

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Abteilung Neuropädiatrie
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Dr. Christoph Klein

**Repetitive periphere Magnetstimulation
im Bereich der Nacken- und Schultermuskulatur
als neuromodulatorische Intervention
bei jungen Erwachsenen
mit hochfrequenter episodischer Migräne**

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

vorgelegt von
Tabea Renner

aus
Wiesbaden

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Florian Heinen

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Tobias Freilinger
PD Dr. Beate Averbeck
Prof. Dr. Frank Padberg

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. Dr. Nico Sollmann, B.A.

Dekan: Prof. Dr. Thomas Gundermann

Tag der mündlichen Prüfung: 30.03.2023

*Gewidmet
meinen Eltern*

In der folgenden Dissertation
wird auf eine geschlechterspezifische Differenzierung verzichtet,
um einen besseren Lesefluss zu gewähren.

Selbstverständlich kann es sich trotz dieser Vereinfachung
gleichermaßen um männliche, weibliche sowie diverse Personen handeln.

Eidesstattliche Versicherung

Renner, Tabea

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

**„Repetitive periphere Magnetstimulation im Bereich der Nacken- und
Schultermuskulatur als neuromodulatorische Intervention bei jungen Erwachsenen mit
hochfrequenter episodischer Migräne“**

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.

Berlin, 11.09.2023

Tabea Renner

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	8
2. Publikationsliste	9
3. Einleitung	10
3.1. Das Krankheitsbild Migräne.....	10
3.1.1. Definition	10
3.1.2. Prävalenz.....	10
3.1.3. Psychosoziale und ökonomische Bedeutung	11
3.1.4. Pathophysiologie.....	12
3.1.4.1. Übersicht	12
3.1.4.2. Triggerfaktoren.....	13
3.1.5. Myofasziale Triggerpunkte	14
3.1.5.1. Definition	14
3.1.5.2. Bedeutung.....	15
3.1.6. Therapiemöglichkeiten	15
3.1.6.1. Akuttherapie	15
3.1.6.2. Migräneprophylaxe	16
3.1.6.3. Weitere Therapieansätze	17
3.1.7. Repetitive periphere Magnetstimulation	18
3.1.7.1. Entwicklung	18
3.1.7.2. Funktionsweise.....	19
3.1.7.3. Aktuelle Anwendungsgebiete	19
3.2. Zielsetzung und übergeordnete Fragestellung der Arbeit.....	21
3.3. Beschreibung der durchgeführten Studien	23
3.3.1. Studiendesign	23
3.3.2. Bestimmung der myofaszialen Triggerpunkte.....	24
3.3.3. Gruppeneinteilung.....	24

3.3.4. Stimulationsprotokoll.....	24
3.3.5. Durchführung der Stimulationen	25
3.3.6. Evaluation	26
3.4. Beitrag der Doktorandin	28
4. Zusammenfassung.....	29
4.1. Deutsche Zusammenfassung	29
4.2. English Conclusion.....	31
5. Veröffentlichung I.....	33
6. Veröffentlichung II.....	34
7. Literaturverzeichnis.....	35
8. Abbildungsverzeichnis	44
9. Appendix	45
9.1. Weitere Publikationen	45
9.2. Annonce.....	47
9.3. Fragebögen	48
10. Danksagung.....	51

1. Abkürzungsverzeichnis

ASS	Acetylsalicylsäure
CaMEO	Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
DMKG	Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft
DSS	Druckschmerzschwelle
ICHD	Internationale Klassifizierung von Kopfschmerzerkrankungen
IHS	Internationale Kopfschmerzgesellschaft
M. / Mm.	Musculus / Musculi
MIDAS	Migraine Disability Assessment
mTrP	Myofasziärer Triggerpunkt
N. / Nn.	Nervus / Nervi
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
PACAP	Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide
rPMS	Repetitive periphere Magnetstimulation
TCC	Trigemino-zervikaler Komplex
TVS	Trigemino-vaskuläres System

2. Publikationsliste

Die folgenden beiden Publikationen stellen den Hauptbestandteil der vorliegenden kumulativen Dissertation dar. Weitere Publikationen der Doktorandin, die nicht Hauptbestandteil dieser Dissertation sind, werden im Appendix aufgeführt.

Repetitive peripheral magnetic stimulation (rPMS) in subjects with migraine – setup presentation and effects on skeletal musculature, Tabea Renner*, Nico Sollmann*, Florian Trepte-Freisleder, Lucia Albers, Nina M. Mathonia, Michaela V. Bonfert, Helene König, Birgit Klose, Sandro M. Krieg, Florian Heinen, Lucia Gerstl**, Mirjam N. Landgraf**; *Frontiers in Neurology*, Juli 2019.

Alleviation of migraine symptoms by application of repetitive peripheral magnetic stimulation to myofascial trigger points of neck and shoulder muscles – A randomized trial, Tabea Renner*, Nico Sollmann*, Florian Heinen, Lucia Albers, Florian Trepte-Freisleder, Birgit Klose, Helene König, Sandro M. Krieg, Michaela V. Bonfert**, Mirjam N. Landgraf**; *Scientific Reports*, April 2020.

*: *geteilte Erstautorenschaft*

** : *geteilte Letztautorenschaft*

3. Einleitung

3.1. Das Krankheitsbild Migräne

3.1.1. Definition

Die Internationale Kopfschmerzgesellschaft (IHS) definiert Migräne als primäre Kopfschmerzerkrankung, die sich durch wiederkehrende Kopfschmerzattacken von 4 bis 72 Stunden Dauer auszeichnet¹. Typischerweise treten die Kopfschmerzen einseitig auf, haben pulsierenden Charakter, eine moderate bis starke Intensität und verstärken sich bei körperlicher Aktivität¹. Sehr häufig gehen sie mit Übelkeit und / oder Licht- und Lärmempfindlichkeit einher¹. In etwa einem Drittel der Fälle werden Migräne-Kopfschmerzen von einer Aura begleitet, die sich in Form von visuellen, sensorischen, motorischen, retinalen oder sprachlichen Symptomen oder Beeinträchtigungen der Hirnstammfunktion zeigen kann¹⁻³. Vorboten einer Migräneattacke gehen dieser meist Stunden bis Tage voraus und können sich in den unterschiedlichsten Formen präsentieren^{1,4-6}. Die häufigsten Vorboten sind Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Gefühlsschwankungen, Gähnen, gastrointestinale Beschwerden und muskuläre Verspannungen oder Schmerzen im Nackenbereich^{1,4-6}.

Entsprechend der Häufigkeit der Attacken wird die Migräne in eine episodische und eine chronische Form eingeteilt^{1,7}. Wenn die Kopfschmerzsymptomatik an bis zu 14 Tagen im Monat auftritt, handelt es sich um die episodische Form¹. Von einer chronischen Migräne spricht man, sobald Kopfschmerzen an 15 oder mehr Tagen im Monat in mehr als drei aufeinander folgenden Monaten auftreten und mindestens an acht Tagen pro Monat die oben genannten Kriterien von Migräne erfüllt werden^{1,7}.

3.1.2. Prävalenz

Laut der „Global Burden of Disease“-Studie aus dem Jahr 2016 leiden mehr als eine Milliarde Menschen weltweit an Migräne^{8,9}. In der europaweiten „Eurolight“-Studie konnte 2018 bei 38% der knapp 10.000 eingeschlossenen erwachsenen Teilnehmer eine wahrscheinliche bis definitive Migräne diagnostiziert werden¹⁰. Auch im Kindes- und Jugendalter ist die Migräne eine häufige Erkrankung. Im Rahmen einer Meta-Analyse im Jahr 2013 betrug die Prävalenz von Migräne in einer Kohorte von über 210.000 Kindern und Jugendlichen weltweit 9,1%¹¹. Insgesamt ist die Prävalenz von Migräne alters- und geschlechtsabhängig¹²⁻¹⁵. Frauen sind grundsätzlich häufiger von dem Krankheitsbild betroffen, ihre Lebenszeit-Prävalenz beträgt 12 bis 17%, während die der Männer mit 4 bis 6% deutlich niedriger liegt^{12,14}. Mädchen und

Jungen im Grundschulalter leiden in etwa gleich häufig an Migräne¹². Mit dem Einsetzen der Pubertät steigt die Prävalenz an, wobei der Anstieg unter Mädchen signifikant größer ist als der unter gleichaltrigen Jungen^{11,12,15}. Die Häufigkeit von Migräne nimmt im jungen Erwachsenenalter weiter zu, wobei der geschlechtsspezifische Unterschied bestehen bleibt^{12,14,16}. In einer Umfrage in den Vereinigten Staaten von Amerika mit 145.000 Teilnehmern konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz im Alter von 30 bis 39 Jahren mit 20,1% ihren höchsten Wert erreicht¹⁶. Hierbei sind erwachsene Frauen 2- bis 3,5-mal häufiger betroffen als ihre männlichen Altersgenossen^{12,14,16}. Im mittleren bis hohen Lebensalter sinkt die Prävalenz von Migräne schließlich wieder ab; bei Personen über 70 Jahren liegt der Wert bei 4,0%¹².

3.1.3. Psychosoziale und ökonomische Bedeutung

Der mit der Migräne einhergehende Leidensdruck ist in der Regel hoch. Laut der „My Migraine Voice“-Umfrage aus dem Jahr 2018 leiden die Betroffenen häufig an einer verminderten Lebensqualität¹⁷. 85% der Patienten berichten über Beeinträchtigungen durch die Erkrankung wie beispielsweise depressive Stimmung und das Gefühl der Hilflosigkeit sowie des „Unverstanden-Seins“¹⁷. 83% der Menschen mit Migräne leiden unter Schlafstörungen, 55% fürchten sich vor der nächsten Kopfschmerzattacke und 49% geben an, dass sie sich regelmäßig im Privatleben sowie im beruflichen Leben durch ihre Erkrankung eingeschränkt fühlen¹⁷. Die Auswirkungen von Migräne auf Partnerschaft sowie Familienleben wurden in der „Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes“-Studie (CaMEO) unter mehr als 13.000 Betroffenen untersucht^{18,19}. 16,8% der alleinstehenden Migräne-Patienten berichten, dass ihre Kopfschmerzerkrankung zu Beziehungsproblemen beigetragen hat¹⁸. 3,2% der in Partnerschaft lebenden Befragten geben an, dass sie aufgrund der Erkrankung die eigene Familienplanung eingeschränkt haben¹⁸. Kinder von Eltern mit chronischer Migräne erhalten weniger Unterstützung durch ihre Eltern, leiden selbst öfter an Kopfschmerzen und zeigen überdies auch häufiger Angststörungen als Kinder von Eltern mit lediglich episodischer Migräne¹⁹. Diese Ergebnisse zeigen die Komplexität der psychosozialen Auswirkungen von Migräne im individuellen Kontext sowie im familiären Umfeld auf^{18,19}.

Auch ökonomisch gesehen hat die Kopfschmerzerkrankung weitreichende Folgen^{18,20-23}. In der Altersgruppe der 15- bis 49-Jährigen, welche einen Großteil der arbeitenden Bevölkerung darstellt, ist Migräne der häufigste Grund für eine relevante gesundheitliche Einschränkung im Alltag^{8,9,24,25}. Menschen, die an mindestens vier Tagen im Monat an Migräne leiden, sind in ihrer Produktivität signifikant eingeschränkt und haben am Arbeitsplatz häufigere Fehlzeiten

als Kollegen ohne Migränebeschwerden²⁰. Laut der CaMEO-Studie sorgen sich 32,1% der Migräne-Patienten aufgrund ihrer Kopfschmerzerkrankung um ihre finanzielle Sicherheit und 32,7% geben an, dass ihre Erkrankung negative Auswirkungen auf ihre Karriere habe¹⁸. Volkswirtschaftlich betrachtet führt Migräne einerseits zu direkten Kosten für Diagnostik und Therapie, andererseits aber auch zu immensen indirekten Kosten durch Arbeitsunfähigkeit und Produktivitätseinschränkungen²⁰⁻²². Diese Kosten belaufen sich innerhalb der Europäischen Union für jeden Migräne-Patienten auf geschätzt ca. 1.200 Euro pro Jahr²³. Insgesamt beziffern sich die volkswirtschaftlichen Einbußen im Zusammenhang mit Migräne jedes Jahr auf schätzungsweise ca. 110 Milliarden Euro in der EU²³.

Trotz der hohen Prävalenz und des enormen Leidensdrucks der Betroffenen wird Migräne jedoch oftmals nicht korrekt und nicht frühzeitig diagnostiziert oder inadäquat behandelt^{10,26}. Eine Verbesserung der Migränetherapie mit dem Ziel einer individuell abgestimmten, ausreichend wirksamen Behandlung ist aus gesundheitspolitischer, aber auch aus sozioökonomischer Sicht dringend notwendig^{20,21,24,27}.

3.1.4. Pathophysiologie

3.1.4.1. Übersicht

Insgesamt ist die Migräne ein komplexes und multifaktorielles Krankheitsbild, deren Pathophysiologie – trotz weitreichender Fortschritte in der Forschung – bis heute nicht komplett verstanden ist²⁸⁻³⁰. Ursprünglich ging man von einer rein vaskulären Pathogenese der Migräne aus, die auf der Vasodilatation der meningealen Gefäße basierte³¹⁻³³. Diese Hypothese wurde gestützt durch die effektive Linderung von Migräneattacken durch Gabe von Vasokonstriktoren wie Ergotaminen und Triptanen³¹⁻³³. Inzwischen haben jedoch klinische Studien mehrfach gezeigt, dass es keinen strengen zeitlichen Zusammenhang zwischen intrakranieller Vasodilatation bzw. -konstriktion und dem Auftreten von Migräneattacken gibt³⁴⁻³⁶.

In den 1980er Jahren konnte in Tierversuchen nachgewiesen werden, dass Nervenfasern, die die meningealen Gefäße umschlingen, im trigeminalen Nucleus caudalis nozizeptive Faseranteile abgeben^{28,29,32,37}. Man geht davon aus, dass diese nozizeptiven Afferenzen gemeinsam mit den drei Hauptästen des Nervus (N.) trigeminus grundsätzlich für das kraniale Schmerzerleben verantwortlich sind^{29,30}. Hierfür hat sich der Begriff des trigemino-vaskulären System (TVS) etabliert, der gleichzeitig für eine neurovaskuläre Komponente der Pathogenese der Migräne steht^{30,38}.

Die „Cortical Spreading Depression“ (CSD) stellt einen weiteren wichtigen Bestandteil im wissenschaftlichen Erklärungsversuch für das Krankheitsbild Migräne dar³⁹⁻⁴¹. Mit dem Begriff CSD wird eine sich langsam ausbreitende Welle abnormer neuronaler Erregung im Kortex beschrieben, die v.a. im Zusammenhang mit Migräne mit Aura auftritt^{39,40}. Studien zeigen, dass die CSD durch Ausschüttung lokal aktiver Substanzen u.a. zur Irritation des TVS beiträgt und so Migräneattacken auslösen kann^{39,40}. Möglicherweise tragen auch inflammatorische Neuropeptide wie beispielsweise das „Calcitonin Gene-Related Peptide“ (CGRP) und das „Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide“ (PACAP), die während Migräneattacken in erhöhter Konzentration im Blut messbar sind, zur Migräneentstehung bei⁴²⁻⁴⁶.

Das inzwischen weit verbreitete und anerkannte Konzept des trigemino-zervikalen Komplexes (TCC) wurde erstmals von Olesen im Jahr 1991 veröffentlicht⁴⁷. Hiermit beschrieb Olesen bewusst eine multifaktorielle Pathogenese der Migräne mit zentralen und peripheren Komponenten und vereinigte somit vaskuläre, supraspinale und myofasziale Faktoren in einem Erklärungsansatz^{29,30,47,48}. Vor allem der häufig beobachtete Zusammenhang zwischen Nacken- und Kopfschmerzen kann in diesem Modell mit der Konvergenz von peripheren nozizeptiven Afferenzen aus dem zervikalen Innervationsgebiet C1-C3 mit zentralen nozizeptiven Afferenzen in den trigeminalen Nuclei im Hirnstamm erklärt werden^{47,49}. Inzwischen geht man davon aus, dass es sich um eine dynamische Interaktion der verschiedenen Afferenzen im TCC handelt^{49,50}. Es wird vermutet, dass die nozizeptive Reizung eines Neurons im TCC zur Sensibilisierung anderer konvergierender Neurone im TCC führen kann, die gerade keinen Schmerzreiz erfahren^{47,51,52}. So wäre eine Sensibilisierung im Bereich des Innervationsgebiets der Nervenwurzeln C1-C3 in der Lage zur Migräneentstehung beizutragen und umgekehrt^{49,52}.

In Bezug auf die pathophysiologischen Grundlagen spielt für die aktuelle Arbeit das Konzept des TCC eine entscheidende Rolle.

3.1.4.2. Triggerfaktoren

Eine Vielzahl individuell unterschiedlich relevanter Triggerfaktoren können das Auftreten einer Migräneattacke begünstigen bzw. diese auslösen^{5,53-55}. Hierzu zählen vor allem psychischer Stress, Schlafmangel und Erschöpfung, Umweltfaktoren wie beispielsweise plötzlicher Luftdruckabfall oder umschlagendes Wetter mit entsprechend raschen Temperaturveränderungen, diätische Einflüsse wie Fasten oder Alkoholkonsum und

hormonelle Veränderungen im Rahmen des menstruellen Zyklus oder einer Schwangerschaft^{5,53-55}. Auch Nackenschmerzen werden als möglicher Trigger im Rahmen von muskulären Verspannungen bei Stress, aber auch als Begleitsymptom einer Migräneattacke diskutiert^{56,57}. Gesichert ist, dass Nackenschmerzen bei jugendlichen Migränikern häufiger auftreten als bei Gleichaltrigen ohne Kopfschmerzsymptomatik⁵⁸⁻⁶⁰. Bei jungen Migränikern im Alter von 12 bis 19 Jahren sind Nackenschmerzen mit einer steigenden Häufigkeit der Attacken assoziiert, d.h. je höher die Migränefrequenz ist, desto höher erweist sich die Prävalenz von Schmerzen im Nackenbereich⁵⁹. Außerdem legen Studien nahe, dass bei Kopfschmerzpatienten eine generelle Hyperalgesie sowie eine Hypersensibilität bzgl. Druckschmerz im Bereich der Nacken- und Schultermuskulatur vorliegen⁶¹⁻⁶³. Als mögliches physiologisches Korrelat werden hierfür myofasziale Triggerpunkte (mTrPs) im Nacken- und Schulterbereich angesehen^{51,64,65}.

3.1.5. Myofasziale Triggerpunkte

3.1.5.1. Definition

Im Jahr 2018 wurden im Rahmen der „Delphi“-Studie von einem internationalen Expertenkomitee einheitliche Diagnosekriterien für mTrPs festgelegt⁶⁶. MTrPs werden als hypersensible Areale („hypersensitive spots“) in der Skelettmuskulatur definiert, die sich durch einen tastbaren Hartspannstrang („taut band“) auszeichnen⁶⁶. Die Palpation eines mTrP provoziert ausstrahlende Schmerzen bzw. Empfindungen, die dem Patienten aus anderem Kontext vertraut sind („referred pain / sensation patterns“) ⁶⁶. Die drei genannten Kriterien sind nach dem Delphi-Konsensus Voraussetzung für die Identifikation eines mTrP⁶⁶. Die lokale Muskelzuckung („local twitch response“), die teils durch manuelle Palpation eines mTrP ausgelöst wird, bestätigt dessen Diagnose, ist jedoch kein obligates Kriterium⁶⁶. Ebenso kann es bei Stimulation eines mTrP zu einer unwillkürlichen, spontanen Ausweichbewegung („jump sign“) des Patienten kommen⁶⁶. Die Unterscheidung von aktiven zu latenten mTrPs wurde ebenfalls durch das Expertenkomitee diskutiert und festgelegt⁶⁶. Wenn die Palpation eines mTrP die dem Patienten bekannten Symptome („familiar experience“) in gewohnter Intensität, Lokalisation und Qualität auslöst, spricht man von einem aktiven mTrP⁶⁶. Bei latenten mTrPs kann die bekannte Symptomatik nicht durch Palpation hervorgerufen werden⁶⁶.

3.1.5.2. Bedeutung

Die Ätiologie von mTrPs ist nicht abschließend geklärt⁶⁷. Vermutet wird, dass ihre Entstehung mit akuter muskulärer Überbelastung, exzentrischer Muskelarbeit, erhöhtem intramuskulären Druck, spezifischen Rekrutierungsmustern und metabolischen sowie psychischen Einflüssen zusammenhängt⁶⁷. Klinisch relevant werden mTrPs im Rahmen von myofaszialen Schmerzsyndromen, aber auch bei übertragenen Symptomen in Körperregionen fernab der eigentlichen Lokalisation des mTrP⁶⁷.

Menschen mit Migräne weisen signifikant häufiger mTrPs in temporalen, subokzipitalen, aber auch nuchalen Arealen auf als die gesunden Kontrollgruppen^{68,69}. In einer klinischen Studie konnten bei Jugendlichen mit Migräne durch Palpation von mTrPs im Musculus (M.) trapezius die ihnen bekannten Kopfschmerzen ausgelöst werden, welche auch nach Beendigung der Palpation andauerten⁶⁵. Im Rahmen einer weiteren Untersuchung konnte beobachtet werden, dass bei Menschen mit Migräne nach Applikation von Lokalanästhetikum in zervikale mTrPs die Häufigkeit der Kopfschmerzattacken sowie deren Intensität signifikant abnahmen⁵¹. Diese Ergebnisse legen nahe, dass mTrPs als Korrelat einer peripheren Sensibilisierung auch zentral wirksam werden⁶⁸. Man geht davon aus, dass mTrPs im Nacken- und Schulterbereich im Rahmen des TCC über die Nervenwurzeln C1-C3 einen sensorischen Einfluss auf die kaudalen Nuclei der Nervi (Nn.) trigemini ausüben^{65,70}. Indem sie die zentrale sensorische Exzitabilität verstärken, können sie möglicherweise auch die zentrale Nozizeption maßgeblich beeinflussen^{51,63,65,70}. Diese Erkenntnisse stützen die Hypothese, dass mTrPs eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie der Migräne spielen^{51,65}.

3.1.6. Therapiemöglichkeiten

Für eine so komplexe und beeinträchtigende Erkrankung wie die Migräne gilt ein multimodales Therapiekonzept als Goldstandard für die Behandlung⁷¹⁻⁷³. Prinzipiell muss man zwischen der Therapie einer akuten Migräneattacke und der Prävention weiterer Migräneepisoden unterscheiden. Während im Rahmen der Akuttherapie die suffiziente Pharmakotherapie im Mittelpunkt steht, rücken aufgrund der Nutzen-Risiko-Abwägung für die Prophylaxe nicht-pharmakologische, nicht-invasive Therapiemaßnahmen in den Vordergrund⁷¹⁻⁷³.

3.1.6.1. Akuttherapie

Bei leichten bis mittelschweren Migräne-Kopfschmerzen werden als Akuttherapie nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) wie beispielsweise Ibuprofen, Acetylsalicylsäure (ASS)

und Diclofenac für Erwachsene empfohlen; bei Kontraindikationen gegen NSAR können auch Paracetamol und Metamizol erwogen werden ⁷². Für Kinder und Jugendliche gilt Ibuprofen als Medikament der ersten Wahl, gefolgt von Paracetamol, wobei auch ASS und Naproxen ab dem 12. Lebensjahr eingesetzt werden können ^{71,72}. Bei starken Migräne-Beschwerden sowie bei fehlendem Ansprechen auf NSAR können Triptane (5-Hydroxytryptamin_{1B/1D}-Agonisten) eingesetzt werden, welche die beste Wirksamkeit bei akuten Migräneattacken aufweisen ^{53,72,74}. Hierbei gilt es zu bedenken, dass eine frühe Einnahme bzw. Applikation in ausreichend hoher Dosis für eine effiziente Schmerztherapie unerlässlich ist ^{53,72,75}.

Zusätzlich können erwachsene Patienten bei Übelkeit und Erbrechen Antiemetika wie Metoclopramid oder Domperidon einnehmen ^{53,72,74,76}. Bei Kindern kann Ondansetron oder auch Domperidon ab einem Alter von 12 Jahren eingesetzt werden; Metoclopramid ist aufgrund der extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen nicht als Antiemetikum für minderjährige Personen zugelassen ^{71,72}.

3.1.6.2. Migräneprophylaxe

Grundsätzlich ist es essenziell, dass betroffene Patienten neben einer symptomatischen Therapie auch mögliche Risiko- sowie Triggerfaktoren reduzieren, um langfristig die Häufigkeit der Migräneanfälle zu senken ^{74,77}. Neben dem ausführlichen Aufklärungsgespräch auf Grundlage des bio-psycho-sozialen Modells stellt das Führen eines Kopfschmerzkalenders ein bewährtes Instrument dar, um die Kopfschmerzsymptomatik sowie individuelle Triggerfaktoren möglichst genau zu erfassen ⁷⁷. Gleichzeitig vermag ein Kopfschmerztagebuch auch die Wirksamkeit verschiedener Therapien zu evaluieren ⁷⁷. Faktoren wie Schlafentzug, Alkoholkonsum, Bewegungsmangel, Dehydratation, Fasten und psychischer Stress können das Auftreten einer Migräneattacke begünstigen ^{72,74,77}. Deswegen sollte jedes multimodale Therapiekonzept eine Beratung hinsichtlich des Lebensstils, das heißt eine ausgewogene Schlafhygiene, regelmäßige sportliche Betätigung (optimalerweise im Rahmen einer aeroben Ausdauersportart) sowie Normalisierung des Körpergewichts, regelmäßige Mahlzeiten, ausreichende Hydratation, einen möglichst niedrigen Koffein- und Alkoholkonsum sowie ein ausgewogenes Stressmanagement wie beispielsweise mithilfe von Biofeedback, kognitiver Verhaltenstherapie oder Entspannungsverfahren beinhalten ^{72,74,75,77}.

Bei anhaltend hoher Migränehäufigkeit, starker Einschränkung der Lebensqualität und ausgeprägtem Leidensdruck kann eine medikamentöse Migräneprophylaxe nach Ausschöpfen aller psychologischen und nicht-medikamentösen Therapiemaßnahmen indiziert sein ^{71,72}. Bei

Kindern und Jugendlichen wird die Indikation zur Pharmakoprophylaxe tendenziell strenger als bei Erwachsenen gestellt ⁷¹. Für eine solche Prophylaxe kommen grundsätzlich Beta-Blocker, trizyklische Antidepressiva, Antiepileptika und Kalziumkanal-Antagonisten infrage ^{48,53,72,74}. Ein langsames Einschleichen sowie Aufdosieren der Prophylaxe ist essentiell ⁷². Die Wirksamkeit kann erst nach ungefähr zwei Monaten nach Erreichen der tolerierbaren Höchstdosis evaluiert werden, wobei eine Reduktion der Anfallshäufigkeit um 50% oder mehr als Erfolg gewertet wird ⁷². Jedoch bringen prophylaktische Pharmakotherapien entsprechende Nebenwirkungen mit sich, was einerseits das Aufdosieren zu entsprechend nötigen Wirkspiegeln, andererseits aber auch die Compliance seitens des Patienten erschweren kann ^{78,79}. Grundsätzlich können medikamentöse Prophylaxen die Anzahl der Attacken meist nur reduzieren und Migräne-Symptome abmildern, jedoch nicht komplett unterbinden ^{78,79}. Außerdem sind die anerkannten Pharmakoprophylaxen oft nur bei einem Bruchteil der Patienten wirksam ^{78,79}.

3.1.6.3. Weitere Therapieansätze

Trotz einer Vielzahl an unterschiedlichen Behandlungsansätzen mangelt es nach wie vor an migränespezifischen Therapien ^{28,30,48,79,80}. Die aktuelle Forschung beschäftigt sich zum einen mit neuen pharmakologischen Therapiemöglichkeiten, die in den Signalweg von Neuropeptiden wie CGRP und PACAP eingreifen ^{53,74,81}. Die Datenlage bezüglich möglicher Langzeiteffekte ist hier jedoch noch unzureichend ^{74,81}. Andererseits wird an invasiven und nicht-invasiven neuromodulatorischen Therapieansätzen geforscht, die akut oder prophylaktisch eingesetzt werden können ^{74,81,82}. Diese Interventionen kommen vor allem für Patienten infrage, die Kontraindikationen für medikamentöse Migränetherapeutika aufweisen, deren Nebenwirkungen nicht tolerieren oder grundsätzlich nicht auf die Pharmakotherapie ansprechen ^{79,81}.

Zu den invasiven Interventionen gehören beispielsweise die Stimulation des Okzipitalnervs oder des sphenopalatinen Ganglions, welche jedoch aufgrund der Invasivität und des damit verbundenen Risikos nur schwer refraktären Migränepatienten vorbehalten sind, bei denen pharmakologische sowie nicht-invasive Therapien versagen ^{48,79}. Nicht-invasive neuromodulatorische Techniken wie Stimulation des N. vagus, Stimulation des N. supraorbitalis, transkranielle Gleichstromstimulation, transkranielle Magnetstimulation und repetitive periphere Magnetstimulation (rPMS) sind hingegen aufgrund ihrer Sicherheit, Effizienz und geringen Nebenwirkungsrate vielversprechende Alternativen zu

medikamentösen Therapien ^{79,81,83,84}. Weitere Forschung in diesem Bereich ist essenziell, um die verschiedenen Ansätze in ihrer Wirksamkeit detaillierter zu untersuchen und miteinander vergleichen zu können ^{79,83,84}.

3.1.7. Repetitive periphere Magnetstimulation

Der Begriff rPMS beschreibt grundsätzlich die Anwendung von Magnetstimulation peripher an der Muskulatur, die mit einer Vielzahl von aufeinanderfolgenden Stimuli behandelt wird.

3.1.7.1. Entwicklung

Ende des 19. Jahrhunderts wurden die ersten dokumentierten Versuche mit alternierenden Magnetfeldern durchgeführt ⁸⁵. D'Arsonval untersuchte 1896 die Wirkung oszillierender Magnetfelder auf Organismen und konnte Schwindelsensationen sowie vermutlich auch Muskelkontraktionen auslösen ^{85,86}. Die Probanden mussten hierfür ihren Kopf bzw. ihren gesamten Körper in einer Magnetfeldspule platzieren, weswegen davon auszugehen ist, dass hier erstmalig eine magnetische Nervenreizung beschrieben wurde ⁸⁵. Im Jahr 1965 bauten Bickford und Freeming den ersten funktionierenden Magnetstimulator, der mit Einzelreizen sichtbare Muskelkontraktionen bei Tier und Mensch auslösen konnte ^{85,86}. Die Nachschwingungen des abklingenden Magnetpulses machten jedoch eine elektrische Ableitung an den Muskeln unmöglich ⁸⁵. Im Jahr 1982 entwickelte Polson im Rahmen seiner Dissertation im Labor von Barker einen Magnetstimulator für die Reizung peripherer Nerven, der ohne Nachschwingungen auskam ^{85,87}. Somit konnte der Reizerfolg in Form von Muskelsummenpotenzialen abgeleitet werden ^{85,87}. Vorerst fand diese Erfindung jedoch keine klinische Anwendung ⁸⁵. Erst als drei Jahre später ein Student Barkers über die transkranielle Elektrostimulation von Merton las, erkannte er eine mögliche klinische Anwendung des Magnetstimulators ^{85,88}. Der von Polson entwickelte Magnetstimulator wurde 1985 erstmalig transkraniell angewendet, wobei sich Merton persönlich als erster Proband zur Verfügung stellte ^{85,89}.

Die transkranielle wie auch periphere Magnetstimulation eröffnete der elektrophysiologischen Forschung ungeahnte Möglichkeiten und generierte neue diagnostische sowie therapeutische Ansätze für vielzählige neurologische und psychiatrische Erkrankungen ^{85,90}. Der Schwerpunkt der Forschung mit Magnetstimulation liegt heute v.a. bei zentralen, aber zunehmend auch bei peripheren Anwendungsgebieten und ist nach wie vor Bestandteil aktueller neurophysiologischer Untersuchungen ^{85,90,91}.

3.1.7.2. Funktionsweise

Die Magnetstimulation funktioniert nach dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion nach Faraday ⁹². Ein zeitlich oder räumlich veränderliches Magnetfeld induziert eine Spannung in einem elektrischen Leiter und führt somit zu einem Stromfluss in ebendiesem ⁹². Bei der Magnetstimulation durchdringt das magnetische Feld biologisches Gewebe und baut dort ein elektrisches Feld auf ⁹². Der räumliche elektrische Gradient führt über die Auslösung von überschwelligem Membranpotentialen zu Permeabilitätsänderungen an den Membranen der Nervenzellen und somit zur Auslösung von Aktionspotentialen ⁹³. Werden ausreichend Aktionspotentiale in motorischen Nervenendigungen generiert, so kommt es in Bereichen mit hoher Dichte an motorischen Endplatten zu einer Kontraktion der Muskulatur ^{93,94}. Daneben werden bei peripherer Stimulation schnell leitende, sensorische Afferenzen erregt und damit ein propriozeptiver Einfluss auf spinaler und zentraler Ebene erwirkt ⁹¹.

Die Magnetstimulation lässt sich wie die schon länger existierende Elektrostimulation auf peripherer sowie zentraler Ebene anwenden und bringt erhebliche Vorteile mit sich ^{92,93}. Mithilfe des Magnetfeldes ist beispielsweise eine Reizung nervaler Strukturen ohne Berührung der Haut möglich ⁹². Bei peripherer Anwendung erzeugt die Magnetstimulation außerdem eine größere Eindringtiefe in das Gewebe und eine deutlicher sichtbare Muskelkontraktion als die Elektrostimulation ^{91,95}. Während die transkranielle Anwendung der Elektrostimulation einen hohen Stromfluss benötigt, um den Widerstand der Schädelkalotte zu durchdringen, und somit mit Schmerzen verbunden ist, wird das Magnetfeld durch biologisches Gewebe kaum abgeschwächt ⁹². Deswegen ist die transkranielle Anwendung der Magnetstimulation nahezu schmerzfrei ⁹². Die periphere Anwendung wird abhängig von der gewählten Stimulationsintensität und somit auch der Stärke der muskulären Kontraktion als mehr oder weniger angenehm empfunden - dies lässt sich jedoch über die Einstellung der Intensität entsprechend regulieren ⁹⁶⁻⁹⁸.

3.1.7.3. Aktuelle Anwendungsgebiete

Es gibt zahlreiche Anwendungsgebiete, in denen rPMS mit nachweislich positiver Wirkung eingesetzt wurde, wobei die neurophysiologische Grundlage für diese Effekte bisher nicht abschließend gesichert werden konnte ⁹⁹⁻¹⁰³. 2011 wurde rPMS im Rahmen einer randomisiert-kontrollierten Studie bei lumbaler Spondylose eingesetzt und führte zu einer signifikanten Schmerzreduktion in der Verum-Gruppe ¹⁰⁰. Im Jahr 2013 veröffentlichte Masse-Alarie eine Arbeit, in der rPMS nachweislich zur Linderung chronischer Rückenschmerzen beitrug ⁹⁹. Eine

Fallstudie mit fünf Probanden, die nach Kompression peripherer Nerven an neuropathischen Schmerzen litten, zeigte, dass rPMS zu einer deutlichen Schmerzreduktion führte ¹⁰¹. Auch im Bereich der Therapie myofaszialer Schmerzen legt die Datenlage nahe, dass rPMS einen signifikant stärkeren kurz-, mittel- sowie langfristigen schmerzlindernden Effekt gegenüber der Elektrostimulation hat ^{102,103}.

Im Jahr 2016 wurde rPMS erstmals als präventiv ansetzende Intervention am M. trapezius bei 20 jungen Menschen mit Migräne durchgeführt ⁹⁶. In der Pilotstudie wurde gezeigt, dass rPMS bei den Teilnehmern hinsichtlich Anwendung und Wirksamkeit auf eine hohe Akzeptanz und Zufriedenheit stieß ⁹⁶. Alle Probanden nahmen an den sechs geplanten Sitzungen teil, es traten keine nennenswerten Nebenwirkungen oder Zwischenfälle auf ⁹⁶. Die Applikation von rPMS am M. trapezius zeigte eine positive Wirkung direkt an der peripheren Nackenmuskulatur im Sinne einer Erhöhung der lokalen Druckschmerzschwelle (DSS) ⁹⁶. Auch zentrale Effekte konnten beobachtet werden: So nahm die Häufigkeit der Migräneattacken nach der Intervention signifikant ab ⁹⁶. Ebenso fiel der „Migraine Disability Assessment“ (MIDAS) Score, der die Beeinträchtigung durch die Migräne im Alltag widerspiegelt, nach der Intervention nachweislich niedriger aus ⁹⁶.

Die beschriebene Machbarkeitsstudie warf jedoch viele weitere Fragen auf wie beispielsweise die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse, den Stellenwert eines möglichen Placeboeffekts, die Rolle neurophysiologischer Effekte bzgl. des Therapieerfolgs und die Optimierung des rPMS-Stimulationsprotokolls ⁹⁶⁻⁹⁸.

3.2. Zielsetzung und übergeordnete Fragestellung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit knüpfte an das oben erwähnte Pilotprojekt der Arbeitsgruppe Neuromodulation der LMU aus dem Jahr 2016 an. Die klinische Studie diente einerseits der Re-Evaluation von rPMS an der Nacken- und Schultermuskulatur in einer größeren Kohorte junger Erwachsener mit hochfrequenter episodischer Migräne. Insbesondere Machbarkeit, Zufriedenheit, Akzeptanz sowie das Sicherheitsprofil der rPMS sollten hierbei genauer beleuchtet werden. Außerdem standen in dieser Untersuchung die peripheren, muskulären sowie die zentralen Effekte der Behandlung im Zeitraum bis 90 Tage nach Ende der Intervention im Fokus.

Die Probanden wurden in zwei Gruppen randomisiert, bei der ersten Hälfte der Teilnehmer wurde rPMS über die Musculi (Mm.) trapezii appliziert, bei der anderen Hälfte über die Mm. deltoidei. Anhand dieser Stratifizierung sollte überprüft werden, ob die Wahl des behandelten Muskels einen Einfluss auf die peripheren und zentralen Effekte zeigt. Unter dem Konzept des TCC wurde mit dem M. trapezius eine Muskelgruppe gewählt, deren Afferenzen über die Segmente C1-C3 in den TCC konvergieren. Bei dem M. deltoideus erfolgt die sensorische Afferenz über die Nervenwurzeln C5-C6 und liegt somit außerhalb des TCC.

Die zu untersuchenden Hypothesen lauteten somit:

- 1) RPMS ist eine Intervention, die auf eine hohe Akzeptanz und Zufriedenheit bei den Probanden stößt.
- 2) RPMS ist ein sicheres und nebenwirkungsarmes Verfahren.
- 3) RPMS am M. trapezius erhöht die lokale DSS an mTrPs im M. trapezius.
- 4) RPMS am M. trapezius senkt über den TCC die Häufigkeit von Kopfschmerztagen bei Migränikern.
- 5) RPMS am M. deltoideus führt zu keiner Steigerung der DSS des M. trapezius.
- 6) RPMS am M. deltoideus führt aufgrund der Lage außerhalb des TCC zu keiner Verbesserung der Kopfschmerzbeschwerden.

Im Rahmen dieser Arbeit entstanden zwei Publikationen, die den Hauptteil dieser kumulativen Dissertation darstellen. Die Publikation „Repetitive Peripheral Magnetic Stimulation in Subjects With Migraine – Setup Presentation and Effects on Skeletal Musculature“ wird im Folgenden Veröffentlichung I genannt. Diese gibt eine technische Beschreibung des Studienaufbaus wieder und widmet sich vorrangig den muskulären Aspekten der klinischen

Studie. Für Veröffentlichung I wählten wir als Endpunkte die vollständige Studienteilnahme ohne unerwünschte Ereignisse, die Zufriedenheit der Teilnehmer sowie die Veränderung der DSS an M. trapezius sowie M. deltoideus prä- versus post-interventionell.

Die Publikation “Alleviation of migraine symptoms by application of repetitive peripheral magnetic stimulation to myofascial trigger points of neck and shoulder muscles – A randomized trial” wird im Folgenden Veröffentlichung II genannt. Diese beschäftigt sich primär mit den zentralen, migräne-spezifischen Effekten nach Applikation von rPMS im Bereich der Mm. trapezii und Mm. deltoidei. In Veröffentlichung II orientierten wir uns an den Richtlinien der IHS für Endpunkte bzgl. kontrollierter Studien für präventive Migränetherapien bei Erwachsenen ¹⁰⁴. Primärer Endpunkt war die Zahl der Kopfschmerztage prä- versus post-interventionell. Als sekundäre Endpunkte wurden Kopfschmerzintensität, Medikamenteneinnahme, MIDAS-Score sowie kumulative Kopfschmerzdauer gewählt.

3.3. Beschreibung der durchgeführten Studien

3.3.1. Studiendesign

Die vorliegende Studie wurde von den Ethikkommissionen der LMU München und der TU München zugelassenen (313-16 bzw. 152/16 S) und als klinische Studie registriert (Clinical Trial Registration Number: DRKS00019870, 15/11/2019).

Die vorliegende klinische Studie wurde mit einem prospektiven, randomisierten Design entworfen. Die Teilnehmer mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- 1) Alter zwischen 18 und 35 Jahren,
- 2) Diagnose einer Migräne (gemäß des deutschen Kopfschmerzfragebogens entsprechend den Kriterien der Internationalen Klassifizierung von Kopfschmerzerkrankungen [ICHD]),
- 3) 15 bis 44 Tage Kopfschmerzen innerhalb der 90 Tage vor der ersten Behandlung (gemäß des Kopfschmerzkalenders der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft [DMKG]),
- 4) mindestens ein aktiver mTrP in der Pars descendens des rechten oder linken M. trapezius (nachgewiesen mithilfe von manueller Palpation durch eine spezialisierte Physiotherapeutin) und
- 5) schriftliche Einwilligung in die Studienteilnahme.

Zum Ausschluss führten folgende Kriterien:

- 1) andere neurologische Erkrankungen außer Migräne,
- 2) Einnahme einer medikamentösen Migräneprophylaxe,
- 3) Wechsel von hormoneller zu nicht-hormoneller Kontrazeption (oder umgekehrt) während der gesamten Studienteilnahme,
- 4) Schwangerschaft und
- 5) metallische Implantate (z.B. Cochlea-Implantat, Herz- oder Hirnschrittmacher, Stents etc.).

Insgesamt meldeten sich 199 Interessenten auf die Aushänge in den Kliniken sowie Bibliotheken der beiden Münchner Universitäten (TU und LMU München). Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten 37 Probanden in die Studie aufgenommen werden.

3.3.2. Bestimmung der myofaszialen Triggerpunkte

Die Bestimmung der mTrPs erfolgte im Rahmen der Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien als letzter Schritt vor Stimulationsstart. 43 Interessenten, die alle anderen Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, wurden ausschließlich von einer Physiotherapeutin mit Spezialisierung auf mTrP-Diagnostik und -Therapie untersucht. Dafür inspizierte und palpizierte die Physiotherapeutin die Nacken- und Schultermuskulatur, um latente und aktive mTrPs in den Mm. trapezii und Mm. deltoidei zu identifizieren^{105,106}. Diese wurden dann mit einem Filzstift auf der Haut markiert und mit Fotos dokumentiert. Hierfür wurde zur genaueren Lokalisierung zusätzlich ein Maßband zwischen Processus spinosus des siebten Halswirbelkörpers und Acromion angelegt. Zusätzlich wurden die ermittelten mTrPs auf einer anatomischen Zeichnung der Nacken- und Schultermuskulatur übertragen und somit als Skizze festgehalten.

Von 43 Interessenten erfüllten 37 Personen ebenfalls die oben genannten Kriterien bzgl. mTrPs und konnten in die Studie eingeschlossen werden.

3.3.3. Gruppeneinteilung

Die 37 Teilnehmer wurden in einem 1:1-Verhältnis in zwei Gruppen randomisiert, die erste Gruppe wurde am M. trapezius stimuliert (n = 19 Probanden) und die zweite Gruppe am M. deltoideus (n = 18 Probanden). Insgesamt wurden bei jedem Probanden sechs Sitzungen rPMS in regelmäßigen Abständen innerhalb von zwei aufeinander folgenden Wochen durchgeführt. In jeder Sitzung wurden entsprechend der Randomisierung linker und rechter M. trapezius bzw. linker und rechter M. deltoideus stimuliert. Der Start der Stimulationsseite (links oder rechts) wurde in beiden Gruppen ebenfalls im Verhältnis 1:1 randomisiert und dann bei jeder weiteren Sitzung abgewechselt.

3.3.4. Stimulationsprotokoll

Die Stimulationsstärke wurde zu Beginn der ersten Sitzung bestimmt, indem die Stimulationsintensität an beiden Seiten mit 15% der Maximalleistung beginnend, in 5%-Schritten gesteigert wurde. Der Proband bewertete den sensorischen Eindruck der Muskelkontraktion - entsprechend der Randomisierung entweder an den Mm. trapezii oder den Mm. deltoidei - mithilfe einer visuellen Analogskala von 0 (sehr angenehm) bis 10 (sehr schmerzhaft), wobei Werte ≥ 5 als „nicht nur unangenehm, sondern erstmals schmerzhaft“

festgelegt waren. Hier lag dementsprechend die Höchstgrenze, so dass die größtmögliche Stimulationsstärke unterhalb der Höchstgrenze als Intensität für die rPMS-Sitzungen gewählt wurde. Sollten die bestimmten Intensitäten rechts und links unterschiedlich ausfallen, wurde der niedrigere Wert für beide Seiten verwendet. Mit dieser Intensität wurde im Rahmen der darauffolgenden sechs Sitzungen beidseits für jeweils 15 Minuten an Mm. trapezii bzw. Mm. deltoidei stimuliert. Innerhalb der 15 Minuten rPMS wurden bei einer Frequenz von 20 Hz insgesamt 6.000 einzelne Stimuli appliziert. Nach je 15 Sekunden aktiver Stimulation („ON-Zeit“) folgte jeweils eine Pause von 30 Sekunden („OFF-Zeit“), in der eine Relaxation der Muskulatur möglich wurde. Der Wechsel von Aktivierung und Relaxation der Muskulatur ist an die progressive Muskelrelaxation nach Jacobson angelehnt, die u.a. auch als erfolgreiche Migräneprophylaxe eingesetzt wird ¹⁰⁷.

Das Stimulationsprotokoll wurde von der Pilotstudie von Sollmann et al. (2016) übernommen, um eine bessere Vergleichbarkeit der beiden Studienkohorten zu gewährleisten ⁹⁶. In der Pilotstudie orientierten sich die Autoren mithilfe einer Metaanalyse an den Stimulationsprotokollen verschiedener rPMS-Studien und optimierten die einzelnen Stimulationsparameter im Selbstversuch ⁹⁶.

3.3.5. Durchführung der Stimulationen

Während der Intervention saßen die Probanden in bequemer Position auf einem Behandlungsstuhl des dazugehörigen Stimulationsgeräts Nexstim eXimia NBS System (Version 4.3; Nexstim Plc. Helsinki, Finnland). Die Füße wurden auf einem verstellbaren Fußbrett positioniert, die beiden Arme entspannt auf den Armlehnen abgelegt und der Kopf an



Abbildung 1a-c: Positionierung der Probandin auf dem Behandlungsstuhl

einer Kopfstütze angelehnt. Der Stuhl wurde für jeden Teilnehmer entsprechend der Körpermaße individuell eingestellt (Abbildung 1a-c).

Die Magnetspule wurde mittels eines schwenkbaren Arms abhängig von der Randomisierung über den ausgewählten mTrPs des M. trapezius bzw. des M. deltoideus positioniert (Abbildung 2a&b). Nach 15-minütiger Stimulation der einen Seite wurde die Magnetspule anschließend auf der kontralateralen Seite in vergleichbarer Position angebracht.



Abbildung 2a&b: Positionierung der Spule über M. trapezius bzw. M. deltoideus

3.3.6. Evaluation

Zur Evaluation der Effekte im Bereich der Schulter-Nacken-Muskulatur wurde vor und nach jeder Sitzung bei jedem Probanden die DSS über den mTrPs im M. trapezius sowie im M. deltoideus bestimmt (Abbildung 3a&b). Hierfür wurde der 1 cm² große Stempel eines analogen Algometers (Pain Diagnostic & Treatment, Italien) mit 1 kg/s/cm² senkrecht auf die Hautareale mit den darunterliegenden mTrPs appliziert und bei Erreichen der DSS der gemessene Wert in kg/cm² dokumentiert. An jedem mTrP wurden drei Messungen hintereinander durchgeführt; die durchschnittliche DSS wurde aus dem zweiten und dritten Messwert berechnet, um deren Reliabilität zu verbessern¹⁰⁸.



Abbildung 3a&b: Erhebung der DSS an mTrPs von *M. trapezius* bzw. *M. deltoideus*

Zusätzlich wurden die Probanden gebeten, nach jeder Sitzung einen Fragebogen zu möglicherweise aufgetretenen Nebenwirkungen und der persönlichen Zufriedenheit auszufüllen. Ein weiterer Fragebogen zur Zufriedenheit und Akzeptanz bzgl. rPMS wurde 90 Tage nach der letzten Intervention von den Probanden komplettiert.

Zur Evaluierung der Migräne-spezifischen Effekte wurde täglich der DMKG-Kopfschmerzkalender 90 Tage vor der Intervention, während der rPMS-Intervention sowie 90 Tage nach Abschluss der Intervention geführt¹⁰⁹. Zusätzlich wurde direkt vor Therapiestart der MIDAS-Fragebogen zur Erfassung der Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Migräne in den letzten 90 Tagen erhoben^{110, 111, 112}. Dieser musste nach 90 Tagen nach der letzten Intervention erneut evaluiert werden.

3.4. Beitrag der Doktorandin

Tabea Renner hat im Rahmen der Dissertation die vorliegende klinische Arbeit hauptverantwortlich durchgeführt. Die Studie entstand unter Federführung der Arbeitsgruppe Neuromodulation der LMU München. Hier wurden Studiendesign und Durchführung gemeinsam abgestimmt, die Ergebnisse gemeinsam diskutiert und interpretiert. Der Doktorandin oblagen das Erstellen der Ethikanträge für die Ethikkommissionen der LMU sowie der TU München, das Rekrutieren der Probanden einschließlich Organisation des 30-minütigen Aufklärungsgesprächs und der 90-tägigen Screening-Phase aller Interessenten bzgl. Ein- und Ausschlusskriterien, die Ausgabe und Auswertung aller benötigten Fragebögen für die Prä-Evaluation, die Begleitung zur physiotherapeutischen Untersuchung und Dokumentation der dort erhobenen Ergebnisse, die Terminvereinbarung und Durchführung der sechs rPMS-Sitzungen bei jedem der 37 Probanden im Neuro-Kopf-Zentrum der TU München, die Durchführung der DSS-Messung sowie die Ausgabe und Auswertung aller Fragebögen zur Post-Evaluation.

Für beide Veröffentlichungen oblagen Tabea Renner somit die grundsätzliche Organisation und Durchführung der klinischen Studie einschließlich Datenerhebung, -verarbeitung und -verwaltung. Bei Datenanalyse, -auswertung sowie -interpretation wurde sie von der AG Neuromodulation unterstützt. Literaturrecherche und Manuskriptentwurf inklusive Revision vor Publikation wurden federführend von der Doktorandin umgesetzt, weswegen Tabea Renner als Erstautorin der beiden Publikationen geführt wird. Da es sich hierbei jedoch um die ersten Publikationen der Doktorandin in internationalen Fachzeitschriften handelte, wurde sie von ihrem Betreuer Herrn Dr. Dr. med. Nico Sollmann angeleitet. Hieraus erklären sich die entsprechend geteilten Erstautorenschaften der Doktorandin und ihres Betreuers.

4. Zusammenfassung

4.1. Deutsche Zusammenfassung

Die vorliegende klinische Arbeit untersucht repetitive periphere Magnetstimulation (rPMS) an Nacken- und Schultermuskulatur als präventive Intervention bei jungen Erwachsenen mit hochfrequenter episodischer Migräne. Die Machbarkeit von rPMS bei jungen Migränikern (n = 37) wurde gemäß der Pilotstudie von Sollmann und Kollegen (2016) bestätigt. Gleichzeitig zeigte sich eine hohe Zufriedenheit und Akzeptanz von rPMS in den zwei randomisierten Gruppen, die entweder am M. trapezius (n = 19) oder am M. deltoideus (n = 18) stimuliert wurden. 81,6% der Sitzungen mit Stimulation des M. trapezius sowie 72,2% der Sitzungen mit Stimulation des M. deltoideus wurden von den Probanden als angenehm empfunden. In 28,1% der Sitzungen mit rPMS am M. trapezius bzw. 26,9% der Sitzungen mit rPMS am M. deltoideus traten Nebenwirkungen wie kurzfristige Hyp- bzw. Parästhesien am stimulierten Muskel auf, die allesamt rückläufig waren. Somit wurde ebenfalls bestätigt, dass rPMS ein sicheres und nebenwirkungsarmes Verfahren ist.

Im Rahmen des Konzepts des trigemino-zervikalen Komplexes (TCC) geht man davon aus, dass periphere nozizeptive Afferenzen im Bereich der Nervenwurzeln C1-C3 in den trigeminalen Nuclei im Hirnstamm mit zentralen Afferenzen konvergieren und diese sich gegenseitig verstärken können. Der TCC bietet somit einen Erklärungsansatz, warum auch periphere Einflüsse wie Nackenschmerzen, muskuläre Verspannungen und myofasziale Triggerpunkte im Bereich von C1-C3 relevant zur Migräneentstehung beitragen können.

Die Arbeitshypothese der vorliegenden Studie lautet, dass rPMS am M. trapezius (im Innervationsgebiet von C1-C3 und somit Teil des TCC) zu einer Erhöhung der Druckschmerzschwelle am selbigen Muskel sowie zu einer Reduktion der Kopfschmerztage führt, während rPMS am M. deltoideus (außerhalb des Innervationsgebiets C1-C3 und somit nicht Teil des TCC) weder lokale Veränderungen am M. trapezius noch zentrale Effekte bzgl. der Kopfschmerzsymptomatik nach sich zieht.

Post-interventionell konnten jedoch signifikante Veränderungen peripher an Muskulatur sowie bzgl. der zentralen Kopfschmerzsymptomatik bei Probanden beider Gruppen festgestellt werden. Nach sechsmaliger Stimulation des M. trapezius bzw. des M. deltoideus war die Druckschmerzschwelle des proximal liegenden M. trapezius signifikant erhöht – unabhängig vom stimulierten Muskel. Außerdem zeigte sich in beiden Gruppen post-interventionell eine signifikante Reduktion der Kopfschmerztage (-34,8% Tage in der Trapezius-Gruppe bzw. -32,5% Tage in der Deltoideus-Gruppe) sowie eine signifikante Verbesserung des MIDAS-

Scores, der einen Parameter für die Beeinträchtigung durch Migräne im Alltag darstellt (Reduktion von 29 auf 13 Punkte in der Trapezius-Gruppe bzw. von 31 auf 15 Punkte in der Deltoideus-Gruppe). Dies entspricht in beiden Gruppen einer Veränderung des MIDAS-Scores von „schwerer Beeinträchtigung“ zu „moderater Beeinträchtigung“ im Alltag durch Migräne. Die peripheren sowie zentralen Effekte in der Trapezius-Gruppe lassen sich mithilfe des Konzepts des TCC erklären. Die peripheren sowie zentralen Veränderungen nach rPMS am M. deltoideus, der außerhalb des Innervationsgebiets C1-C3 liegt, werfen hingegen neue Fragen auf: Welche Rolle spielt der M. deltoideus in enger räumlicher Nachbarschaft zum TCC? Wie nimmt er indirekt Einfluss auf den M. trapezius, ohne sich selbst hinsichtlich der Druckschmerzschwelle zu verändern? Möglicherweise reagiert der M. trapezius, der im Gegensatz zum M. deltoideus Teil des TCC ist, auf direkte sowie indirekte Magnetstimulation. Weitere klinische Forschung ist hier essenziell, um diese Fragestellungen zu klären. Unklar bleibt auch der Einfluss des Placebo-Effekts in beiden Gruppen, der durch diese Interventionsstudie nicht in seiner Größe zu erfassen ist. Weitere Limitationen der Studie sind die kleine Kohortengröße von insgesamt 37 Probanden sowie die strengen Ein- und Ausschlusskriterien, die möglicherweise einen Selektionsbias nach sich ziehen könnten. Abschließend lässt sich sagen, dass rPMS eine vielversprechende Methode ist, um die Migränesymptomatik, aber auch Veränderungen im Bereich der Nacken- und Schultermuskulatur wie kranio-zervikale Hyperalgesie positiv zu beeinflussen. Weitere Studien mit randomisiert-kontrollierten Studiendesign und größeren Kohorten sind nötig, um die Bedeutung der Nacken- und Schultermuskulatur im Rahmen des TCC zu untersuchen und um zu evaluieren, ob rPMS flächendeckend als Migränetherapie angewendet werden kann.

4.2. English Conclusion

The present clinical trial examines the preventive effects of repetitive peripheral magnetic stimulation (rPMS) applied to neck and shoulder muscles in young adults with high-frequency episodic migraine. Feasibility of rPMS in young migraineurs ($n = 37$) was confirmed, according to the pilot study of Sollmann et al. (2016). Both randomized groups, receiving rPMS to the M. trapezius ($n = 19$) and the M. deltoideus ($n = 18$), respectively, showed high acceptance and satisfaction with rPMS. 81.6% of the sessions with stimulation of the M. trapezius as well as 72.2% of the sessions with stimulation of the M. deltoideus were described as comfortable by the participants. Side effects like short-term hypesthesia or paresthesia in the stimulated muscle occurred in 28.1% of the sessions with rPMS applied to the M. trapezius and in 26.9% of the sessions with rPMS applied to the M. deltoideus, respectively. All side effects were completely reversible. Consequently, this study confirms that rPMS is a safe procedure which has few side effects.

In regards to the concept of the trigemino-cervical complex (TCC) it is assumed that peripheral nociceptive afferents of the nerve roots of C1-C3 converge with central afferents in the trigeminal nuclei in the brain stem where they may interact and intensify themselves. The TCC provides an explanation why peripheral factors like neck pain, muscular tension and myofascial trigger points in the area of C1-C3 may contribute to migraine pathophysiology.

The hypothesis of the present study says that rPMS to the M. trapezius (in the innervation area of C1-C3 and thus part of the TCC) increases the pressure pain threshold in the stimulated muscle and decreases the days with headache, whereas rPMS to the M. deltoideus (outside the innervation area of C1-C3 and thus not part of the TCC) does not lead to peripheral changes in the M. trapezius nor to central effects concerning headache symptoms.

However, significant changes were observed in both groups post-interventionally concerning peripheral musculature as well as central headache symptoms. After six sessions of rPMS applied to the trapezius muscle and the deltoid muscle, respectively, the pressure pain threshold of the trapezius muscle increased – regardless of the stimulated muscle. In addition, both groups showed a significant reduction in days with headache post-interventionally (-34.8% days in the trapezius group and -32.5% in the deltoid group, respectively) as well as a significant improvement of the MIDAS score which is a parameter for impairment by migraine in daily life (reduction from 29 to 13 points in the trapezius group and from 31 to 15 points in the deltoid group). This is equivalent to a change of the MIDAS score from “severe impairment” to “moderate impairment” by migraine in daily life in both groups.

The peripheral and central effects of rPMS applied to the M. trapezius can be explained by the concept of the TCC. However, the peripheral and central effects of rPMS applied to the M. deltoideus not being part of the innervation area C1-C3 raise new questions. Which role does the M. deltoideus play in spatial proximity to the TCC? How does the M. deltoideus influence indirectly the M. trapezius without changing its own pressure pain threshold? The trapezius muscle, which is supposed to be part of the TCC in contrast to the deltoid muscle, seems to be influenced by direct as well as indirect stimulation. Further research is essential to answer those questions. Moreover, the impact of the placebo effect of rPMS remains unclear in both groups as the present study is not able to measure its size. Further limitations are the small size of the study cohort of 37 participants as well as the strict inclusion and exclusion criteria which may lead to a selection bias.

Taken together, rPMS seems to be a promising tool to improve migraine symptoms as well as alterations in neck and shoulder muscles like cranio-cervical hyperalgesia. That is why further randomized-controlled trials with larger cohorts are needed to assess the meaning of the neck and shoulder muscles within the scope of the TCC and to evaluate whether rPMS might be a worthwhile therapeutic approach for migraineurs.

5. Veröffentlichung I

Repetitive Peripheral Magnetic Stimulation (rPMS) in Subjects With Migraine – Setup Presentation and Effects on Skeletal Musculature

Tabea Renner*, Nico Sollmann*, Florian Trepte-Freisleder, Lucia Albers,
Nina M. Mathonia, Michaela V. Bonfert, Helene König, Birgit Klose,
Sandro M. Krieg, Florian Heinen, Lucia Gerstl**, Mirjam N. Landgraf**

Frontiers in Neurology, 19. Juli 2019

*geteilte Erstautorenschaft

**geteilte Letztautorenschaft

6. Veröffentlichung II

**Alleviation of migraine symptoms
by application of repetitive peripheral magnetic stimulation
to myofascial trigger points of neck and shoulder muscles –
A randomized trial**

Tabea Renner*, Nico Sollmann*, Florian Heinen, Lucia Albers,
Florian Trepte-Freisleder, Birgit Klose, Helene König, Sandro M. Krieg,
Michaela V. Bonfert**, Mirjam N. Landgraf**

Scientific Reports, 6. April 2020

*geteilte Erstautorenschaft

**geteilte Letztautorenschaft

7. Literaturverzeichnis

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society, The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia: An international journal of headache* 38, 1-211 (2018).
2. Goadsby, P.J., *et al.* Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiological Reviews* 97, 553-622 (2017).
3. Charles, A. The evolution of a migraine attack - a review of recent evidence. *Headache* 53, 413-419 (2013).
4. Giffin, N.J., *et al.* Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology* 60, 935-940 (2003).
5. Marmura, M.J. Triggers, Protectors, and Predictors in Episodic Migraine. *Current pain and headache reports* 22, 81 (2018).
6. Laurell, K., *et al.* Premonitory symptoms in migraine: A cross-sectional study in 2714 persons. *Cephalalgia: An international journal of headache* 36, 951-959 (2016).
7. Katsarava, Z., *et al.* Chronic migraine: classification and comparisons. *Cephalalgia: An international journal of headache* 31, 520-529 (2011).
8. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet. Neurology* 17, 954-976 (2018).
9. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 390, 1211-1259 (2017).
10. Katsarava, Z., Mania, M., Lampl, C., Herberhold, J. & Steiner, T.J. Poor medical care for people with migraine in Europe - evidence from the Eurolight study. *The journal of headache and pain* 19, 10 (2018).
11. Wober-Bingol, C. Epidemiology of migraine and headache in children and adolescents. *Current pain and headache reports* 17, 341 (2013).
12. Straube, A. & Andreou, A. Primary headaches during lifespan. *The journal of headache and pain* 20, 35 (2019).
13. Albers, L., von Kries, R., Heinen, F. & Straube, A. Headache in school children: is the prevalence increasing? *Current pain and headache reports* 19, 4 (2015).

14. Peres, M.F.P. Epidemiology of migraine. in *Atlas of Migraine and other Headaches* (eds. Silberstein, S.D., Stiles, M.A. & Young, W.B.) 140 (Taylor & Francis Group, United Kingdom, 2005).
15. Abu-Arafeh, I., Razak, S., Sivaraman, B. & Graham, C. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population-based studies. *Developmental Medicine and Child Neurology* 52, 1088-1097 (2010).
16. Bigal, M.E., Liberman, J.N. & Lipton, R.B. Age-dependent prevalence and clinical features of migraine. *Neurology* 67, 246-251 (2006).
17. Martelletti, P., *et al.* My Migraine Voice survey: a global study of disease burden among individuals with migraine for whom preventive treatments have failed. *The journal of headache and pain* 19, 115 (2018).
18. Buse, D.C., *et al.* Life With Migraine: Effects on Relationships, Career, and Finances From the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. *Headache* 59, 1286-1299 (2019).
19. Buse, D.C., *et al.* Adolescent Perspectives on the Burden of a Parent's Migraine: Results from the CaMEO Study. *Headache* 58, 512-524 (2018).
20. Vo, P., Fang, J., Bilitou, A., Laflamme, A.K. & Gupta, S. Patients' perspective on the burden of migraine in Europe: a cross-sectional analysis of survey data in France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. *The journal of headache and pain* 19, 82 (2018).
21. Hjalte, F., Olofsson, S., Persson, U. & Linde, M. Burden and costs of migraine in a Swedish defined patient population - a questionnaire-based study. *The journal of headache and pain* 20, 65 (2019).
22. Gilligan, A.M., *et al.* Direct and Indirect Costs Among United States Commercially Insured Employees With Migraine. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 60, 1120-1127 (2018).
23. Linde, M., *et al.* The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *European journal of neurology* 19, 703-711 (2012).
24. Steiner, T.J., Stovner, L.J., Vos, T., Jensen, R. & Katsarava, Z. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? *The journal of headache and pain* 19, 17 (2018).
25. Younger, D.S. Epidemiology of Migraine. *Neurologic Clinics* 34, 849-861 (2016).
26. Miller, S. & Matharu, M.S. Migraine is underdiagnosed and undertreated. *The Practitioner* 258, 19-24, 12-13 (2014).

27. Saylor, D. & Steiner, T.J. The Global Burden of Headache. *Seminars in neurology* 38, 182-190 (2018).
28. Burstein, R., Nosedá, R. & Borsook, D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *The Journal of neuroscience: The official journal of the Society for Neuroscience* 35, 6619-6629 (2015).
29. Akerman, S., Romero-Reyes, M. & Holland, P.R. Current and novel insights into the neurophysiology of migraine and its implications for therapeutics. *Pharmacology and Therapeutics* 172, 151-170 (2017).
30. Rapoport, A.M. & Edvinsson, L. Some aspects on the pathophysiology of migraine and a review of device therapies for migraine and cluster headache. *Neurological sciences: Official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 40, 75-80 (2019).
31. Lance, J.W. The pathophysiology of migraine: a tentative synthesis. *Pathologie-biologie* 40, 355-360 (1992).
32. Underwood, E. A shot at migraine. *Science (New York, N.Y.)* 351, 116-119 (2016).
33. Friberg, L., Olesen, J., Iversen, H.K. & Sperling, B. Migraine pain associated with middle cerebral artery dilatation: reversal by sumatriptan. *Lancet* 338, 13-17 (1991).
34. Schoonman, G.G., *et al.* Migraine headache is not associated with cerebral or meningeal vasodilatation--a 3T magnetic resonance angiography study. *Brain: A journal of neurology* 131, 2192-2200 (2008).
35. Amin, F.M., *et al.* Investigation of the pathophysiological mechanisms of migraine attacks induced by pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-38. *Brain: A journal of neurology* 137, 779-794 (2014).
36. Asghar, M.S., *et al.* Evidence for a vascular factor in migraine. *Annals of neurology* 69, 635-645 (2011).
37. 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. *Neuroscience Letters* 62, 131-136 (1985).
38. Brennan, K.C. & Charles, A. An update on the blood vessel in migraine. *Current Opinion in Neurology* 23, 266-274 (2010).
39. Harriott, A.M., Takizawa, T., Chung, D.Y. & Chen, S.P. Spreading depression as a preclinical model of migraine. *The journal of headache and pain* 20, 45 (2019).

40. Moskowitz, M.A. Genes, proteases, cortical spreading depression and migraine: impact on pathophysiology and treatment. *Functional neurology* 22, 133-136 (2007).
41. Maranhão-Filho, P. & Vincent, M. Professor Aristides Leão. Much more than spreading depression. *Headache* 49, 110-116 (2009).
42. Cernuda-Morollon, E., *et al.* Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology* 81, 1191-1196 (2013).
43. Marcus, R., *et al.* BMS-927711 for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. *Cephalalgia: An international journal of headache* 34, 114-125 (2014).
44. Voss, T., *et al.* A phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ubrogepant for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia: An international journal of headache* 36, 887-898 (2016).
45. Zagami, A.S., Edvinsson, L. & Goadsby, P.J. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide and migraine. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 1, 1036-1040 (2014).
46. Goadsby, P.J., Edvinsson, L. & Ekman, R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Annals of neurology* 28, 183-187 (1990).
47. Olesen, J. Clinical and pathophysiological observations in migraine and tension-type headache explained by integration of vascular, supraspinal and myofascial inputs. *Pain* 46, 125-132 (1991).
48. Puledda, F., Messina, R. & Goadsby, P.J. An update on migraine: current understanding and future directions. *Journal of neurology* 264, 2031-2039 (2017).
49. Bartsch, T. & Goadsby, P.J. The trigeminocervical complex and migraine: current concepts and synthesis. *Current pain and headache reports* 7, 371-376 (2003).
50. Bartsch, T. Migraine and the neck: new insights from basic data. *Current pain and headache reports* 9, 191-196 (2005).
51. Giamberardino, M.A., *et al.* Contribution of myofascial trigger points to migraine symptoms. *The journal of pain: Official journal of the American Pain Society* 8, 869-878 (2007).
52. Busch, V., Frese, A. & Bartsch, T. [The trigemino-cervical complex. Integration of peripheral and central pain mechanisms in primary headache syndromes]. *Schmerz (Berlin, Germany)* 18, 404-410 (2004).

53. Charles, A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *The Lancet. Neurology* 17, 174-182 (2018).
54. Park, J.W., Chu, M.K., Kim, J.M., Park, S.G. & Cho, S.J. Analysis of Trigger Factors in Episodic Migraineurs Using a Smartphone Headache Diary Applications. *PLOS One* 11, e0149577 (2016).
55. Peroutka, S.J. What turns on a migraine? A systematic review of migraine precipitating factors. *Current pain and headache reports* 18, 454 (2014).
56. Lampl, C., Rudolph, M., Deligianni, C.I. & Mitsikostas, D.D. Neck pain in episodic migraine: premonitory symptom or part of the attack? *The journal of headache and pain* 16, 566 (2015).
57. Ozer, G. & Benlier, N. Neck pain: is it part of a migraine attack or a trigger before a migraine attack? *Acta neurologica Belgica* (2018).
58. Blaschek, A., *et al.* Self-reported neck pain is associated with migraine but not with tension-type headache in adolescents. *Cephalalgia: An international journal of headache* 34, 895-903 (2014).
59. Landgraf, M.N., *et al.* Self-reported neck and shoulder pain in adolescents is associated with episodic and chronic migraine. *Cephalalgia: An international journal of headache* 36, 807-811 (2016).
60. Blaschek, A., *et al.* Self-reported muscle pain in adolescents with migraine and tension-type headache. *Cephalalgia: An international journal of headache* 32, 241-249 (2012).
61. Fernandez-de-las-Penas, C., *et al.* Generalized neck-shoulder hyperalgesia in chronic tension-type headache and unilateral migraine assessed by pressure pain sensitivity topographical maps of the trapezius muscle. *Cephalalgia: An international journal of headache* 30, 77-86 (2010).
62. Florencio, L.L., *et al.* Generalized Pressure Pain Hypersensitivity in the Cervical Muscles in Women with Migraine. *Pain medicine* 16, 1629-1634 (2015).
63. Palacios-Cena, M., *et al.* The Number of Active But Not Latent Trigger Points Associated with Widespread Pressure Pain Hypersensitivity in Women with Episodic Migraines. *Pain medicine* 18, 2485-2491 (2017).
64. Do, T.P., Heldarskard, G.F., Kolding, L.T., Hvedstrup, J. & Schytz, H.W. Myofascial trigger points in migraine and tension-type headache. *The journal of headache and pain* 19, 84 (2018).

65. Landgraf, M.N., *et al.* Children with migraine: Provocation of headache via pressure to myofascial trigger points in the trapezius muscle? - A prospective controlled observational study. *European journal of pain* (London, England) 22, 385-392 (2018).
66. Fernandez-de-Las-Penas, C. & Dommerholt, J. International Consensus on Diagnostic Criteria and Clinical Considerations of Myofascial Trigger Points: A Delphi Study. *Pain medicine* 19, 142-150 (2018).
67. Reilich, P., Gröbli, C. & Dommerholt, J. *Myofasziale Schmerzen und Triggerpunkte*, (Elsevier Verlag, München, 2018).
68. Calandre, E.P., Hidalgo, J., Garcia-Leiva, J.M. & Rico-Villademoros, F. Trigger point evaluation in migraine patients: an indication of peripheral sensitization linked to migraine predisposition? *European journal of neurology* 13, 244-249 (2006).
69. Tali, D., Menahem, I., Vered, E. & Kalichman, L. Upper cervical mobility, posture and myofascial trigger points in subjects with episodic migraine: Case-control study. *Journal of bodywork and movement therapies* 18, 569-575 (2014).
70. Fernandez-de-Las-Penas, C. Myofascial Head Pain. *Current pain and headache reports* 19, 28 (2015).
71. Bonfert, M.V. Primäre Kopfschmerzen bei Kindern und Jugendlichen - Update 2019. in *Pädiatrie up2date* 71-85 (Georg Thieme Verlag KG, 2019).
72. Diener, H.C., Gaul C. Kropp P. et al. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1 Leitlinie. in *Nervenheilkunde*, Vol. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie 689-715 (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, www.dgn.org/leitlinien, 2018).
73. Bonfert, M.V., *et al.* [Migraine in childhood and adolescence-neurostimulation as a future innovative approach in terms of a multimodal treatment regimen]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* (2020).
74. Kahrman, A. & Zhu, S. Migraine and Tension-Type Headache. *Seminars in neurology* 38, 608-618 (2018).
75. Aamodt, A.H., *et al.* Practical management of headache. *Journal of the Norwegian Medical Association* 139 (2019).
76. Orr, S.L., *et al.* Canadian Headache Society systematic review and recommendations on the treatment of migraine pain in emergency settings. *Cephalalgia: An international journal of headache* 35, 271-284 (2015).
77. Robblee, J. & Starling, A.J. SEEDS for success: Lifestyle management in migraine. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 86, 741-749 (2019).

78. Goadsby, P.J. & Sprenger, T. Current practice and future directions in the prevention and acute management of migraine. *The Lancet. Neurology* 9, 285-298 (2010).
79. Puledda, F. & Goadsby, P.J. An Update on Non-Pharmacological Neuromodulation for the Acute and Preventive Treatment of Migraine. *Headache* 57, 685-691 (2017).
80. Hoffmann, J. & Goadsby, P.J. Emerging targets in migraine. *CNS Drugs* 28, 11-17 (2014).
81. Diener, H.C., Charles, A., Goadsby, P.J. & Holle, D. New therapeutic approaches for the prevention and treatment of migraine. *The Lancet. Neurology* 14, 1010-1022 (2015).
82. Schuster, N.M. & Rapoport, A.M. New strategies for the treatment and prevention of primary headache disorders. *Nature reviews. Neurology* 12, 635-650 (2016).
83. Reuter, U., McClure, C., Liebler, E. & Pozo-Rosich, P. Non-invasive neuromodulation for migraine and cluster headache: a systematic review of clinical trials. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* (2019).
84. Hoffmann, J. & May, A. Neuromodulation for the treatment of primary headache syndromes. *Expert review of neurotherapeutics*, 1-8 (2019).
85. Hess, C.W. Hirnstimulation - Historischer Überblick. in *Das TMS-Buch, Transkranielle Magnetstimulation* (eds. Siebner, H.R. & Ziemann, U.) 3-14 (Springer Verlag, 2007).
86. Geddes, L.A. History of magnetic stimulation of the nervous system. *Journal of clinical neurophysiology: Official publication of the American Electroencephalographic Society* 8, 3-9 (1991).
87. Polson, M.J., Barker, A.T. & Freeston, I.L. Stimulation of nerve trunks with time-varying magnetic fields. *Medical & biological engineering & computing* 20, 243-244 (1982).
88. Merton, P.A. & Morton, H.B. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 285, 227 (1980).
89. Barker, A.T., Jalinous, R. & Freeston, I.L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1, 1106-1107 (1985).
90. Hallett, M. Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron* 55, 187-199 (2007).
91. Beaulieu, L.D. & Schneider, C. Repetitive peripheral magnetic stimulation to reduce pain or improve sensorimotor impairments: A literature review on parameters of application and afferents recruitment. *Neurophysiologie clinique / Clinical neurophysiology* 45, 223-237 (2015).
92. Weyh, T. & Siebner, H.R. Hirnstimulation - Technische Grundlagen. in *Das TMS-Buch* (eds. Siebner, H.R. & Ziemann, U.) 17-26 (Springer Verlag, 2007).

93. Siebner, H.R. & Ziemann, U. Hirnstimulation - Physiologische Grundlagen. in *Das TMS-Buch* (eds. Siebner, H.R. & Ziemann, U.) 27-44 (Springer Verlag, 2007).
94. Bischoff, C. Transkutane Magnetstimulation peripherer Nerven. in *Das TMS-Buch* (eds. Siebner, H.R. & Ziemann, U.) 133-136 (Springer Verlag, 2007).
95. Bickford, R.G., Guidi, M., Fortesque, P. & Swenson, M. Magnetic stimulation of human peripheral nerve and brain: response enhancement by combined magnetoelectrical technique. *Neurosurgery* 20, 110-116 (1987).
96. Sollmann, N., *et al.* Magnetic stimulation of the upper trapezius muscles in patients with migraine - A pilot study. *European Journal of Paediatric Neurology* 20, 888-897 (2016).
97. Renner, T., *et al.* Repetitive Peripheral Magnetic Stimulation (rPMS) in Subjects With Migraine - Setup Presentation and Effects on Skeletal Musculature. *Frontiers in neurology* 10 (2019).
98. Renner, T., *et al.* Alleviation of migraine symptoms by application of repetitive peripheral magnetic stimulation to myofascial trigger points of neck and shoulder muscles - A randomized trial. *Scientific Reports* 10, 5954 (2020).
99. Masse-Alarie, H., Flamand, V.H., Moffet, H. & Schneider, C. Peripheral neurostimulation and specific motor training of deep abdominal muscles improve posturo-motor control in chronic low back pain. *The Clinical journal of pain* 29, 814-823 (2013).
100. Lo, Y.L., Fook-Chong, S., Huerto, A.P. & George, J.M. A randomized, placebo-controlled trial of repetitive spinal magnetic stimulation in lumbosacral spondylotic pain. *Pain medicine* 12, 1041-1045 (2011).
101. Leung, A., Fallah, A. & Shukla, S. Transcutaneous magnetic stimulation (TMS) in alleviating post-traumatic peripheral neuropathic pain States: a case series. *Pain medicine* 15, 1196-1199 (2014).
102. Smania, N., *et al.* Therapeutic effects of peripheral repetitive magnetic stimulation on myofascial pain syndrome. *Clinical neurophysiology: Official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 114, 350-358 (2003).
103. Smania, N., *et al.* Repetitive magnetic stimulation: a novel therapeutic approach for myofascial pain syndrome. *Journal of neurology* 252, 307-314 (2005).
104. Tassorelli, C., *et al.* Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia: An international journal of headache* 38, 815-832 (2018).

105. Simons, D.G. & Travell, J. Myofascial trigger points, a possible explanation. *Pain* 10, 106-109 (1981).
106. Shah, J.P., *et al.* Myofascial Trigger Points Then and Now: A Historical and Scientific Perspective. *PM&R: The journal of injury, function, and rehabilitation* 7, 746-761 (2015).
107. Meyer, B., Keller, A., Müller, B., Wöhlbier, H.G. & Kropp, P. [Progressive muscle relaxation according to Jacobson for migraine prophylaxis : Clinical effectiveness and mode of action]. *Schmerz* (Berlin, Germany) 32, 250-258 (2018).
108. Lacourt, T.E., Houtveen, J.H. & van Doornen, L.J.P. Experimental pressure-pain assessments: Test-retest reliability, convergence and dimensionality. *Scandinavian journal of pain* 3, 31-37 (2012).
109. Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V. Migräne-Kalender / Kopfschmerzkalender, <https://www.dmkg.de/patienten/dmkg-kopfschmerzkalender> (22.04.2016).
110. Lipton, R.B., Stewart, W.F., Sawyer, J. & Edmeads, J.G. Clinical utility of an instrument assessing migraine disability: the Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire. *Headache* 41, 854-861 (2001).
111. Stewart, W.F., Lipton, R.B., Dowson, A.J. & Sawyer, J. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. *Neurology* 56, S20-28 (2001).
112. Agosti, R., Chrubasik, J.E., Kohlmann, T. Der MIDAS-Fragebogen, Ein Instrument zur Beurteilung von Kopfschmerzen. *Hausarzt Praxis* 8, 24-25 (2009).

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1a-c: Positionierung der Probandin auf dem Behandlungsstuhl	S. 25
Abbildung 2a&b: Positionierung der Spule über M. trapezius bzw. M. deltoideus	S. 26
Abbildung 3a&b: Erhebung der DSS an mTrPs von M. trapezius bzw. M. deltoideus	S. 27

9. Appendix

9.1. Weitere Publikationen

Quantitative magnetic resonance imaging of the upper trapezius muscles – assessment of myofascial trigger points in patients with migraine, Nico Sollmann, Nina M. Mathonia, Dominik Weidlich, Michaela V. Bonfert, Sebastian A. Schroeder, Katharina A. Badura, Tabea Renner, Florian Trepte-Freisleder, Carl Ganter, Sandro M. Krieg, Claus Zimmer, Ernst J. Rummeny, Dimitrios C. Karampinos, Thomas Baum, Mirjam N. Landgraf, Florian Heinen; *The Journal of Headache and Pain*, Januar 2019.

Migräne im Kindes- und Jugendalter – Ausblick auf innovative Behandlungsansätze im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte, Michaela V. Bonfert, Corinna Börner, Lucia Gerstl, Iris Hannibal, Nina Mathonia, Kristina Huß, Birte Rahmsdorf, Christina Kainz, Birgit Klose, Helene Koenig, Giada Urban, Paul Schandelmaier, Tabea Renner, Lucia Albers, Sandro M. Krieg, Nico Sollmann, Florian Heinen, Mirjam N. Landgraf; *Bundesgesundheitsblatt Sonderausgabe*, Juni 2020.

The bottom-up approach: Non-invasive peripheral neurostimulation methods to treat migraine: A scoping review from the child neurologist’s perspective, Corinna Börner*, Giada Urban*, Louis-David Beaulieu, Nico Sollmann, Sandro M. Krieg, Andreas Straube, Tabea Renner, Paul Schandelmaier, Magdalena Lang, Matthias Lechner, Katharina Vill, Lucia Gerstl, Florian Heinen, Mirjam N. Landgraf, Michaela V. Bonfert; *European Journal of Paediatric Neurology*, Mai 2021.

Burden of disease and lifestyle habits in adolescents and young adults prone to frequent episodic migraine: A secondary comparative analysis, Michaela V. Bonfert*, Nico Sollmann*, Tabea Renner, Corinna Börner, Giada Urban, Paul Schandelmaier, Iris Hannibal, Kristina Huß, Carmen Parisi, Lucia Gerstl, Katharina Vill, Astrid Blaschek, Helene Koenig, Birgit Klose, Florian Heinen, Mirjam N. Landgraf**, Lucia Albers**; *Journal of Child Health Care*, Juni 2022.

Response Predictors of Repetitive Neuromuscular Magnetic Stimulation in the Preventive Treatment of Episodic Migraine, Corinna Börner*, Tabea Renner*, Florian Trepte-Freisleder, Giada Urban, Paul Schandelmaier, Magdalena Lang, Matthias F. Lechner, Helene

Koenig, Birgit Klose, Lucia Albers, Sandro M. Krieg, Thomas Baum, Florian Heinen, Mirjam N. Landgraf, Nico Sollmann**, Michaela V. Bonfert**, *Frontiers in Neurology*, Juli 2022.

*: *geteilte Erstautorenschaft*

** : *geteilte Letztautorenschaft*

9.2. Annonce



CAMPUS GROSSHADERN
CAMPUS INNENSTADT
DR. VON HAUNERSCHES
KINDERSPITAL



Klinische Studie zur Therapie von Migräne in Verbindung mit Nackenschmerzen

+++ 120 Euro Aufwandsentschädigung +++

Wir suchen: Probanden im Alter von 18-35 Jahren mit regelmäßigen Migränebeschwerden an 5-15 Tagen pro Monat. Sie sollten das Gefühl kennen, dass Verspannungen im Nacken- und Schulterbereich die Kopfschmerzen negativ beeinflussen.

Bei der neuen Migränetherapie wird eine Magnetstimulation an der Nacken- und Schultermuskulatur durchgeführt, die zu einer Besserung der Migränebeschwerden führen kann. Die Magnetstimulation ist unbedenklich, d. h. Nebenwirkungen der Stimulation sind nicht bekannt.

Vorraussetzungen: Sie sollten weder an zusätzlichen neurologischen noch an anderen nennenswerten Erkrankungen leiden, nicht schwanger sein, keine biomedizinischen Implantate tragen (Herz- oder Hirnschrittmacher, Cochleaimplantat, Medikamentenpumpe, Gefäßclips etc.) und sich bis dato noch keiner Magnetstimulation unterzogen haben.

Wo: Im Neuro-Kopf-Zentrum des Klinikums „Rechts der Isar“

Ablauf: Nach einem ärztlichen sowie physiotherapeutischen Vorgespräch beträgt der Zeitaufwand 6 x 30 Minuten für die Stimulation. Zusätzlich sollen Sie je drei Monate vor und nach Therapie einen Kopfschmerzkalender führen.

Wann: Nach individueller Terminabsprache

Aufwandsentschädigung: 120 Euro und möglicherweise eine Besserung der Kopfschmerzsymptomatik

Wenn Sie Interesse haben, melden Sie sich bitte per Email bei tabea.renner@googlemail.com
Gerne beantworten wir Ihnen weitere Fragen zu der Studie.

Betreuende Doktorandin: Tabea Renner

Promovierter Betreuer: Dr. Nico Sollmann

Projektleitung: Prof. Dr. Florian Heinen, PD Dr. Sandro Krieg

Migräne-Studie am MRI
tabea.renner@googlemail.com

Migräne-Studie am MRI
tabea.renner@googlemail.com

Migräne-Studie am MRI
tabea.renner@googlemail.com

Migräne-Studie am MRI
tabea.renner@googlemail.com

Migräne-Studie am MRI
tabea.renner@googlemail.com

Migräne-Studie am MRI
tabea.renner@googlemail.com

Migräne-Studie am MRI
tabea.renner@googlemail.com

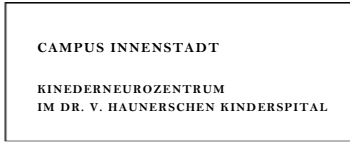
Migräne-Studie am MRI
tabea.renner@googlemail.com

Migräne-Studie am MRI
tabea.renner@googlemail.com

9.3. Fragebögen

rPMS an Schulter- und Nackenmuskulatur

ID:
Sitzungsnummer / - datum:



Probandenfragebogen im Anschluss der 1. - 5. Sitzung

- Empfinden Sie den Schmerz in der Zeit der Behandlung einmal als nicht erträglich (Wahrnehmungsskala ≥ 5)?

JA / NEIN

Falls JA geben Sie bitte die Stärke des empfundenen Schmerzes auf einer Skala von 5 bis 10 an:

.....

- Fühlt sich das zu behandelnde Gebiet ungewöhnlich an? (wie z.B.: Jucken, Kribbeln, Wärme- oder Kälteempfinden, pelziges Gefühl, etc.)

JA / NEIN

Falls JA beschreiben Sie das Gefühl bitte näher:

.....

Falls JA: Tritt dies unter **Bewegung**, in **Ruhe** oder **durchgängig** auf? (Bitte zutreffendes unterstreichen)

- Sind während der Behandlung Muskelkrämpfe aufgetreten?

JA / NEIN

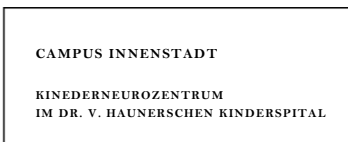
- Haben Sie die Behandlung als angenehm empfunden?

JA / NEIN

Haben wir etwas vergessen?

.....

.....



Probandenfragebogen im Anschluss der 6. Sitzung

- Empfinden Sie den Schmerz in der Zeit der Behandlung einmal als nicht erträglich (Wahrnehmungsskala ≥ 5)?

JA / NEIN

Falls JA geben Sie bitte die Stärke des empfundenen Schmerzes auf einer Skala von 5 bis 10 an:
.....

- Fühlt sich das zu behandelnde Gebiet ungewöhnlich an? (wie z.B.: Jucken, Kribbeln, Wärme- oder Kälteempfinden, pelziges Gefühl, etc.)

JA / NEIN

Falls JA beschreiben Sie das Gefühl bitte näher:
.....

Falls JA: Tritt dies unter **Bewegung**, in **Ruhe** oder **durchgängig** auf?
(Bitte zutreffendes unterstreichen)

- Sind während der Behandlung Muskelkrämpfe aufgetreten?

JA / NEIN

- Haben Sie die Behandlung als angenehm empfunden?

JA / NEIN

- Würden Sie die Behandlung wiederholen?

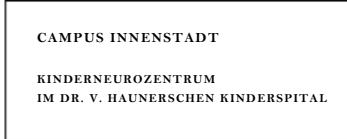
JA / NEIN

- Würden Sie die Behandlung bei Migräne weiterempfehlen?

JA / NEIN

Haben wir etwas vergessen?

.....



Probandenfragebogen Abschlussbefragung

- Haben Sie die Behandlung insgesamt als angenehm empfunden?

JA / NEIN

- Würden Sie die Behandlung wiederholen?

JA / NEIN

- Würden Sie die Behandlung bei Migräne weiterempfehlen?

JA / NEIN

- Haben Sie das Gefühl die Behandlung hat Ihnen lokal am Muskel geholfen?

JA / NEIN

- Haben Sie das Gefühl die Behandlung hatte einen lindernden Effekt auf Ihre Migräne?

JA / NEIN

Haben wir etwas vergessen oder haben Sie Anmerkungen zur Behandlung?

Wir freuen uns über Kritik und Verbesserungsvorschläge!

.....
.....
.....
.....

10. Danksagung

Zuallererst möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Prof. h. c. Florian Heinen für das entgegengebrachte Vertrauen sowie die ideelle Unterstützung bedanken.

Mein weiterer Dank gilt vor allem Herrn Dr. Dr. med. Nico Sollmann für die professionelle Betreuung meines Projektes sowie die konstruktive und kollegiale Zusammenarbeit.

Des Weiteren möchte ich den Mitgliedern der AG Neuromodulation des Dr. von Haunerschen Kinderspitals Frau Dr. med. Michaela V. Bonfert, Herrn Dr. med. Florian Trepte-Freisleder, Frau Dr. rer. nat. Lucia Albers, Frau Helene König, Frau Birgit Klose, Frau Priv.-Doz. Dr. med. Mirjam N. Landgraf und Herrn Prof. Dr. med. Sandro M. Krieg für die gute Zusammenarbeit und die wertvolle Unterstützung danken.

Ohne die Motivation und das Durchhaltevermögen meiner 37 Probanden wäre die Umsetzung dieser Studie nicht möglich gewesen, weswegen ich ihnen hier nochmals ganz herzlich für ihre Teilnahme danken möchte.

Mein größter Dank gilt jedoch meinen Eltern, meinen Geschwistern, meinen Freunden und meinem Partner. All diese Menschen haben mich während meines Studiums sowie während der Dissertation in jeder Hinsicht unterstützt, standen hinter mir, um mir Halt zu geben, und motivierten mich immer wieder aufs Neue – auch und gerade wenn sich ungeahnte Herausforderungen auftaten, die es zu bewältigen galt.