibilisierung (s.o.) manifestieren können (127).

Sha und Gilliams haben anhand einer Mikrodialyse die biochemische Beschaffenheit von Triggerpunkten untersucht. Sie maßen die Konzentration von SP, CGRP, Bradykinin, Serotonin (5-HT), Norepinehprin, Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- $\alpha$ ) und Interleukin-1 $\beta$  sowie den pH-Wert. So konnten sie feststellen, dass diese Botenstoffe, die generell mit Schmerz, Entzündung und interzellulärem Signaling in Verbindung stehen, in direkter Nähe zu aktiven Triggerpunkten erhöht sind, der pH-Wert erniedrigt ist, sowie dass Probanden mit aktiven Triggerpunkten in den oberen Anteilen des M. trapezius auch im entfernt gelegenen, triggerpunktfreien M. gastrocnemius eine – wenn auch geringere – Erhöhung dieser Parameter aufwiesen (91,92).

In der vorliegenden Studie zeigten sich in der Region der myofaszialen Triggerpunkte Signalanhebungen, deren Eigenschaften einem „Mehr-an-Wasser“ entsprechen und eine Verfettung des Muskels ausschließen und somit als Ödem angesehen werden können. In diesem Konzept vereinfacht dargestellt, würde das bedeuten: Myofasziale Triggerpunkte weisen eine erhöhte Konzentration entzündlicher Botenstoffe auf (s.o.), Entzündung führt zu Vasodilatation, Vasodilatation zu Extravasation und Extravasation zu Ödembildung. Die neugewonnenen magnetresonanztomographischen Erkenntnisse sind demnach mit einigen der aktuellen pathophysiologischen Theorien zu myofaszialen Triggerpunkten und deren biochemischen Charakteristika grundsätzlich vereinbar.

Dass dies zu Schmerzen und einer gewissen Einschränkung der Funktion der entsprechenden Muskeln führen kann (76), ist nachvollziehbar. Hiermit könnte dann eine Brücke zu den Inaktivitätsphänomenen im M. trapezius mit spekuliert reduzierten Mikro- und Makrobewegungen geschlagen werden. Hierbei wird angenommen, dass die lubrizinvermittelte Gleitfähigkeit intramuskulärer Faszien vermindert ist und so eine faszienvermittelte, primär nicht-muskulär-kontraktile Spannungserhöhung über die Zeit begünstigen kann.

Auch wird vor dem Hintergrund der Pathophysiologie und Biochemie deutlich, dass das Phänomen myofaszialer Triggerpunkt in verschiedenen Muskeln durch verschiedene Ursachen (Trauma, Überbeanspruchung, Fehlhaltung (128), Infektion (74)) entstehen kann.

So treten myofasziale Triggerpunkte nicht nur bei Menschen mit Migräne auf, sondern spielen bei multiplen muskuloskelettalen sowie rheumatoiden Krankheitsbildern, z.B. dem myofaszialen Schmerzsyndrom oder der Fibromyalgie eine entscheidende Rolle (74). Diese Patientenklientel im Vergleich zu Menschen mit Migräne mittels Muskel-MRT T2 Kartierung zu untersuchen könnte eine weitere relevante Fragestellung generieren.

Die Auflösung eines myofaszialen Triggerpunktes oder zumindest die Milderung des Status von aktivem zu passivem Triggerpunkt führt laut Gerber zu einer signifikanten Schmerzreduktion, Verbesserung der Funktion des Muskels und Verminderung der Beeinträchtigung (129). Um dies zu erreichen gibt es verschiedene lokale Ansätze wie Dry Needling (129), Injektion von Lokalanästhetika (130) oder Botulinumtoxin (131), manuelle Therapie (117), semilokale Ansätze wie Magnetstimulation der Nacken- und Schulterregion (19) und entfernte Ansätze wie die Akupunktur distal gelegener Akupunkturpunkte (132).

Mit der neuen Technologie der T2 Kartierung anhand der DIXON TSE Sequenzen könnte die Wirksamkeit der jeweiligen Therapie untersucht und evtl. Rückschlüsse auf den Wirkmechanismus der Therapie sowie den Entstehungsmechanismus der myofaszialen Triggerpunkte gezogen werden, indem z.B. geklärt wird, ob, wie und wie lange die lokal ödematösen Veränderungen myofaszialer Triggerpunkte durch Interventionen beeinflusst werden.

Bei all diesen Überlegungen müssen auch die Limitationen der vorliegenden Studie bedacht werden. Zum einen war die Kohorte mit 10 Probanden klein und mit einem Verhältnis von 9:1 ganz überwiegend weiblich selektiert.

Da jedoch die Mehrheit sowohl im rechten als auch im linken M. trapezius myofasziale Triggerpunkte aufwies, konnten 20 Messungen der Mm. trapezii und dabei 18 Messungen von myofaszialen Triggerpunkten erfolgen. Zum anderen fehlt eine Kontrollgruppe, die aus Menschen mit Migräne ohne myofasziale Triggerpunkte oder aus

Menschen ohne Migräne mit myofaszialen Triggerpunkten hätte bestehen können. Ein Vergleich solcher Gruppen hätte mehr Rückschlüsse auf die Muskulatur von Menschen mit Triggerpunkten und auf die Morphologie von Triggerpunkten mit und ohne Migräne zugelassen. Darüber hinaus ist pro Seite nur ein aktiver myofaszialer Triggerpunkt untersucht worden. Eine Erweiterung der Studie könnte in der zusätzlichen Betrachtung von sogenannten latenten myofaszialen Triggerpunkten und Druckdolenzen liegen. Dadurch könnte eventuell geklärt werden, warum ein getasteter myofaszialer Triggerpunkt kein morphologisches Korrelat in der Farbkodierung zeigte und warum umgekehrt 3 Signalanhebungen an Stellen gemessen wurden, an denen klinisch kein aktiver myofaszialer Triggerpunkt getastet worden war. So könnte untersucht werden, ob Druckdolenzen biologisch als Vorstufen von latenten myofaszialen Triggerpunkten und diese wiederum als Vorstufen von aktiven myofaszialen Triggerpunkten identifiziert werden können.

Die T2 Kartierung zeigt sich in dieser Pilotuntersuchung als geeignete – weil erstmals objektive – Methode zur Diagnostik myofaszialer Triggerpunkte. Sie wird zurzeit in einem experimentellen Setting realisiert, ist aber grundsätzlich in einer Routine-Anwendung denkbar.

## **7. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK**

In dieser Studie wurde erstmals hochauflösende MRT-basierte T2 Kartierung, die eine quantitative und dadurch objektive Beurteilung ermöglicht, zur Evaluation von myofaszialen Triggerpunkten bei jungen Erwachsenen mit Migräne angewandt. Signaländerungen in den farbkodierten T2 Karten, die lokal mit aktiven myofaszialen Triggerpunkten verbunden werden konnten, zeigten mit  $p = 0,0039$  signifikant erhöhte T2 Werte im Vergleich zur umgebenden Muskulatur (Triggerpunkt rechts  $32.3 \pm 2.5$  ms (range: 28.5 – 37.2 ms) vs. M. trapezius rechts  $27.7 \pm 1.4$  ms (range: 25.5 – 30.0 ms), Triggerpunkt links  $33.0 \pm 1.5$  ms (range: 31.2 – 35.7 ms) vs. Muskulatur links  $28.7 \pm 1.0$  ms (range: 26.9 – 30.3 ms)). Diese konnten auch dort gemessen werden, wo qualitativ keine Signaländerung festgestellt werden konnte. Der hier vorgestellte methodische Ansatz der MRT-T2-Kartierung könnte dem aktuellen und seit Jahrzehnten

unveränderten „Goldstandard“ zur Diagnostik von myofaszialen Triggerpunkten in Muskeln des menschlichen Körpers – der klinischen Palpation – hinsichtlich Sensitivität, Spezifität und messbarer Objektivität überlegen sein.

Die dadurch mögliche Objektivierung könnte zum Grundverständnis dieser muskulären Veränderungen ebenso beitragen wie zur Überprüfung verschiedener Therapiekonzepte.

## 8. LITERATURVERZEICHNIS

1. Global, Regional, and National Disability-adjusted Life-years (DALYs) for 315 Diseases and Injuries and Healthy Life Expectancy (HALE), 1990–2015: a Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. 2016.
2. Dodick DW. Migraine. *Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1315–30.
3. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an Open Access article under the CC-BY 4.0 license; 2017 Sep 29;16(11):877–97.
4. Salomon JA, Vos T, Hogan DR, Gagnon M, Naghavi M, Mokdad A, et al. Common values in assessing health outcomes from disease and injury: disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2129–43.
5. Stovner LJ, Andrée C, Eurolight Steering Committee. Impact of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain*. 2008 Jun;9(3):139–46.
6. Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen HU, Jönsson B, CDBE2010 study group, et al. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol*. 2012 Jan;19(1):155–62.
7. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s. *J Headache Pain*. 2016 Dec;17(1):104.
8. Leonardi M, Raggi A. Burden of migraine: international perspectives. *Neurol Sci*. 2013 May;34 Suppl 1:S117–8.
9. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW. Operational Diagnostic Criteria for Chronic Migraine: Expert Opinion. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2014. 9 p.
10. High diagnostic stability of confirmed migraine and confirmed tension-type headache according to the ICHD-3 beta in adolescents. 2014 Jun 10;15(1):1–5.
11. Lewis DW, Diamond S, Scott D, Jones V. Prophylactic treatment of pediatric migraine. *Headache*. 2004 Mar;44(3):230–7.
12. Charles A. Migraine: a brain state. *Curr Opin Neurol*. 2013 Jun;26(3):235–9.
13. Luna P. More than just a headache. *The Lancet Neurology*. 2016 Mar;15(3):242–3.
14. Bartsch T, Goadsby PJ. The trigeminocervical complex and migraine: current concepts and synthesis. *Curr Pain Headache Rep*. 2003 Oct;7(5):371–6.

15. Blaschek A, Decke S, Albers L, Schroeder AS, Lehmann S, Straube A, et al. Self-reported neck pain is associated with migraine but not with tension-type headache in adolescents. *Cephalalgia*. 2014 Apr 7;34(11):895–903.
16. Landgraf MN, Kries von 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*. 2016 Jul;36(8):807–11.
17. Blaschek A, Milde-Busch A, Straube A, Schankin C, Langhagen T, Jahn K, et al. Self-reported muscle pain in adolescents with migraine and tension-type headache. *Cephalalgia*. 2012 Jan 27;32(3):241–9.
18. Landgraf MN, Biebl JT, Langhagen T, Hannibal I, Eggert T, Vill K, 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*. 2018 Feb;22(2):385–92.
19. Magnetic stimulation of the upper trapezius muscles in patients with migraine - A pilot study. Elsevier Ltd; 2016 Nov 1;20(6):888–97.
20. Stülpnagel von C, Reilich P, Straube A, Schäfer J, Blaschek A, Lee S-H, et al. Myofascial trigger points in children with tension-type headache: a new diagnostic and therapeutic option. *J Child Neurol*. 2009 Apr;24(4):406–9.
21. Landgraf MN, Ertl-Wagner B, Koerte IK, Thienel J, Langhagen T, Straube A, et al. Alterations in the trapezius muscle in young patients with migraine--a pilot case series with MRI. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015 May;19(3):372–6.
22. Internationale Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen. 2018 Oct 26;1–538.
23. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1–211.
24. Karsan N, Bose P, Goadsby PJ. The Migraine Premonitory Phase. *Continuum (Minneapolis)*. 2018 Aug;24(4, Headache):996–1008.
25. Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, Silberstein SD, Tvedskov JF, Olesen J, et al. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology*. 2003 Mar 25;60(6):935–40.
26. Rasmussen BK, Olesen J. Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. *Cephalalgia*. 1992 Aug;12(4):221–8–discussion186.
27. Queiroz LP, Rapoport AM, Weeks RE, Sheftell FD, Siegel SE, Baskin SM. Characteristics of migraine visual aura. *Headache*. 1997 Mar;37(3):137–41.
28. Russell MB, Iversen HK, Olesen J. Improved description of the migraine aura by a diagnostic aura diary. *Cephalalgia*. 1994 Apr;14(2):107–17.

29. Hupp SL, Kline LB, Corbett JJ. Visual disturbances of migraine. *Surv Ophthalmol.* 1989 Jan;33(4):221–36.
30. Hansen JM, Goadsby PJ, Charles AC. Variability of clinical features in attacks of migraine with aura. *Cephalalgia.* 2016 Mar;36(3):216–24.
31. Charles A. The Migraine Aura. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2018 Aug;24(4, Headache):1009–22.
32. LEAO AAP. Further observations on the spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol.* 1947 Nov;10(6):409–14.
33. Hansen JM, Baca SM, VanValkenburgh P, Charles A. Distinctive anatomical and physiological features of migraine aura revealed by 18 years of recording. *Brain.* 2013 Dec;136(Pt 12):3589–95.
34. Olesen J, Friberg L, Olsen TS, Iversen HK, Lassen NA, Andersen AR, et al. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann Neurol.* John Wiley & Sons, Ltd; 1990 Dec;28(6):791–8.
35. Gormley P, Anttila V, Winsvold BS, Palta P, Esko T, Pers TH, et al. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nat Genet.* 2016 Aug;48(8):856–66.
36. Nyholt DR, van den Maagdenberg AMJM. Genome-wide association studies in migraine: current state and route to follow. *Curr Opin Neurol.* 2016 Jun;29(3):302–8.
37. Hougaard A, Amin FM, Amin F, Hauge AW, Ashina M, Olesen J. Provocation of migraine with aura using natural trigger factors. *Neurology.* Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of the American Academy of Neurology; 2013 Jan 29;80(5):428–31.
38. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev.* 2017 Apr;97(2):553–622.
39. Asghar MS, Hansen AE, Amin FM, van der Geest RJ, Koning PVD, Larsson HBW, et al. Evidence for a vascular factor in migraine. *Ann Neurol.* 2011 Apr;69(4):635–45.
40. Amin FM, Hougaard A, Schytz HW, Asghar MS, Lundholm E, Parvaiz AI, et al. Investigation of the pathophysiological mechanisms of migraine attacks induced by pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-38. *Brain.* 2014 Mar;137(Pt 3):779–94.
41. Schoonman GG, van der Grond J, Kortmann C, van der Geest RJ, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine headache is not associated with cerebral or meningeal vasodilatation--a 3T magnetic resonance angiography study. *Brain.* 2008 Aug;131(Pt 8):2192–200.

42. Markowitz S, Saito K, Moskowitz MA. Neurogenically mediated leakage of plasma protein occurs from blood vessels in dura mater but not brain. *J Neurosci*. 1987 Dec;7(12):4129–36.
43. Ashina H, Guo S, Vollesen ALH, Ashina M. PACAP38 in human models of primary headaches. *J Headache Pain*. 2017 Nov 23;18(1):110.
44. Waschek JA. VIP and PACAP: neuropeptide modulators of CNS inflammation, injury, and repair. *Br J Pharmacol*. 2013 Jun;169(3):512–23.
45. Lambert GA, Donaldson C, Boers PM, Zagami AS. Activation of trigeminovascular neurons by glyceryl trinitrate. *Brain Res*. 2000 Dec 22;887(1):203–10.
46. Lambert GA, Donaldson C, Hoskin KL, Boers PM, Zagami AS. Dilatation induced by 5-HT in the middle meningeal artery of the anaesthetised cat. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2004 Jun;369(6):591–601.
47. Haynes AC, Jackson B, Overend P, Buckingham RE, Wilson S, Tadayyon M, et al. Effects of single and chronic intracerebroventricular administration of the orexins on feeding in the rat. *Peptides*. 1999;20(9):1099–105.
48. Cai XJ, Evans ML, Lister CA, Leslie RA, Arch JR, Wilson S, et al. Hypoglycemia activates orexin neurons and selectively increases hypothalamic orexin-B levels: responses inhibited by feeding and possibly mediated by the nucleus of the solitary tract. *Diabetes*. 2001 Jan;50(1):105–12.
49. Nowak KW, Maćkowiak P, Switońska MM, Fabiś M, Malendowicz LK. Acute orexin effects on insulin secretion in the rat: in vivo and in vitro studies. *Life Sci*. 2000;66(5):449–54.
50. Sarchielli P, Rainero I, Coppola F, Rossi C, Mancini M, Pinessi L, et al. Involvement of corticotrophin-releasing factor and orexin-A in chronic migraine and medication-overuse headache: findings from cerebrospinal fluid. *Cephalalgia*. 2008 Jul;28(7):714–22.
51. Holland PR, Akerman S, Goadsby PJ. Orexin 1 receptor activation attenuates neurogenic dural vasodilation in an animal model of trigeminovascular nociception. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005 Dec;315(3):1380–5.
52. Holland PR, Akerman S, Goadsby PJ. Modulation of nociceptive dural input to the trigeminal nucleus caudalis via activation of the orexin 1 receptor in the rat. *Eur J Neurosci*. 2006 Nov;24(10):2825–33.
53. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, Bue-Valleskey JM, Burgett SG, Craft L, et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature*. Nature Publishing Group; 1995 Oct 12;377(6549):530–2.
54. Yamanaka A, Kunii K, Nambu T, Tsujino N, Sakai A, Matsuzaki I, et al. Orexin-induced food intake involves neuropeptide Y pathway. *Brain Res*. 2000 Mar 24;859(2):404–9.

55. Caproni S, Corbelli I, Pini LA, Cupini ML, Calabresi P, Sarchielli P. Migraine preventive drug-induced weight gain may be mediated by effects on hypothalamic peptides: the results of a pilot study. *Cephalalgia*. 2011 Apr;31(5):543–9.
56. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol*. John Wiley & Sons, Ltd; 1990 Aug;28(2):183–7.
57. Weigle DS, Duell PB, Connor WE, Steiner RA, Soules MR, Kuijper JL. Effect of fasting, refeeding, and dietary fat restriction on plasma leptin levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Feb;82(2):561–5.
58. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. Nature Publishing Group; 1998 Oct 22;395(6704):763–70.
59. Martins-Oliveira M, Akerman S, Holland PR, Hoffmann JR, Tavares I, Goadsby PJ. Neuroendocrine signaling modulates specific neural networks relevant to migraine. *Neurobiol Dis*. 2017 May;101:16–26.
60. Kolaczynski JW, Considine RV, Ohannesian J, Marco C, Opentanova I, Nyce MR, et al. Responses of leptin to short-term fasting and refeeding in humans: a link with ketogenesis but not ketones themselves. *Diabetes*. 1996 Nov;45(11):1511–5.
61. Guldiken B, Guldiken S, Demir M, Turgut N, Tugrul A. Low leptin levels in migraine: a case control study. *Headache*. 2008 Jul;48(7):1103–7.
62. Bernecker C, Pailer S, Kieslinger P, Horejsi R, Möller R, Lechner A, et al. GLP-2 and leptin are associated with hyperinsulinemia in non-obese female migraineurs. *Cephalalgia*. 2010 Nov;30(11):1366–74.
63. Cavestro C, Rosatello A, Micca G, Ravotto M, Marino MP, Asteggiano G, et al. Insulin metabolism is altered in migraineurs: a new pathogenic mechanism for migraine? *Headache*. 2007 Nov;47(10):1436–42.
64. Fava A, Pirritano D, Consoli D, Plastino M, Casalnuovo F, Cristofaro S, et al. Chronic migraine in women is associated with insulin resistance: a cross-sectional study. *Eur J Neurol*. 2014 Feb;21(2):267–72.
65. Swanson LW, Sawchenko PE. Paraventricular nucleus: a site for the integration of neuroendocrine and autonomic mechanisms. *Neuroendocrinology*. 1980 Dec;31(6):410–7.
66. Robert C, Bourgeois L, Arreto C-D, Condes-Lara M, Nosedá R, Jay T, et al. Paraventricular hypothalamic regulation of trigeminovascular mechanisms involved in headaches. *J Neurosci*. 2013 May 15;33(20):8827–40.
67. Lippi G, Mattiuzzi C. Cortisol and migraine: A systematic literature review. *Agri*. 2017 Jul;29(3):95–9.

68. Ziegler DK, Hassanein RS, Kodanaz A, Meek JC. Circadian rhythms of plasma cortisol in migraine. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1979 Aug 1;42(8):741-8.
69. Jankord R, Herman JP. Limbic regulation of hypothalamo-pituitary-adrenocortical function during acute and chronic stress. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Dec;1148:64-73.
70. Rinaman L. Visceral sensory inputs to the endocrine hypothalamus. *Front Neuroendocrinol*. 2007 Apr;28(1):50-60.
71. Altered muscle activity during rest and during mental or physical activity is not a trait symptom of migraine - a neck muscle EMG study. *The Journal of Headache and Pain*; 2018 Mar 16;:1-7.
72. Stockman R. The Causes and Treatment of Chronic Rheumatism. *Br Med J*. 1904 Feb 27;1(2252):477-9.
73. Gowers WR. A Lecture on Lumbago: Its Lessons and Analogues: Delivered at the National Hospital for the Paralysed and Epileptic. *Br Med J*. 1904 Jan 16;1(2246):117-21.
74. Shah JP, Thaker N, Heimur J, Aredo JV, Sikdar S, Gerber L. Myofascial Trigger Points Then and Now: A Historical and Scientific Perspective. *PM R*. 2015 Jul;7(7):746-61.
75. Travell J, Rinzler SH. The Myofascial Genesis of Pain. *Postgraduate Medicine*. 1952 Oct;11(5):425-34.
76. Ge H-Y, Arendt-Nielsen L. Latent Myofascial Trigger Points. *Curr Pain Headache Rep*. *Current Science Inc*; 2011 May 11;15(5):386-92.
77. Do TP, Heldarskard GF, Kolding LT, Hvedstrup J, Schytz HW. Myofascial trigger points in migraine and tension-type headache. *J Headache Pain*. 2018 Sep 10;19(1):84.
78. Kumbhare D, Shaw S, Grosman-Rimon L, Noseworthy MD. Quantitative Ultrasound Assessment of Myofascial Pain Syndrome Affecting the Trapezius: A Reliability Study. *J Ultrasound Med*. *Wiley-Blackwell*; 2017 Jul 3;36(12):2559-68.
79. Wolfe F, Simons DG, Friction J, Bennett RM, Goldenberg DL, Gerwin R, et al. The fibromyalgia and myofascial pain syndromes: a preliminary study of tender points and trigger points in persons with fibromyalgia, myofascial pain syndrome and no disease. *J Rheumatol*. 1992 Jun;19(6):944-51.
80. Simons DG. *Travell & Simons' Myofascial Pain and Dysfunction*. 1999. 1 p.
81. Speckmann E-J. *Physiologie*. Elsevier, Urban&FischerVerlag; 2008. 1 p.
82. Ge H-Y, Monterde S, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Latent myofascial trigger points are associated with an increased intramuscular electromyographic activity during synergistic muscle activation. *J Pain*. 2014 Feb;15(2):181-7.

83. Yu SH, Kim HJ. Electrophysiological characteristics according to activity level of myofascial trigger points. *J Phys Ther Sci. The Society of Physical Therapy Science*; 2015 Sep;27(9):2841-3.
84. Hubbard DR, Berkoff GM. Myofascial trigger points show spontaneous needle EMG activity. *Spine*. 1993 Oct 1;18(13):1803-7.
85. Simons DG. Review of enigmatic MTrPs as a common cause of enigmatic musculoskeletal pain and dysfunction. *J Electromyogr Kinesiol*. 2004 Feb;14(1):95-107.
86. Schuster N, Kolobrodov VG. *Infrarotthermographie*. John Wiley & Sons; 2012. 1 p.
87. Kimura Y, Ge HY, Zhang Y, Kimura M, Sumikura H, Arendt-Nielsen L. Evaluation of sympathetic vasoconstrictor response following nociceptive stimulation of latent myofascial trigger points in humans. *Acta Physiologica*. John Wiley & Sons, Ltd; 2009 Aug;196(4):411-7.
88. Attenuated Skin Blood Flow Response to Nociceptive Stimulation of Latent Myofascial Trigger Points. *the American Congress of Rehabilitation Medicine and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation*; 2009 Feb 1;90(2):325-32.
89. Haddad DS, Brioschi ML, Arita ES. Thermographic and clinical correlation of myofascial trigger points in the masticatory muscles. *Dentomaxillofacial Radiology*. 2012 Dec;41(8):621-9.
90. *Handbook of Microdialysis*. Elsevier; 2007. 1 p.
91. Shah JP, Gilliams EA. Uncovering the biochemical milieu of myofascial trigger points using in vivo microdialysis: an application of muscle pain concepts to myofascial pain syndrome. *J Bodyw Mov Ther*. 2008 Oct;12(4):371-84.
92. Shah JP, Danoff JV, Desai MJ, Parikh S, Nakamura LY, Phillips TM, 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 Jan;89(1):16-23.
93. Lewis J, Tehan P. A blinded pilot study investigating the use of diagnostic ultrasound for detecting active myofascial trigger points. *Pain*. 1999 Jan;79(1):39-44.
94. Turo D, Otto P, Shah JP, Heimur J, Gebreab T, Armstrong K, et al. Ultrasonic tissue characterization of the upper trapezius muscle in patients with myofascial pain syndrome. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2012;2012:4386-9.
95. Sikdar S, Shah JP, Gebreab T, Yen R-H, Gilliams E, Danoff J, et al. Novel applications of ultrasound technology to visualize and characterize myofascial trigger points and surrounding soft tissue. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2009 Nov;90(11):1829-38.

96. Ballyns JJ, Shah JP, Hammond J, Gebreab T, Gerber LH, Sikdar S. Objective sonographic measures for characterizing myofascial trigger points associated with cervical pain. *J Ultrasound Med.* 2011 Oct;30(10):1331–40.
97. Takla MKN, Razek NMA, Kattabei O, El-Lythy MAF. A comparison between different modes of real-time sonoelastography in visualizing myofascial trigger points in low back muscles. *Journal of Manual & Manipulative Therapy.* 2016 Dec;24(5):253–63.
98. Chen Q, Wang H-J, Gay RE, Thompson JM, Manduca A, An K-N, et al. Quantification of Myofascial Taut Bands. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* 2016 Jan;97(1):67–73.
99. Weidlich D, Schlaeger S, Kooijman H, Börnert P, Kirschke JS, Rummeny EJ, et al. T2 mapping with magnetization-prepared 3D TSE based on a modified BIR-4 T2 preparation. *NMR in Biomedicine.* 2017 Nov;30(11).
100. Sollmann N, Mathonia N, Weidlich D, Bonfert M, Schroeder SA, Badura KA, et al. Quantitative magnetic resonance imaging of the upper trapezius muscles - assessment of myofascial trigger points in patients with migraine. *J Headache Pain.* 2nd ed. 2019 Jan 18;20(1):8.
101. Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain.* 2016 Jul;139(Pt 7):1987–93.
102. Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin C, Goadsby PJ. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain.* 2014 Jan;137(Pt 1):232–41.
103. Maniyar FH, Sprenger T, Schankin C, Goadsby PJ. Photic hypersensitivity in the premonitory phase of migraine--a positron emission tomography study. *Eur J Neurol.* 2014 Sep;21(9):1178–83.
104. Maniyar FH, Sprenger T, Schankin C, Goadsby PJ. The origin of nausea in migraine-a PET study. *J Headache Pain.* 2014 Dec 3;15:84.
105. Lampl C, Rudolph M, Deligianni CI, Mitsikostas DD. Neck pain in episodic migraine: premonitory symptom or part of the attack? *J Headache Pain.* 2015;16(1):566.
106. Uddman R, Edvinsson L, Ekman R, Kingman T, McCulloch J. Innervation of the feline cerebral vasculature by nerve fibers containing calcitonin gene-related peptide: trigeminal origin and co-existence with substance P. *Neurosci Lett.* 1985 Nov 20;62(1):131–6.
107. Davis KD, Dostrovsky JO. Responses of feline trigeminal spinal tract nucleus neurons to stimulation of the middle meningeal artery and sagittal sinus. *J Neurophysiol.* 1988 Feb;59(2):648–66.

108. Liu Y, Broman J, Edvinsson L. Central projections of sensory innervation of the rat superior sagittal sinus. *Neuroscience*. 2004;129(2):431–7.
109. Malick A, Strassman RM, Burstein R. Trigeminohypothalamic and reticulohypothalamic tract neurons in the upper cervical spinal cord and caudal medulla of the rat. *J Neurophysiol*. 2000 Oct;84(4):2078–112.
110. Kosaras B, Jakubowski M, Kainz V, Burstein R. Sensory innervation of the calvarial bones of the mouse. *J Comp Neurol*. 2009 Jul 20;515(3):331–48.
111. Burstein R, Blake P, Schain A, Perry C. Extracranial origin of headache. *Curr Opin Neurol*. 2017 Jun;30(3):263–71.
112. Uddman R, Edvinsson L. Neuropeptides in the cerebral circulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1989;1(3):230–52.
113. Uddman R, Goadsby PJ, Jansen I, Edvinsson L. PACAP, a VIP-like peptide: immunohistochemical localization and effect upon cat pial arteries and cerebral blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1993 Mar;13(2):291–7.
114. Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, CSD, sensitization and modulation of pain. *Pain*. 2013 Dec;154 Suppl 1:S44–53.
115. Schytz HW, Birk S, Wienecke T, Kruuse C, Olesen J, Ashina M. PACAP38 induces migraine-like attacks in patients with migraine without aura. *Brain*. 2009 Jan;132(Pt 1):16–25.
116. Yedikardachian D, Quasthoff S, Lechner AT, Giuliani A, Fazekas F. [Migraine prophylaxis with trigger point therapy and lymphatic drainage : A pilot study]. *Wien Med Wochenschr*. 2nd ed. Springer Vienna; 2017 Nov;167(15-16):359–67.
117. Falsiroli Maistrello L, Geri T, Gianola S, Zaninetti M, Testa M. Effectiveness of Trigger Point Manual Treatment on the Frequency, Intensity, and Duration of Attacks in Primary Headaches: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Neurol*. 2018;9:254.
118. Majumdar S, Orphanoudakis SC, Gmitro A, O'Donnell M, Gore JC. Errors in the measurements of T2 using multiple-echo MRI techniques. I. Effects of radiofrequency pulse imperfections. *Magn Reson Med*. 1986 Jun;3(3):397–417.
119. Majumdar S, Orphanoudakis SC, Gmitro A, O'Donnell M, Gore JC. Errors in the measurements of T2 using multiple-echo MRI techniques. II. Effects of static field inhomogeneity. *Magn Reson Med*. 1986 Aug;3(4):562–74.
120. Järholm U, Palmerud G, Karlsson D, Herberts P, Kadefors R. Intramuscular pressure and electromyography in four shoulder muscles. *J Orthop Res*. John Wiley & Sons, Ltd; 1991 Jul;9(4):609–19.
121. Janda V. *Manuelle Muskelfunktionsdiagnostik*. Elsevier, Urban&FischerVerlag; 2009. 1 p.

122. Shah JP, Phillips TM, Danoff JV, Gerber LH. An in vivo microanalytical technique for measuring the local biochemical milieu of human skeletal muscle. *J Appl Physiol*. 2005 Nov;99(5):1977-84.
123. Gautam M, Benson CJ, Sluka KA. Increased response of muscle sensory neurons to decreases in pH after muscle inflammation. *Neuroscience*. 2010 Oct 27;170(3):893-900.
124. Dommerholt J. Dry needling - peripheral and central considerations. *J Man Manip Ther*. 2011 Nov;19(4):223-7.
125. Dommerholt J, Grieve R, Layton M, Hooks T. An evidence-informed review of the current myofascial pain literature--January 2015. *J Bodyw Mov Ther*. 2015 Jan;19(1):126-37.
126. Svensson P, Cairns BE, Wang K, Arendt-Nielsen L. Injection of nerve growth factor into human masseter muscle evokes long-lasting mechanical allodynia and hyperalgesia. *Pain*. 2003 Jul;104(1-2):241-7.
127. Camanho GL, Imamura M, Arendt-Nielsen L. Genesis of Pain in Arthrosis. *Rev Bras Ortop*. 2011 Jan;46(1):14-7.
128. Bron C, Dommerholt JD. Etiology of Myofascial Trigger Points. *Curr Pain Headache Rep*. 2nd ed. Current Science Inc; 2012 Jul 27;16(5):439-44.
129. Gerber LH, Shah J, Rosenberger W, Armstrong K, Turo D, Otto P, et al. Dry Needling Alters Trigger Points in the Upper Trapezius Muscle and Reduces Pain in Subjects With Chronic Myofascial Pain. *PM R*. 2015 Jul;7(7):711-8.
130. García-Leiva JM, Hidalgo J, Rico-Villademoros F, Moreno V, Calandre EP. Effectiveness of ropivacaine trigger points inactivation in the prophylactic management of patients with severe migraine. *Pain Med*. 2007 Jan;8(1):65-70.
131. Jakubowski M, McAllister PJ, Bajwa ZH, Ward TN, Smith P, Burstein R. Exploding vs. imploding headache in migraine prophylaxis with Botulinum Toxin A. *Pain*. 2006 Dec 5;125(3):286-95.
132. Chou L-W, Hsieh Y-L, Chen H-S, Hong C-Z, Kao M-J, Han T-I. Remote therapeutic effectiveness of acupuncture in treating myofascial trigger point of the upper trapezius muscle. *Am J Phys Med Rehabil*. 2011 Dec;90(12):1036-49.

## 9. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Kopfschmerzbilder, gemalt von Kindern mit Migräne .....	12
Abbildung 2: EMG-Änderungen im Verhältnis zu Ruhe über dem rechten M. trapezius.....	18
Abbildung 3: Palpation eines Triggerpunktes mittels Pinzettengriff.....	20
Abbildung 4: Palpation des linken M. trapezius mittels Pinzettengriff.....	25
Abbildung 5: Markierung der Zugriffspunkte.....	26
Abbildung 6: Befestigung der Nitroglycerinkapseln .....	27
Abbildung 7: T2 gewichtete DIXON TSE (oben), T2 Karte mit Farbkodierung (unten) .....	29
Abbildung 8: T2 Werte der Mm. trapezii und myofaszialen Triggerpunkte.....	33
Abbildung 9: Verteilung der myofaszialen Triggerpunkte innerhalb der Mm. trapezii.....	34
Abbildung 10: Die Aufsteigenden Bahnen des Trigeminozervikalen Komplexes (TCC).....	37
Abbildung 11: Die absteigenden Bahnen des Trigeminozervikalen Komplexes (TCC).....	38

## **DANKSAGUNG**

Für Florian, mich und die Wissenschaft.

Mein Dank für die konsequente, beharrliche Förderung und Unterstützung gilt Prof. Dr. med. Prof. h.c. Florian Heinen, PD Dr. med. Dipl. Psych. Mirjam Landgraf sowie Dr. med. Nico Sollmann. Außerdem danke ich Katharina Badura B.Sc. und den ProbandInnen für ihre Zeit.

Die Geduld, Nachsicht und Bestärkung von A.W.S., M.I.M. und R.A.M. haben mir immer wieder Kraft für diese Arbeit gegeben.

QnD



LUDWIG-  
MAXIMILIANS-  
UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN

Promotionsbüro  
Medizinische Fakultät



## Eidesstattliche Versicherung

---

Name, Vorname

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

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.

---

Ort, Datum

*Nina Mathonia*  
\_\_\_\_\_  
Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand