

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Untersuchung zur Ausprägung der Migräne-Episoden und der Beeinflussbarkeit
durch die repetitive transkranielle Magnetstimulation

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Stefanie Scheiter
aus Berlin

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees

Tag der Promotion: 10.Oktober 2025

Nachnutzungslizenz: CC-BY-ND-4.0

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung und Ziel der Arbeit	2
2 Stand der aktuellen Forschung	1
2.1 Klinische Definition und verschiedene Formen der Migräne	1
2.1.1 Auswirkungen der Migräne auf die Lebensqualität.....	3
2.2 Therapieoptionen zur Behandlung der Migräne	7
2.3 Theoretische Grundlagen zur transkraniellen Magnetstimulation	10
2.3.1 Ausbreitung des Magnetfeldes.....	17
2.3.2 Beeinflussbarkeit der Physiologie durch TMS	18
2.4 Neuronale Plastizität als möglicher Mechanismus zur Behandlung der Migräne mittels rTMS	18
2.4.1 Mögliche Nebenwirkungen durch die Applikation der rTMS	21
2.4.2 Anwendungsbeispiele in Forschung und Praxis.....	21
2.5 Fragestellung	24
3 Material und Methoden	25
3.1 Studiendesign	25
3.2 Studienteilnehmer	25
3.3 Studienablauf	25
3.4 Stimulationsprotokoll.....	27
3.4.1 Randomisierung.....	27
3.4.2 Verwendete Spulenart.....	28
3.4.3 Stimulationsvorbereitung	28
3.5 Statistische Auswertung	31
4 Ergebnisse	33
4.1 Probandenstatistik.....	33
4.2 Beeinflussung der Migränehäufigkeit durch die rTMS	34
4.3 Ergebnisse der Einflüsse der rTMS auf die Migränetage	35

4.4	Auswirkungen der Stimulation auf die Attackendauer	37
4.5	Beeinflussung der Visuellen Analogskala der Schmerzstärke.....	38
4.6	Veränderungen der Daten des HDI-Fragebogens	39
4.7	Veränderungen anhand des HIT-6-Fragebogens	40
4.8	Effekte der rTMS auf den MIDAS-Bogen.....	42
4.9	Einfluss der Stimulation auf den PGIC	43
4.10	Beeinflussung der PGICa-Daten durch die Stimulation.....	45
4.11	Unerwünschte Nebenwirkungen	46
5	<i>Diskussion</i>	47
5.1	Ergebnisse der Arbeit	47
5.2	Unerwünschte Nebenwirkungen durch die rTMS	48
5.3	Weitere Studien und Ergebnisse zur TMS	49
5.4	Limitationen dieser und Optionen weiterer Studien	51
5.4.1	Limitationen und Optionen bezüglich der Probanden	51
5.4.2	Einfluss der Allgemeinen Behandlung	52
5.4.3	Limitationen des allgemeinen Versuchsaufbaus	53
5.5	Ausblick	53
5.5.1	Evaluation einer Therapiemöglichkeit durch rTMS	53
6	<i>Zusammenfassung</i>	55
7	<i>Literaturverzeichnis</i>	IX
8	<i>Anhang</i>	XIX
8.1	EEG-Kappen Tutorial	XIX
8.2	Fragebögen.....	XXII
8.2.1	Screeningfragebogen.....	XXIII
8.2.2	Fragebogen Ausschlusskriterien	XXV
8.2.3	Kieler Kopfschmerzfragebogen.....	XXVII
8.2.4	Kopfschmerzkalender	XXVII
8.2.5	HIT-6-Fragebogen	XXVIII
8.2.6	HDI-Fragebogen.....	XXIX
8.2.7	MIDAS-Fragebogen.....	XXX
8.2.8	PGIC-Fragebogen	XXXI

8.2.9	Unerwünschte Nebenwirkungen.....	XXXII
8.3	SPSS-Tabellen	XXXIII
8.3.1	Probandendaten	XXXIII
8.3.2	Migränefrequenz	XXXIII
8.3.3	VAS.....	XXXIV
8.3.4	Migränetage	XXXIV
8.3.5	Attackendauer	XXXIV
8.3.6	HDI	XXXV
8.3.7	HIT-6	XXXV
8.3.8	MIDAS	XXXV
8.3.9	PGIC obere Tabelle	XXXVI
8.3.10	PGICa untere Tabelle	XXXVI
8.3.11	Nebenwirkungen	XXXVI
9	Danksagung.....	XXXVII
10	Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abkürzungsverzeichnis

TMS	Transkranielle Magnetstimulation
Wifor-Institut	Wirtschaftsforschungsinstitut in Darmstadt
Bzw.	beziehungsweise
z.B.	zum Beispiel
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
rTMS	Repetitive transkranielle Magnetstimulation
IHS	International Headache Society
ICHD-3	International Classification of Headache Disorders 3 rd edition
tDCS	transkranielle Gleichstromstimulation (transcranial direct current stimulation)
TENS	transkutane elektrische Nervenstimulation
MIDAS	Migraine Disability Assessment Score
HIT-6	Headache Impact Test-6
HDI	Headache Disability Inventory
PGIC	Patient Global Impression of Change
ZNS	Zentralnervensystem
CSD	Cortical Spreading Depression
EEG	Elektroenzephalografie
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
5-HT	5-Hydroxytryptamin
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
Mind.	Mindestens
NO	Stickstoffmonoxid
N.	Nervus
LTP	Long Term Potentiation (Langzeitpotenzierung)
LTD	Long Term Depression (Langzeitdepression)
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
AMPA	α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure
ERK	Extracellular-signal regulated kinases
RAS	“Rat sarcoma”
M1	Primär-motorische Rinde
TES	transkraniellen elektrischen Stimulation

Hz	Hertz
HF-TMS	High Frequency Transcranial Magnetic Stimulation
V	Volt
kV	Kilovolt
kA	Kiloampere
ms	Millisekunden
AP	Aktionspotential
MEP	Motorisch evoziertes Potential
MT	Motor threshold (motorische Schwelle)
µs	Mikrosekunde
CS	Conditioning stimulus (konditionierender Reiz)
TS	Test stimulus (Testreiz)
ISI	Inter stimulus interval
cm	Zentimeter
DLPFC	Dorsolateralen präfrontalen Cortex
NSAID	Nicht steroidale Antiphlogistika
LA	Lokalanästhetika
MRT	Magnetresonanztomographie
Etc.	et cetera
M.	Musculus
IBM	International Business Machines Corporation
SPSS	Statistical Package für Social Sciences
ANOVA	Analysis of variance (Varianzanalyse)
t-VNS	Transkutane Vagusnervstimulation
n-VNS	noninvasive Vagusnervstimulation
ACC	Anteriorer cingulärer Kortex
sgACC	subgenualen anterioren cingulären Kortex
BDNF	brain derived neurotrophic factor
GluR1	Glutamate Ionotropic Receptor AMPA Type Subunit 1
NOS	Stickstoffmonoxid-Synthese

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Generierung von Aktionspotentialen (APs).....	13
Abbildung 3: Aufbau des Cortex und des Humunculus	17
Abbildung 4: Studienübersicht incl. Fragebögen	27
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Auslösung eines MEPs via TMS	29
Abbildung 5: Schematische Darstellung der Elektroden- und Spulenplatzierung.....	30
Abbildung 6: Schematische Darstellung der Stimulationsarten	31
Abbildung 7: Boxplot Migränefrequenz;.....	35
Abbildung 8: Boxplot Migränetage.....	36
Abbildung 10: Attackendauer	37
Abbildung 12: Boxplot HDI	40
Abbildung 14: Boxplot HIT-6.....	41
Abbildung 16: Boxplot MIDAS	43
Abbildung 18: Boxplot PGIC.....	44
Abbildung 19: Boxplot PGIC-a.....	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Migräne nach Diagnosekriterien durch die IHS (ICHD-3-Diagnosekriterien)	2
Tabelle 2: Probandendemografiedaten	33
Tabelle 3: Probandendemografiedaten	XXXIII

Aufgrund der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit nur die maskuline Form verwendet. Die weibliche Form ist selbstverständlich miteingeschlossen.

1 Einleitung und Ziel der Arbeit

Migräne ist eine Erkrankung, die mit erheblichen Beeinträchtigungen der Gesundheit, des täglichen Lebens und der Lebensqualität einhergeht. Bisher sind mehrere Therapiemethoden zur prophylaktischen Behandlung zugelassen, welche jedoch nur ein moderates Wirkungsverhältnis in Bezug auf Nebenwirkungen und Therapiekosten aufweisen. Die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) ist eine evidenzbasierte Therapie, die bereits bei mehreren neuropsychiatrischen Erkrankungen zugelassen ist und die eine robuste Wirksamkeit bei der Linderung spezifischer Symptome zeigt (Leahu, 2018). Mit dieser Studie untersuchen wir das Potenzial eines innovativen multifokalen rTMS-Paradigmas für die Behandlung von Patienten mit episodischer Migräne.

Die Wichtigkeit einer effizienten Therapie der Migräne ist daher so bedeutsam, da sie mit einer 1-Jahres-Prävalenz zwischen 10 und 15 Prozent weltweit die Spitze der neurologischen Krankheiten einnimmt (Stovner et al., 2007; Yoon et al., 2012; Burch et al., 2015); Holle-Lee et al. (2017). In einer Studie zur globalen Krankheitslast (Global Burden of Disease) wurde Migräne als dritthäufigstes Krankheitsbild und dritthöchste Ursache von Behinderung eingestuft (Martelletti et al., 2013).

Besonders Menschen im Arbeitsleben sind sehr häufig von Migräne betroffen. Daher betrifft die Migräne nicht nur die persönlichen, sozialen und psychischen Aspekte der Betroffenen, sondern ist auch sozioökonomisch sehr relevant, sodass man davon ausgeht, dass schätzungsweise aufgrund von Migräne 270 Krankheitstage pro tausend Menschen jährlich genommen werden müssen (Gaul, 2019). Dies kostet die deutsche Wirtschaft laut dem Wifor-Institut in Darmstadt rund 146 Milliarden Euro im Jahr, womit der Impact der Migräne äquivalent zum jährlichen gesamten Bruttoinlandsprodukt der deutschen Automobilindustrie ist (Telgheder, 2018).

Doch auch die direkten Kosten sind nicht unerheblich. So geht die deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft beispielsweise von ärztlichen Behandlungskosten in Höhe von 36 bis 148 Millionen Euro aus. Die Kosten für ärztlich rezeptierte Migränemedikamente belaufen sich auf 67 Millionen Euro und die frei verkäuflichen Medikamente liegen zwischen 92 und 490 Millionen Euro (Evers, 2011).

Diese Zahlen verdeutlichen, weshalb es von äußerster Bedeutung ist, weitere effektive, risikoarme und kostengünstige Therapieverfahren zu entwickeln.

Vor diesem Hintergrund ist die transkranielle Magnetstimulation eine innovative nicht-invasive Behandlungsmethode (Clarke et al., 2006; Wickmann et al., 2015). Die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) ist in den USA bereits seit 2008 zugelassen und in den deutschen S3-Versorgungsleitlinien seit 2015 als eine Therapieoption bei therapierefraktären Patienten mit Depressionen aufgelistet (Burger et al., 2016; Jung et al., 2018).

Bereits im Vorfeld wurden ähnliche Studiendesigns zu diesem Thema durchgeführt, wie beispielsweise eine Arbeit von Misra aus dem Jahre 2012 (Misra et al., 2012) sowie eine weitere Studie, welche vier Jahre später durchgeführt wurde. Als Resümee der Studie sah man eine Verringerung der Kopfschmerzintensität im Vergleich zur Scheingruppe (Kalita et al., 2017), welche uns als Vorlage diente und durch einige Anpassungen, wie die Erhöhung der Hertz-Zahl, der Stimulation des gesamten Kortex über einen längeren Zeitraum und eine verlängerte Auswertung der Fragebögen post-stimulationem ergänzt wurde.

Das Ziel dieser Studie besteht darin herauszufinden, ob durch die Anwendung der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) bei Migräne-Patienten die Dauer und die Stärke der Migräneattacken verringert werden können und somit die TMS als zusätzliche beziehungsweise alternative Therapieoption genutzt werden kann.

Im Verlauf der Arbeit wird eingehender auf die Migräne an sich sowie auf die Pathomechanismen und die Wirkweise der rTMS eingegangen. Diese Arbeit ist wie folgend strukturiert: Kapitel 2 gibt einen Überblick über den aktuellen Stand der Forschung der Migräne und der transkraniellen Magnetstimulation; Kapitel 3 behandelt die angewandten Methoden dieser Studie; in Kapitel 4 werden die jeweiligen Ergebnisse präsentiert, um diese im Kapitel 5 ausführlich zu diskutieren; Das Schlusskapitel 6 fasst letztendlich die Erkenntnisse dieser Arbeit abschließend zusammen.

2 Stand der aktuellen Forschung

Dieses Kapitel beschäftigt sich mit dem aktuellen Forschungsstand und ist in zwei Unterkapitel gegliedert. Das erste Unterkapitel thematisiert die Migräne, ihren Pathomechanismus und bisherige Therapiemethoden. Das zweite Unterkapitel erläutert die transkranielle Magnetstimulation, um einen guten Einblick in die verwendete Therapieoption dieser Studie zu geben.

2.1 Klinische Definition und verschiedene Formen der Migräne

Als Vorbereitung zu dieser Studie war es notwendig, die potentiellen Probanden nach ihrer Art der Kopfschmerzen zu befragen und zu untersuchen, denn mittlerweile kennt man 367 verschiedene Kopfschmerzarten, von denen 47 Unterformen unter dem Begriff der Migräne zusammengefasst werden (Gobel et al., 2020). Statistisch sind Frauen weltweit mit einer Lebenszeit-Prävalenz von 12-14 Prozent häufiger von Migräne-Attacken betroffen als die männliche Bevölkerung mit 7-8 Prozent (Stovner et al., 2007). Im Laufe des Lebens steigt die Prävalenz an und hat sein Maximum zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr. In diesem Lebensabschnitt sind Frauen dreimal häufiger von Migräne betroffen als Männer (Victor et al., 2010).

Per Definition gehört die Migräne zu den primären bzw. idiopathischen Kopfschmerzen (Diener, 2018; Olesen et al., 2018) und wird von der International Headache Society (IHS) eingeteilt. Es gibt zwei verschiedene Migräneformen: zum einen die akute Migräne und zum anderen die chronische Migräne, bei welcher die Patienten an mindestens 8 Tagen in drei aufeinanderfolgenden Monaten unter Migräne leiden. In unserer Studie wurden nur Probanden mit der akuten Form betrachtet. Die Migräne kann wiederum durch die ICHD-3 (International Classification of Headache Disorders 3rd edition) von 2018 in folgende 2 Gruppen unterteilt: Migräne ohne und Migräne mit Aura (Olesen et al., 2018).

Durch einen der nachfolgend beschriebenen Fragebögen, dem Kopfschmerzkalender, konnten die Probanden ihre Schmerzen und Prodromi (Vorboten) dokumentieren. Am häufigsten zeigt sich eine Migräne-Attacke als attackenartig verlaufend, mit einseitig pulsierend-pochendem Charakter und kann durch körperliche Belastung an Intensität

zunehmen. Die Dauer einer Migräneattacke beträgt zwischen 4 und 72 Stunden mit einer mittleren bis starken Schmerzintensität, was auch durch die Fragebögen festgehalten und verglichen wurde. Die verschiedenen Vorboten können Stunden bis hin zu 2 Tagen im Voraus von verschiedenen Symptomen begleitet werden, wie beispielsweise Appetitlosigkeit, Nausea und Emesis, Photo- und Phonophobie (Diener, 2018; Olesen et al., 2018).

Eine mit 15-25% relativ häufige Unterform, die Migräne mit Aura, wurde in dieser Studie miteingeschlossen. Sie ist vornehmlich gekennzeichnet durch vorübergehende fokale neurologische Symptome (z.B. visuelle Aura, Sensibilitätsstörungen und Sprachstörungen), welche entweder dem Kopfschmerz vorangehen oder ihn begleiten. Gewöhnlich entwickeln sich diese Symptome allmählich (>5 Minuten) und halten für 5-60 Minuten an (Olesen et al., 2018).

Anhand der folgenden Tabelle sollen die Merkmale und Unterschiede der Unterformen Migräne mit und ohne Aura veranschaulicht werden

Tabelle 1: Einteilung der Migräne nach Diagnosekriterien durch die IHS (ICHD-3-Diagnosekriterien)

Migräne ohne Aura	Migräne mit Aura
<ul style="list-style-type: none"> A. Mindestens 5 Attacken, welche die Kriterien B bis D erfüllen B. Kopfschmerzattacken, die (unbehandelt oder erfolglos) 4 bis 72 Stunden anhalten C. Der Kopfschmerz weist mindestens zwei der folgenden Charakteristika auf: <ul style="list-style-type: none"> 1. Einseitige Lokalisation 2. Pulsierender Charakter 3. Mittlere oder starke Schmerzintensität 4. Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten (z.B. Gehen oder Treppensteigen) oder führt zu deren Vermeidung D. Während des Kopfschmerzes besteht mindestens eines: <ul style="list-style-type: none"> 1. Übelkeit und/ oder Erbrechen 2. Photo- und Phonophobie E. Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose 	<ul style="list-style-type: none"> A. Mindestens zwei Attacken, die das Kriterium B und C erfüllen B. Ein oder mehrere der folgenden vollständig reversiblen: <ul style="list-style-type: none"> 1. Visuell 2. Sensorisch 3. Sprechen und/ oder Sprache 4. Motorisch 5. Hirnstamm 6. Retinal C. Mindestens drei der folgenden sechs Merkmale sind erfüllt: <ul style="list-style-type: none"> 1. Wenigstens ein Aurasymptom entwickelt sich allmählich über ≥ 5 Minuten hinweg 2. Zwei oder mehr Aurasymptome treten nacheinander auf 3. Jedes Aurasymptom hält 5 bis 60 Minuten an 4. Mindestens ein Aurasymptom ist einseitig 5. Mindestens ein Aurasymptom ist positiv 6. Die Aura wird von Kopfschmerzen begleitet, oder dieser folgt ihr innerhalb von 60 Minuten 7. Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose

2.1.1 Auswirkungen der Migräne auf die Lebensqualität

Da Migräne-Patienten durch ihre Erkrankung in ihrer Lebensqualität eingeschränkt werden, war es unter anderem unser Anliegen, dies zu erfassen und gegebenenfalls durch die Studie auch zu verbessern. Doch zuerst einmal soll hier erläutert werden, was sich hinter dem Begriff Lebensqualität verbirgt. Laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist Lebensqualität die „subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertesystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen“ (Haag, 2014). Im gesundheitsbezogenen Kontext wiederum definiert die Lebensqualität die Auswirkungen von Gesundheit, Krankheit und Behandlungen in Bezug auf das tägliche Leben sowohl in beruflichen und sozialen Beziehungen, als auch dem körperlichen und psychischen Befinden (Müller-Bühl et al., 2003).

Die Einschränkungen der Lebensqualität, welche durch Migräne ausgelöst werden, können durch verschiedene Fragebögen gemessen werden. Es kann beispielsweise unterschieden werden bezüglich Triggerfaktoren, Begleitsymptomen, Therapiewirksamkeiten, Attackendauer sowie Stärke und Häufigkeit der Attacken. Dies kann zum einen interindividuell von Patient zu Patient unterschiedlich sein, zum anderen können sich die Beeinträchtigungen bei den einzelnen Migränepatienten intraindividuell zwischen den einzelnen Kopfschmerzattacken unterscheiden (Holmes et al., 2001; Haag, 2014). Durch diese Fragebögen wird unter anderem eine Verlaufskontrolle von Behandlungen, die Optimierung von Behandlungsintensitäten an den Schweregrad der Schmerzen angepasst oder das Überprüfen der Wirksamkeit einzelner Therapien ermöglicht (Edmeads et al., 2001; Stewart et al., 2001). Für unsere Studie wurden insgesamt 6 verschiedene Fragebögen verwendet, welche im folgenden Abschnitt kurz erläutert werden sollen.

Der Kieler Kopfschmerzfragebogen (Göbel, 1998) kann sowohl von Ärzten als auch von Patienten genutzt werden, um Kopfschmerzen entsprechend der Kriterien einteilen zu können. Durch insgesamt 26 Fragen, die durch die Kriterien der IHS spezifiziert wurden, können die Kopfschmerzen in den Migränetyp und den chronischen und episodischen Spannungstyp differenziert werden. Der Kopfschmerzfragebogen befindet sich im Anhang unter 8.2.3.

Für die Erfassung der unterschiedlichen Aspekte von Kopfschmerzen können verschiedenste Kopfschmerzkalender herangezogen werden. Für diese Studie nutzten wir den Kopfschmerzkalender der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft.

Durch ihn ist es möglich, monatlich zu dokumentieren, wie die Schmerzart (pulsierend/dumpf) und der Schmerzort (ein-/beidseitig) waren, welche Auslöser es gab und wie stark und lang die Attacke war. Auch Begleitsymptome und Vorboten können durch ihn festgehalten und ausgewertet werden und ob die medikamentöse Therapie Erfolg bringend war. Der verwendete Kopfschmerzkalender ist unter Punkt 8.2.4 angehängen.

Der HIT-6-Fragebogen (Headache Impact Test-6) ist ein Messinstrument, welches sich mit 6 verschiedenen Aspekten beschäftigt. Die diversen Teilaspekte sind: Häufigkeit und Schwere der Schmerzen, der Bewältigung des Alltags, Müdigkeit, Gereiztheit, Konzentrationsfähigkeit und dem Bedürfnis, sich hinzulegen. Für jede dieser Säulen können mindestens 6 bis maximal 13 Punkte vergeben werden, sodass die Spannweite von 36 (keine Beeinträchtigung) bis 78 Punkten (sehr starke Beeinträchtigung) reicht (Bublak, 2019) (siehe Anhang 8.2.5).

Des Weiteren wurde der HDI (headache disability inventory)- Fragebogen genutzt. Er wurde entwickelt, um mit insgesamt 25 Fragen die Auswirkungen von Kopfschmerzen auf das tägliche Leben quantifizieren zu können. Die 25 Elemente wurden in funktionale und emotionale Subskalen unterteilt, wie beispielsweise Ärger, Frust und Trauer sowie Einschränkungen im beruflichen und sozialen Leben. Jedes Element kann jeweils mit ja (4 Punkte), manchmal (2 Punkte) und nein (0 Punkte) beantwortet werden können (Jacobson et al., 1994). Zusätzlich zu den aktuellen Beeinträchtigungen erfasst der Fragebogen, seit wann die Kopfschmerzen bestehen, an wie vielen Tagen und in welcher Ausprägung (leicht/mittel/schwer). Dieser Fragebogen befindet sich unter Punkt 8.2.6.

Auch der MIDAS-Fragebogen (Migraine Disability Assessment) wurde herangezogen, um die Beeinträchtigung der Probanden zu erfassen. Er wird eingesetzt, um die funktionellen Beeinträchtigungen der Kopfschmerzen auf die Lebensqualität des Betroffenen in den vergangenen drei Monaten zu erfassen. Der Fragebogen konzentriert sich auf die Bereiche Beruf/Schule, Freizeit und Haushalt (Stewart et al., 1999). Durch ihn werden die Häufigkeit der Schmerzattacken und deren Intensität erhoben und die Beeinträchtigung in 4 Schweregrade eingeteilt. (Stewart et al., 2003). Der MIDAS-Fragebogen besitzt eine hohe Reliabilität und interne Konsistenz (Stewart et al., 1999) und korreliert mit dem klinischen Ausmaß, der durch Ärzte beurteilten Lebenseinschränkung der Patienten (Lipton et al., 2001) (siehe Anhang 8.2.7).

Der sechste Fragebogen ist der PGIC (Patient's Global Impression of Change)- Fragebogen. Er dient der subjektiven Gesamteinschätzung über die Veränderung des Allgemeinzustandes seit Behandlungsbeginn und wird erfasst durch sieben verschiedene Stufen. Die Punkteskala reicht von 1 (keine Veränderung) bis 7 (deutliche Veränderung) und verdeutlicht, inwieweit sich Aktivitätseinschränkungen, Symptome, Emotionen und die Lebensqualität seit Stimulationsbeginn verändert haben. Auf diesem Fragebogen befindet sich zudem noch eine visuelle Analogskala bezüglich des Umfangs der Veränderungen. Diese ist eingeteilt von 0 (viel besser) bis 10 (viel schlechter), also umgekehrt zur vorhergehenden Einteilung, und wird hier als PGICa bezeichnet (Scott et al., 2015). Beide Fragebögen befinden sich im Anhang unter 8.2.8.

All diese Fragebögen eignen sich nicht nur für den klinischen Alltag, sondern wurden bereits bei früheren Studien an Migränepatienten angewandt. So wurden die MIDAS-, PGIC- und HIT-6-Fragebögen beispielsweise für die Auswertung einer Therapiemethode an monoklonalen CGRP-Antikörpern herangezogen (Iannone et al., 2022), der HIT-6 bei einer Studie zur kognitiven Verhaltenstherapie genutzt (Bae et al., 2021) und der HDI zur Erforschung der Wirksamkeit von Massagetherapien bei Migränikern eingesetzt (Rostron, 2021).

Obwohl Migräne schon sehr lange bekannt ist und erstmals 3000 v.Chr. migräneähnliche Symptome in Mesopotamien beschrieben wurden (Alvarez, 1945), ist dennoch bis heute der Pathomechanismus der Migräne nicht vollständig verstanden, sodass es viele mögliche Theorien zu diesem Thema gibt. Vorrangig geht man heutzutage von einer veränderten neuronalen Plastizität aus (Feldman, 2009; Ismail et al., 2017), was wiederum viele Wissenschaftler davon ausgehen lässt, dass die rTMS das Potential hat, diese Veränderung zu normalisieren und dadurch die Symptome einer Migräne zu reduzieren (Cramer et al., 2011).

Der aktuelle Stand der Forschung verdeutlicht, dass eine genetisch determinierte zyklisch auftretende, spontan oszillierende Schwellen- bzw. Filterstörung des zentralen Nervensystems ursächlich bei Migräne sein kann. Der im Vordergrund stehende Kopfschmerz ist nur ein Teil des vielfältigen Symptomkomplexes (Goadsby, 2009; May, 2017; Olesen et al., 2018). Durch neue Bildgebungen ist es möglich geworden, zyklische Veränderungen von Aktivitätsmustern im Thalamus, Hypothalamus und Hirnstamm 24 Stunden vor der Kopfschmerzphase zu beobachten. Derzeitig geht man da-

von aus, dass Hypothalamus-Thalamus-Hirnstamm-Netzwerke die attackengenerierenden ZNS-Strukturen sind, die zusammen mit endogenen (z.B. Hormone) und exogenen (z.B. Stress, Schlaf, Ernährung...) Triggerfaktoren eine Migräneepisode auslösen können, wenn die Spontanaktivitätsschwelle überschritten ist (Ziegeler et al., 2019).

Durch die Arbeiten von Wolff und Kollegen wurde Migräne bis vor Kurzem noch als ein rein vaskulär bedingtes Krankheitsbild betrachtet, welches durch einen intrakraniellen Vasospasmus eine Minderversorgung in verschiedenen Gehirnarealen auslöst und die darauffolgende extrakranielle Vasodilatation den Migräneschmerz und die typische Migräneaura entstehen lässt (Schumacher et al., 1941; Wolff et al., 1953). Der erste Teil dieser Theorie wurde bereits 1981 von Olesen und Kollegen widerlegt (Olesen et al., 1981), während der zweite Teil bis heute noch diskutiert wird (Shevel, 2011).

Durch die Entdeckung der Medikamentenklasse der Triptane, die mittels einer selektiven Vasokonstriktion wirken, wurde die vaskuläre Migränetheorie von Wolff wesentlich unterstützt (Panconesi et al., 2009).

Die Theorie wurde später um einen möglichen Erklärungsansatz, der neurovaskulären Entzündungs-Hypothese von Moskowitz erweitert und unterstützt das heute gängigste Modell, der „cortical spreading depression“ (CSD). Dieses Modell wurde 1944 von Leão erstmals bei Versuchen an einem Kaninchenkortex beschrieben, bei der es zu einer sich konzentrisch ausbreitenden Welle zu einer Unterdrückung spontaner EEG-Aktivität nach einer elektrischen Stimulation kam. Diese sich langsam ausbreitende Welle ist mit einer drastischen Veränderung der neuronalen und vaskulären Funktionen verbunden, wie es auch bei Menschen mit Gehirnverletzungen nachgewiesen werden konnte (Shuttleworth et al., 2020).

Als Hauptursache hierfür vermutet man sensibilisierte meningeale Afferenzen, welche die duralen Gefäße innervieren. Die nozizeptiven Afferenzen wiederum, deren Somata im Trigeminalganglion lokalisiert sind, projizieren über den Nucleus caudalis weiter an höhere Gehirnzentren. Diese aseptische neurovaskuläre Entzündung der Hirnhautgefäße löst wiederum eine Ausschüttung von Neuropeptiden aus, wie beispielsweise Substanz P und das Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP). Dies wiederum führt vorrangig zu einer Vasodilatation (Bolay et al., 2002). Auch hier wurde die Hypothese durch Studien gestützt, welche die therapeutische Wirkung der CGRP-Rezeptorantagonisten bewiesen (Panconesi et al., 2009).

Genau hier soll der Ansatzpunkt der rTMS sein und eine Veränderung der Aktivitätsmuster bewirken. Mit der rTMS wollen wir einerseits eine Regulation der Erregbarkeit in den neuronalen Netzwerken und durch eine Verminderung der Ausschüttung der Peptide erreichen, welches in einer Reduktion der Vasodilatation resultiert. Andererseits könnte durch die Stimulation eine periphere Wirkung auf die kranialen Gefäße erreicht werden, was von uns zum jetzigen Zeitpunkt jedoch als weniger wahrscheinlich angesehen wurde.

2.2 Therapieoptionen zur Behandlung der Migräne

Genauso wie noch immer an der Pathophysiologie der Migräne geforscht wird, befassen sich viele Wissenschaftler mit der bestmöglichen Therapie der Migräne. Üblicherweise stehen zur Behandlung der Migräne akute, prophylaktische sowie nicht-medikamentöse Therapien zur Auswahl. In der medikamentösen Säule der Therapie akuter Attacken finden sich zum einen frei erhältliche Analgetika oder nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), wie beispielsweise Acetylsalicylsäure, Ibuprofen und Metamizol (Holle-Lee et al., 2017; Diener et al., 2018; Diener, 2018). Bei starken Migräneattacken werden jedoch vorrangig Triptane genutzt, sogenannte 5-HT_{1B/1D}-Agonisten, wobei Sumatriptan, Eletriptan und auch Rizatriptan die wirksamsten Medikamente sind (Diener et al., 2018). Allen Medikamenten gemeinsam ist, dass sie wirksamer sind, wenn sie frühzeitig bei einer Attacke eingenommen werden. Bei Bedarf können zusätzlich Metoclopramid und Domperidon als Antiemetika verwendet werden, da sie sowohl prokinetisch wirken, als auch den Wirkeintritt von Analgetika und Triptanen beschleunigen (Diener et al., 2018). Zudem ist eine medikamentöse Prophylaxe indiziert, falls Patienten unter mindestens 3 Attacken bzw. 6 Migränetagen pro Monat leiden. Diese Prophylaxe soll die Häufigkeit der Migräne reduzieren und Attacken verkürzen und abmildern. Dadurch sollen der Leidensdruck vermindert, die Lebensqualität verbessert und ein Medikamentenübergebrauch verhindert werden (Diener et al., 2018).

Wichtig für die Wahl des Medikaments sind die Attackenhäufigkeit (episodisch oder chronisch), Begleiterkrankungen und individuelle Bedürfnisse. Durch randomisierte Studien sind die Wirkungen von Betablockern (Metoprolol, Propranolol), Kalziumantagonisten (Flunarizin), Antikonvulsiva (Topiramaten, Valproinsäure) oder trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin) am besten belegt. Leiden Patienten unter einer chronischen

Migräne mit oder ohne Übergebrauch von Schmerzmitteln sind Topiramat und OnabotulinumtoxinA wirksam (Diener et al., 2018; Diener, 2018).

Da das humane Calcitonin-Gen-Related-Peptide (CGRP) nach heutiger Auffassung bei der Entstehung von Migräne von Bedeutung ist, wurden sogenannte monoklonale Antikörper unter dem Namen CGRP-Antikörper entwickelt. Insgesamt sind in Deutschland derzeit drei Antikörper zugelassen. Den Beginn machte 2018 Erenumab, mittlerweile sind auch Galcanezumab und Fremanezumab für erwachsene Patienten mit mehr als vier Migränetagen pro Monat verfügbar. Die CGRP-Antikörper werden zur Vorbeugung von Migräneanfällen verwendet, sowohl für die episodische als auch die chronische Migräne (Kretschmer, 2018; Gobel et al., 2020).

Zudem sind auch nicht-medikamentöse Maßnahmen, wie regelmäßiger moderater aerober Sport (Fitterling et al., 1988; Köseoglu et al., 2003; Lippi et al., 2018), physiotherapeutische Interventionen (Luedtke et al., 2016), ein geregelter Schlaf-Wach-Rhythmus (Evdokimova et al., 2017; Yang et al., 2017) sowie eine ausgewogene kohlenhydratreiche Ernährung (Gaul, 2019) und eine psychologische Schmerztherapie (Shukla et al., 2010; Cho et al., 2017; Diener et al., 2018) für einen ganzheitlichen Ansatz von Bedeutung. Diese wurden in dieser Studie jedoch nicht erfasst und ausgewertet.

Ein weiterer Therapieansatz ist die Behandlung mittels Neurostimulation. Bei dieser wird ein Nerv mittels Magnet- oder Stromimpulsen stimuliert und es kommt zu einer Reizweiterleitung entlang der Afferenzen und Efferenzen. Diese Stimulation kann je nach Impulsstärke und -frequenz den Nerven stimulieren oder auch hemmen (Miller et al., 2017).

Die Neurostimulation kann sowohl invasiv als auch nicht-invasiv stattfinden. Bei der invasiven Methode wird dem Patienten operativ eine Elektrode eingesetzt. Diese kann an der Schmerzlokalisierung, der Wirbelsäule oder im Gehirn platziert werden und ist mit einem Schrittmacher-Gerät verbunden. Dieses Prinzip nutzt man beispielsweise zur Behandlung von chronischen Schmerzen mit der Spinal-Cord-Stimulation (Standl, 2010).

Des Weiteren gibt es die nicht invasive Neurostimulation, bei welcher die Stimulation transkutan ohne eine Perforation der Haut erfolgt. Hierzu zählen die transdermale Stimulation des N. vagus (Hawkins et al., 2017), die transdermale Stimulation des N. supraorbitalis (Ordás et al., 2020), die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) (Dalla Volta et al., 2020), die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)

(Brighina et al., 2004) und die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) (Zhang et al., 2021).

Der Wirkmechanismus hierhinter ist, dass nicht-invasive Neurostimulationsarten Einfluss auf die neuronale Plastizität nehmen können (Cramer et al., 2011). Durch die extrinsischen Reize wird das Gehirn dazu animiert, seine Struktur, Funktion und Verbindungen neu zu organisieren, sodass es zu einer Veränderung der kortikalen Erregbarkeit der Großhirnrinde kommt (Kumar et al., 2018). Dieses Wirkprinzip wird in Kapitel 2.4 ausführlich erklärt.

Trotz der vielfältigen Therapieoptionen weisen zum jetzigen Zeitpunkt alle erwähnten Therapieansätze noch Einschränkungen auf. So sollte aktuell die invasive Neurostimulation nur dann erwogen werden, wenn die Kriterien einer chronischen Migräne mit einer zusätzlichen Therapieresistenz erfüllt sind. Aufgrund der aktuell unzureichenden Studienlage und Langzeiterfahrungen bei hohen Kosten und allgemeinen Risiken einer Operation und eines implantierten Fremdkörpers wird der Einsatz invasiver Stimulationen, wie beispielsweise der Stimulation des N. occipitalis major, des Ganglion sphenopalatinum und der hochzervikalen Rückenmarksstimulation gegenwärtig nicht empfohlen (Diener, 2018).

Auch die nicht invasiven Therapiemethoden müssen derzeit noch kritisch gesehen werden, da die bisherigen Untersuchungen nur in kleinen kontrollierten Studien erfolgten. Dennoch stellen nicht invasive Stimulationsverfahren angesichts der guten Verträglichkeit eine Alternative bei Patienten dar, die eine medikamentöse Migräneprophylaxe ablehnen oder verringern wollen (Diener, 2018).

Denn auch die bisher zugelassenen Therapeutika sind nicht nebenwirkungsfrei. Beispielsweise können NSARs gastrointestinale Beschwerden auslösen oder die bei Migräne gut wirksamen Triptane mit Schwächegefühle, Schwindel und Missempfindungen einhergehen (Leopoldt, 2019). Auch ein Gewöhnungseffekt und somit eine notwendige Steigerung der Dosierung kann daraus resultieren. Medikamentenübergebrauch und auch ein arzneimittelbedingter Kopfschmerz können die Folge sein (Diener, 2022). Um eine Alternative zu den bisher vorrangig genutzten Medikamenten zu erforschen, wurde in unserer Studie die risikoarme rTMS untersucht.

Auch die rTMS ist ein Verfahren der nicht-invasiven Neurostimulation. Genauso wie die transdermalen Stimulationsverfahren könnte die rTMS im Vergleich zu den bisherigen Therapieoptionen vor allem durch ihre Reversibilität, geringere Kosten und besseres Nebenwirkungsprofil in Zukunft häufiger angewandt werden (Simpson et al.,

2009). Die exakte Wirkweise der rTMS ist derzeit noch nicht vollständig erforscht. Bisher ist jedoch bekannt, dass die rTMS die neuronale Erregbarkeit kurzfristig ändern und dies bei Wiederholungen zu einer länger andauernden plastischen Veränderung der neuronalen Strukturen führen kann (Jung et al., 2018).

Von Vorteil ist diese Therapiemethode, da auch Patienten mit multiplen Vorerkrankungen, Vormedikationen oder Aversionen gegen eine langwierige medikamentöse Prophylaxe von ihr profitieren könnten (Chalmer MA, 2020).

In den USA ist bereits 2013 ein medizinischer Magnetstimulator zur Akuttherapie für die Behandlung von Migräne mit Aura durch die FDA zugelassen worden. Das verwendete Verfahren wird als „Cerena transkranielle Magnetstimulation“ (Cerena TMS) bezeichnet (Leahu, 2018). Cerena ist ein tragbares und handliches TMS-Gerät, das einen kurzen Impuls mit einer magnetischen Energie von 0,9 Tesla an den Hinterkopf abgibt und somit einen elektrischen Strom im occipitalen Cortex induziert. (FDA, 2013) Es wurde zugelassen, nachdem eine Studie an 201 Patienten mit mittlerer bis starker Migräne zeigte, dass durch die Cerena-TMS die Schmerzrate signifikant verringert werden konnte. Andere Nebenwirkungen der Migräne, wie Phonophobie, Photophobie oder Übelkeit, konnten hierdurch allerdings noch nicht reduziert werden. (FDA, 2013)

Im selben Jahr verfasste die European Headache Federation die Stellungnahme, dass die Anwendung von nichtinvasiver rTMS bei chronischen Kopfschmerzen aufgrund der begrenzten Anzahl randomisierter kontrollierter Daten noch nicht ausreichend evidenzbasiert ist und nicht regelmäßig eingesetzt werden kann für alle Migränepatienten (Martelletti et al., 2013).

2.3 Theoretische Grundlagen zur transkraniellen Magnetstimulation

In unserer Studie wurde bei jeder der einzelnen Stimulationssitzungen eine transkranielle Magnetstimulation durchgeführt. Das Hauptziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der rTMS als eine mögliche Therapiemethode für Patienten mit Migräne. Um die technischen Hintergründe der rTMS zu erläutern, befasst sich dieses Kapitel mit der Definition der TMS, der Historie und der Wirkweise.

Die TMS ist eine induktive elektromagnetische Nervenstimulation und wird im klinischen Bereich zur Diagnostik und Therapie für verschiedene neurologische und psychiatrische Erkrankungen angewandt (Miller, 2013; Habib et al., 2018). Sie ist ein etabliertes neurophysiologisches Instrument, um zum Beispiel die Integrität der schnell leitenden kortikomotorischen, kortikospinalen, als auch kortikobulbären Bahnen bei einer Vielzahl neurologischer Störungen zu untersuchen (Groppa et al., 2012).

Es ist ein schmerzfreies, nichtinvasives Verfahren, bei dem mit magnetischen Feldern bestimmte Hirnareale durch die intakte Schädeldecke hindurch stimuliert werden können. Als Folge dessen können oberflächliche Axone und neuronale Netzwerke im Kortex depolarisiert werden und somit in Abhängigkeit von der Stimulationsfrequenz und -intensität eine hemmende oder erregende Wirkung auf den Cortex erzielen (Miller, 2013; Habib et al., 2018).

Schon seit 1870 ist bekannt, dass das Gehirn elektrisch erregbar ist (Carlson et al., 2009), allerdings wurde erst 1985 die transkranielle Magnetstimulation (TMS) von dem Forscher Barker und seinem Team vorgestellt (Barker et al., 1985). Der Vorteil im Vergleich zur vorher verwendeten transkraniellen elektrischen Stimulation ist, dass eine geringere Stromdichte an der Kopfhaut und Dura mater verwendet werden musste, wodurch es kaum zu einer Erregung peripherer Schmerzrezeptoren kam und sich somit schmerzfreie gut sichtbare Muskelzuckungen mit Bewegungsaffekten an Armen und Händen hervorrufen ließen (Lehner, 2004).

Die TMS kann einen monophasischen und einen biphasischen Stimulus bzw. Impuls generieren. Während beim monophasischen Impuls der initiale Pulsabschnitt für die Reizwirkung entscheidend ist, trägt bei den biphasischen Pulsformen der zweite Pulsabschnitt vorrangig zur Reizwirkung bei (Groppa 2010). Für jede der beiden Wellenformen ist das Integral des induzierten elektrischen Feldes über die Dauer des Magnetimpulses Null. Dies bedeutet, dass der induzierte Stromfluss in einer Richtung immer durch die gleiche Menge an Stromfluss in die entgegengesetzte Richtung ausgeglichen wird (Groppa et al., 2012).

Der monophasische Stromimpuls besteht aus einem anfänglich starken Stromfluss, der ein Magnetfeld von 1 - 2,5 Tesla induziert, welches nach circa 50 μ s seinen Höhepunkt erreicht. Der Anfangsteil wiederum wird durch einen gedämpften Rückstrom in der Spule ausgeglichen. Dieser hat eine geringere Amplitude und dauert mehrere hundert Millisekunden. Somit ist nur der Anfangsteil physiologisch wirksam und kann einen so starken Stromfluss erzeugen, dass ein Aktionspotential ausgelöst werden kann.

Daher wird er monophasisch genannt. Angewendet wird diese Stromform in der Diagnostik, um motorisch evozierte Potentiale (MEPs) auszulösen und somit Veränderungen der Reizschwelle des Gehirnes und Rückenmarks bei verschiedenen Erkrankungen zu entdecken, wie beispielsweise der Multiplen Sklerose, Epilepsie und Migräne. (Groppa et al., 2012)

Dem Gegenüber gibt es die biphasische Impulsform, welche einer Cosinus-Wellenform ähnelt. Der richtungsspezifische Stimulationseffekt ist hier zwar noch vorhanden, aber weniger ausgeprägt. Die Stromrichtung wird während einer Stimulation zweimal umgekehrt. Auf den anfänglichen Stromanstieg folgt eine Stromumkehr unter Null und steigt anschließend gegen Null. Jede dieser Phasen induziert einen physiologisch wirksamen Gewebestrom, der entweder in die gleiche oder die entgegengesetzte Richtung des Anstiegsstroms fließt. Bei dieser Stromform hat jedoch die zweite, die sogenannte Umkehrphase, die größte Amplitude und die längere Dauer in der Spule und ist somit primär im Gewebe aktiv. Durch die beiden unterschiedlichen Flussrichtungen werden unterschiedliche neuronale Kortextareale stimuliert (Groppa et al., 2012). Für die repetitive Stimulation werden biphasische Stimulatoren verwendet. Ihr Vorteil gegenüber den monophasischen ist, dass ein Großteil der Pulsenergie (bis zu 80%) wieder in den Pulscondensator gespeist werden kann und somit der Energieverbrauch und auch die Erwärmung der Spule drastisch gesenkt wird (Siebner et al., 2007).

Die neuronale Stimulation der Kortextareale zum peripheren Nerven ist im Vergleich dadurch erschwert, dass die Nervenfasern nicht aus homogen parallel ausgerichteten Faserbündeln der Axone bestehen, sondern der Cortex eine hochkomplexe neuronale Struktur ist, welche aus einer Vielzahl unterschiedlich aufgebauter, angeordneter und erregbarer Neuronenpopulationen besteht, sodass die elektrischen Eigenschaften und die Stromverteilung durch Modellierungen nur annähernd vorhergesagt werden können (Yang et al., 2006).

Ein Aktionspotential (AP) lässt sich in Nerven induzieren, indem ein eintreffender elektrischer Reiz von den Dendriten zum Axon fließt. Das induzierte elektrische Feld und der resultierende neuronale Stromfluss sind proportional zur Änderungsrate, also in der zeitlichen Ableitung des induzierten elektromagnetischen Feldes. Zusätzlich gibt es eine räumliche Ableitung, welche die räumliche Beziehung zwischen dem induzierten Gewebestrom und den stimulierten Axonen darstellt. Beide Ableitungen zusammen bestimmen die Voraussetzung, Aktionspotentiale generieren zu können.

Wird mittels eines Impulses der Schwellenwert überschritten, kommt es an der Zellmembran des Somas oder des proximalen Axons nahe dem Axonhügel zu einem aufwärtsgerichteten Transmembranstrom (Ionenfluss), welcher stark genug ist, um das Membranpotential zu depolarisieren (Groppa et al., 2012). Die verschiedenen Generierungsmöglichkeiten eines Aktionspotenzials sind in Abbildung 1 zusammengefasst.

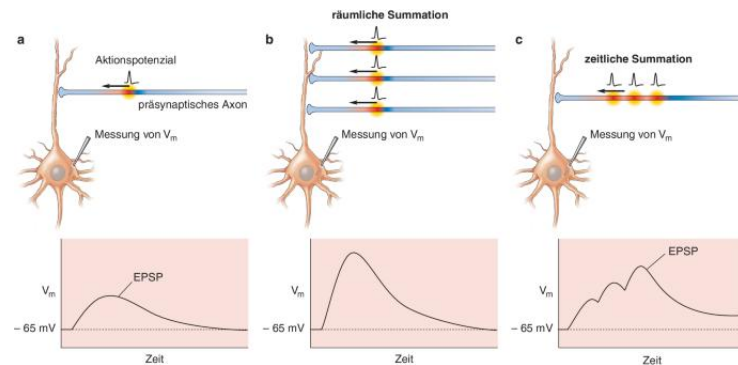


Abbildung 1: Generierung von Aktionspotentialen (APs)

a) AP eines präsynaptischen Axons trifft auf das nächste Axon, dies führt zu einer Positivierung des Membranpotentials, ein exzitatorisches postsynaptisches Potential (EPSP) entsteht. b) räumliche Summation: mehrere präsynaptische Axone leiten ihre APs an das Axon weiter, sodass ein EPSP entsteht. c) zeitliche Summation: ein präsynaptisches Axon leitet mehrere APs zeitlich hintereinander weiter, sodass diese sich zu einem EPSP aufsummieren.

Abbildung aus Bear (2018)

Für die Generierung der Impulse unterscheidet man drei große Gruppen: den Einzelimpuls, den Doppelimpuls und den repetitiven Impuls (Habib et al., 2018). Der Einzelimpulsstimulator generiert in der Stimulationsspule einzelne monophasische Entladungen, die mindestens 4 Sekunden voneinander getrennt sind. Dies wird zum Beispiel für die Auslösung einzelner MEPs genutzt (Groppa 2010; Habib et al., 2018). Der Doppelimpuls oder auch gepaarte Impuls-TMS besteht aus zwei Impulsen. Als erstes kommt es zur Entladung eines konditionierenden Reizes (conditioning stimulus, CS), gefolgt von einem Testreiz (test stimulus, TS). Beide sind durch ein Interstimulus-Intervall (inter stimulus interval, ISI) voneinander abgegrenzt. Durch die Verwendung von unterschwelligen (subthreshold) konditionierten Reizen, überschwelligen (suprathreshold) Testreizen und der Nutzung variierender ISI von kurzer (<5 ms), mittellanger (7-15 ms) und langer (50-200 ms) Dauer, kann der Effekt von intrakortikaler Bahnung bis zur Hemmung moduliert werden (Habib et al., 2018). Repetitive TMS (rTMS) besteht aus einer Abgabe beliebig vieler Kombinationen aus mehr als 2 Impulsen. Zwischen den einzelnen Impulsen können bei Bedarf stimulierungsfreie Intervalle integriert werden. Die Wirkung der rTMS teilt sich in den sogenannten „Online“- und „Off-

line“-Effekt. Mit dem ersten Effekt bezeichnet man die direkten und messbaren Interferenzen zum Zeitpunkt der Stimulation, während der zweite Effekt, der „Offline-Effekt“, die transient anhaltende Auswirkung auf die Gehirnprozesse meint, die durch die zuvor durchgeführte Stimulation entstehen (Habib et al., 2018). Angewendet wird die rTMS vorrangig, um eine Gewöhnung (Habituation) zu erzielen und somit die Aktivität der Großhirnrinde zu verändern, wie beispielsweise die des präfrontalen Cortex bei Patienten mit Depressionen (Siebner et al., 2007).

Die TMS nutzt das physikalische Prinzip der elektromagnetischen Induktion, wie es im Faraday'schen Gesetz beschrieben wird. Dies geschieht durch eine Wandler­spule, die an ein Hochspannungs- (400V - 3kV) Hochstromentladungssystem (4kA – 20kA) angeschlossen ist (Jalinous, 1991). Durch eine Entladung des Stroms kommt es zu einem starken zeitveränderlichen Magnetfeld, welches sich im rechten Winkel zur Spule für circa 1ms mit 1 – 2,5 Tesla ausbreitet. Die Stimulationsspule wird hierfür tangential auf der Kopfhaut des Probanden platziert und stimuliert vorzugsweise Neurone, die in einer Ebene parallel zur Spule liegen (Tofts, 1990; Groppa et al., 2012). Das erzeugte Magnetfeld kann menschliches Gewebe, wie die Schädeldecke, ungehindert passieren und induziert im intrakraniellen Raum ein sekundäres elektrisches Feld, das im leitfähigen Gewebe, wie zum Beispiel dem Cortex, einen Gewebsstrom erzeugt, der parallel zur Spulenebene und gegenläufig zur Stromrichtung verläuft (Groppa 2010). Nervenzellen sind elektrisch erregbar, indem das Membranpotential um 10 - 30 mV verschoben wird und somit das Schwellenpotential überschritten wird (Löffler et al., 2014). Durch den primär erzeugten Strom werden die unter der Spule befindlichen Neurone transsynaptisch über kortikokortikale Verbindungen depolarisiert und somit erregt. Ist diese Depolarisation überschwellig, kommt es zur Ausbildung eines Aktionspotentials (APs), welches sich wellenförmig entlang des Axons der absteigenden Bahnen ausbreitet (Siebner et al., 2007). Doch auch unterschwellige Reize können ein Aktionspotential auslösen, wenn diese zeitlich und/oder räumlich repetitiv die Nervenzelle depolarisieren und sich somit zu einem überschwelligen Reiz aufsummieren. Das dadurch ausgelöste Aktionspotential ist immer gleich groß in seiner Amplitude, allerdings wird die Reizstärke über verschiedene Frequenzen weitergegeben, beispielsweise wird eine hohe Reizstärke, wie zum Beispiel starke Schmerzen, in eine schnelle Frequenz übersetzt. (Löffler et al., 2014)

Die Magnetstimulation ist somit eine induktive neuronale Stimulation, die durch die Induktion eines elektrischen Feldes eine Depolarisation der Neurone auslöst (Siebner et al., 2007).

Mittlerweile gibt es eine Vielzahl von unterschiedlichen Spulenarten, die sich in Größe, Dimension und elektrischen Feldeigenschaften unterscheiden. Welche Spule zum Einsatz kommt, ist abhängig von der gewünschten Tiefe der Hirnstimulation und der Fokalität, also der Fähigkeit, punktuell zu wirken. Spulen mit größeren Abmessungen können aufgrund einer geringeren Abschwächung des elektrischen Feldes tiefer ins Gewebe eindringen, weisen jedoch gleichzeitig eine geringere Fokalität auf. Der Vorteil der besseren Fokalität der kleineren Spulen nimmt jedoch mit zunehmender Tiefe der Zielregionen ab, wie zum Beispiel der kortikalen Region der unteren Extremität (Siebner et al., 2007).

In der klinischen Routinediagnostik wird vorrangig die klassische Rundspule verwendet, in welcher der elektrische Leiter spiralförmig aufgewickelt ist. Die Rundspule hat sich durch eine hohe Tiefenreichweite (2 - 6 cm) und geringe Erwärmung bewährt. Das Maximum des magnetischen Feldes wird direkt im Zentrum der Spule erreicht, während das, für die Neurostimulation relevante, maximale elektrische Feld ringförmig um das Spulenzentrum verläuft. Daraus resultiert, dass das zu stimulierende motorische Kortexareal sich immer unter den Spulenwindungen und nicht im Spulenzentrum befinden sollte (Groppa 2010; Groppa et al., 2012).

Eine weitere häufig verwendete Spulenart ist die Achterspule, die auch Doppel- oder Schmetterlingsspule genannt wird. Sie besteht aus zwei nebeneinander angeordneten Rundspulen. Der Spulenstrom durchfließt zuerst die eine und dann gegenläufig die zweite Teilspule. Durch diesen Effekt werden die induzierten elektrischen Felder am Berührungspunkt der beiden Teilspulen aufsummiert, sodass sich genau mittig das Maximum des elektrischen Feldes befindet und im zentralen Spulenbereich zwei- bis dreimal höher ist als an den Außenkanten. Durch die hohe Fokalität stellt die Achterspule höhere Ansprüche an die Platzierung der Spule, kann dafür jedoch selektiv bestimmte Kortexareale bei geringeren Intensitäten stimulieren (Groppa 2010; Groppa et al., 2012).

Für die somit ausgelöste TMS werden vor allem kortikale Axone bevorzugt. Zum einen können die in Längsrichtung, also senkrecht zum Cortex, verlaufenden Axone der Pyramidenzellen depolarisiert werden und zum anderen die in Querrichtung verlaufenden

horizontalen Faserbündel. Die einzelnen Neurone sind wiederum transsynaptisch miteinander verknüpft. Außerdem gibt es unzählige kortikokortikale, aber auch kortiko-subkortikale und subkortikokortikale Verbindungen, sodass die kortikale Nervenstimulation sich auch transsynaptisch subkortikal auf die Basalganglien, den Thalamus, das Zerebellum und die Motoneurone des Rückenmarks ausbreiten kann. Diese verschiedenen Zielorte sind für uns von Relevanz, da wir für die eigentliche Stimulation hauptsächlich den Cortex und die subkortikalen Gebiete erreichen wollen, zum Bestimmen der nachträglich erklärten MEPs jedoch vorerst die Pyramidenbahnneurone stimulieren wollen.

Die weiter oben erwähnten MEPs sind für uns von Bedeutung, da die gewünschten Stimulationseffekte abhängig sind von der Impulsstärke. Für jeden Menschen ist dies individuell und wurde von uns im Vorfeld bestimmt, damit wir anhand der MEP-Amplitude die motorische Schwelle festlegen konnten. Definiert wird ein MEP als ein Summenaktionspotential der Skelettmuskulatur, welches eine Änderung der Muskelspannung widerspiegelt, die durch einen gezielten Reiz über dem motorischen Kortex erzeugt wird, welcher über die Pyramidenbahnfasern und über die spinalen Motoneurone und peripheren motorischen Axone die Erregung bis zur motorischen Endplatte weitergeleitet wird (Lehner, 2004; Siebner et al., 2007). Ein MEP regt die Zielmuskeln zur Bewegung an und kann durch Elektromyographie ausgewertet werden. Die Amplitude des MEPs und die Motorschwelle (motor threshold, MT) sind zwei Parameter, die zur Abschätzung der Erregbarkeit kortiko-kortikaler Axone und kortikospinaler Neurone verwendet werden (Borojerdi et al., 2001; Wagner et al., 2007; Groppa et al., 2012; Groppa et al., 2012; Rossini et al., 2015).

Anhand des MEPs kann die Motorische Schwelle (motor threshold, MT) bestimmt werden. Dafür wird die Intensität so weit gesenkt, bis die niedrigste Intensität noch ein motorisch evoziertes Potenzial (MEP) auslösen kann. Dies ist dadurch definiert, dass 5 von 10 Impulsen erfolgreich Kontraktionen auslösen können. Diese können zum einen sichtbare Kontraktionen sein oder zum anderen durch 50 μV peak-to-peak MEPs sichtbar werden. Hier liegt die motorische Schwelle (MT, motor threshold), die für jeden Menschen individuell ist.

2.3.1 Ausbreitung des Magnetfeldes

Doch wo genau wird eine Erregung induziert? Die Tiefenreichweite der TMS ist begrenzt, denn entsprechend der Abnahme des magnetischen Feldes mit der Entfernung der Spule reduziert sich auch exponentiell das induzierte elektrische Feld mit zunehmender Tiefe im Gewebe (Siebner et al., 2007; Groppa et al., 2012). Dies bedeutet, dass für eine wirksame Stimulation des primären motorischen Cortex unterschiedliche Intensitäten erforderlich sind. Der primäre motorische Cortex der Hand (M1-Hand, siehe Abbildung 3A) ist beispielsweise bereits bei relativ niedrigen Stimulationsintensitäten aktiviert, da dieser Bereich vergleichsweise groß ist und sich an der Oberfläche des Cortex befindet. Dem gegenüber sind für eine Stimulation des primären motorischen Cortex des Beines (M1-Leg) normalerweise höhere Intensitäten notwendig, da dieser Teil in der interhemisphärischen Fissur liegt, was zu einem größeren Abstand zwischen Spule und Kortikalis führt (Groppa et al., 2012) (siehe Abbildung 3B).

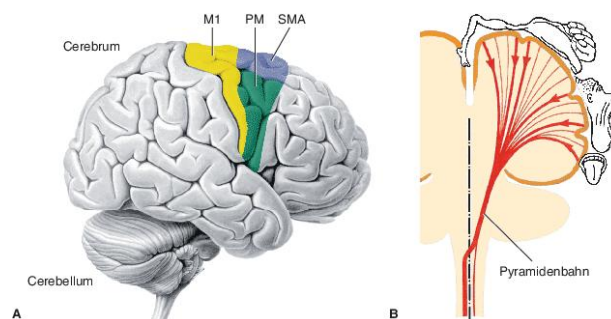


Abbildung 2: Aufbau des Cortex und des Humunculus

A – motorischer Cortex des Menschen, mit Kleinhirn (Cerebellum) und Großhirn (Cerebrum)
M1: primär motorischer Cortex, PM: prämotorische Rinde, SMA: supplementärmotorische Cortex
SMA und PM initiieren und planen Bewegungen und geben Bewegungsprogramme über Efferenzen an M1 weiter
B – von M1 wird das motorische Programm über Pyramidenbahnen weitergeleitet zu den motorischen Einheiten

Quelle: (Konczak, 2016)

Nach heutigem Wissensstand ist die Stromstärke, welche indirekt durch die TMS induziert wird, zu schwach, um in subkortikalen Bereichen, einschließlich des medialen Teils der Temporallappen, der Basalganglien und des Thalamus, ein überschwelliges AP zu generieren und somit stimulieren zu können (Groppa et al., 2012; Klomjai et al., 2015).

2.3.2 Beeinflussbarkeit der Physiologie durch TMS

Die Erzeugung eines elektrischen Feldes durch die TMS im Gehirn ist von vielen physikalischen und biologischen Parametern abhängig. Auf die physikalischen Faktoren, wie Frequenz, Intensität und magnetische Pulswellenformen, wurde bereits im vorigen Text eingegangen, aber auch die erregbaren neuronalen Elemente sind von äußerster Wichtigkeit (Klomjai et al., 2015).

Der TMS wird neben der Beeinflussung der elektrischen Aktivität des Gehirns auch eine mögliche Wirkung auf die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke (Lopez-Quintero et al., 2010), dem neuronalen Metabolismus (Volkow et al., 2010) und der Signalübertragung und Transkription von Proteinen (Martiny et al., 2010) zugeschrieben. Weniger erforscht sind die nicht-elektromagnetischen Wege, durch die das Gehirn mittels TMS zusätzlich beeinflusst werden können, wie Reize durch Maschinen Geräusche, Druckreize an der Kopfhaut, ausgelöst durch die Spule, oder auch periphere Nervenaktivierungen (Peterchev et al., 2012).

2.4 Neuronale Plastizität als möglicher Mechanismus zur Behandlung der Migräne mittels rTMS

Was jedoch „Neuronale Plastizität“ bzw. „Neuronale Erregbarkeit“ ist und wie die rTMS darauf Einfluss nehmen kann, soll in diesem Kapitel erläutert werden.

Der Therapieansatz mittels rTMS nutzt die Fähigkeit des Gehirns, sich mittels neuronaler Plastizität an verändernde homöostatische Mechanismen und Umwelteinflüsse zu adaptieren (Feldman, 2009; Ismail et al., 2017). Durch sie gelingt es unserem Gehirn zu lernen, Erinnerungen zu speichern und auch verlorene Funktionen, beispielsweise nach einem Schlaganfall, zumindest teilweise wiederzuerlangen (Jung et al., 2018).

Neuronale Plastizität ist ein komplexer Vorgang, der zu einem großen Teil genetisch determiniert ist und einerseits durch die Ausbildung neuer dendritischer Verbindungen und Synapsen geschieht und andererseits durch die dauerhafte Veränderung der Übertragungsstärke an Synapsen ermöglicht wird (Bliss et al., 1973; Ismail et al., 2017). Dies geschieht durch aktivitätsabhängige Stärkung oder Schwächung synaptischer Übertragungen, sogenannter Langzeitpotenzierung („long-term potentiation“, LTP) oder Langzeitdepression („long-term depression“, LTD) (Bliss et al., 1973). Beide

Prozesse beschreiben langfristige Veränderungen der synaptischen Stärke, die nach einer hochfrequenten Stimulation auftreten können. Unter LTP versteht man die Zunahme der synaptischen Stärke, wohingegen die LTD eine Abnahme derselben beschreibt (Klomjai et al., 2015). Schon 1973 konnte bei Tierversuchen gezeigt werden, dass durch hochfrequente Stimulationsserien an Axonen der Pyramidenzellen des Hippocampus eine langanhaltende Zunahme der Amplitude exzitatorischer postsynaptischer Potentiale ausgelöst werden konnte (Bliss et al., 1973). Ob ein LTP oder ein LTD ausgelöst werden konnte, hing davon ab, in welcher zeitlichen Reihenfolge die prä- und postsynaptischen Spikes ausgelöst wurden. So konnte ein LTP entstehen, wenn zuerst das präsynaptische und dann das postsynaptische Neuron stimuliert wurden, während ein LTD beim Gegenteil (post-prä) generiert wurde (Levy et al., 1983).

Hinter diesen Veränderungen der synaptischen Übertragung stehen verschiedene Mechanismen, die eine Plastizitätsänderung von Synapsen und Schaltkreisen hervorrufen. Bei der LTP geht man davon aus, dass es zu einer Aktivierung von NMDA-Rezeptoren kommt. Dieser postsynaptische Kanal wiederum hat einen intrinsischen Kationen-Kanal, welcher im normalen Ruhepotential durch Magnesium-Ionen blockiert wird. Wird jedoch das synaptische Neuron ausreichend depolarisiert, kommt es zum Magnesium-Ausstrom und der Kationenkanal des NMDA-Rezeptors wird geöffnet. Daraufhin kommt es wiederum zum Kalziumeintritt in die postsynaptische Zelle und dies induziert eine Aktivierung kalziumempfindlicher Signalwege, welche eine Veränderung in prä- und postsynaptischen Zellen nach sich zieht und letztendlich zu einer erhöhten synaptischen Stärke führt. Einer dieser verstärkten Signalwege ist am AMPA-Rezeptor (Alpha-Amino-3-Hydroxyl-5-Methyl-4-Isoxazolpropionsäure) bemerkbar, welcher eine erhöhte Empfindlichkeit am postsynaptischen Neuron gegenüber Glutamat aufweist (Hoogendam et al., 2010).

Damit es zu einer Langzeitdepression kommen kann, wird nach aktuellem Wissensstand davon ausgegangen, dass es zu einer Aktivierung von NMDA-Rezeptoren kommt, was wiederum zu einer erhöhten Kalzium-Konzentration führt. Kalzium ist somit bei beiden Prozessen beteiligt, bei der LTP kommt es zu einem schnellen und großen Anstieg, während die LTD aus einem langsamen und kleinen Anstieg resultiert.

Beide Prozesse können durch eine externe Stimulation hervorgerufen werden. So erreicht man durch eine niederfrequente Stimulation (< 1 Hz) über lange Zeiträume (600 Impulse) eine LTD, also eine hemmende Wirkung, während eine LTP durch kurze Stimulationszüge mit hohen Frequenzen (> 5 Hz) induziert werden kann und somit einen

erregenden Effekt hat. Gemessen werden kann dies vor allem an der Amplitude der motorisch evozierten Potentiale (MEP). Wird die TMS repetitiv im hochfrequenten Bereich ($> 5\text{Hz}$) angewandt, wird die Erregbarkeit der kortiko-spinalen Nervenverbindungen erhöht und die MEP-Amplitude nimmt zu, bei niederfrequenter Stimulation (1Hz) wird diese herabgesetzt (Ziemann et al., 2008).

Die Veränderungen an den Synapsen, die durch beide Prozesse hervorgerufen werden, können in zwei Phasen unterteilt werden: Zum einen eine kurze Phase, welche auch frühe LTP / LTD genannt wird, die für 30-60 Minuten anhält und zum anderen eine lange Phase, beziehungsweise die späte LTP / LTD, in der Veränderungen in der Proteinsynthese hervorgerufen werden (Hoogendam et al., 2010). Letzteres wird vor allem durch eine große Anzahl von Impulsen mehrfach pro Woche hervorgerufen und kann zu einer Veränderung der neuronalen Strukturen führen, welche Tage bis hin zu einigen Monaten anhalten kann (Groppa et al., 2012).

In einer tierexperimentellen Studie von 2011 konnte gezeigt werden, dass durch 10 rTMS- Behandlungen langfristige Auswirkungen auf verschiedene Marker der Neuroplastizität, wie BDNF (brain derived neurotrophic factor; relevant für die Ausbildung funktioneller Synapsen und die Etablierung von Signalleitungen im Nervensystem) und die GluR1-Untereinheit des AMPA-Rezeptors, erreicht werden konnten. Dies war durch eine Erhöhung der Werte von BDNF, GluR1 und phosphoryliertem GluR1 im Hippocampus, im prälimbischen Kortex und im Striatum nach 3 Tagen nachweisbar. Signifikant war dies im Vergleich zu prästimulationem nur bei den Tieren, die während der Stimulation wach waren und hochfrequent behandelt wurden (Gersner et al., 2011).

Es wird davon ausgegangen, dass es durch eine rTMS-Stimulierung zu einer Disinhibition der kortikalen Strukturen kommt. Dies kann zum einen über GABAerge Synapsen geschehen, aber auch über eine indirekte Disinhibition durch eine verminderte glutamaterge Aktivierung der lokal hemmenden Interneurone bzw. auch über eine erhöhte Aktivität hemmender Projektionsneurone, die wiederum andere inhibitorische Interneurone hemmen. (Letzkus et al., 2015)

Aufgrund von bisherigen Studien ist bekannt, dass die durch rTMS induzierte Nachwirkung von der Stimulationsfrequenz und der Dauer der Stimulationsperiode abhängig sind (Simonetta-Moreau, 2014). Doch auch die Wahl der Intensität in Bezug auf

die motorische Schwelle (motor threshold, MT) hat Einfluss auf die kortikale Erregbarkeit. So bewirkt eine niedrige Intensität (weniger als MT) eine Verringerung der kortikalen Erregbarkeit, während eine hohe Intensität (mehr als MT) sie erhöht (Modugno et al., 2001).

Da das derzeitig gängigste Modell der Pathophysiologie der Migräne eine "cortical spreading depression" ist, wurde bei unserer Studie im hochfrequenten Bereich stimuliert. Des Weiteren wollten wir mit dieser Arbeit vorrangig die Langzeiteffekte miterfassen. Daher wurden unsere Probanden angehalten, ihre Fragebögen noch weitere sechs Monate lang nach den Stimulationen weiterzuführen, um dies gegebenenfalls mitzuerfassen.

2.4.1 Mögliche Nebenwirkungen durch die Applikation der rTMS

Insgesamt ist die rTMS ein sicheres und schmerzfreies Verfahren. Dennoch kann es zu einigen transienten Nebenwirkungen kommen. Mit 88% sind Kopfschmerzen die häufigsten Nebenwirkungen, gefolgt von transientem Tinnitus (13%), Synkopen (13%), neurologischen Ausfällen (7%) und bei 62% der Nebenwirkungen wurden Wärme- und Druckgefühl an der Stimulationsstelle, Schmerzen während oder nach der Stimulation, Kontraktionen der Gesichtsmuskulatur, Kopfdruck, Kribbeln, Ziehen, Übelkeit und Nackenverspannungen angegeben (Burger et al., 2016). Laute „Klick“-Geräusche werden von einigen Probanden als störend oder erschreckend wahrgenommen, weshalb es ratsam ist, einen Gehörschutz zu verwenden. Der epileptische Anfall wird als schwerwiegendste unerwünschte Nebenwirkung betrachtet, ist jedoch mit einem Risiko von 0,0014 pro Sitzung glücklicherweise sehr selten (Jung et al., 2018).

2.4.2 Anwendungsbeispiele in Forschung und Praxis

Die TMS ist eine weitverbreitete und vielfältige Methode mit unterschiedlichsten Einsatzmöglichkeiten. Zum einen wird sie in der neurowissenschaftlichen Grundlagenforschung zur Untersuchung des menschlichen Gehirns verwendet, aber auch zur Diagnostik kortikospinaler Bahnen bei akutem Apoplex, Multipler Sklerose und Morbus Parkinson sowie der transkallosalen Verschaltung bei Schizophrenie und zur Höhenlokalisation bei umschriebener Myelonkompression und Plexusläsion (Ziemann, 2005).

Wegen seiner neuromodulatorischen Effekte wird die rTMS zur Therapie verschiedenster Erkrankungen eingesetzt, beispielsweise Tinnitus, Schizophrenie, affektive Störungen, Epilepsie, Apoplex, Cerebralpareesen, Multipler Sklerose und Depression (Rossini et al., 2015). Bereits seit über 20 Jahren wird die rTMS bei Patienten mit unipolarer Depression angewandt und aufgrund der sehr guten Datenlage ist sie bereits seit 2008 in den USA zugelassen und seit 2015 ist die rTMS des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) in den deutschen S3-Versorgungsleitlinien als Therapieoption bei therapierefraktären Patienten mit Depressionen verankert (Burger et al., 2016; Jung et al., 2018).

Der Einsatz der TMS zur Behandlung von Migränepatienten wird derzeit kontrovers diskutiert. Eine Metaanalyse von 2017 berichtet über einige Studien, in denen HF-rTMS für die Migräneprophylaxe wirksam und gut verträglich waren (Lan et al., 2017), während in anderen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Placebo- und Behandlungsgruppe gefunden wurde (Habib et al., 2018). Die Gründe für die Variabilität der TMS-Ergebnisse bei verschiedenen Patienten könnte an der Dosis, der Seite, dem Stimulationsort, der Spulenart und der Anzahl der Sitzungen liegen. Vermutlich ist es auch entscheidend, ob eine episodische oder eine chronische Migräne vorliegt, da bei einer chronischen Form die pathologischen Veränderungen gravierender sind und eine längere TMS-Dauer erforderlich wäre, um einen Effekt aufzuweisen (Lan et al., 2017).

Bereits im Vorfeld wurden ähnliche Studiendesigns zu diesem Thema durchgeführt. Sehr nah an dem später in dieser Arbeit intensiv erläuterten Studienprotokoll war eine Studie von Misra, welche an Migränepatienten durchgeführt wurde, bei denen prophylaktische Medikamente nicht wirksam waren. Die Probanden wurden hierfür in drei Sitzungen an alternierenden Tagen mit 10-Hz und insgesamt 600 Impulsen in 10 Zügen über dem linken Frontalkortex stimuliert (Misra et al., 2012). Nach demselben Studiendesign wurde im Jahre 2016 eine rTMS-Studie an 94 Migränepatienten durchgeführt. Auch diese wurden an drei alternierenden Tagen mit 10 Hz und 600 Impulsen über dem linken frontalen Kortex, auf Höhe des rechten Musculus abductor digiti minimi, durchgeführt. Als Resümee der Studie sah man eine Verringerung der Kopfschmerzintensität im Vergleich zur Scheingruppe (Kalita et al., 2017).

Diese Forschungsarbeiten dienten uns aufgrund der positiven Studienergebnisse bezüglich der Reduktion der Kopfschmerzstärke als Vorlage, welche wir jedoch im Vor-

feld unserer Studie anpassten. So erhöhten wir beispielsweise die Hertz-Zahl, stimulierten den Kortex nicht nur punktuell, sondern global, erregten den gesamten Kortex über einen längeren Zeitraum und verlängerten auch die Dauer der Auswertung der Poststimulationem-Fragebögen. Zudem kombinierten wir die beiden Stimulationsarten miteinander, während in den beiden oben genannten Studien entweder die swipe-Stimulation angewandt (Misra et al., 2012) oder die Spot-Technik verwendet wurde (Kalita et al., 2017). Zum aktuellen Zeitpunkt ist noch nicht vollständig verstanden, durch welche Mechanismen beiden Stimulationsarten wirken, jedoch gibt es einige Theorien, wie zum Beispiel in einer Studie aus dem Jahr 2023 zum Thema behandlungsresistente Depression. In dieser Studie wurden Ratten kontinuierlich und intermittierend stimuliert. Als Fazit erkannte man, dass intermittierende Stimulationen zu einer Verbesserung sowohl der beeinträchtigten Langzeitpotenzierung (LTP), als auch der Langzeitdepression (LTD) führte, während die kontinuierliche Behandlung nur die LTD verbesserte. Zudem konnte auch auf molekularer Ebene nachgewiesen werden, dass beide Stimulationen Einfluss auf die Proteinsynthese hatten. So konnte durch die intermittierende Stimulation beispielsweise der Regression des Proteins BDNF umgekehrt werden. Der Rückgang der mit proBDNF verbundenen Proteinexpression konnte sogar durch beide Stimulationsarten verbessert werden. Auch andere Mechanismen konnten verbessert werden, wie die pathologisch verringerten α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolpropionsäure-Rezeptoren und die herunterregulierten Signalwege des Rapamycins (mTOR). Zusammenfassend kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass intermittierende Stimulationen sowohl erregend als auch hemmend die Synapsen beeinflussen können, während die kontinuierliche Stimulation nur hemmende Effekte erzeugt (Lee et al., 2023). Um diese Effekte miteinander zu kombinieren, beinhaltete unser Protokoll beide Stimulationsarten.

Das Ziel war es, durch diese multifokale bilaterale rTMS eine Verbesserung der prophylaktischen und auch der akuten Therapie von Patienten mit einer episodischen Migräne zu erzielen und diese Effekte auch möglichst langfristig nach Stimulationsende zu erhalten.

2.5 Fragestellung

Ziel dieser Untersuchung soll es sein zu überprüfen, ob durch eine multifokale rTMS die kortikale Erregbarkeit verändert wird. Überprüft werden soll diese Hypothese anhand von klinischen Parametern, welche durch die bereits vorgestellten Fragebögen erhoben wurden.

Die rTMS-Stimulation kann zum einen die kortikale Erregbarkeit durch eine hoch-frequente Stimulation erhöhen, als auch durch eine niedrig-frequente Stimulation senken. Da man bei der Migräne derzeit von einer kortikalen Übererregbarkeit ausgeht, sollte die Stimulation im niedrig-frequenten Bereich erfolgen.

Wir untersuchen in dieser Studie die kombinierten Effekte von Swipe- und Spot-Stimulationen. Die Swipe Stimulation wurde durchgeführt, um ein größeres Kortexareal anzuregen, während durch die Spot-Stimulation punktuell tiefer gelegene Kortexbereiche stimuliert werden können.

Um die Effektivität zu überprüfen, haben wir uns im Vorfeld mehrere Fragen gestellt. Als primären Endpunkt sollte überprüft werden, ob die Kopfschmerztage im Vergleich zur Placebogruppe verringert werden können. Dies ist ein sehr wichtiges Kriterium einerseits diagnostisch für die Einteilung der Migränepatienten in die episodische und die chronische Form, als auch die prophylaktische Therapie und je mehr in diesem Punkt eine Verringerung erzielt werden kann, um so aktiver kann auch wieder das berufliche und private Leben der Patienten gestaltet werden.

Weitere Fragen, die wir uns als sekundäre Endpunkte setzten, waren: ob eine Attackendauer durch die rTMS reduziert werden kann, die Schmerzintensität abnimmt, die Lebensqualität positiv beeinflusst werden kann und ob Nebenwirkungen auftraten.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Um die Frage zu beantworten, ob die rTMS primär die Kopfschmerztage reduzieren kann, wurden 42 Probanden mit episodischer Migräne mit und ohne Aura in diese Studie eingeschlossen. Hierbei handelt es sich um eine experimentelle, prospektive, multizentrische, klinische Studie und wurde doppelblind und randomisiert durchgeführt. Die Probanden erhielten je nach Randomisierung, entweder 6 „echte“ oder 6 „Schein“-multifokale rTMS-Stimulationen innerhalb von 2 Wochen.

3.2 Studienteilnehmer

Die Studie wurde im Zeitraum von August 2018 bis Dezember 2019 in den neurologischen Abteilungen der Universitätsmedizin Mainz, Deutschland und der Universität Chişinău, Moldawien durchgeführt. Die im Vorfeld durchgeführte experimentelle Studie wurde bereits im Vorfeld in Kooperation mit den moldawischen Kollegen der Neurologie Chişinău erhoben.

Es wurden nur volljährige Probanden rekrutiert, bei denen eine episodische Migräne mit oder ohne Aura vorlag. Die Attackenhäufigkeit durfte nur zwei bis maximal fünfzehn pro Monat betragen, sodass chronische Migränepatienten ausgeschlossen waren. Auch Patienten mit Vorerkrankungen wie beispielsweise Epilepsie, einem erhöhten Hirndruck, einem vorangegangenen Schlaganfall oder Hirnverletzungen sowie Metall- und elektromagnetischen Implantaten konnten an dieser Studie nicht teilnehmen. Eine Übersicht aller Ein- und Ausschlusskriterien befindet sich in Anhang 8.2.2.

Die Probanden konnten jederzeit ohne Angabe von Gründen die Teilnahme beenden. Aufgrund der Intention-to-treat-Auswertung wurden ihre Daten trotzdem mit in die Endauswertung einbezogen.

3.3 Studienablauf

Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit einer 2-wöchigen rTMS-Intervention bei Patienten mit episodischer Migräne zu evaluieren. Für die Auswertung wurden die weiter

oben erläuterten Fragebögen herangezogen. Vor Stimulationsbeginn waren diese das Kopfschmerztagebuch, der Kieler Kopfschmerzfragebogen, der HIT-6, MIDAS und der HDI. Diese Fragebögen wurden für die Baseline Daten herangezogen. Daraufhin erfolgte die Intervention mit insgesamt 6 Sitzungen über 2 Wochen. Im Anschluss an die Stimulation wurden die Fragebögen durch den PGIC vervollständigt. Insgesamt sollten die Fragebögen für drei Monate nach der letzten Stimulation fortgeführt werden. Durch die Analyse der Fragebögen wurde letztendlich die Auswertung der Studie vorgenommen und verglichen, ob es zwischen der Stimulationsgruppe und der Placebogruppe zu einem statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Reduktion der Migränezfrequenz, -tage und -dauer und der Attackenhäufigkeit kam und ob die Lebenseinschränkungen, welche durch die Migräne hervorgerufen wurden, minimiert werden konnten. Um die Probanden für mögliche Nebenwirkung zu sensibilisieren, wurden sie auf Nebenwirkungen der rTMS bei vorherigen therapeutischen Anwendungen hingewiesen.

Der Ablauf der Studie war Folgender: In einem Erstgespräch wurden die Probanden, nach der Einwilligung zur Teilnahme an der Studie, bezüglich des Vorliegens einer episodischen Migräne untersucht und zu möglichen Kontraindikationen, wie Vorerkrankungen und Metallimplantate, befragt. Im Anschluss waren die Probanden angehalten, für 4 Wochen ein Kopfschmerztagebuch zu führen. Anhand dieses Tagebuchs konnte noch einmal die episodische Migräne gesichert werden und die Baseline für die Migränetage, -frequenz, -dauer und Attackenhäufigkeit bestimmt werden. Des Weiteren konnte durch den Kopfschmerzkalender dokumentiert werden, ob die Probanden Medikamente und welche sie einnahmen, ob diese eine Linderung erbrachten und ob der Konsum gesenkt werden konnte. Vor der ersten Sitzung wurden die Probanden gebeten, einen Screening-Fragebogen (siehe Anhang 8.2.1) auszufüllen, um das Alter, Geschlecht, Familienstand und den Bildungsstatus auswerten zu können. Des Weiteren erfasst dieser Fragebogen kopfschmerzspezifische Aspekte, beispielsweise in welchem Alter die Schmerzen erstmals auftraten, mit welchen Medikamenten und in welcher Dosis die Migräne behandelt wird und welche Verhaltensweisen den Patienten in der Akutphase helfen. Im Anschluss wurden die Probanden in einem Zeitraum von 2 aufeinanderfolgenden Wochen an jeweils 3 Tagen mit einem Tag Pause mit der Magnetspule stimuliert. Während der Stimulation und insgesamt 3 Monate nach der Stimulation wurden die Kopfschmerztagebücher weitergeführt, sowie nach einem fes-

ten Schema auch alle Fragebögen (PGIC, HIT-6, MIDAS, HDI, Nebenwirkungen) ausgefüllt. Dadurch sollte gewährleistet werden, dass die Schmerzdauer, -intensität und Lebensqualität dokumentiert werden.

Sowohl in der Stimulations- als auch der Placebogruppe wurde direkt nach den Behandlungen ein Fragebogen zur Analyse der Nebenwirkungen ausgeteilt (siehe Anhang 8.2.9). Dieser fragte nach den häufigsten Nebenwirkungen der TMS, wie beispielsweise Kopfschmerzen, Lärmempfindlichkeit und Übelkeit, konnte aber auch individuell erweitert werden. Des Weiteren erfasst er die Intensität, Dauer und ob die Probanden die Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Behandlung brachten. Eine Übersicht über den zeitlichen Studienablauf inklusive aller Fragebögen findet sich in Abbildung 4:

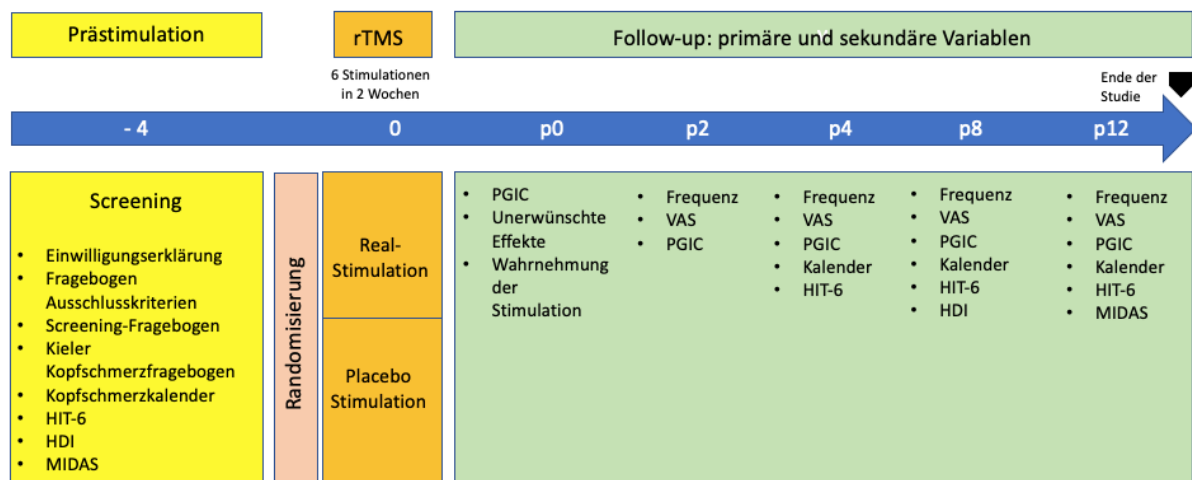


Abbildung 3: Studienübersicht incl. Fragebögen
Quelle: Eigene Darstellung

3.4 Stimulationsprotokoll

3.4.1 Randomisierung

Die Randomisierung erfolgte über eine spezielle Spule, die im Gegensatz zu konventionellen Spulen zwei Seiten zur Auflage besitzt. Über die aktive Seite wird die Stimulation tatsächlich appliziert, während die andere Seite nicht aktiv stimuliert. Jedem Probanden wurde im Vorfeld zufällig ein Code zugewiesen, anhand dessen festgelegt wurde, ob er eine aktive oder eine Sham (Schein bzw. Placebo)-Stimulation erhält. Der Stimulator erkennt die Ausrichtung der Spule und startet das Protokoll erst, wenn die

tatsächliche Ausrichtung mit der durch den Code vorgegeben Ausrichtung übereinstimmt. Auf diese Weise wird sichergestellt, dass weder der Proband noch der Untersucher optisch und akustisch erkennen können, ob die Stimulation aktiv ist. Vor jeder erneuten Stimulation musste der für jeden Probanden spezifische Code neu eingegeben werden und erst daraufhin konnte die Sitzung gestartet werden.

3.4.2 Verwendete Spulenart

Die verwendeten Spulen wurden von der Firma MagVenture entwickelt und gehören zum Gerät MagPro R30. Zur Bestimmung der motorischen Schwelle wurde eine normale Rundspule des Typs MMC-140-II verwendet. Diese wurde genutzt, um die exakte individuelle motorische Schwelle jedes Probanden ermitteln zu können, da für die späteren Sitzungen eine bestimmte Intensität der individuellen motorischen Schwelle verwendet wird, welche im Protokoll festgeschrieben ist. Am Griff der Spule befindet sich eine Intensitätssteuerung und ein Triggerknopf.

In den 6 Stimulationssitzungen wurde eine spezielle Rundspule mit einer aktiven und einer Placeboseite eingesetzt (Spulename: MMC-14 A/P, Firma: MagVenture, <https://www.magventure.com/de/tms-research/products-overview/research-coils/coils/mmc-140-ap-german>). Diese besitzt eine parabolische Form und führt so zu einer kraftvollen und fokussierten Stimulation. Keine der Seiten hatte eine Kennzeichnung, somit wusste auch der Bediener nicht, welche Seite verwendet wird. Damit die Stimulation auch auf der Placeboseite simuliert werden konnte, erzeugt ein eingebauter Vibrator mechanische Vibrationen synchron zum Stimulationsimpuls.

3.4.3 Stimulationsvorbereitung

3.4.3.1 Anfertigung der EEG-Kappe

Für die Stimulation saß der Proband entspannt in aufrechter Position mit geschlossenen Augen auf einem gepolsterten Stuhl mit Arm- und Rückenlehne.

Nach Demonstration der Funktionsweise des Gerätes erfolgte die Präparation der individuellen textilen EEG-Kappe nach dem gängigen 10-20 Punkte-EEG-System. Diese Markierungen bestanden aus zwei seitlichen Rändern und insgesamt 11 Punktbereichen für die Spot-Burst-Stimulation. Die Kappen wurden bei jeder Sitzung aufgesetzt,

damit unerwünschte perikranielle und mimische Muskelkontraktionen reduziert werden konnten und bei allen 6 Sitzungen dieselben Cortexareale stimuliert wurden (siehe Anhang 8.1).

3.4.3.2 3.4.2.2 Ableitung der motorischen Schwelle

Als nächstes erfolgte die Bestimmung der individuellen motorischen Schwelle (motor threshold, MT). Für diese Studie ist dieser Wert essenziell, da anhand des Protokolls die „swipe Stimulation“ mit 60% der MT und bei der „Spot Burst Stimulation“ mit 85% der MT stimuliert wurde.

Dafür wurden Ag-AgCl-Oberflächenelektroden (0,9cm Durchmesser) an der linken Hand auf den Muskelbauch des M. abductor pollicis brevis angebracht und eine Referenzelektrode auf der Muskelsehne. Eine Erdungselektrode wurde am gleichseitigen Unterarm befestigt.

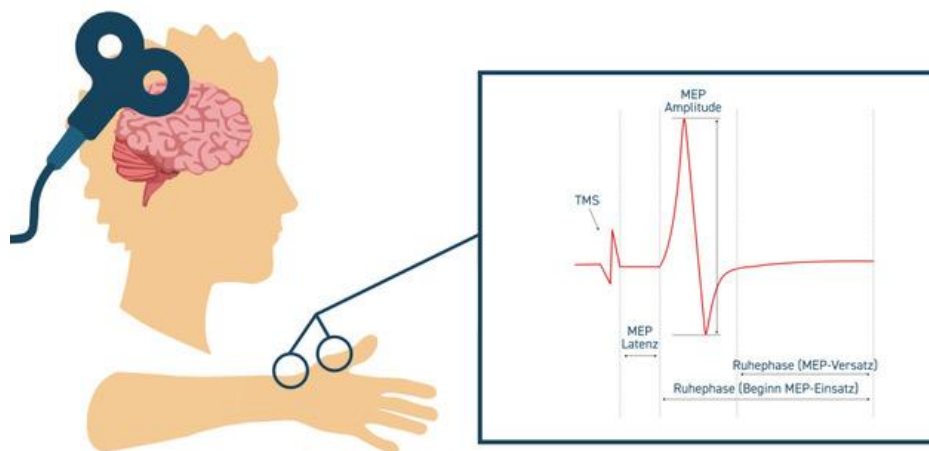


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Auslösung eines MEPs via TMS

Hierfür wurden kortikale Impulse durch eine Magnetspule generiert, welche über die Pyramidenbahnfasern, spinalen Motoneurone und peripheren motorischen Axone weitergeleitet wurden. Am abzuleitenden Muskel, dem linken M. abductor pollicis brevis, wurden die Elektroden angebracht und zeigten einen Ausschlag bei Erzeugung der TMS und mit einer Latenzzeit das MEP.

Quelle: Eigene Darstellung amplifiziert nach (Ni et al., 2015)

Die Spule wurde zunächst zentral auf dem Scheitelpunkt (Cz) platziert um die Probanden mit dem Reiz vertraut zu machen, und anschließend direkt auf dem motorischen Kortex der linken Hand platziert. Die Anfangsstärke der Einzelimpuls-Stimulation betrug 25% der maximalen Output Power des Geräts und wurde bis zum Auslösen einer sichtbaren Zuckung stetig um 5% gesteigert. Im Anschluss wurde die Spule optimal positioniert, indem durch leichtes Verschieben, Kippen oder Drehen der Spule der Ort

gesucht wurde, an dem durch Einzelpulse wiederholt die größten MEPs ausgelöst werden konnten. Daraufhin wurde die Stimulationsamplitude angepasst, sodass in 5 von 10 Versuchen ein MEP ausgelöst werden konnte (schematische Darstellung in Abbildung 4 und 5). Diese Stelle wurde auf der Kappe markiert, damit auch bei Verrutschen der Spule die Position wiedergefunden werden konnte.

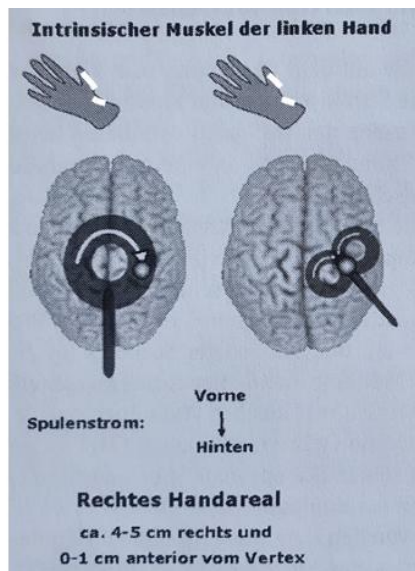


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Elektroden- und Spulenplatzierung

Die Elektroden werden auf den *M. adductor pollicis brevis* der linken Hand und dessen Sehne (Referenzelektrode) geklebt, die Spulen werden so über dem rechten Kortex platziert, dass sich M1 der linken Hand im Bereich des maximalen elektrischen Feldes befindet (ca. 4-5cm rechts und 0-1cm anterior des Vertex)

Quelle: (Groppa 2010) mit eigener Ergänzung der Elektrodenplatzierung

3.4.3.3 Stimulationsdurchführung

Der Stimulator bietet die Möglichkeit, eine Stimulation mit zwei verschiedenen Techniken durchzuführen. Um den Kortex möglichst großflächig zu stimulieren war es vorgesehen, dass zuerst eine kontinuierliche „swipe“ (Wisch)-Stimulation durchgeführt wurde (siehe Abbildung 6a) und im Anschluss eine Punktstimulation („Spot Burst Stimulation“) der 11 einzelnen zuvor markierten EEG-Stellen (wie in Abbildung 6b demonstriert). Beide Stimulationen erfolgten mit einer biphasischen Stromform im unter-schweligen Bereich.



Abbildung 6: Schematische Darstellung der Stimulationsarten

a) Zuerst wurden insgesamt 13 Swipe-Stimulationen durchgeführt, indem der Coil 9x von anterior nach posterior (je 3 mittig und 3 auf jeder Seite lateral) über die Kopfhaut des Patienten locker auflegend gezogen wurde, dann 4x latero-lateral zentral. Hierfür wurde eine Frequenz von 67 Hz verwendet und 140 Impulse / Zug abgegeben. Zwischen jedem Zug gab es eine 2 sekündige Pause. Es wurde mit 60% des MTs stimuliert.

b) Im Anschluss wurden mit einer „Spot Burst Stimulation“ (Punkt-Stimulation) die vorher eingezeichneten 11 EEG-basierten Punkte von frontal nach occipital mit 85% des MTs stimuliert, war 15 Impulse/ Stimulation lang mit einer 8 sekündige Pause. Auch hier hatte jede Stimulation eine Frequenz von 67Hz.

Quelle: Firma MagVenture

Mit den kontinuierlichen Wischstimulationen wurde stets begonnen. Insgesamt wurden pro Sitzung 13 Züge vorgenommen. Als erstes wurde neun Mal eine fronto-occipitale Stimulation durchgeführt, bei welcher die Spule von der Stirn in Richtung Hinterkopf bewegt wurde. Die neun Durchführungen teilten sich in drei mittige Stimulationen und sowohl links als auch rechts je drei Züge im Bereich der vorgefertigten Markierungen. Anschließend wurde die kontinuierliche Stimulation latero-lateral über den primären Cortex insgesamt vier Mal durchgeführt. Die Frequenz hierbei betrug 67 Hz, während eines Zuges wurden 140 Impulse/ Zug abgegeben. Diese Frequenz wurde gewählt, weil es hierdurch zu einer ausgeprägten Hemmung von Pyramidenbahnaktivitäten kommt (Valverde et al., 2020). Zwischen zwei Zügen gab es eine 2-sekündige Pause, die als Interstimulationsintervall bezeichnet wird. Die Stimulation erfolgte mit 60% des MTs.

Für die punktuelle kreisförmige Stimulation wurde frontal begonnen und nach occipital gearbeitet. Als erstes wurden Fz, F3 und F4 stimuliert, dann Cz, C3 und C4, als drittes Pz, P3 und P4 und zum Schluss O1 und O2. Insgesamt wurde dies drei Mal wiederholt, sodass insgesamt 33 Punktstimulationen stattfanden. Jede mit einer Frequenz von 67 Hz, 85% des MTs, einer Länge von 15 Impulsen pro Zug und 8 Sekunden zwischen den Stimulationen.

Dieses Prozedere wurde bei jeder der sechs Sitzungen gleichermaßen angewendet.

3.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte nach dem Intention-to-treat-Protokoll. Hierfür wurden die Kopfschmerzkalender und Fragebögen der Stimulations- und Placebogruppe mit Hilfe der IBM SPSS Statistic 23 Software ausgewertet und analysiert. Für alle Tests galt ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$. Um die Effekte der rTMS auf die Migräne zu

untersuchen, wurden für beide Gruppen separate ANOVAs mit Messwiederholung durchgeführt.

Da insgesamt 9 verschiedene Kriterien analysiert wurden, wurde die Bonferroni-Korrektur angewandt, um den Alpha-Fehler gering zu halten. Simulationsstudien haben gezeigt, dass die ANOVA relativ robust gegenüber Verletzungen der Normalverteilungsannahme ist (Ratto, 2010) daher wurde keine Transformation vorgenommen.

Die Ausreißer in den Gruppen wurden für die Analyse miteingeschlossen. Zum einen, um die statistische Power zu erhöhen und zum anderen, da Migränebeschwerden sehr subjektiv sind und somit potentiell wichtige Einblicke ermöglicht werden können.

Wenn sich ein signifikanter Effekt in der Varianzanalyse zeigte, schlossen sich post Hoc-t-Tests an, um die Daten paarweise vergleichen zu können.

4 Ergebnisse

4.1 Probandenstatistik

Insgesamt nahmen 42 Probanden (39 weiblich/3 männlich, Durchschnittsalter $39,86 \pm 11,4$ (Mittelwert \pm Standardabweichung)) teil. In der Stimulationsgruppe befanden sich 22 Probanden, von diesen 19 weiblich und 3 männlich und im Durchschnitt diese Personen $38,45 \pm 10,3$ Jahre alt waren. Die Placebogruppe bestand aus 20 weiblichen Personen, das Durchschnittsalter lag hier bei $41,4 \pm 12,6$ Jahren.

Tabelle 2: Probandendemografiedaten

Kategorie	Stimulation	Placebo	P-Wert
Geschlecht (w/m)	19 / 3	20 / 0	0,087 ¹
Alter in Jahren (Mittelwert \pm Standardabweichung)	$38,45 \pm 10,257$	$41,4 \pm 12,617$	0,833 ²
Sozialstatus (Single/ verheiratet/ geschieden)	3 / 15 / 4	4 / 14 / 2	0,834 ¹
Bildung (max. High School / Hochschule / Universität)	0 / 7 / 15	2 / 6 / 12	
Body Mass Index	$25,5 \pm 4,6$	$25,09 \pm 4,6$	0,281 ²
Beginn der Migräne in Jahren (0-10/ 11-19/20-30/ 30-50)	3 / 9 / 6 / 4	5 / 6 / 4 / 5	0,154 ²
Familienanamnese: Vorliegen Migräne bei Verwandten 1. Grades (ja/nein)	13 / 9	12 / 8	
Attackendauer in Stunden (1-4/ 4-12/ 12-24/ 24-48/ 48-72)	5 / 8 / 3 / 5 / 1	2 / 6 / 8 / 2 / 2	0,830 ²
Schmerzlokalisierung (Unilateral/bilateral/unilateral zu bilateral)	14 / 3 / 5	14 / 6 / 0	
Akutmedikation (NSAIDs / Triptane / Andere (z.B. Kombination, Ergotamine))	7/4/11	12/2/6	
Präventivmedikation (ja/nein)	21/1	18/2	

(Erläuterung: ¹= χ^2 , ² = ANOVA)

Quelle: eigene Darstellung

Während der Teilnahme an der Studie ist keine Änderung der therapeutischen bzw. medikamentösen Vorgehensweisen vorgenommen worden.

4.2 Beeinflussung der Migränefrequenz durch die rTMS

Anhand des Kopfschmerzkalenders wurde die Migränefrequenz pro Monat ermittelt. Diese zeigte einen statistisch signifikanten Effekt in der Stimulationsgruppe und der Placebogruppe.

In der Stimulationsgruppe wurde die Sphärizität angenommen. Die ANOVA ergab $F(3, 63) = 16.808$, $p < 0.001$, partielles $\eta^2 = 0.445$. Auch für die Placebogruppe wurde die Sphärizität angenommen. Die ANOVA ergab hier $F(3,57) = 5.106$, $p = 0.003$ und partielles $\eta^2 = 0.212$.

Aufgrund der signifikanten Effekte wurden anschließend Post hoc-Tests durchgeführt. In der Stimulationsgruppe zeigte dieser eine Abnahme der Migränefrequenz im Vergleich zur Baselinemessung nach 4, 8 und auch 12 Wochen ($p < 0.001$). In der Placebogruppe waren die Effekte im Vergleich zu den Daten vor der Stimulation mit denen nach 4 ($p = 0.027$) und 8 Wochen poststimulationem ($p = 0.033$) ersichtlich.

Migränefrequenz in Tagen / Monat

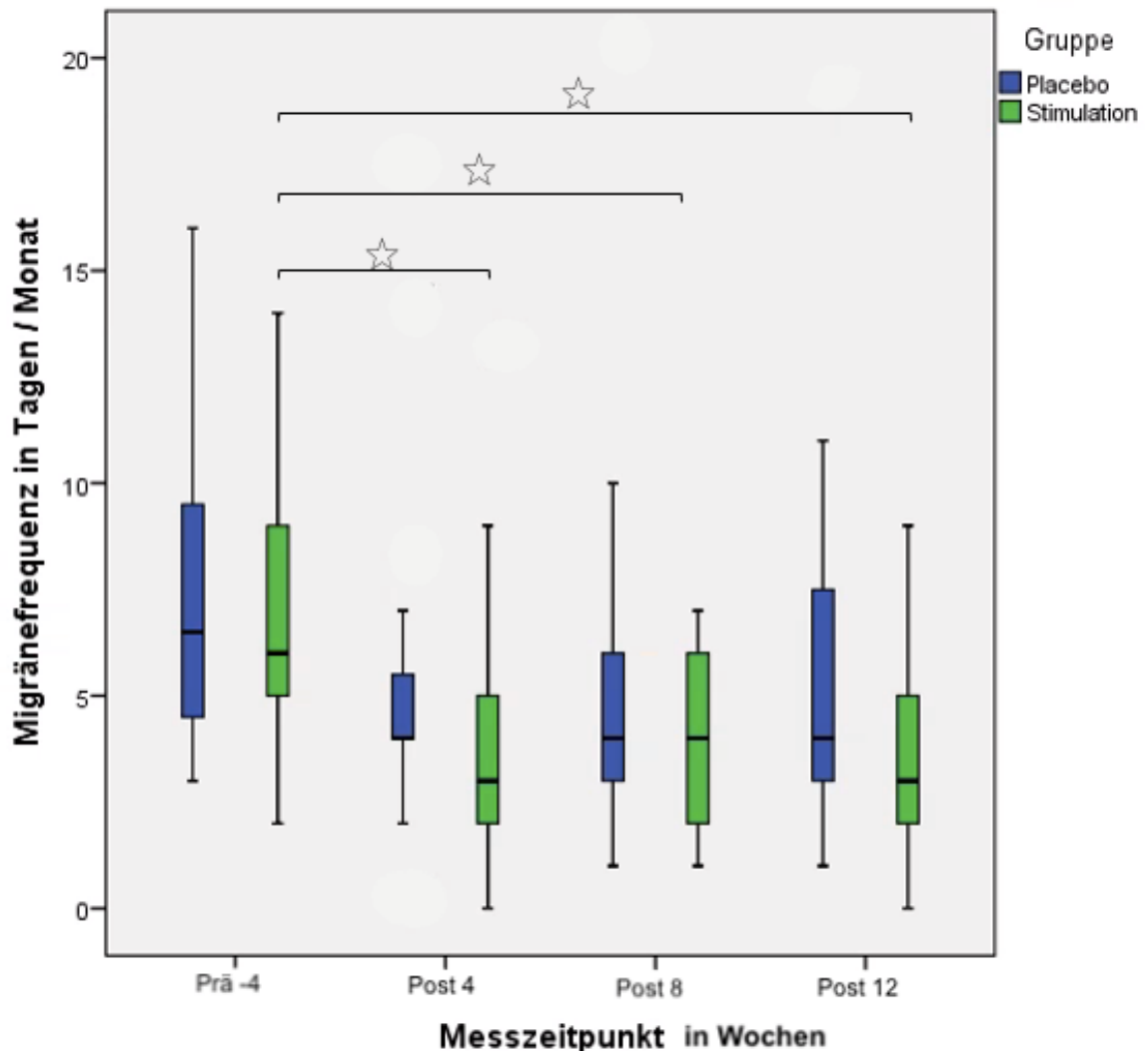


Abbildung 7: Boxplot Migränefrequenz;

Signifikante Effekte (mit einem Stern gekennzeichnet) zeigten sich in der Stimulationsgruppe im paarweisen Vergleich mit den Daten vor der Stimulation (prä -4) und denen 4 (post 4), 8 (post 8) und 12 Wochen (post 12) nach der Stimulation. In der Placebogruppe waren die Daten vor der Stimulation (prä -4) mit denen 4 (post 4) und 8 Wochen (post 8) nach der Stimulation signifikant. Quelle: Eigene Darstellung

4.3 Ergebnisse der Einflüsse der rTMS auf die Migränetage

Anhand des Kopfschmerzkalenders ließen sich neben der Migränefrequenz auch die Migränetage pro Monat ermitteln. Vor der Stimulation wurden diese in der Stimulationsgruppe mit $7,86 \pm 3,8$ Tagen dokumentiert, während es in der Placebogruppe $7,50 \pm 3,7$ Tage waren.

Die Migränetage-Werte waren für die Stimulationsgruppe nach 8 und 12 Wochen normalverteilt, wie eine Überprüfung mit dem Shapiro-Wilk-Test ergab ($p > 0,05$).

Es gab einen statistisch signifikanten Effekt der Zeit auf die Migränetage in der Stimulationsgruppe. Auch hier wurde die Sphärizität angenommen. Die ANOVA ergab $F(3,63) = 13.954$, $p < 0.001$, partielles $\eta^2 = 0.399$. Im anschließenden Post hoc-Test zeigten sich Effekte im paarweisen Vergleich der Daten vor der Stimulation mit den Daten nach 4, 8 und auch 12 Wochen nach der Stimulation ($p < 0.001$). Für die Placebogruppe wurde anhand der ANOVA ein signifikantes Ergebnis von $p = 0.018$ erreicht. Die post-hoc-Tests ergaben in den paarweisen Vergleichen jedoch keinen signifikanten Effekt der Zeit. Des Weiteren ergab die ANOVA $F(3,57) = 3.652$, partielles $\eta^2 = 0.161$, die Sphärizität wurde angenommen.

Migränetage pro Monat

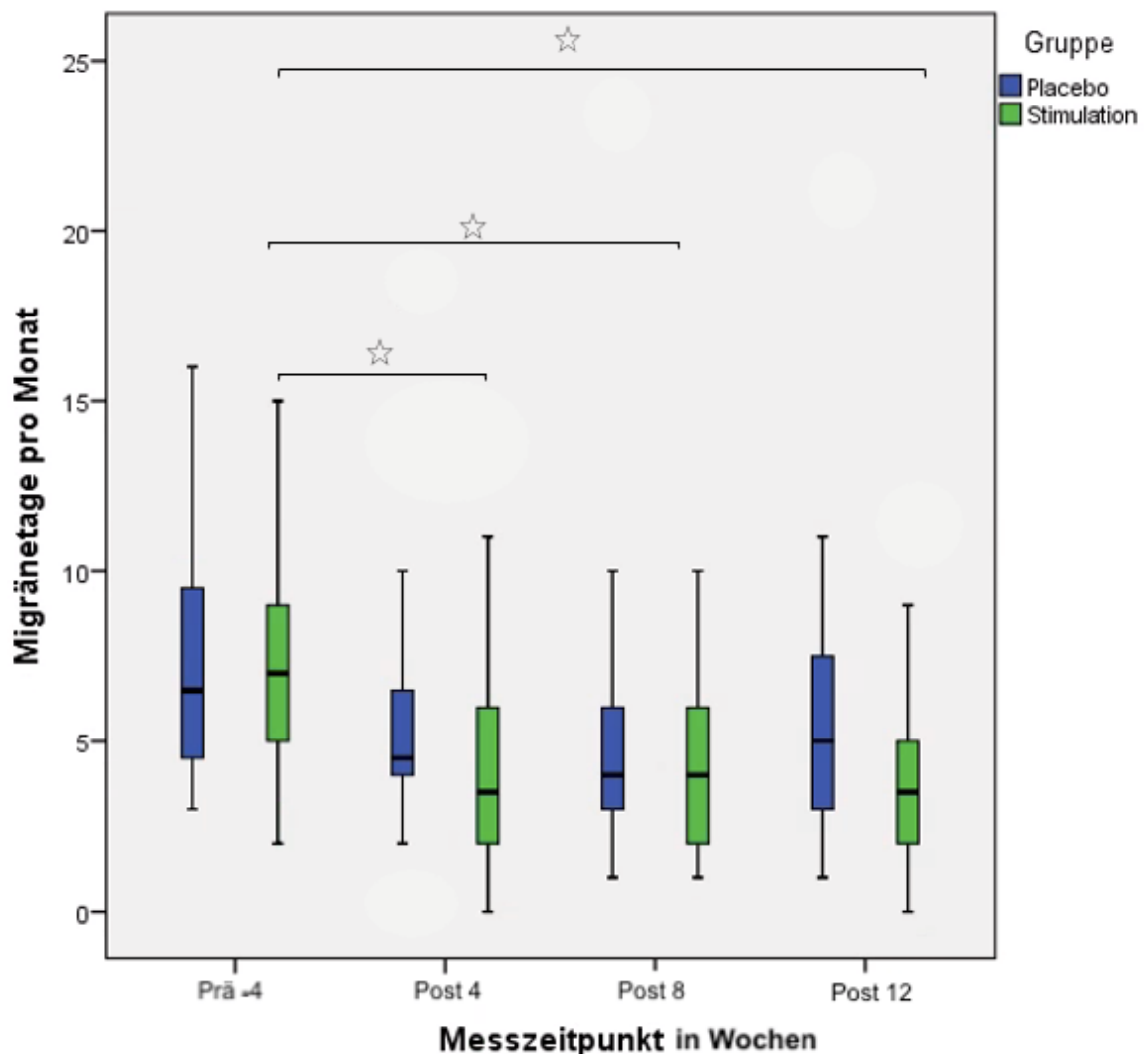


Abbildung 8: Boxplot Migränetage

Signifikante Effekte (sind mit einem Stern gekennzeichnet) zeigten sich in der Stimulationsgruppe im paarweisen Vergleich mit den Daten vor der Stimulation (prä -4) und denen 4 (post 4), 8 (post 8) und 12 Wochen (post 12) nach der Stimulation. In der Placebogruppe ergab sich kein signifikanter Effekt.

Quelle: Eigene Darstellung

4.4 Auswirkungen der Stimulation auf die Attackendauer

Auch die Attackendauer in Tagen wurde durch den Kopfschmerzkalender erfasst.

Für beide Gruppen gab es keinen statistisch signifikanten Effekt von Zeit auf die Attackendauer in Tagen (Stimulationsgruppe: $F(3,63) = 0.528$, $p = 0.665$; Placebogruppe: $F(3, 57) = 0.143$, $p = 0.934$). Demnach wurden keine weiteren Post-hoc-Tests durchgeführt.

Attackendauer in Tagen

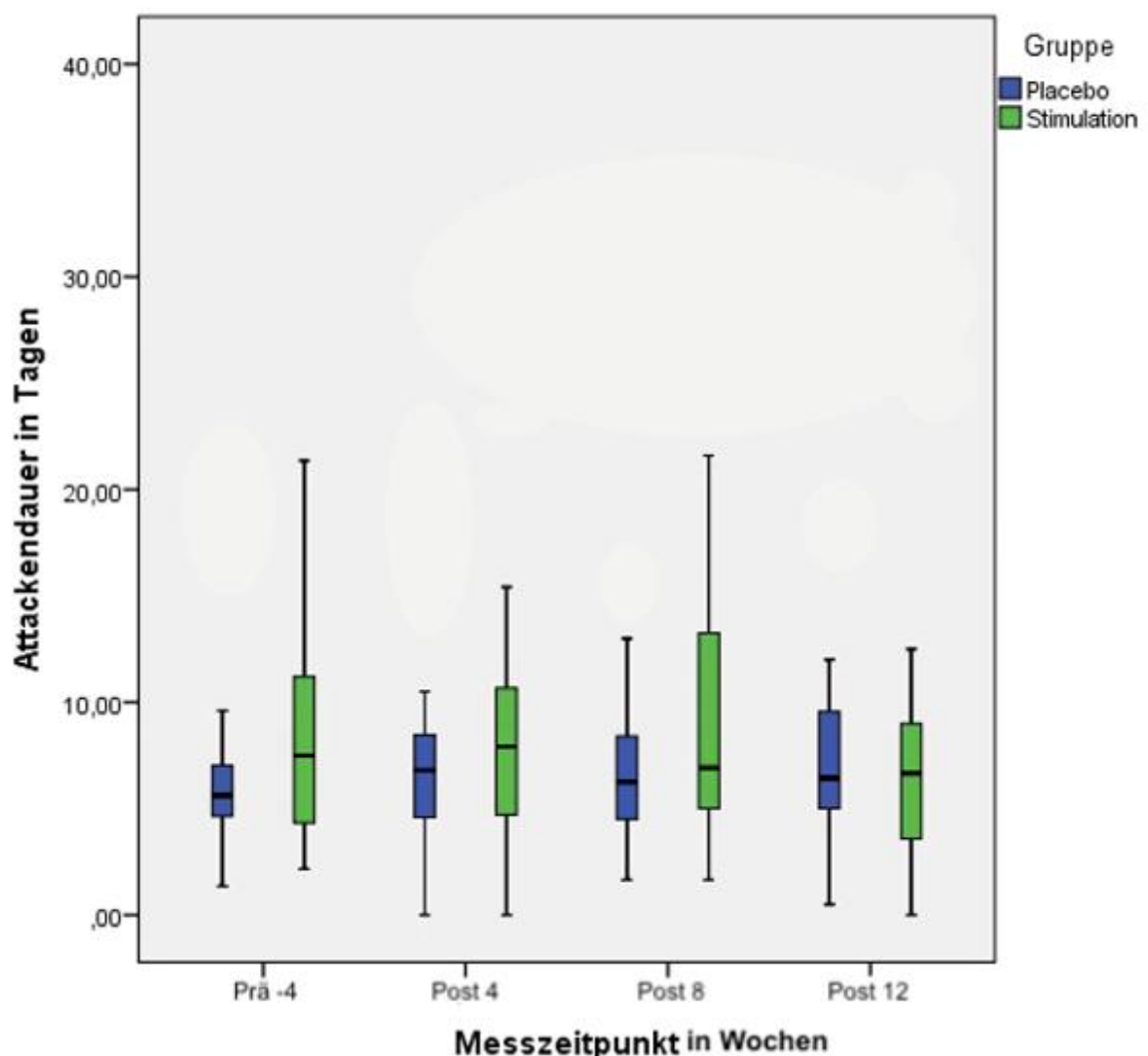


Abbildung 9: Attackendauer

Sowohl in der Stimulations- als auch der Placebogruppe zeigten sich keine signifikanten Effekte.

Quelle: eigene Darstellung

4.5 Beeinflussung der Visuellen Analogskala der Schmerzstärke

Die Schmerzstärke wurde mittels der visuellen Analogskala verbildlicht. 0 Punkte waren gleichbedeutend mit keinem Schmerz und 10 Punkte mit dem individuell stärksten vorstellbaren Schmerz.

Für beide Gruppen gab es keinen statistisch signifikanten Effekt von Zeit auf die Schmerzstärke. (Stimulationsgruppe: $F(2.227, 46.772) = 2.136$, $p = 0.124$; Placebogruppe: $F(2.103, 39.965) = 0.439$, $p = 0.657$).

Visuelle Analog Skala

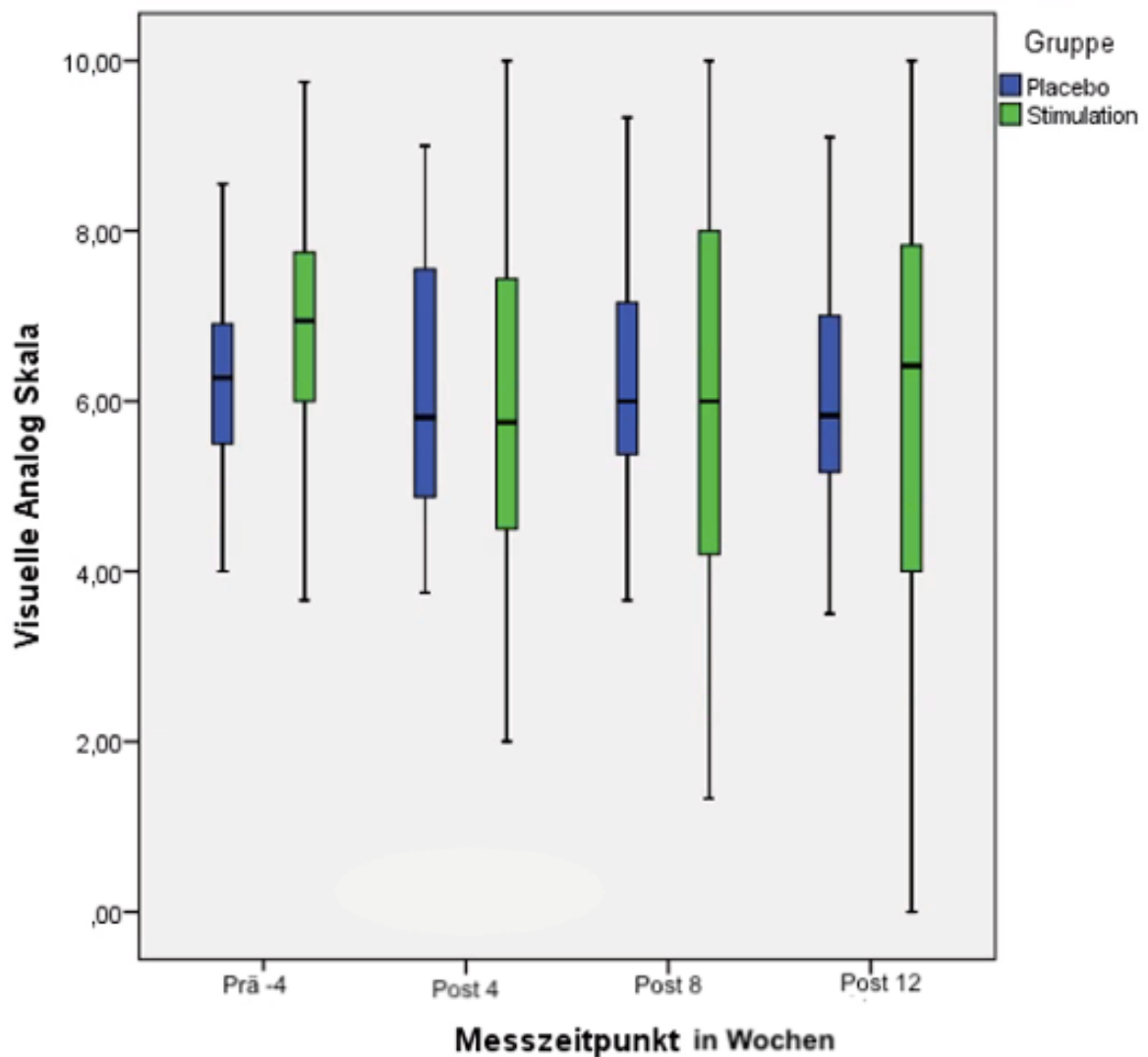


Abbildung 11: Boxplot VAS

Sowohl in der Stimulations- als auch der Placebogruppe zeigten sich keine signifikanten Effekte.

Quelle: Eigene Darstellung

4.6 Veränderungen der Daten des HDI-Fragebogens

Der HDI-Wert wurde zu zwei Zeitpunkten erhoben, einmal vor der Stimulation und dann noch einmal 8 Wochen nach dem Stimulationsende. Alle HDI-Werte sind normalverteilt, wie eine Überprüfung mit dem Shapiro-Wilk-Test ergab ($p > 0.05$).

Es gab einen statistisch signifikanten Effekt der Zeit auf die HDI-Werte in der Stimulations- und der Placebogruppe.

In der Stimulationsgruppe zeigte die mixed model ANOVA Effekte mit $F(1, 21) = 22.248$, $p < 0.001$ und partielles $\eta^2 = 0.514$. Während in der Kontrollgruppe $F(1,19) = 5.21$, $p = 0.034$ und partielles $\eta^2 = 0.215$ ermittelt wurden.

Aufgrund der ermittelten Effekte wurde anschließend der Post hoc-Test durchgeführt, welcher das vorherige Ergebnis sowohl in der Stimulationsgruppe ($p < 0.001$), als auch in der Placebogruppe ($p = 0.034$) bestätigte.

HDI

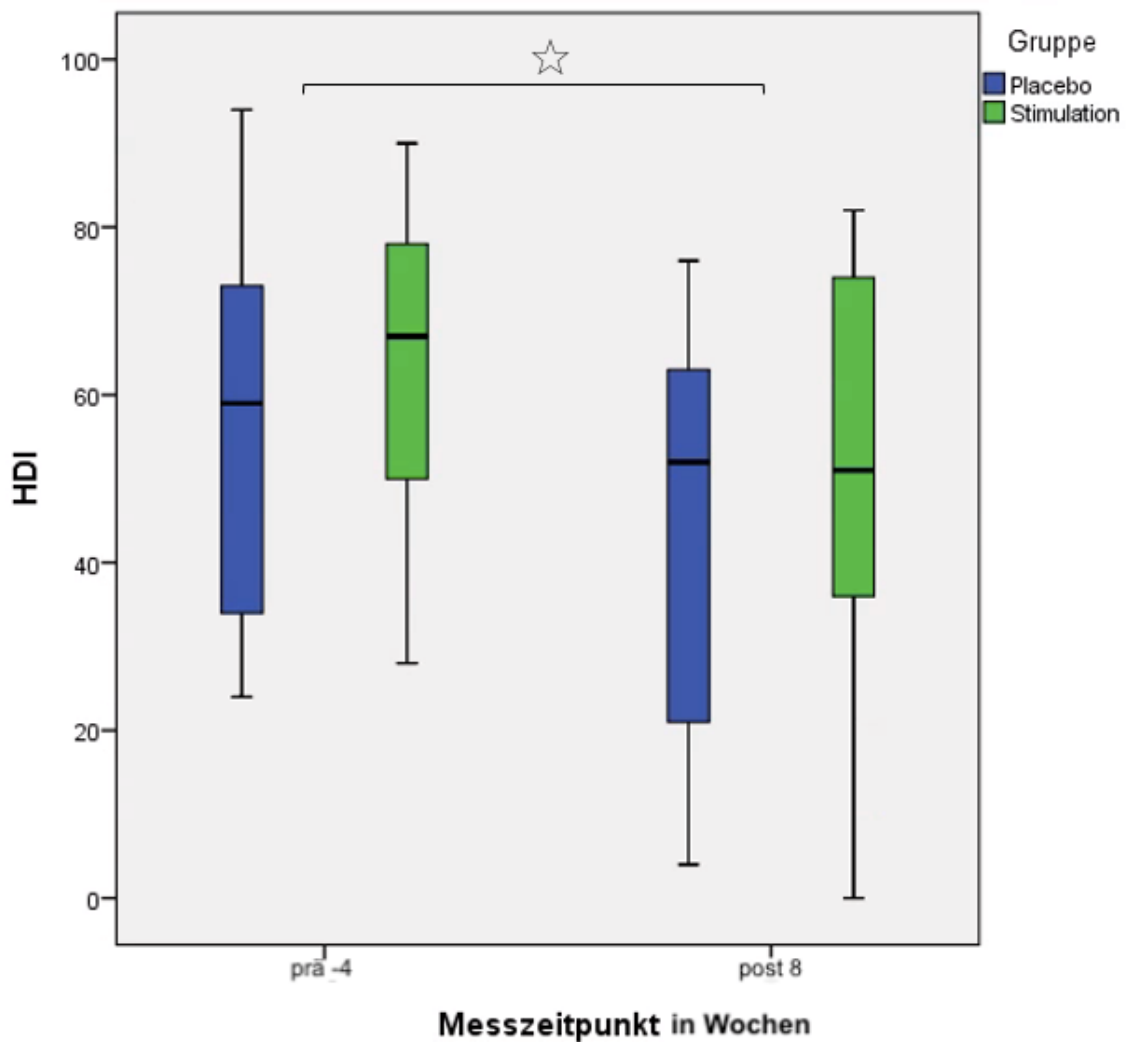


Abbildung 10: Boxplot HDI

In der Stimulations- und der Placebogruppe wurde ein Effekt zwischen der Datenermittlung vor der Stimulation (prä -4) und 8 Wochen nach der Stimulation (post 8) ersichtlich.

Quelle: Eigene Darstellung

4.7 Veränderungen anhand des HIT-6-Fragebogens

Die Auswertung der HIT-6-Fragebögen ergab durch eine Überprüfung mittels des Shapiro-Wilk-Tests, dass die Werte für beide Gruppen und alle Zeitpunkte normalverteilt waren ($p > 0.05$).

Laut der ANOVA gab es einen statistisch signifikanten Effekt von Zeit auf die HIT-6-Werte in der Stimulationsgruppe ($F(3,63) = 12.264$, $p < 0.001$, partielles $\eta^2 = 0.369$) und auch in der Placebogruppe ($F(3,57) = 4.839$, $p = 0.005$, partielles $\eta^2 = 0.203$).

Es zeigten sich signifikante Effekte für die Stimulationsgruppe im paarweisen Vergleich der Daten vor der Stimulation mit den Daten nach 4, 8 und auch 12 Wochen nach der Stimulation ($p < 0.05$).

In der Placebo-Gruppe weisen die Werte vor der Stimulation einen signifikanten Effekt zu den Daten 4 und 12 Wochen nach der Stimulation auf ($p < 0.05$).

HIT-6

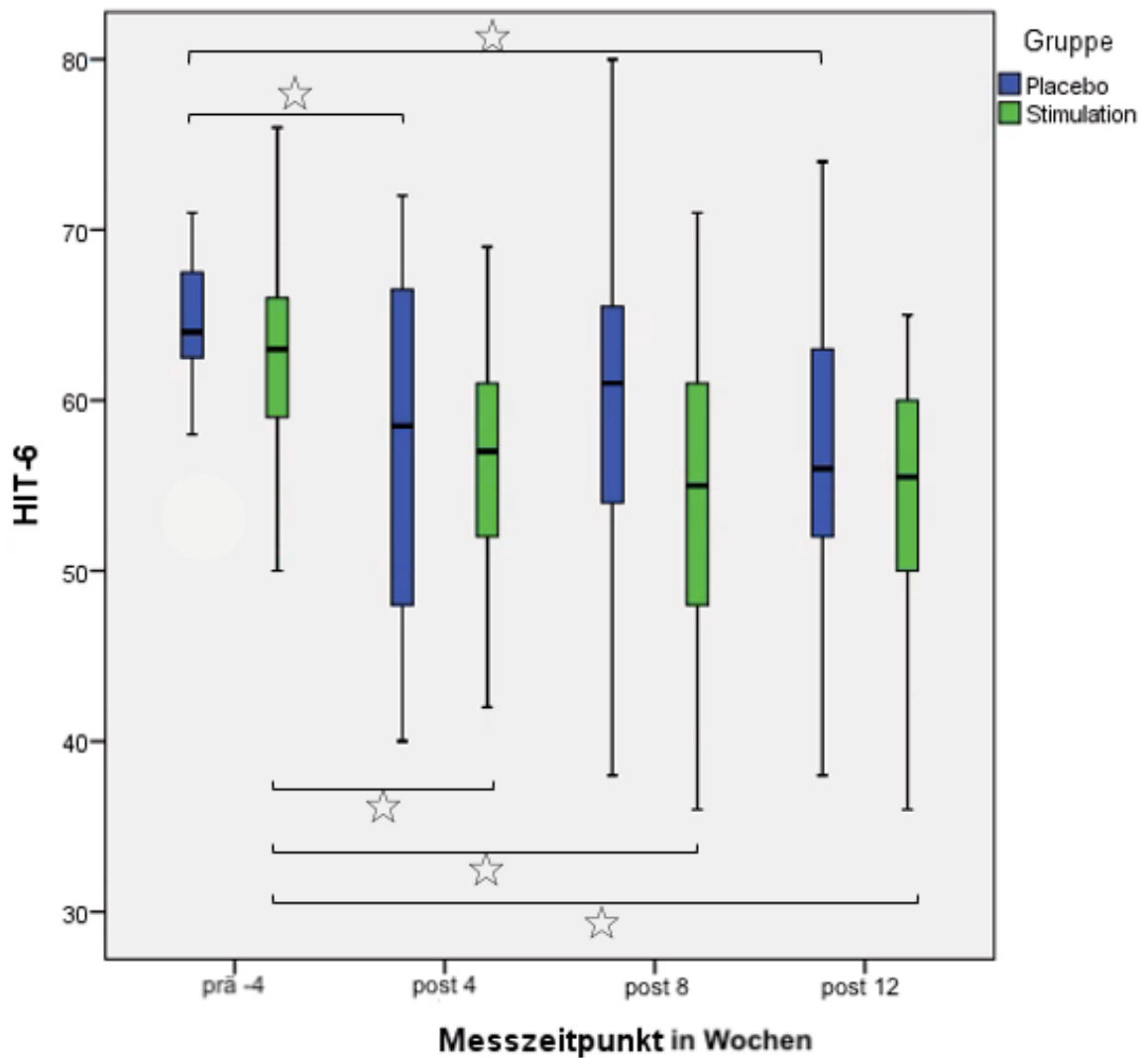


Abbildung 11: Boxplot HIT-6

Signifikante Effekte (sind mit einem Stern gekennzeichnet) zeigten sich in der Stimulationsgruppe im paarweisen Vergleich mit den Daten vor der Stimulation (prä -4) und denen 4 (post 4), 8 (post 8) und 12 Wochen (post 12) nach der Stimulation. In der Placebogruppe waren die Daten vor der Stimulation (prä -4) mit denen 4 (post 4) und 12 Wochen (post 12) nach der Stimulation signifikant.

Quelle: Eigene Darstellung

4.8 Effekte der rTMS auf den MIDAS-Bogen

Die MIDAS-Werte wurden zu zwei Zeitpunkten, einmal vor der Stimulation und einmal 12 Wochen nach der Stimulation, erhoben. Die MIDAS-Werte waren für beide Gruppen zum Zeitpunkt vor der Stimulation normalverteilt, wie eine Überprüfung mit dem Shapiro-Wilk-Test ergab ($p > 0.05$).

Anhand der Werte konnten statistisch signifikante Effekte der Zeit auf die MIDAS-Werte beider Gruppen dargestellt werden (Stimulationsgruppe: $F(1,21) = 27.146$, $p < 0.001$, partielles $\eta^2 = 0.564$. Placebogruppe: $F(1,19) = 11.01$, $p = 0.004$, partielles $\eta^2 = 0.367$).

Da nur zwei Zeitpunkte mit einander verglichen wurden, wurde kein Post-hoc-Test angeschlossen.

MIDAS

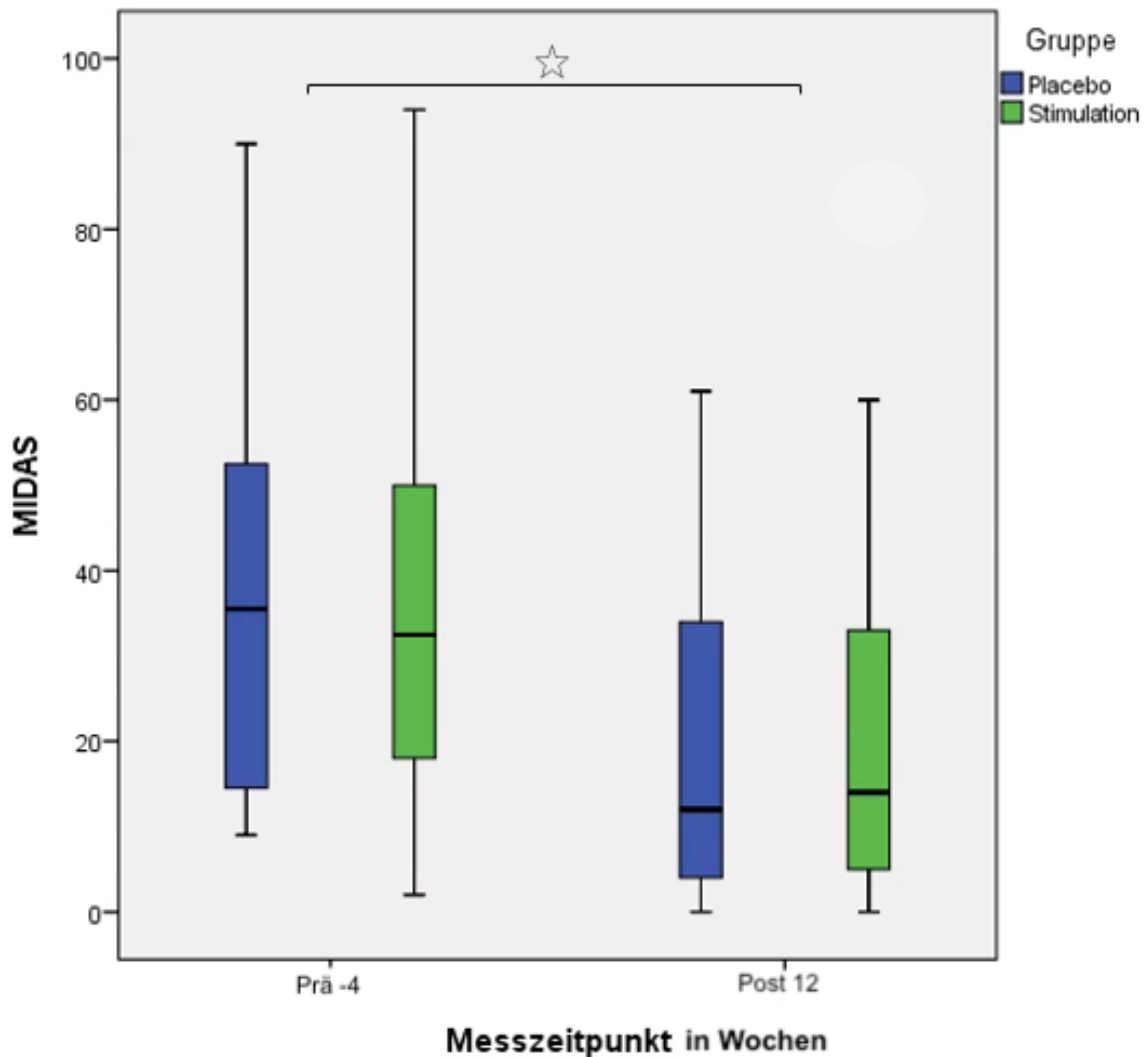


Abbildung 12: Boxplot MIDAS

In der Stimulations- und der Placebogruppe wurde ein Effekt zwischen der Datenermittlung vor der Stimulation (prä -4) und 12 Wochen nach der Stimulation (post 12) ersichtlich.

Quelle: Eigene Darstellung

4.9 Einfluss der Stimulation auf den PGIC

Der letzte ausgewertete Fragebogen war der PGIC, welcher wie oben beschrieben in zwei verschiedene Bereiche unterteilt wurde und hier daher in zwei verschiedenen statistischen Vergleichen, PGIC und PGICa, untersucht wird.

Der PGIC-Fragebogen ergab, dass nur der PGIC-Wert für die Placebo-Gruppe nach 8 Wochen normalverteilt war ($p > 0.05$).

Für beide Gruppen gab es keinen statistisch signifikanten Effekt von Zeit auf die Gesamteinschätzung der Veränderung durch den Patienten. (Stimulationsgruppe: $F(2.255, 47.365) = 0.307$, $p = 0.763$; Placebogruppe: $F(1.574, 29.914) = 1.101$, $p = 0.332$).

PGIC

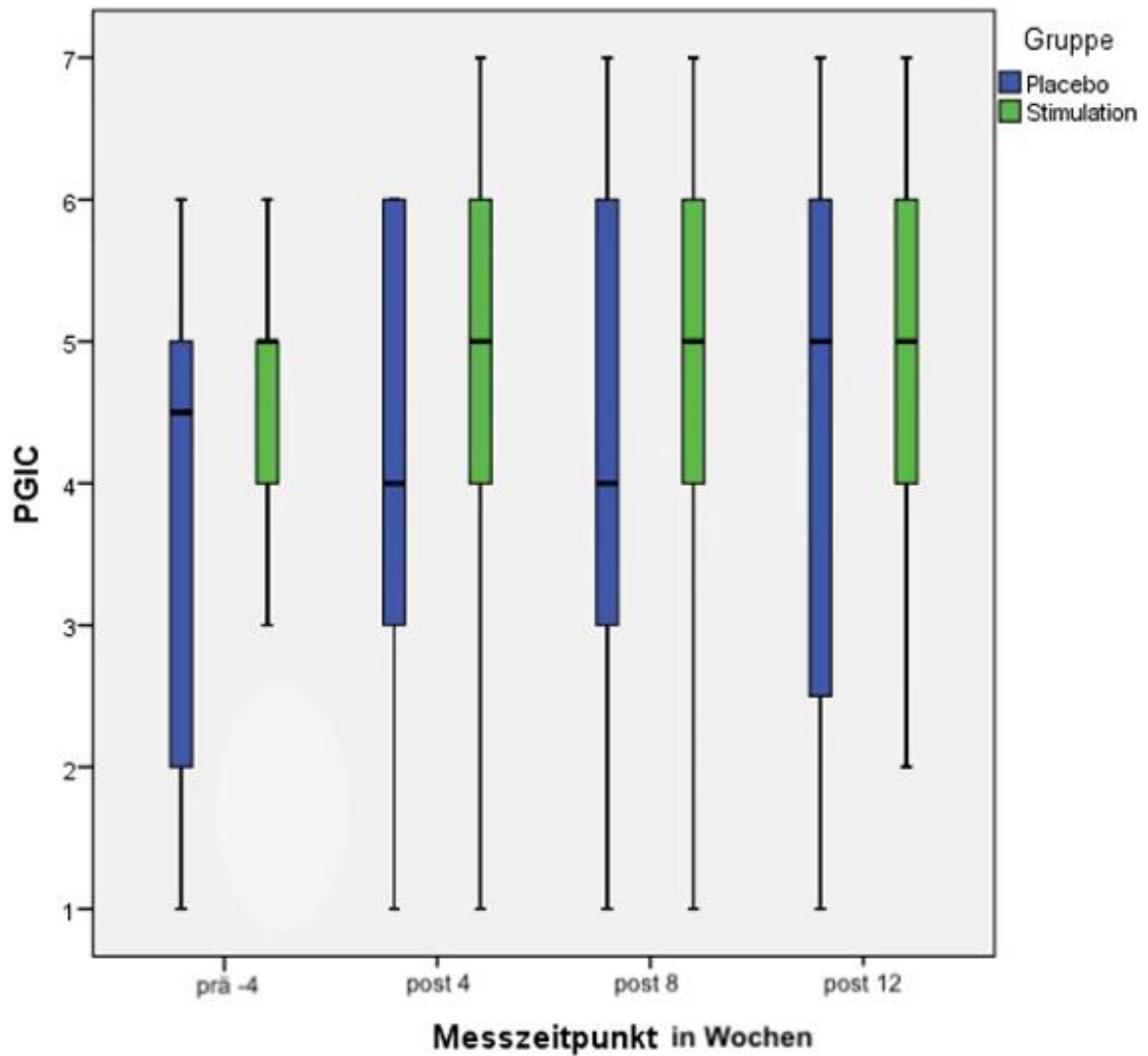


Abbildung 13: Boxplot PGIC

Sowohl in der Stimulations- als auch der Placebogruppe zeigten sich keine signifikanten Effekte.

Quelle: Eigene Darstellung

4.10 Beeinflussung der PGICa-Daten durch die Stimulation

Auch in der zweiten Auswertung des PGIC-Fragebogens unter PGIC-a wurden keine statistisch signifikanten Effekte in beiden Gruppen festgestellt. (Stimulationsgruppe: $F(3, 63) = 2.187$, $p = 0.098$; Placebogruppe: $F(3,57) = 1.178$, $p = 0.326$).

Die PGIC-a-Werte waren für die Gruppe Stimulation zu allen Zeitpunkten normalverteilt, wie eine Überprüfung mit dem Shapiro-Wilk-Test ergab ($p > 0.05$). Für die Placebogruppe nur 12 Wochen nach der Stimulation.

PGIC-a

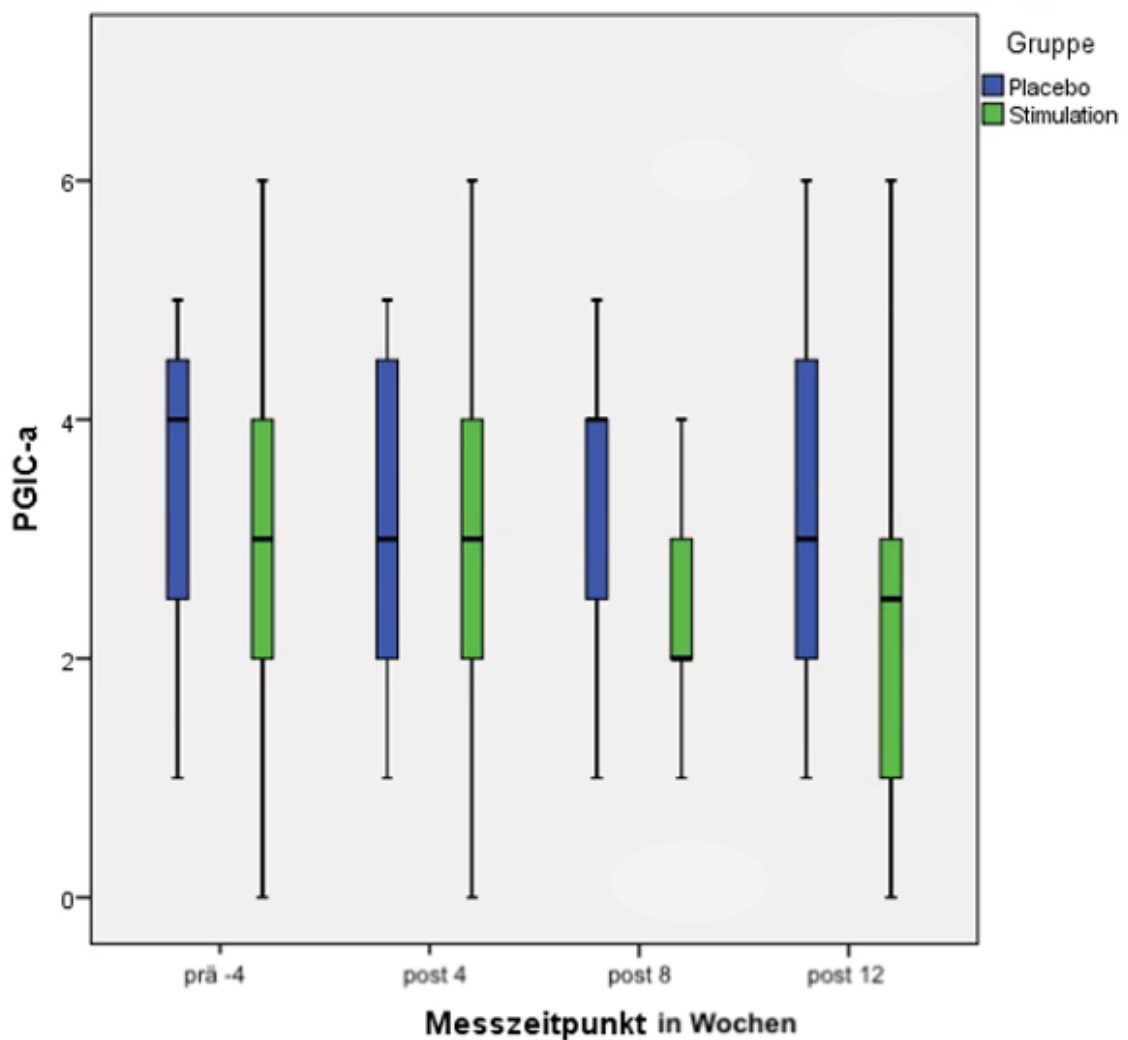


Abbildung 14: Boxplot PGIC-a

Sowohl in der Stimulations- als auch der Placebogruppe zeigten sich keine signifikanten Effekte.

Quelle: Eigene Darstellung

4.11 Unerwünschte Nebenwirkungen

Mittels der Fragebögen zu den unerwünschten Nebenwirkungen konnte herausgefunden werden, dass in beiden Gruppen Nebenwirkungen auftraten. In der Placebogruppe gaben 25% Nebenwirkungen an, in der Stimulationsgruppe waren es knapp 40%. Von allen Probanden notierten in der Kontrollgruppe 20%, dass die Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Stimulation gebracht wurden, in der Stimulationsgruppe waren es 36,4%. Am häufigsten waren in beiden Gruppen Kopfschmerzen aufgetreten (Sham: 18,2% / Placebo: 10%). Außerdem kam es zu Lärmempfindlichkeit, Übelkeit, Schwindel, erhöhtem Blutdruck, Kontraktion der Gesichtsmuskeln und Beschwerden am Stimulationsort.

Die Intensität der Nebenwirkungen konnte von den Teilnehmern drei verschiedenen Kategorien zugeordnet werden (leicht, mittel, schwer). In der Placebogruppe gaben von den fünf Probanden mit Nebenwirkungen vier eine leichte Intensität und einer eine mittlere an. Am längsten hielt diese Nebenwirkung bei einem Placeboteilnehmer mit 6 Stunden an, während die anderen Probanden ihre Nebenwirkungen bis zu max. anderthalb Stunden notierten. In der Shamgruppe gaben 7 Probanden leichte Intensitäten an und zwei eine mittlere, sodass in keiner Gruppe schwere Intensitäten erfasst wurden. Auch in dieser Gruppe gab nur einer als Maximum der Dauer ein sechs Stunden-Intervall an.

5 Diskussion

In dieser Arbeit war es das Ziel herauszufinden, ob die multifokale rTMS eine wirksame und nebenwirkungsarme Behandlungsmethode für Patienten mit episodischer Migräne sein könnte. Dazu wurden über einen Zeitraum von zwei Wochen insgesamt 6 Sitzungen an 42 Probanden (Stimulation 22, Placebo 20) durchgeführt.

Die Ergebnisse zeigten, dass sich die beiden Gruppen in der Reduktion der Migränefrequenz (Stimulation: 3,54 Tage, Placebo: 1,75 Tage) und der Migränetage (Stimulation: 3,86 Tage, Placebo: 1,75 Tage) am stärksten unterschieden. Doch auch die Fragebögen für die Einschränkung der Lebensqualität durch Migräne haben eine Verbesserung sowohl im HDI-Fragebogen (Reduktion Stimulation:14,54, Placebo:12,2), als auch im HIT-6-Fragebogen (Stimulation: 9,14, Placebo: 7,35) gezeigt. Daraus lässt sich schließen, dass die rTMS eine effektive, nebenwirkungsarme und kostengünstige Behandlungsmethode der Migräne darstellt. In der Auswertung der Daten ließen sich die oben genannten Muster erkennen und als Vorauswertung nutzen.

5.1 Ergebnisse der Arbeit

In dieser Studie wiesen die Innersubjekteffekte sowohl in der Stimulationsgruppe als auch der Placebogruppe für die Migränefrequenz, die Migränetage, den Wert des HDI-Scores, Hit-6, und MIDAS-Fragebogens eine Signifikanz auf und konnten auch im zeitlichen Verlauf zu einer Reduktion der Kriterien führen. Nicht signifikant waren die Attackendauer, die VAS der Schmerzintensität und beide Werte des PGIC-Fragebogens.

In der Kategorie der Migränefrequenz wurde in der Stimulationsgruppe zwischen dem Prästimulationswert und allen drei Datenerhebungen, welche 4, 8 und 12 Wochen poststimulationem stattfanden, ein signifikanter paarweiser Vergleich aufgezeigt. Auch in der Placebogruppe gab es einen signifikanten Unterschied, jedoch waren nur die Daten nach 4 und 8 Wochen poststimulationem unterschiedlich zu dem Ausgangswert, die Wirkung der wahren Stimulation hielt also 4 Wochen länger an.

Bei den Migränetagen waren die Effekte in der Stimulations-Gruppe genauso ausgeprägt, wie bei der Migränefrequenz. Anders sah es hingegen in der Kontrollgruppe aus. Dort gab es einen signifikanten Innersubjekteffekt, jedoch wurde keiner der paarweisen Vergleiche statistisch signifikant.

Der Headache Disability Inventory (HDI)-Wert hat sich in beiden Gruppen durch die Intervention verändert, wobei er für die Stimulationsgruppe wesentlich kleiner war, als in der Kontrollgruppe.

Auch der 6 Punkte-Headache Impact Test (HIT-6) wurde in beiden Gruppen signifikant. Wobei auch hier wieder in der Stimulationsgruppe alle Werte nach der Stimulation einen signifikanten Unterschied zum Ausgangswert aufwiesen (4 Wochen: $p=0.014$, 8 Wochen: $p=0.002$, 12 Wochen: $p<0.001$), wohingegen in der Kontrollgruppe nur die Werte nach 4 ($p=0,17$) und 12 Wochen ($p=0.004$) sich vom Basiswert unterschieden.

Der letzte Wert, der eine Signifikanz aufwies, war der Wert des Migraine Disability Assessment (MIDAS)-Fragebogens. Auch er war in beiden Gruppen unterhalb unseres Signifikanzniveaus.

Wie man anhand dieser Auswertung sehen kann, waren die Reduktionen der Migränetage und -frequenzen und auch der Verbesserung der Lebensqualität in der Stimulationsgruppe zum einen ausgeprägter, als auch zum anderen länger anhaltend. Auch in der Placebogruppe reduzierten sich zwar anfänglich die Werte, allerdings in geringerem Maße, und sie erreichten auch schneller wieder die Ausgangswerte. Dies könnte damit zusammenhängen, dass in der Stimulationsgruppe eine tatsächliche Veränderung der Erregbarkeit der Neurone stattgefunden hat, während in der Placebogruppe nur die mechanische Stimulation durch die Magnetspule und der Placeboeffekt zu einer kurzfristigen Besserung der Symptome geführt haben.

5.2 Unerwünschte Nebenwirkungen durch die rTMS

Wie auch schon in vorhergehenden Studien zur TMS konnten auch in unserer Studie nur geringfügige Nebenwirkungen erfasst werden (Leahu, 2018; Iglesias, 2020). Schwerwiegende Nebenwirkungen, wie ein epileptischer Krampfanfall (Inzidenz bei der TMS 0,1–0,6% (Taylor et al., 2018)) sind bei dieser Studie nicht aufgetreten.

Verglichen mit invasiven oder auch medikamentösen Therapien, birgt die rTMS-Behandlung demnach ein vergleichsweise geringes Risiko- und Nebenwirkungsprofil. Es ist kein operativer Eingriff notwendig und es finden nach heutigem Wissensstand auch keine Interaktionen mit anderen Medikamenten statt (Almaraz et al., 2010). Auch das

Potential des Medikamentenübergebrauchs ist bei dieser Therapieform nicht gegeben sowie keinerlei Interaktion mit anderen Organsystemen, wie beispielsweise Niere, Magen-Darm-Trakt, Leber und das hormonelle System.

5.3 Weitere Studien und Ergebnisse zur TMS

Derzeitig gibt es viele verschiedene Studien zum Thema TMS, die sich mit den unterschiedlichsten Krankheitsbildern befassen. Dank dieser Studien gibt es mittlerweile einige vorläufige Resultate, auf welcher Basis die TMS wirkt und welche pathologischen Mechanismen durch die TMS beeinflusst werden könnten. Zum einen wird dank einer Studie mit Tinnitus-Patienten angenommen, dass der kortikale Blutfluss durch eine niederfrequente rTMS und deren hemmende Wirkung auf die kortikothalamischen Netzwerke reguliert werden kann (Takahashi et al., 2015).

In einer kleinen Studie an gesunden Probanden und Migränepatienten wurde untersucht, wie die rTMS über dem visuellen Kortex eine Dishabitation der visuell evozierten Potentiale (VEPs) auslöste. Die Studie kam zu dem Endergebnis, dass eine tägliche rTMS-Sitzung zu einer langanhaltenden Veränderung der kortikalen Erregbarkeit und einem VEP-Gewöhnungseffekt führen kann. Dies könnte potenziell in der Zukunft nützlich sein für die präventive Migränetherapie (Fumal et al., 2006).

Doch auch metabolische Veränderungen können durch die rTMS hervorgerufen werden, so wie in einer Studie, die 2015 mit einer HF-rTMS an 15 Patienten mit Depressionen durchgeführt wurde. Als größten Metaboliten ermittelte man einen regionalen Glukose-Metaboliten im subgenualen anterioren cingulären Kortex (sgACC) (Baeken et al., 2015).

Eine weitere Studie an gesunden Frauen fand heraus, dass durch die TMS neuronale Schaltkreise aktiviert beziehungsweise verändert werden können. Es kam zu einer erhöhten Aktivität innerhalb des rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC), anterioren cingulären Kortex (ACC), rechten oberen Parietalgyrus und des linken orbitofrontalen Kortex (De Raedt et al., 2010).

Des Weiteren kam man im selben Jahr bei einem Tierversuch mit dementen Ratten zu dem Ergebnis, dass durch eine niederfrequente rTMS die neuronale Plastizität und auch die LTP positiv beeinflusst werden können, sodass sowohl das Lernen, als auch

das Gedächtnis gesteuert werden können. Auch hier zeigte sich, dass der kortikale Blutfluss durch die rTMS gesteuert werden kann (Yang et al., 2015). Durch eine Einflussnahme des Gedächtnisses könnte es zu einer Ressourcenaktivierung bei betroffenen Patienten kommen und somit könnte das Krankheitsgeschehen auch wiederum positiv beeinflusst werden (Leahu, 2018).

Die bereits mehrfach erwähnte Studie Kalita (Kalita et al., 2017) war zwar nach einem anderen Protokoll als unsere Studie aufgebaut, dennoch kamen auch hier die Wissenschaftler zu einem positiven Resultat. Nach drei Stimulationen konnte Kopfschmerzstärke verringert und zusätzlich auch eine Gewöhnung, gemessen anhand von somatosensorisch evozierten Potentialen (SEPs), festgestellt werden. Dies wurde von den Forschern als eine eventuelle biologische Grundlage für die Reduktion der Kopfschmerzen gewertet. Dieser Vergleich der beiden Studien zeigt, dass womöglich unterschiedliche Frequenzen sich auf unterschiedliche Aspekte der Migräne auswirken. So kam es bei unserer Stimulation mit 67 Hz zu keiner signifikanten Verringerung der Schmerzintensität gemessen anhand der VAS, jedoch im Vergleich zur Studie von Kalita zu einer Verringerung der Frequenz.

Generell kann man festhalten, dass es aktuell, im Vergleich zu anderen Themengebieten, noch sehr wenige Studien gibt, was eine 2017 veröffentlichte Metaanalyse verdeutlichte. Hierbei konnten von 63 potentiellen Studien zu dem Thema Therapiemöglichkeiten der Migräne durch die TMS nur 5 Studien mit insgesamt 313 Probanden einbezogen werden. In allen 5 Studien wurde, im Gegensatz zu unserer Studie, die Achterspule über dem linken Motorkortex verwendet. Diese Metaanalyse kam zu dem Schluss, dass TMS zur Migränebehandlung wirksam ist. Bei allen potentiell auszuwertenden Studien gab es nie ein einheitliches Therapieschema, sodass bei allen Studien eine unterschiedliche Seite und Lokalisation der Stimulation stattfand, die Dosierung der Stärke, die Spulenart und auch die Stimulationsdauer und Anzahl der Sitzungen unterschiedlich waren. Die Autoren der Metaanalyse hatten zwei Hypothesen für den Fall, dass die Studienergebnisse nicht signifikant wurden: zum einen, dass durch den chronischen Schmerzzustand die Schmerzschwelle sich erhöht habe und es zwar zu einer Veränderung der Kortexerregbarkeit kam, jedoch eine längere Behandlungsdauer notwendig gewesen wäre, um einen Effekt zu registrieren. Zum anderen, dass die Probandengruppe zu gering ausgefallen ist (Lan et al., 2017).

Auch andere Analysen kamen zu dem Schluss, dass weitere und vor allem größere Studien notwendig sind, um eine klare Aussage zur Wirksamkeit der TMS in der Migränetherapie treffen zu können (Brighina et al., 2013; Schwedt et al., 2015; Leahu, 2018).

5.4 Limitationen dieser und Optionen weiterer Studien

5.4.1 Limitationen und Optionen bezüglich der Probanden

Aufgrund der geringen Anzahl der Studienteilnehmer müssen die Ergebnisse dieser Untersuchung als Pilotierungsdaten interpretiert werden. Dennoch war die Datenerhebung von großer Wichtigkeit, denn so konnte eine Tendenz zur Reduktion der Migränefrequenz in der Stimulationsgruppe ermittelt und entschieden werden, dass die Studie fortgeführt wird und weitere Probanden zu akquirieren sind.

Des Weiteren nahmen an dieser Studie nur 3 männliche Probanden teil, wodurch geschlechterspezifische Unterschiede nicht erfasst werden konnten.

Jedoch wies das Alter der Probanden mit einem Minimum von 20 Jahren und einem Maximum von 62 ein sehr breites Spektrum auf, wodurch wir Einblicke in viele verschiedene Altersklassen erhielten.

Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in Alter, Bildungsgrad und Sozialstatus, wodurch beide Gruppen sehr gut in Relation zueinander gesetzt werden konnten.

Eine Patientin wurde nach 4 Wochen follow-up von der Studie ausgeschlossen, da eine Gesundheits- und Krankenpflegerin mitbekam, dass bei ihr Medikamentenübergebrauch vorlag und eventuell dadurch die Kopfschmerzen bedingt sein könnten. Alle anderen Probanden wiesen eine hohe Therapieadhärenz bezüglich des Ausfüllens der Fragebögen auf und es gab keine Aussteiger.

Viele der untersuchten Variablen waren sowohl in der Stimulations- als auch in der Kontrollgruppe immer parallel, wenn auch in geringerem Ausmaß, signifikant. Dies könnte daran liegen, dass auch die Kontrollgruppe eine mechanische und akustische Stimulation mit der Placeboseite der Spule bekam und hierdurch sich ein Placebo-Effekte zeigte.

5.4.2 Einfluss der Allgemeinen Behandlung

Bei nahezu allen Interventionen und besonders bei Behandlungen von Kopfschmerzen ist es erwiesen, dass drei Faktoren zu einer Verbesserung der Symptome führen können (Turner et al., 1994). Zum einen ist es bei Kopfschmerzen in der Regel so, dass im natürlichen Verlauf die Beeinträchtigung sich wieder von alleine verbessert (Speciali et al., 2010). Zum anderen kann es durch die Teilnahme an Studien und Interventionen bei den Probanden zu einem Hawthorne-Effekt kommen. Dieser Effekt beschreibt, dass Menschen bei Beobachtung oder auch Behandlung die Tendenz haben, ihr Verhalten oder auch ihre Schmerzwahrnehmung zu verändern, sodass es zu weniger Symptomen kommen kann (Fillingim et al., 2005). Als dritten Faktor gibt es den Placebo-Effekt (Speciali et al., 2010). Dieser wird beschrieben als eine Substanz oder Therapie ohne medizinische Wirkung, welche sich positiv auf den Gesundheitszustand des Patienten auswirkt, da dieser von der Wirksamkeit überzeugt ist (Požgain et al., 2014). Eine 2014 veröffentlichte Studie bei Migränepatienten zeigte eine große Wirkung des Placebo-Effekts. Zwar wurden die Patienten mit Medikamenten und nicht mit einer TMS behandelt, doch gab es einen deutlichen Effekt und das Placebo konnte bis zu 60 Prozent der Stärke des echten Medikaments erreichen. Ausschlaggebend für den Erfolg des Placebos ist die vermittelte Überzeugung des behandelnden Arztes. Wenn er dem Patienten Vertrauen bezüglich der Behandlung entgegenbrachte, waren die Erfolgschancen stärker. Auch eine Erklärung der Wirkweise hat einen positiven Einfluss auf den Placebo-Effekt. Des Weiteren kann es bei Migränepatienten von Vorteil sein, wenn die Patienten sich jemanden anvertrauen können und sich diese Person mit deren gesundheitlichen Problemen beschäftigt, denn wie bei allen Schmerzpatienten spielt auch bei diesen die Psychologie eine maßgebliche Rolle (Kam-Hansen et al., 2014).

Um den Placebo-Effekt in der Migräneprophylaxe überprüfen zu können, wurden in einer Metastudie 102 Studien ausgewertet. Untersucht wurde, wie viele Patienten eine Reduktion der Attackenhäufigkeit und der Migränetage von mindestens 50% hatten. Besonders ausgeprägt waren die Daten bei der Scheinakupunktur (0,38) und Scheinchirurgie (0,58). Geringer fielen die Effekte bei oralen pharmakologischen Placebos (0,22) aus (Meissner et al., 2013).

Auch eine 2019 ausgewertete Studie, welche sich mit dem Thema TMS zur Behandlung chronischer Migräne und medikamenteninduziertem Kopfschmerz befasste, kam zu dem Schluss, dass die rTMS ein hohes Potential für den Placeboeffekt birgt. Dies

kann jedoch auch von Vorteil sein, da dadurch die Patienten eine neue Bewältigungsstrategie nutzen könnten (Granato et al., 2019).

Durch alle drei oben genannten Komponenten, sprich den zeitlichen Verlauf, den Hawthorne- und den Placebo-Effekt, kann es folglich auch ohne Zugehörigkeit zur Stimulationsgruppe zu einer Verbesserung der untersuchten Faktoren kommen.

5.4.3 Limitationen des allgemeinen Versuchsaufbaus

Wie bereits im Vorfeld erwähnt, gibt es zu unserem Thema rTMS aktuell noch nicht viele evidenzbasierte Daten, sodass viele Protokolldetails noch nicht eindeutig geklärt werden konnten. Beispielsweise, mit welcher Hertz-Zahl die besten Effekte erzielt werden können, ob die Swipe-, die Spot-burst-Stimulation oder gar eine Kombination beider zielführender ist, wie häufig und in welchem Intervall die Behandlung stattfinden sollte. Um all die Parameter besser identifizieren zu können, sind noch viele doppelblinde Studien notwendig, sei es placebokontrolliert oder im temporären Verlauf auch im direkten Vergleich mit den einzelnen unterschiedlichen Parametern.

5.5 Ausblick

5.5.1 Evaluation einer Therapiemöglichkeit durch rTMS

Da während der gesamten Studiendauer die medikamentöse Therapie nicht verändert wurde, kann nicht genau eingeschätzt werden, ob die Stimulation auch als alleinige Therapieoption oder nur als Begleittherapie in Zusammenhang mit Medikamenten genutzt werden kann.

Durch ein Anheben der Stimulationsfrequenz von 6 Sitzungen in 2 Wochen auf einen längeren Zeitraum mit mehr Sitzungen könnte durch unsere Studie eventuell eine ambulante langfristige prophylaktische Therapieoption geschaffen werden. Auch viele andere vorangegangene Studien kamen zu dem Schluss, dass durch eine Verlängerung der Behandlungen ein größerer Effekt auftreten könnte (Brighina et al., 2013; Iglesias, 2020).

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, ist die Magnetstimulation in den USA bereits seit 2013 zugelassen, jedoch in Europa aufgrund der geringen Anzahl randomisierter kontrollierter Daten noch nicht regelmäßig für die Therapie der Migräne angewandt. Doch wenn es im europäischen Raum gelingt, größere und genormtere Studien zu diesem Thema durchzuführen, könnte eventuell auch hierzulande nachgewiesen werden, dass die transkranielle Magnetstimulation eine nebenwirkungsarme Prophylaxe- und Therapieoption darstellt und diese dann auch für Migräniker zugelassen und angewandt werden kann. Um von einem größeren Patientenkollektiv eine einheitliche statistische Auswertung vornehmen zu können, wäre es ratsam, dass ein einheitliches Spulenmodell verwendet wird, damit die Stimulationslokalisationen und Therapiefrequenz und -dauer vereinheitlicht werden.

Bis dahin ist die Verwendung der TMS zurzeit nur für klinische Forschung und unter Einwilligung der Ethikkommission zulässig.

6 Zusammenfassung

Migräne ist eine Kopfschmerzart, bei der es zu attackenartig verlaufenden, häufig einseitig pulsierend-pochenden Schmerzen kommt. Diese haben meist eine Attackendauer zwischen 4 und 72 Stunden, gehen mit einer mittleren bis starken Schmerzintensität einher und verstärken sich durch körperliche Arbeit (Diener, 2018; Olesen et al., 2018).

In dieser Studie wurden 42 Migränepatienten (22 Stimulation / 20 Kontrolle) über einen Zeitraum von 2 Wochen insgesamt 6-mal mit der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation behandelt. Die Studie erstreckte sich über einen Zeitraum von 4 Monaten, in denen verschiedene Fragebögen kontinuierlich ausgefüllt werden mussten. Somit konnte nach dieser Zeit ermittelt werden, ob und wie stark sich kopfschmerzspezifische Beschwerden verändert hatten im Vergleich zur Baseline. Insgesamt wurden 9 verschiedene Analysen durchgeführt, sowohl zu kopfschmerzspezifischen Fragebögen, wie dem HIT-6, MIDAS, HDI und dem PGIC, als auch zu einem Kopfschmerzkalendar, der Aufschluss über Schmerzintensität, Attackendauer und -frequenz gab.

Das Resultat dieser Studie ist, dass die Stimulationsinterventionen die Migränefrequenz und die Anzahl der Migränetage reduzieren konnten. Auch die Lebensqualität (gemessen mit folgenden Fragebögen: Kopfschmerztagebuch, HDI, HIT-6, PGIC und MIDAS) konnte verbessert werden.

Somit kann zusammengefasst werden, dass es lohnenswert ist, weiterhin die rTMS als eine nicht-invasive und nicht-medikamentöse Behandlungsmöglichkeit für Migränepatienten zu untersuchen, da sie kostengünstig, leicht anwendbar und nebenwirkungsarm ist. Jedoch sollte für kommende Studien ein größeres Patientenkollektiv gewählt und die Studie über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden.

7 Literaturverzeichnis

Almaraz, A. C., E. Dilli and D. W. Dodick (2010). "The effect of prophylactic medications on TMS for migraine aura." Headache **50**(10): 1630-1633.

Alvarez, W. C. (1945). "Was there sick headache in 3000 B. C.?" Gastroenterology **5**: 524.

Bae, J. Y., H. K. Sung, N. Y. Kwon, H. Y. Go, T. J. Kim, S. M. Shin and S. Lee (2021). "Cognitive Behavioral Therapy for Migraine Headache: A Systematic Review and Meta-Analysis." Medicina (Kaunas) **58**(1).

Baeken, C., D. Marinazzo, H. Everaert, G. R. Wu, C. Van Hove, K. Audenaert, I. Goethals, F. De Vos, K. Peremans and R. De Raedt (2015). "The Impact of Accelerated HF-rTMS on the Subgenual Anterior Cingulate Cortex in Refractory Unipolar Major Depression: Insights From 18FDG PET Brain Imaging." Brain Stimul **8**(4): 808-815.

Barker, A. T., R. Jalinous and I. L. Freeston (1985). "Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex." Lancet **1**(8437): 1106-1107.

Bear, M. (2018). "Die synaptische Übertragung." Neurowissenschaften: 117-152.

Bliss, T. V. and T. Lomo (1973). "Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path." J Physiol **232**(2): 331-356.

Bolay, H., U. Reuter, A. K. Dunn, Z. Huang, D. A. Boas and M. A. Moskowitz (2002). "Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model." Nat Med **8**(2): 136-142.

Borojerd, B., F. Battaglia, W. Muellbacher and L. G. Cohen (2001). "Mechanisms influencing stimulus-response properties of the human corticospinal system." Clin Neurophysiol **112**(5): 931-937.

Brighina, F., G. Cosentino and B. Fierro (2013). "Brain stimulation in migraine." Handb Clin Neurol **116**: 585-598.

Brighina, F., A. Piazza, G. Vitello, A. Aloisio, A. Palermo, O. Daniele and B. Fierro (2004). "rTMS of the prefrontal cortex in the treatment of chronic migraine: a pilot study." J Neurol Sci **227**(1): 67-71.

Bublak, R. (2019). "HIT-6-Fragebogen interferiert nicht mit psychosozialen Faktoren." Schmerzmedizin **35**(4): 14-14.

Burch, R. C., S. Loder, E. Loder and T. A. Smitherman (2015). "The prevalence and burden of migraine and severe headache in the United States: updated statistics from government health surveillance studies." Headache **55**(1): 21-34.

Burger, V., P. Zwanzger and J. Hoppner (2016). "[Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) as a Therapeutic Tool in Psychiatry - Current State of Application in Germany]." Fortschr Neurol Psychiatr **84**(S 02): S63-s66.

Carlson, C. and O. Devinsky (2009). "The excitable cerebral cortex Fritsch G, Hitzig E. Über die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns. Arch Anat Physiol Wissen 1870;37:300-32." Epilepsy Behav **15**(2): 131-132.

Chalmer MA, H. T., Lebedeva ER (2020). "Kopfschmerz News der DMKG - Unterschiede zwischen hochfrequenter episodischer und chronischer Migräne." Nervenheilkunde Georg Thieme Verlag KG **1**.

Cho, S. J., T. J. Song and M. K. Chu (2017). "Treatment Update of Chronic Migraine." Curr Pain Headache Rep **21**(6): 26.

Clarke, B. M., A. R. Upton, M. V. Kamath, T. Al-Harbi and C. M. Castellanos (2006). "Transcranial magnetic stimulation for migraine: clinical effects." J Headache Pain **7**(5): 341-346.

Cramer, S. C., M. Sur, B. H. Dobkin, C. O'Brien, T. D. Sanger, J. Q. Trojanowski, J. M. Rumsey, R. Hicks, J. Cameron, D. Chen, W. G. Chen, L. G. Cohen, C. deCharms, C. J. Duffy, G. F. Eden, E. E. Fetz, R. Filart, M. Freund, S. J. Grant, S. Haber, P. W. Kalivas, B. Kolb, A. F. Kramer, M. Lynch, H. S. Mayberg, P. S. McQuillen, R. Nitkin, A. Pascual-Leone, P. Reuter-Lorenz, N. Schiff, A. Sharma, L. Shekim, M. Stryker, E. V. Sullivan and S. Vinogradov (2011). "Harnessing neuroplasticity for clinical applications." Brain **134**(Pt 6): 1591-1609.

Dalla Volta, G., S. Marceglia, P. Zavarise and F. Antonaci (2020). "Cathodal tDCS Guided by Thermography as Adjunctive Therapy in Chronic Migraine Patients: A Sham-Controlled Pilot Study." Front Neurol **11**: 121.

De Raedt, R., L. Leyman, C. Baeken, P. Van Schuerbeek, R. Luybaert, M. A. Vanderhasselt and U. Dannlowski (2010). "Neurocognitive effects of HF-rTMS over the dorsolateral prefrontal cortex on the attentional processing of emotional information in healthy women: an event-related fMRI study." Biol Psychol **85**(3): 487-495.

Diener and K. P. e. a. Gaul C. (2018). "Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1- Leitlinie." Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.

Diener, H.-C. (2018). "Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie Therapie der Migräne- attacke und Prophylaxe der Migräne
Stand: 31.01.2018 , gültig bis 31.01.2021
zitiert am 23.03.2020 um 18:02
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-057I_S1_Migraene-Therapie_2019-10.pdf." AWMF online
AWMF-Registernummer: 030/057.

Diener, P. D. H.-C. (2022). "Kopfschmerz bei Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln

(Medication Overuse Headache = MOH)." Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.

Edmeads, J., J. M. Láinez, J. L. Brandes, J. Schoenen and F. Freitag (2001). "Potential of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire as a public health initiative and in clinical practice." Neurology **56**(6 Suppl 1): S29-34.

Evdokimova, E. M., A. E. Shagbazyan and G. R. Tabeeva (2017). "[Migraine and sleep]." Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova **117**(11): 146-152.

Evers, P. D. D. S. (2011). "Medikamentenkosten, Arbeitsausfall, Mehrfacherkrankungen: Sozioökonomische Folgen von Kopfschmerzen."

FDA, U. F. a. D. A. (2013). "De Novo classification request for cerena transcranial magnetic stimulator (TMS) device."

Feldman, D. E. (2009). "Synaptic mechanisms for plasticity in neocortex." Annu Rev Neurosci **32**: 33-55.

Fillingim, R. B. and D. D. Price (2005). "What is controlled for in placebo-controlled trials?" Mayo Clin Proc **80**(9): 1119-1121.

Fitterling, J. M., J. E. Martin, S. Gramling, P. Cole and M. A. Milan (1988). "Behavioral management of exercise training in vascular headache patients: an investigation of exercise adherence and headache activity." J Appl Behav Anal **21**(1): 9-19.

Fumal, A., G. Coppola, V. Bohotin, P. Y. Gérardy, L. Seidel, A. F. Donneau, M. Vandenhede, A. Maertens de Noordhout and J. Schoenen (2006). "Induction of long-lasting changes of visual cortex excitability by five daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers and migraine patients." Cephalalgia **26**(2): 143-149.

Gaul, P.-D. D. m. C. (2019). "Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V. zitiert am 15.04.2020 um 14:47 <http://www.dmkg.de/startseite.html>."

Gersner, R., E. Kravetz, J. Feil, G. Pell and A. Zangen (2011). "Long-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on markers for neuroplasticity: differential outcomes in anesthetized and awake animals." J Neurosci **31**(20): 7521-7526.

Goadsby, P. J. (2009). "The vascular theory of migraine--a great story wrecked by the facts." Brain **132**(Pt 1): 6-7.

Göbel, H. (1998). "Kopfschmerz und Migräne - Leiden, die man nicht hinnehmen muß."

Gobel, H., A. Heinze, K. Heinze-Kuhn and C. H. H. Gobel (2020). "[Modern migraine therapy-interdisciplinary long-term care]." Internist (Berl) **61**(3): 326-332.

Granato, A., J. Fantini, F. Monti, G. Furlanis, S. Musho Ilbeh, M. Semenic and P. Manganotti (2019). "Dramatic placebo effect of high frequency repetitive TMS in

treatment of chronic migraine and medication overuse headache." J Clin Neurosci **60**: 96-100.

Groppa, M. P., H. R. Siebner (2010). "Funktionsdiagnostik der kortikomotorischen Bahnen mit der transkraniellen Magnetstimulation: eine Einführung
Functional Assessment of Corticospinal Conduction with Transcranial Magnetic Stimulation: Basic Principles." Klin Neurophysiologie, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York(41(1)): 12-22.

Groppa, S., A. Oliviero, A. Eisen, A. Quartarone, L. G. Cohen, V. Mall, A. Kaelin-Lang, T. Mima, S. Rossi, G. W. Thickbroom, P. M. Rossini, U. Ziemann, J. Valls-Sole and H.

R. Siebner (2012). "A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee." Clin Neurophysiol **123**(5): 858-882.

Groppa, S., B. H. Schlaak, A. Münchau, N. Werner-Petroll, J. Dünneberger, T. Bäumer, B. F. van Nuenen and H. R. Siebner (2012). "The human dorsal premotor cortex facilitates the excitability of ipsilateral primary motor cortex via a short latency cortico-cortical route." Hum Brain Mapp **33**(2): 419-430.

Haag, G. (2014). "[Individual medical relevance of headaches. Comorbidities and quality of life]
zitiert am 8.3.2021 um 17:02." Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz **57**(8): 940-945.

Habib, S., U. Hamid, A. Jamil, A. Z. Zainab, T. Yousuf, S. Habib, S. M. Tariq and F. Ali (2018). "Transcranial Magnetic Stimulation as a Therapeutic Option for Neurologic and Psychiatric Illnesses." Cureus **10**(10): e3456.

Hawkins, J. L., L. E. Cornelison, B. A. Blankenship and P. L. Durham (2017). "Vagus nerve stimulation inhibits trigeminal nociception in a rodent model of episodic migraine." Pain Rep **2**(6): e628.

Holle-Lee, D., S. Nagel and C. Gaul (2017). "[Therapy of migranes]." Nervenarzt **88**(8): 929-941.

Holmes, W. F., E. A. MacGregor and D. Dodick (2001). "Migraine-related disability: impact and implications for sufferers' lives and clinical issues
zitiert am 8.3.2021 um 17:24." Neurology **56**(6 Suppl 1): S13-19.

Hoogendam, J. M., G. M. Ramakers and V. Di Lazzaro (2010). "Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain." Brain Stimul **3**(2): 95-118.

Iannone, L. F., D. Fattori, S. Benemei, A. Chiarugi, P. Geppetti and F. De Cesaris (2022). "Long-Term Effectiveness of Three Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Resistant Chronic Migraine Patients Based on the MIDAS score." CNS Drugs **36**(2): 191-202.

Iglesias, A. H. (2020). "Transcranial Magnetic Stimulation as Treatment in Multiple Neurologic Conditions." Curr Neurol Neurosci Rep **20**(1): 1.

Ismail, F. Y., A. Fatemi and M. V. Johnston (2017). "Cerebral plasticity: Windows of opportunity in the developing brain." Eur J Paediatr Neurol **21**(1): 23-48.

Jacobson, G. P., N. M. Ramadan, S. K. Aggarwal and C. W. Newman (1994). "The Henry Ford Hospital Headache Disability Inventory (HDI)." Neurology **44**(5): 837-842.

Jalinous, R. (1991). "Technical and practical aspects of magnetic nerve stimulation." J Clin Neurophysiol **8**(1): 10-25.

Jung, N. H., A. Munchau and V. Mall (2018). "[Neuronal plasticity and neuromodulation in pediatric neurology]." Nervenarzt **89**(10): 1131-1139.

Kalita, J., S. K. Bhoi and U. K. Misra (2017). "Effect of high rate rTMS on somatosensory evoked potential in migraine." Cephalalgia **37**(13): 1222-1230.

Kam-Hansen, S., M. Jakubowski, J. M. Kelley, I. Kirsch, D. C. Hoaglin, T. J. Kaptchuk and R. Burstein (2014). "Altered placebo and drug labeling changes the outcome of episodic migraine attacks." Sci Transl Med **6**(218): 218ra215.

Klomjai, W., R. Katz and A. Lackmy-Vallée (2015). "Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS)." Ann Phys Rehabil Med **58**(4): 208-213.

Konczak, J. (2016). "Motorische Kontrolle." Allgemeine Psychologie: 749-771.

Köseoglu, E., A. Akboyraz, A. Soyuer and A. Ersoy (2003). "Aerobic Exercise and Plasma Beta Endorphin Levels in Patients with Migrainous Headache Without Aura." Cephalalgia **23**(10): 972-976.

Kretschmer, D. C. (2018). "Gelbe Liste
Migräne

Stand: 15.11.2018

Zitiert am: 25.03.2020 um 14:59

<https://www.gelbe-liste.de/krankheiten/migraene>

Kumar, S., S. Singh, N. Kumar and R. Verma (2018). "The Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation at Dorsolateral Prefrontal Cortex in the Treatment of Migraine Comorbid with Depression: A Retrospective Open Study." Clin Psychopharmacol Neurosci **16**(1): 62-66.

Lan, L., X. Zhang, X. Li, X. Rong and Y. Peng (2017). "The efficacy of transcranial magnetic stimulation on migraine: a meta-analysis of randomized controlled trails." J Headache Pain **18**(1): 86.

Leahu (2018). "Transcranial magnetic stimulation in migraine prophylaxis." J Med Life **11**(2): 175-176.

Lee, C. W., M. C. Chu, H. F. Wu, Y. J. Chung, T. H. Hsieh, C. Y. Chang, Y. C. Lin, T. Y. Lu, C. H. Chang, H. Chi, H. S. Chang, Y. F. Chen, C. T. Li and H. C. Lin (2023). "Different synaptic mechanisms of intermittent and continuous theta-burst stimulations in a severe foot-shock induced and treatment-resistant depression in a rat model." Exp Neurol **362**: 114338.

Lehner, C. (2004). "Untersuchungen mit der transkraniellen Magnetstimulation des primärmotorischen Handareals zur kortikospinalen motorischen Erregbarkeit bei älteren gesunden Personen und Patienten mit Morbus Parkinson zitiert am 09.04.2020 um 16:01." Dissertation an der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München.

Leopoldt, D. (2019). "Triptane ".

Letzkus, J. J., S. B. Wolff and A. Lüthi (2015). "Disinhibition, a Circuit Mechanism for Associative Learning and Memory." Neuron **88**(2): 264-276.

Levy, W. B. and O. Steward (1983). "Temporal contiguity requirements for long-term associative potentiation/depression in the hippocampus." Neuroscience **8**(4): 791-797.

Lippi, G., C. Mattiuzzi and F. Sanchis-Gomar (2018). "Physical exercise and migraine: for or against?" Ann Transl Med **6**(10): 181.

Lipton, R. B., W. F. Stewart, J. Sawyer and J. G. Edmeads (2001). "Clinical utility of an instrument assessing migraine disability: the Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire." Headache **41**(9): 854-861.

Löffler and Petrides (2014). "Biochemie und Pathobiochemie ".

Lopez-Quintero, S. V., A. Datta, R. Amaya, M. Elwassif, M. Bikson and J. M. Tarbell (2010). "DBS-relevant electric fields increase hydraulic conductivity of in vitro endothelial monolayers." J Neural Eng **7**(1): 16005.

Luedtke, K., A. Allers, L. H. Schulte and A. May (2016). "Efficacy of interventions used by physiotherapists for patients with headache and migraine-systematic review and meta-analysis." Cephalalgia **36**(5): 474-492.

Martelletti, P., G. L. Birbeck, Z. Katsarava, R. H. Jensen, L. J. Stovner and T. J. Steiner (2013). "The Global Burden of Disease survey 2010, Lifting The Burden and thinking outside-the-box on headache disorders." J Headache Pain **14**(1): 13.

Martelletti, P., R. H. Jensen, A. Antal, R. Arcioni, F. Brighina, M. de Tommaso, A. Franzini, D. Fontaine, M. Heiland, T. P. Jürgens, M. Leone, D. Magis, K. Paemeleire, S. Palmisani, W. Paulus and A. May (2013). "Neuromodulation of chronic headaches: position statement from the European Headache Federation." J Headache Pain **14**(1): 86.

Martiny, K., M. Lunde and P. Bech (2010). "Transcranial low voltage pulsed electromagnetic fields in patients with treatment-resistant depression." Biol Psychiatry **68**(2): 163-169.

May, A. (2017). "Understanding migraine as a cycling brain syndrome: reviewing the evidence from functional imaging." Neurol Sci **38**(Suppl 1): 125-130.

Meissner, K., M. Fässler, G. Rücker, J. Kleijnen, A. Hróbjartsson, A. Schneider, G. Antes and K. Linde (2013). "Differential Effectiveness of Placebo Treatments: A Systematic Review of Migraine Prophylaxis." JAMA Internal Medicine **173**(21): 1941-1951.

Miller, D. K., M. Ptok (2013). "Repetitive transkranielle Magnetstimulation Sinnvolle Therapieergänzung bei Aphasie nach apoplektischem Insult? zitiert am am 26.02.2020 um 7:08 Uhr
URL: <https://www.springermedizin.de/repetitive-transkranielle-magnetstimulation/8034086>." HNO **2013/01**.

Miller, S. and M. Matharu (2017). "Non-invasive Neuromodulation in Primary Headaches." Curr Pain Headache Rep **21**(3): 14.

Misra, U. K., J. Kalita and S. K. Bhoi (2012). "High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is effective in migraine prophylaxis: an open labeled study." Neurol Res **34**(6): 547-551.

Modugno, N., Y. Nakamura, C. D. MacKinnon, S. R. Filipovic, S. Bestmann, A. Berardelli and J. C. Rothwell (2001). "Motor cortex excitability following short trains of repetitive magnetic stimuli." Exp Brain Res **140**(4): 453-459.

Müller-Bühl, U., P. Engeser, H.-D. Klimm and A. Wiesemann (2003). "Lebensqualität als Bewertungskriterium in der Allgemeinmedizin zitiert am 8.3.2021 um 17:19." ZFA-Zeitschrift für Allgemeinmedizin **79**(01): 24-27.
Ni, Z. and R. Chen (2015). "Transcranial magnetic stimulation to understand pathophysiology and as potential treatment for neurodegenerative diseases." Transl Neurodegener **4**: 22.

Olesen, J., B. Larsen and M. Lauritzen (1981). "Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine." Ann Neurol **9**(4): 344-352.

Olesen, J. and I. H. Society (2018). "ICHD-3
Zitiert am: 25.06.2020 um 10:42
<http://www.ihs-headache.org/ichd-guidelines>."

Ordás, C. M., M. L. Cuadrado, J. A. Pareja, G. de-Las-Casas-Cámara, L. Gómez-Vicente, G. Torres-Gaona, B. Venegas-Pérez, B. Álvarez-Mariño, A. Diez Barrio and J. Pardo-Moreno (2020). "Transcutaneous Supraorbital Stimulation as a Preventive Treatment for Chronic Migraine: A Prospective, Open-Label Study." Pain Med **21**(2): 415-422.

Panconesi, A., M. L. Bartolozzi and L. Guidi (2009). "Migraine pain: reflections against vasodilatation." J Headache Pain **10**(5): 317-325.

Peterchev, A. V., T. A. Wagner, P. C. Miranda, M. A. Nitsche, W. Paulus, S. H. Lisanby, A. Pascual-Leone and M. Bikson (2012). "Fundamentals of transcranial electric and magnetic stimulation dose: definition, selection, and reporting practices." Brain Stimul **5**(4): 435-453.

Požgain, I., Z. Požgain and D. Degmečić (2014). "Placebo and nocebo effect: a mini-review." Psychiatr Danub **26**(2): 100-107.

Ratto, M. (2010). "Using recursive algorithms for the efficient identification of smoothing spline ANOVA models." ASTA Advances in Statistical Analysis, Springer **German Statistical Society**, vol. **94(4)**: 367-388.

Rossini, P. M., D. Burke, R. Chen, L. G. Cohen, Z. Daskalakis, R. Di Iorio, V. Di Lazzaro, F. Ferreri, P. B. Fitzgerald, M. S. George, M. Hallett, J. P. Lefaucheur, B. Langguth, H. Matsumoto, C. Miniussi, M. A. Nitsche, A. Pascual-Leone, W. Paulus, S. Rossi, J. C. Rothwell, H. R. Siebner, Y. Ugawa, V. Walsh and U. Ziemann (2015). "Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee." Clin Neurophysiol **126(6)**: 1071-1107.

Rostron, S. (2021). "The Effects of Massage Therapy on a Patient with Migraines and Cervical Spondylosis: a Case Report." Int J Ther Massage Bodywork **14(3)**: 15-21.
Schumacher, G. A. and H. G. Wolff (1941). "EXPERIMENTAL STUDIES ON HEADACHE: A. CONTRAST OF HISTAMINE HEADACHE WITH THE HEADACHE OF MIGRAINE AND THAT ASSOCIATED WITH HYPERTENSION B. CONTRAST OF VASCULAR MECHANISMS IN PREHEADACHE AND IN HEADACHE PHENOMENA OF MIGRAINE." Archives of Neurology & Psychiatry **45(2)**: 199-214.

Schwedt, T. J. and B. Vargas (2015). "Neurostimulation for Treatment of Migraine and Cluster Headache." Pain Med **16(9)**: 1827-1834.

Scott, W. and L. M. McCracken (2015). "Patients' impression of change following treatment for chronic pain: global, specific, a single dimension, or many?" J Pain **16(6)**: 518-526.

Shevel, E. (2011). "The extracranial vascular theory of migraine--a great story confirmed by the facts." Headache **51(3)**: 409-417.

Shukla, R. and M. Sinh (2010). "Migraine: prophylactic treatment." J Assoc Physicians India **58 Suppl**: 26-29.

Shuttleworth, C. W., R. D. Andrew, Y. Akbari, C. Ayata, R. Balu, K. C. Brennan, M. Boutelle, A. P. Carlson, J. P. Dreier, M. Fabricius, E. Farkas, B. Foreman, R. Helbok, N. Henninger, S. L. Jewell, S. C. Jones, S. A. Kirov, B. E. Lindquist, C. B. Maciel, D. Okonkwo, K. M. Reinhart, R. M. Robertson, E. S. Rosenthal, T. Watanabe and J. A. Hartings (2020). "Which Spreading Depolarizations Are Deleterious To Brain Tissue?" Neurocrit Care **32(1)**: 317-322.

Siebner, H. and U. Ziemann (2007). Das TMS-Buch Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation. Heidelberg, Springer Medizin Verlag.

Simonetta-Moreau, M. (2014). "Non-invasive brain stimulation (NIBS) and motor recovery after stroke." Ann Phys Rehabil Med **57(8)**: 530-542.

Simpson, K. N., M. J. Welch, F. A. Kozel, M. A. Demitrack and Z. Nahas (2009). "Cost-effectiveness of transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression: a health economics analysis." Adv Ther **26(3)**: 346-368.

Speciali, J. G., M. Peres and M. E. Bigal (2010). "Migraine treatment and placebo effect." Expert Rev Neurother **10**(3): 413-419.

Standl, T. (2010). "Schmerztherapie."

Stewart, W. F., R. B. Lipton, A. J. Dowson and J. Sawyer (2001). "Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability." Neurology **56**(6 Suppl 1): S20-28.

Stewart, W. F., R. B. Lipton and K. Kolodner (2003). "Migraine disability assessment (MIDAS) score: relation to headache frequency, pain intensity, and headache symptoms." Headache **43**(3): 258-265.

Stewart, W. F., R. B. Lipton, J. Whyte, A. Dowson, K. Kolodner, J. N. Liberman and J. Sawyer (1999). "An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score." Neurology **53**(5): 988-994.

Stovner, L., K. Hagen, R. Jensen, Z. Katsarava, R. Lipton, A. Scher, T. Steiner and J.-A. Zwart (2007). "The Global Burden of Headache: A Documentation of Headache Prevalence and Disability Worldwide." Cephalalgia **27**(3): 193-210.

Takahashi, S., S. Ukai, T. Tsuji, T. Ueyama, M. Kono, N. Yamanaka and K. Shinosaki (2015). "Reduction of cortical excitability and increase of thalamic activity in a low-frequency rTMS treatment for chronic tinnitus." Neurocase **21**(3): 339-344.

Taylor, R., V. Galvez and C. Loo (2018). "Transcranial magnetic stimulation (TMS) safety: a practical guide for psychiatrists." Australas Psychiatry **26**(2): 189-192.

Telgheder, M. (2018). "Migräne kostet deutsche Wirtschaft jährlich fast 150 Milliarden Euro." Handelsblatt.

Tofts, P. S. (1990). "The distribution of induced currents in magnetic stimulation of the nervous system." Phys Med Biol **35**(8): 1119-1128.

Turner, J. A., R. A. Deyo, J. D. Loeser, M. Von Korff and W. E. Fordyce (1994). "The importance of placebo effects in pain treatment and research." Jama **271**(20): 1609-1614.

Valverde, S., M. Vandecasteele, C. Piette, W. Derausseau, G. Gangarossa, A. Aristieta Arbelaiz, J. Touboul, B. Degos and L. Venance (2020). "Deep brain stimulation-guided optogenetic rescue of parkinsonian symptoms." Nat Commun **11**(1): 2388.

Victor, T. W., X. Hu, J. C. Campbell, D. C. Buse and R. B. Lipton (2010). "Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study." Cephalalgia **30**(9): 1065-1072.

Volkow, N. D., D. Tomasi, G. J. Wang, J. S. Fowler, F. Telang, R. Wang, D. Alexoff, J. Logan, C. Wong, K. Pradhan, E. C. Caparelli, Y. Ma and M. Jayne (2010). "Effects of low-field magnetic stimulation on brain glucose metabolism." Neuroimage **51**(2): 623-628.

Wagner, T., A. Valero-Cabre and A. Pascual-Leone (2007). "Noninvasive human brain stimulation." Annu Rev Biomed Eng **9**: 527-565.

Wickmann, F., C. Stephani, D. Czesnik, F. Klinker, C. Timäus, L. Chaieb, W. Paulus and A. Antal (2015). "Prophylactic treatment in menstrual migraine: A proof-of-concept study." J Neurol Sci **354**(1-2): 103-109.

Wolff, H. G., M. M. Tunis and H. Goodell (1953). "Studies on headache: evidence of tissue damage and changes in pain sensitivity in subjects with vascular headaches of the migraine type." Trans Assoc Am Physicians **66**: 332-341.

Yang, C. P. and S. J. Wang (2017). "Sleep in Patients with Chronic Migraine." Curr Pain Headache Rep **21**(9): 39.

Yang, H. Y., Y. Liu, J. C. Xie, N. N. Liu and X. Tian (2015). "Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on synaptic plasticity and apoptosis in vascular dementia rats." Behav Brain Res **281**: 149-155.

Yang, S., G. Xu, L. Wang, Y. Chen, H. Wu, Y. Li and Q. Yang (2006). "3D realistic head model simulation based on transcranial magnetic stimulation." Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc **Suppl**: 6469-6472.

Yoon, M. S., Z. Katsarava, M. Obermann, G. Fritsche, M. Oezuyurt, K. Kaesewinkel, A. Katsarova, I. Santowski, H. Diener and S. Moebus (2012). "Prevalence of primary headaches in Germany: results of the German Headache Consortium Study." J Headache Pain **13**(3): 215-223.

Zhang, Y., Y. Huang, H. Li, Z. Yan, Y. Zhang, X. Liu, X. Hou, W. Chen, Y. Tu, S. Hodges, H. Chen, B. Liu and J. Kong (2021). "Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) for migraine: an fMRI study." Reg Anesth Pain Med **46**(2): 145-150.

Ziegeler, C. and A. May (2019). "Pathophysiologie der Migräne, Aktuelles Verständnis und Ausblick

Zitiert am 26.03.2020 um 14:49

<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/a-0990-2624>."

Nervenheilkunde

Georg Thime Verlag KG Stuttgart.

Ziemann, U. (2005). "Transkranielle Magnetstimulation: Neue Perspektiven in diagnostischer, grundlagenorientierter und therapeutischer Anwendung." Klinische Neurophysiologie(36(04)): 153 - 154.

Ziemann, U., W. Paulus, M. A. Nitsche, A. Pascual-Leone, W. D. Byblow, A. Berardelli, H. R. Siebner, J. Classen, L. G. Cohen and J. C. Rothwell (2008). "Consensus: Motor cortex plasticity protocols." Brain Stimul **1**(3): 164-182.

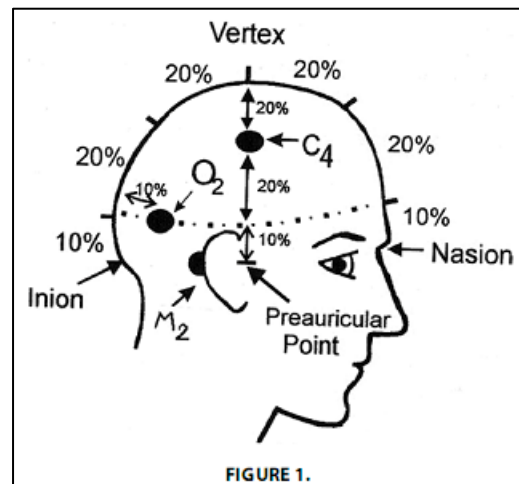
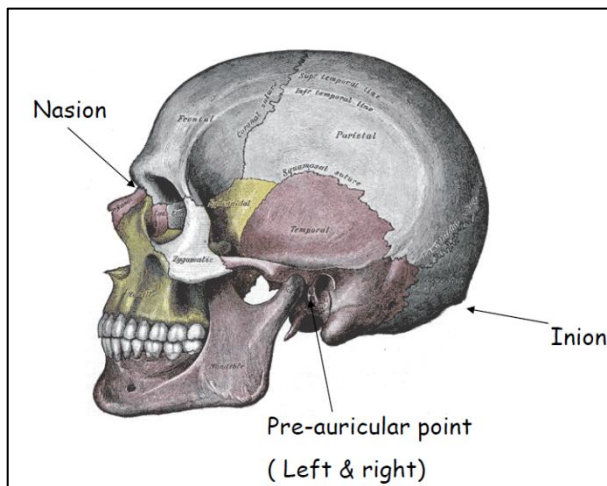
8 Anhang

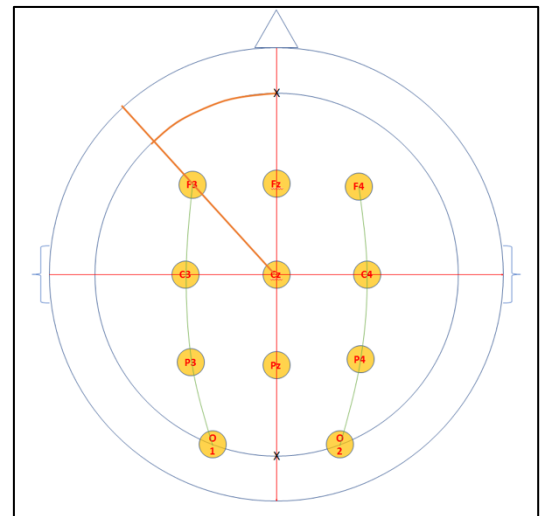
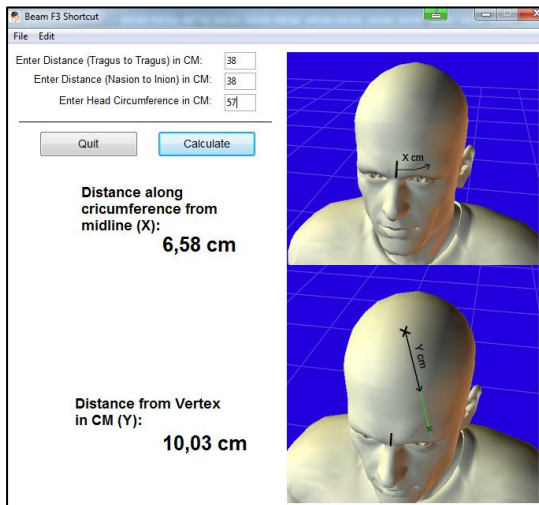
8.1 EEG-Kappen Tutorial

Um zu gewährleisten, dass bei jeder der 6 Sitzungen dieselben Cortexareale stimuliert wurden, wurde im Vorfeld für jeden Probanden eine individuelle EEG-Kappe nach dem gängigen 10-20 Punkte-EEG-System angefertigt. Jede dieser Hauben war mit verschiedenen Markierungen versehen, welche im Speziellen Ränder an beiden Seiten waren und mit insgesamt 11 Punktbereichen für die Spot-Burst-Stimulation.

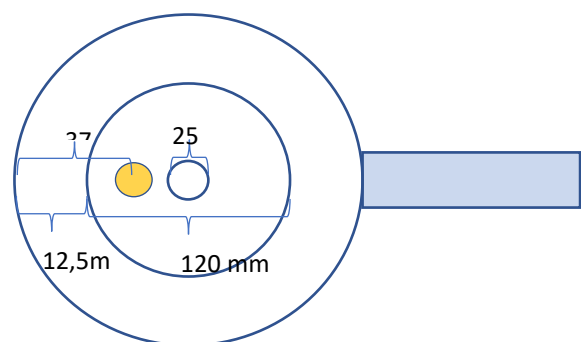
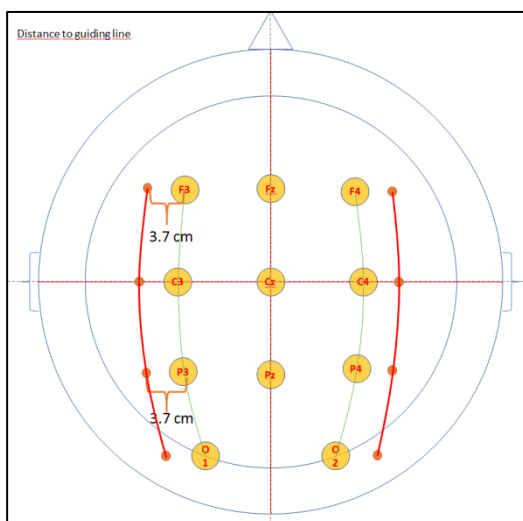
Tutorial Zur Vorbereitung der rTMSig Kappen nach dem 10-20-EEG-System

- 1) Messen Sie den Kopfumfang: Das Maßband sollte für diese Messung auf Höhe der Augenbraue platziert werden und über die Augenbrauen verlaufen (Beam et al., 2009).
- 2) Messen Sie den Abstand von Nasion zu Inion (Dni) und markieren Sie den Mittelpunkt
- 3) Messen Sie den Abstand vom linken (A1) zum rechten (A2) präaurikulären Punkt (Daa) und markieren Sie den Mittelpunkt
- 4) Markieren Sie Cz an der Kreuzung Dni-Daa

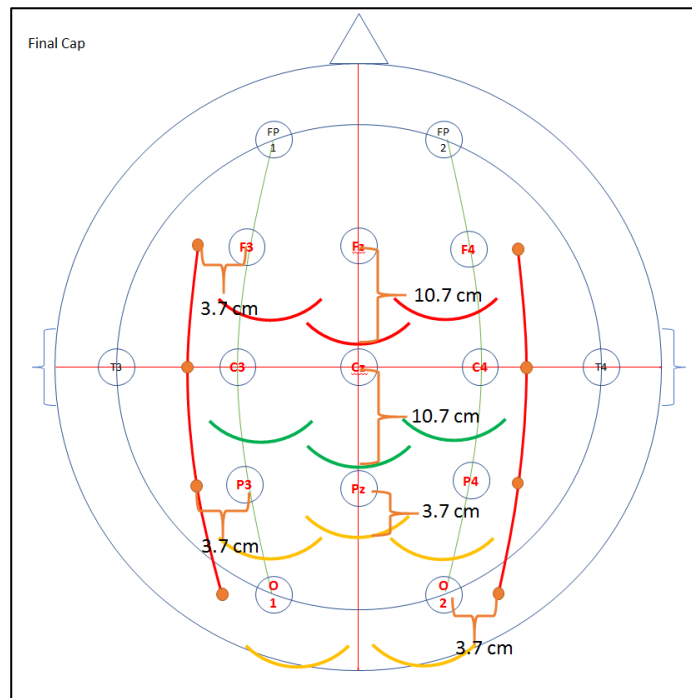




- 9) Zeichnen Sie die Führungslinien (in Abb. 6 rot gefärbt) für die Wischstimulation. Da der Außendurchmesser der Wicklung 120 mm beträgt (Abb. 7), möchten wir sicherstellen, dass das Stimulationsziel in der Mitte der Verkabelung liegt. Aus diesem Grund haben wir die Führungslinien so gewählt, dass sie 3,7 cm vom Stimulationspunkt entfernt sind.
- Zeichnen Sie Orientierungspunkte 3,7 cm seitlich von F3 und verlängern Sie eine Linie durch Fz und F3
 - Zeichnen Sie Orientierungspunkte 3,7 cm seitlich von C3 und verlängern Sie eine Linie durch Cz und C3
 - Zeichnen Sie Orientierungspunkte 3,7 cm seitlich von P3 und verlängern Sie eine Linie durch Pz und P3
 - Zeichnen Sie Orientierungspunkte 3,7 cm seitlich von O1 und verlängern Sie eine Linie durch O2
 - Wiederholen Sie die Schritte a–d für F4, C4, P4 und O2
 - Verbinden Sie die vier Orientierungspunkte auf der linken und rechten Hemisphäre



- 10) Im nächsten Schritt zeichnen wir Hilfslinien (=rote, grüne und gelbe Kurven), um genau zu wissen, wo die Spule platziert werden soll.
- Richten Sie die Spule für alle seitlichen Punkte senkrecht zu den in Schritt 9 gezeichneten Orientierungspunkten aus
 - Zeichnen Sie einen Teilabschnitt des Kreises um die Spule
 - Richten Sie die Spule für Fz und Cz so aus, dass der hinterste Punkt 10,7 cm hinter dem Stimulationsziel liegt. Für Pz sollte der Abstand 3,7 cm betragen



- 11) Platzieren Sie für die Swipe-Stimulation die Spule an den in Schritt 10 gezeichneten Starthilfslinien (z. B. dem roten Halbkreis entsprechend F3) und streichen Sie rückwärts in Richtung der hinteren Hilfslinien (z. B. dem gelben Halbkreis entsprechend O1). Es ist wichtig, die vertikalen roten Führungslinien (Schritt 9) nicht zu überschreiten, da dies für den Patienten unangenehm wäre.
- 12) Für die fokale Stimulation platzieren Sie die Spule an den entsprechenden Hilfslinien

8.2 Fragebögen

Um die Effekte der Stimulation zu untersuchen, wurden verschiedene Fragebögen verwendet. Zunächst wurden mit einem Screening-Fragebogen Variablen, wie Alter, Geschlecht, Familienstand, Bildungsstatus sowie die bisherige medikamentöse Therapie und familiäre Prädispositionen (8.2.1) abgefragt. Des Weiteren gab es einen Fragebogen zu Ausschlusskriterien, beispielsweise Implantaten, Operationen und diversen Vorerkrankungen (8.2.2). Zur Unterteilung in die chronische und die episodische Migräneform wurde der Kieler Kopfschmerzfragebogen herangezogen (8.2.3). Auch durch das Kopfschmerztagebuch wurde eine episodische Migräne gesichert, des Weiteren half dieser Fragebogen auch dabei, die Baseline für Migränetage, -frequenz, -dauer, und Attackenhäufigkeit zu bestimmen (8.2.4). Der HIT-6-Fragebogen erfasste Häufigkeit und Schwere der Schmerzen, die Bewältigung des Alltags, Müdigkeit, Gereiztheit, Konzentrationsfähigkeit und das Bedürfnis, sich hinzulegen (8.2.5). Durch den HDI-

Fragebogen konnte die Auswirkung der Kopfschmerzen auf das tägliche Leben dokumentiert werden, durch Kriterien wie Einschränkungen im beruflichen und sozialen Leben oder Trauer und Ärger (8.2.6). Die Veränderungen der Lebensqualität wurden auch durch den MIDAS-Fragebogen ausgewertet, welcher sich auf die Bereiche Beruf/Schule, Freizeit und Haushalt konzentrierte (8.2.7.). Der letzte verwendete Fragebogen war der PGIC, welcher die Gesamteinschätzung der Patienten bezüglich der Veränderungen des Allgemeinzustandes veranschaulichte (Symptome, Lebensqualität, ...) (8.2.8).

8.2.1 Screeningfragebogen

Screeningfragebogen Migränestudie

Name, Vorname:

Geburtsdatum:

Telefon:

Email:

Geschlecht:

Größe:

Gewicht:

Was ist Ihr höchster Bildungsabschluss?

<input type="checkbox"/> Kein Abschluss	<input type="checkbox"/> Hauptschule	<input type="checkbox"/> Realschule	<input type="checkbox"/> Gymnasium	<input type="checkbox"/> Abgeschl. Berufsausbildung	<input type="checkbox"/> Universität/Hochschule
---	--------------------------------------	-------------------------------------	------------------------------------	---	---

Familienstand

<input type="checkbox"/> Ledig	<input type="checkbox"/> Getrennt/geschieden	<input type="checkbox"/> Verheiratet
--------------------------------	--	--------------------------------------

Wann haben Ihre Kopfschmerzen begonnen?

<input type="checkbox"/> Kindheit	<input type="checkbox"/> Jugend	<input type="checkbox"/> Zwischen 20-30 Jahren	<input type="checkbox"/> Zwischen 30-50 Jahren	<input type="checkbox"/> Nach 50 Jahren
-----------------------------------	---------------------------------	--	--	---

Wissen Sie noch das genaue Alter?

Bitte markieren Sie die Stelle, an der Sie Kopfschmerzen haben:



Werden Sie nachts manchmal aufgrund der Kopfschmerzen wach?

Ja nein

Wie verhalten Sie sich bei Kopfschmerzen üblicherweise?

- Setzen Sie Ihre üblichen Aktivitäten fort
- schauen Sie fern.
- ziehen Sie lieber schlafen
- Wählen Sie einen dunklen Raum.
- Nehmen Sie Medikamente ein.
- Gehen Sie in die Luft
- Ungezwungener Spaziergang
- Massagekopf
- Sonstiges:

Welche Medikamente haben Sie zur Behandlung von Kopfschmerzen eingesetzt?

In der Vergangenheit: _____

Dosis: _____

Grund der Unterbrechung : _____

momentan: _____

Dosis: _____

Welches Medikament hilft Ihnen am besten (stoppt oder lindert die Schmerzen)?

An wie vielen Tagen im Monat) nehmen Sie durchschnittlich Medikamente ein, um Ihre Kopfschmerzen zu stoppen?

_____ Tage pro Monat

Nehmen Sie noch weitere Medikamente zu sich (einschließlich hormoneller Präparate, orale Kontrazeptiva)?

ja: _____

Dosis: _____

Einnahmen pro Tag: _____

Nein

Gibt es in Ihrer Familie jemanden mit ähnlichen Kopfschmerzen?

Ja (bitte angeben): _____

Nein

8.2.2 Fragebogen Ausschlusskriterien

„Anwendung der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation zur in vivo Untersuchung der neuronalen Plastizität bei Patienten mit Migräne“

Lesen Sie sich zu Ihrer eigenen Sicherheit den folgenden Fragebogen gründlich durch und beantworten Sie gewissenhaft alle Fragen. Wenn Sie sich nicht sicher sind oder eine Frage nicht verstehen, wenden Sie sich bitte an einen Mitarbeiter.

Name, Vorname: _____ Geburtsdatum: _____

Größe: _____ cm Gewicht: _____ kg

1.	Sind Sie Träger eines elektromagnetisch beeinflussbaren Implantats oder Körperhilfsmittels, z.B. Herzschrittmacher, Defibrillator, implantiertes Hörgerät, Neurostimulator, Implantat mit Magnetventil (z.B. künstlicher Darmausgang)? Wenn ja: welche?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein
2.	Wurden Sie schon einmal an Kopf oder Herz operiert? Wenn ja: warum?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein
3.	Befinden sich an oder auf Ihrem Körper Metallteile oder metallhaltige Geräte, z.B. Piercing, Akupunkturnadeln, Prothesen, Elektroden, Langzeit- EKG, Katheter, Bestrahlungsquellen? Wenn ja: welche?..... ab- oder herausnehmbar?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein
4.	Besteht die Möglichkeit, dass Sie schwanger sind?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> Unsicher
5.	Gab es bei Ihnen oder in der familiären Vorgeschichte Epilepsien?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein
6.	Leiden Sie an erhöhtem Hirndruck?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein
7.	Haben Sie Hörprobleme oder ein Klingeln im Ohr?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein
8.	Haben Sie derzeit oder hatten Sie jemals eine psychologische oder neurologische Erkrankung?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein

9.	Leiden Sie unter einer schweren Krankheit der Atemwege, des Herz- Kreislauf-Sytems oder des Bewegungssystems, z.B. Asthma, Herzschwäche, Herzrhythmusstörungen, Lähmungen? Wenn ja: welche?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein
10.	Leiden Sie an einer Suchterkrankung? Wenn ja: welche?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein
11.	Tragen Sie ein Cochlea-Implantat oder einen Rückenmarkstimulator?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein
12.	Hatten Sie schon einmal einen Ohnmachtsanfall oder eine Synkope? Wenn ja: Wann?.....	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein
13.	Hatten Sie schon einmal ein Kopftrauma, das als Gehirnerschütterung diagnostiziert wurde oder mit Bewusstlosigkeit einherging?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein
14.	Haben Sie heute Kaffee zu sich genommen? Wenn ja: wie viele Tassen?..... Wann war der letzte?.....	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein
15.	Haben Sie ein Gerät zur Medikamentenapplikation? (z.B. für Insulin)	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein
16.	Haben Sie in der Vergangenheit ein MRT erhalten? Wenn ja: gab es Komplikationen?.....	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein
17.	Haben Sie in der Vergangenheit eine TMS erhalten? Wenn ja: gab es Komplikationen?.....	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein
18.	Nehmen Sie zur Zeit Medikamente ein? Wenn ja: welche?.....	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein

Herr/Frauhat mich in einem Aufklärungsgespräch ausführlich über die vorgesehene Studie informiert. Dabei konnte ich alle mir wichtig erscheinenden Fragen, insbesondere zu Risiken, Komplikationen und Nebenwirkungen der Studie, stellen.

Ich habe keine weiteren Fragen, fühle mich ausreichend informiert und willige nach ausreichender Bedenkzeit in die vorgesehene Studie ein.

Mainz, den: Unterschrift:.....

8.2.3 Kieler Kopfschmerzfragebogen

KIELER KOPFSCHMERZFRAGEBOGEN

Kieler Kopfschmerzfragebogen.

Nach Prof. H. Göbel, Kiel

Beantworten Sie bitte folgende Fragen

Treten bei Ihnen Kopfschmerzen auf, die so oder ähnlich aussehen?

- Dauer ohne Behandlung: 4 bis 72 Stunden
- Anfallsweises Auftreten, zwischen den Anfällen keine Kopfschmerzen
- Einseitiges Auftreten
- Pechannder, pulsierender oder hämmernder Schmerz
- Übelkeit, Erbrechen, Lärm- oder Lichtempfindlichkeit können den Schmerz begleiten

Falls bei Ihnen solche oder ähnliche Kopfschmerzen auftreten, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen.

Treten solche Kopfschmerzen bei Ihnen nicht auf, setzen Sie bitte die Beantwortung bei der Frage 13 fort.

1. Dauern diese Kopfschmerzanfälle 4 bis 72 Stunden an, wenn Sie kein Medikament einnehmen oder eine Behandlung erfolglos bleibt? Ja Nein
2. Können sich diese Kopfschmerzen auf eine Kopfhälfte beschränken? Ja Nein
3. Können diese Kopfschmerzen einen pulsierenden Charakter haben? Ja Nein
4. Können diese Kopfschmerzen Ihre übliche Tagesaktivität erheblich beeinträchtigen? Ja Nein
5. Können diese Kopfschmerzen beim Treppengsteigen oder durch andere körperliche Aktivität verstärkt werden? Ja Nein
6. Können diese Kopfschmerzen von Übelkeit begleitet werden? Ja Nein

7. Können diese Kopfschmerzen von Erbrechen begleitet werden? Ja Nein
8. Können diese Kopfschmerzen von Lichtempfindlichkeit begleitet werden? Ja Nein
9. Können diese Kopfschmerzen von Lärmempfindlichkeit begleitet werden? Ja Nein
10. Sind bei Ihnen schon mindestens fünf Kopfschmerzanfälle aufgetreten, die der Beschreibung entsprechen? Ja Nein
11. Wie lange leiden Sie an solchen Kopfschmerzanfällen? Geben Sie bitte die entsprechende Anzahl in Jahren an: _____ Jahre
12. An wie vielen Tagen pro Monat leiden Sie durchschnittlich an solchen Kopfschmerzanfällen? Geben Sie bitte die Anzahl der Tage pro Monat an: _____ Tage
13. Treten bei Ihnen Kopfschmerzen auf, die man wie folgt beschreiben kann?
 - Dauer ohne Behandlung: 30 Minuten bis 7 Tage
 - Beidseitiges Auftreten
 - Kann anfallsweises oder täglich auftreten
14. Können diese Kopfschmerzen durch dumpfen, drückenden bis ziehenden Charakter haben? Ja Nein
15. Können Sie trotz dieser Kopfschmerzen Ihrer üblichen Tagesaktivität nachgehen? Ja Nein
16. Können diese Kopfschmerzen bei Ihnen beidseitig auftreten? Ja Nein
17. Bleiben diese Kopfschmerzen durch körperliche Aktivitäten (z. B. Treppengsteigen) unbeeinflusst? Ja Nein
18. Können diese Kopfschmerzen von Übelkeit begleitet werden? Ja Nein
19. Können diese Kopfschmerzen von Erbrechen begleitet werden? Ja Nein
20. Können diese Kopfschmerzen von Lichtempfindlichkeit begleitet werden? Ja Nein
21. Können diese Kopfschmerzen von Lärmempfindlichkeit begleitet werden? Ja Nein
22. Sind bei Ihnen schon mindestens zehn Kopfschmerzanfälle aufgetreten, die der Beschreibung gleichen? Ja Nein
23. An wie vielen Tagen pro Monat leiden Sie durchschnittlich an solchen Kopfschmerzanfällen? Geben Sie bitte die entsprechende Anzahl an: _____ Tage
24. Leiden Sie schon länger an solchen Kopfschmerzen? Ja Nein
25. Seit wie vielen Jahren leiden Sie an solchen Kopfschmerzen? Geben Sie bitte die entsprechende Zahl an: _____ Jahre

Auswertung

Migräne*			Episodischer Kopfschmerz vom Spannungstyp*			Chronischer Kopfschmerz vom Spannungstyp*		
Frage	Kriterien	erfüllt	Frage	Kriterien	erfüllt	Frage	Kriterien	erfüllt
1	ja	<input type="checkbox"/>	14	ja	<input type="checkbox"/>	14	ja	<input type="checkbox"/>
2-5	mindestens 2x ja	<input type="checkbox"/>	15-18	mindestens 2x ja	<input type="checkbox"/>	15-18	nein	<input type="checkbox"/>
6-9	mindestens 1x ja	<input type="checkbox"/>	19/20	2x nein	<input type="checkbox"/>	19/20	2x nein	<input type="checkbox"/>
10	ja	<input type="checkbox"/>	21/22	mindestens 1x nein	<input type="checkbox"/>	21/22	mindestens 2x nein	<input type="checkbox"/>
			23/24	23 = ja und weniger als 15 Kopfschmerztage pro Monat	<input type="checkbox"/>	23/24	23 = ja und weniger als 15 Kopfschmerztage pro Monat	<input type="checkbox"/>

*Es müssen alle Kriterien erfüllt sein.

8.2.4 Kopfschmerzkalender

Kopfschmerzkalender



Bitte vermerken Sie Ihre Medikamente, die Sie bei Kopfschmerzen einnehmen:

Monat: _____

A: _____
B: _____
C: _____

Tag	Schmerzart und Ort						Begleitsymptome						Anzahl der		Hat Ihnen das Mittel geholfen?		Tag					
	Auslöser	Stärke	Dauer (h)	Pulsierend/stechend	Dumpf/drückend	Einseitig	Beidseitig	Vorboten	Erbrechen	Übelkeit	Lärmsehau	Lichtsehau	Geruchs-empfindlich	Anderer Symptome	Medikament	Tropfen / Tabletten / Zäpfchen		Ja	Nein	Wenig		
1																					1	
2																						2
3																						3
4																						4
5																						5
6																						6
7																						7
8																						8
9																						9
10																						10
11																						11
12																						12
13																						13
14																						14
15																						15
16																						16
17																						17
18																						18
19																						19
20																						20
21																						21
22																						22
23																						23
24																						24
25																						25
26																						26
27																						27
28																						28
29																						29
30																						30
31																						31

Schmerzstärke: 0-10 Punkte
(0= kein Schmerz, 10= stärkster Schmerz)

Vorboten:
F Flimmernsehen
G Gefühlsstörung (Kribbeln, Pelzigkeit)
S Sprachstörung
O Anderes Symptom:
* noch ein anderes Symptom:

Dauer der Schmerzen:
Geben Sie die Dauer in Stunden an

Auslöser für Ihren Schmerz
1 Aufregung / Stress
2 Erholungsphase
3 Änderung im Schlaf-Wach Rhythmus
4 Menstruation
5 Ihr persönlicher Auslöser

6. Ein weiterer persönlicher Auslöser

Anderer Begleitsymptome:
T Augentränen
R Augenrötung
N Nasenlaufen / -Verstopfung

8.2.5 HIT-6-Fragebogen

Frage	Säule 1	Säule 2	Säule 3	Säule 4	Säule 5
1. Wenn Sie Kopfschmerzen haben, wie oft ist er heftig?	<input type="checkbox"/> Nie (6 Punkte)	<input type="checkbox"/> Selten (8 Punkte)	<input type="checkbox"/> Manchmal (10 Punkte)	<input type="checkbox"/> Sehr oft (11 Punkte)	<input type="checkbox"/> Immer (13 Punkte)
2. Wie oft schränken Kopfschmerzen Ihre täglichen Aktivitäten ein, wie Hausarbeit, Arbeit, Schule oder soziale Aktivitäten?	<input type="checkbox"/> Nie (6 Punkte)	<input type="checkbox"/> Selten (8 Punkte)	<input type="checkbox"/> Manchmal (10 Punkte)	<input type="checkbox"/> Sehr oft (11 Punkte)	<input type="checkbox"/> Immer (13 Punkte)
3. Wenn Sie Kopfschmerzen haben, wie oft wüssten Sie, Sie könnten sich hinlegen?	<input type="checkbox"/> Nie (6 Punkte)	<input type="checkbox"/> Selten (8 Punkte)	<input type="checkbox"/> Manchmal (10 Punkte)	<input type="checkbox"/> Sehr oft (11 Punkte)	<input type="checkbox"/> Immer (13 Punkte)
4. Wie oft haben Sie sich aufgrund der Kopfschmerzen in den letzten 4 Wochen zu müde gefühlt, für Arbeit oder tägliche Aktivitäten?	<input type="checkbox"/> Nie (6 Punkte)	<input type="checkbox"/> Selten (8 Punkte)	<input type="checkbox"/> Manchmal (10 Punkte)	<input type="checkbox"/> Sehr oft (11 Punkte)	<input type="checkbox"/> Immer (13 Punkte)
5. Wie oft waren Sie aufgrund der Kopfschmerzen in den letzten 4 Wochen gereizt oder überlastet/ erledigt?	<input type="checkbox"/> Nie (6 Punkte)	<input type="checkbox"/> Selten (8 Punkte)	<input type="checkbox"/> Manchmal (10 Punkte)	<input type="checkbox"/> Sehr oft (11 Punkte)	<input type="checkbox"/> Immer (13 Punkte)
6. Wie oft wurden Sie durch die Kopfschmerzen in den letzten 4 Wochen in Ihrer Konzentrationsfähigkeit beeinträchtigt, sowohl auf Arbeit, als auch bei täglichen Aktivitäten?	<input type="checkbox"/> Nie (6 Punkte)	<input type="checkbox"/> Selten (8 Punkte)	<input type="checkbox"/> Manchmal (10 Punkte)	<input type="checkbox"/> Sehr oft (11 Punkte)	<input type="checkbox"/> Immer (13 Punkte)
Gesamtpunktezahl für jede Säule					

GESAMTPUNKTEZAHL:

8.2.6 HDI-Fragebogen

Fragebogen zur Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen

Mit den folgenden Fragen sollen Sie Ihre Kopfschmerzen einschätzen.

Bitte beantworten Sie jede Frage mit „ja“, „manchmal“ oder „nein“ (Bitte kreuzen Sie ein Kästchen für jede Frage an).

	ja	manchmal	nein
E1. Aufgrund meiner Kopfschmerzen fühle ich mich beeinträchtigt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F2. Aufgrund meiner Kopfschmerzen fühle ich mich eingeschränkt bei meinen alltägliche Aktivitäten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E3. Keiner versteht, wie sehr sich die Kopfschmerzen auf mein Leben auswirken.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F4. Ich habe aufgrund meiner Kopfschmerzen meine Freizeitaktivitäten (z.B. Sport, Hobbys) eingeschränkt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E5. Meine Kopfschmerzen ärgern mich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E6. Manchmal habe ich das Gefühl, daß ich wegen meiner Kopfschmerzen die Beherrschung verlieren könnte.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F7. Durch meine Kopfschmerzen habe ich weniger soziale Kontakte.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E8. Mein Partner oder meine Familie und Freunde haben keine Vorstellung, was ich wegen meiner Kopfschmerzen durchmache.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E9. Meine Kopfschmerzen sind so schlimm, daß ich das Gefühl habe, ich könnte verrückt werden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E10. Meine Lebens Einstellung ist durch meine Kopfschmerzen beeinflusst.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E11. Ich habe Angst auszugehen, wenn ich Kopfschmerzen bekomme.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E12. Meine Kopfschmerzen bringen mich zur Verzweiflung.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F13. Ich mach mir Sorgen, daß meine Kopfschmerzen mir im Beruf oder zu Hause Nachteile bringen könnten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E14. Meine Kopfschmerzen beeinträchtigen die Beziehung zu meiner Familie oder zu Freunden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F15. Wenn ich Kopfschmerzen habe, ziehe ich mich zurück.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F16. Ich glaube, daß meine Kopfschmerzen es mir erschweren, gesteckte Ziele zu erreichen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F17. Ich kann wegen meiner Kopfschmerzen nicht klar denken.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F18. Meine Kopfschmerzen führen zu Verspannungen (z.B. Muskelverspannungen).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F19. Ich habe an sozialen Aktivitäten keine Freude aufgrund meiner Kopfschmerzen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E20. Ich fühle mich wegen meiner Kopfschmerzen leicht reizbar.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F21. Wegen meiner Kopfschmerzen vermeide ich Reisen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E22. Meine Kopfschmerzen bringen mich durcheinander.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E23. Meine Kopfschmerzen frustrieren mich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F24. Wegen meiner Kopfschmerzen fällt mir das Lesen schwer.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F25. Es fällt mir schwer, mich von meinen Kopfschmerzen abzulenken.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	leicht	mittel	schwer
26. Wie stark sind Ihre Kopfschmerzen üblicherweise?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. An wieviel Tagen im Monat haben Sie Kopfschmerzen?			
28. Seit wieviel Jahren leiden Sie an Kopfschmerzen?			

8.2.7 MIDAS-Fragebogen

Dieser Fragebogen kann Ihnen und Ihrem Arzt helfen,
die Behandlung Ihrer Kopfschmerzen zu verbessern.

Leiden Sie an Kopfschmerzen (Migräne)?

Midas Fragebogen

Anleitung: Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen über ALLE Kopfschmerzattacken, die Sie in den letzten drei Monaten hatten. Füllen Sie das Kästchen neben jeder Frage mit der entsprechenden Zahl aus. Schreiben Sie 0, wenn die Antwort negativ ist.

-
1. An wie vielen Tagen in den letzten drei Monaten sind Sie wegen Kopfschmerzen nicht zur Arbeit oder zur Schule gegangen? Tage
-
2. An wie vielen Tagen war in den letzten drei Monaten Ihre Leistungsfähigkeit am Arbeitsplatz oder in der Schule um die Hälfte oder mehr eingeschränkt?
(Zählen Sie die Tage, die Sie bei Frage 1 angaben, NICHT dazu) Tage
-
3. An wie vielen Tagen in den letzten drei Monaten konnten Sie wegen Ihrer Kopfschmerzen keine Hausarbeit verrichten? Tage
-
4. An wie vielen Tagen in den letzten drei Monaten war Ihre Leistungsfähigkeit im Haushalt um die Hälfte oder mehr eingeschränkt?
(Zählen Sie die Tage, die Sie bei Frage 3 angaben, NICHT dazu) Tage
-
5. An wie vielen Tagen in den letzten drei Monaten haben Sie an familiären, sozialen oder Freizeitaktivitäten wegen Ihrer Kopfschmerzen nicht teilnehmen können? Tage
-
- Ergebnis:** **Tage**
-
- A An wie vielen Tagen hatten Sie in den letzten drei Monaten Kopfschmerzen? (Wenn die Kopfschmerzen länger als einen Tag angehalten haben, zählen Sie jeden Tag) Tage
-
- B Wie stark waren diese Kopfschmerzen?
Bitte geben Sie die Schmerzintensität auf einer Skala von 0 - 10 an.
(0 = keine Schmerzen, 10 = unerträgliche Schmerzen)
-

Bitte zählen Sie die Tage der Fragen 1 - 5 zusammen, sobald Sie den Fragebogen vollständig ausgefüllt haben. (Die Fragen A und B bitte NICHT dazuzählen)

Auswertung des MIDAS Fragebogens:		
Grad	Definition	Punkte
I	wenig oder keine Beeinträchtigung	0 - 5
II	geringe Beeinträchtigung	6 - 10
III	mäßige Beeinträchtigung	11 - 20
IV	schwere Beeinträchtigung	21+

8.2.8 PGIC-Fragebogen

PGIC: Allgemeiner Eindruck des Patienten von der Veränderung des Allgemeinzustandes

Name:

Geburtsdatum:

Zeitpunkt:

Datum:

Wie würden Sie eine Veränderung (falls vorhanden) von Aktivitätseinschränkungen, Symptomen, Emotionen und der allgemeinen Lebensqualität im Zusammenhang mit ihrem schmerzhaften Zustand seit dem Start der Behandlung in dieser Klinik beschreiben? Bitte wählen Sie nur eine Antwortmöglichkeit aus.

- | | |
|---|--------------------------|
| Keine Veränderung (oder Verschlechterung des Zustands)
1 | <input type="checkbox"/> |
| Fast gleich, kaum eine Veränderung
2 | <input type="checkbox"/> |
| Ein wenig besser, aber keine wahrnehmbare Veränderung
3 | <input type="checkbox"/> |
| Etwas besser, aber die Veränderung macht keinen wirklichen Unterschied
4 | <input type="checkbox"/> |
| Moderat besser mit gering wahrnehmbarem Unterschied
5 | <input type="checkbox"/> |
| Besser mit spürbarer Veränderung, die einen tatsächlichen und lohnenswerten Unterschied ausmacht
6 | <input type="checkbox"/> |
| Sehr viel besser und deutliche Veränderung, die einen großen Unterschied ausmachen
7 | <input type="checkbox"/> |

Bitte markieren Sie in ähnlicher Weise die untenstehende Nummer, die zum Umfang der Veränderung seit dem Start der Behandlung in dieser Klinik passt:

Viel Besser

keine Änderung

Viel Schlechter

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

8.2.9 Unerwünschte Nebenwirkungen

Name:

Datum:

Protokoll zur Überwachung unerwünschter Reaktionen

		Intensität			Dauer (Stunden, Minuten)	Wenn ja: aufgrund der Stimulation?
		leicht	mittel	schwer		
Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
<i>Wenn ja, dann schätzen Sie die Intensität der Kopfschmerzen auf einer Skala von 0-100 ein:</i>						
Lärmempfindlichkeit	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Schwindel	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Übelkeit	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Erbrechen	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Kontraktion der Gesichtsmuskeln	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Beschwerden am Ort der Stimulation	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Erhöhter Blutdruck	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Verlust des Bewusstseins	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Epileptischer Anfall	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Gedächtnisverlust	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein

8.3 SPSS-Tabellen

8.3.1 Probandendaten

Tabelle 3: Probandendemografiedaten

Kategorie	Stimulation	Placebo	P-Wert
Geschlecht (w/m)	19 / 3	20 / 0	0,087 ¹
Alter in Jahren	38,45 ± 10,257	41,4 ± 12,617	0,833 ²
Sozialstatus (Single/ verheiratet/ geschieden)	3 / 15 / 4	4 / 14 / 2	0,834 ¹
Bildung (max. High School / Hochschule / Universität)	0 / 7 / 15	2 / 6 / 12	
Body Mass Index	25,5 ± 4,6	25,09 ± 4,6	0,281 ²
Beginn der Migräne in Jahren (Kindheit / Jugend / 20-30 / 30-50)	3 / 9 / 6 / 4	5 / 6 / 4 / 5	0,154 ²
Familienanamnese: Vorliegen Migräne bei 1. Grades Verwandten (ja/nein)	13 / 9	12 / 8	
Attackendauer in Stunden (1-4/ 4-12/ 12-24/ 24-48/ 48-72)	5 / 8 / 3 / 5 / 1	2 / 6 / 8 / 2 / 2	0,830 ²
Schmerzlokalisierung (Unilateral/bilateral/unilateral zu bilateral)	14 / 3 / 5	14 / 6 / 0	
Akutmedikation (NSAIDs / Triptane / Andere (z.B. Kombination, Ergotamine))	7/4/11	12/2/6	
Präventivmedikation (ja/nein)	21/1	18/2	

(Erläuterung: ¹= χ^2 , ² = t-Test)

Quelle: eigene Darstellung

8.3.2 Migränefrequenz

	Stimulation	Placebo	Levene-Test (F)	Levene-Test (Sig.)
Migränefrequenz p -4	7,27 ± 3,2	7,35 ± 3,6	0,001	0,975
Migränefrequenz p + 4	4,14 ± 3,1	5,40 ± 3,9	0,724	0,400
Migränefrequenz p + 8	3,77 ± 1,9	5,15 ± 4,1	1,110	0,298

Migränefrequenz p + 12	3,73 ± 2,6	5,6 ± 4,2	1,166	0,287
Mauchly-Test	0,772	0,548		
F	(3, 63) 16.808	(3,57) 5.106		
Sig. (p-Wert)	< 0.001	0.003		
partielles η^2	0.445	0.212		

8.3.3 VAS

	Stimulation	Placebo	Levene-Test (F)	Levene-Test (Sig.)
VAS p -4	6,72 ± 1,5	6,29 ± 1,2	1,093	0,302
VAS p +4	5,75 ± 2,3	5,99 ± 2,1	0,222	0,640
VAS p +8	5,94 ± 2,2	6,27 ± 1,5	5,603	0,023
VAS p +12	5,68 ± 2,9	6,0 ± 1,5	5,555	0,023
Mauchly-Test	0,515	0,520		
F	(3, 63) 2,136	(3,57) 0,439		
Sig. (p-Wert)	0.023	0.041		
partielles η^2	0.445	0.212		

8.3.4 Migränetage

	Stimulation	Placebo	Levene-Test (F)	Levene-Test (Sig.)
Migränetage p -4	7,86 ± 3,8	7,50 ± 3,7	0,001	0,975
Migränetage p +4	4,41 ± 3,2	5,85 ± 4,2	0,724	0,400
Migränetage p +8	4,09 ± 2,3	5,30 ± 4,6	1,110	0,298
Migränetage p +12	4,00 ± 2,9	5,75 ± 4,5	1,166	0,287
Mauchly-Test	0,773	0,598		
F	(3, 63) 13,954	(3,57) 3,652		
Sig. (p-Wert)	< 0.001	0,018		
partielles η^2	0,399	0,161		

8.3.5 Attackendauer

	Stimulation	Placebo	Levene-Test (F)	Levene-Test (Sig.)
Attackendauer p -4	9,00 ± 5,7	6,70 ± 4,5	2,545	0,119
Attackendauer p +4	8,74 ± 7,0	7,02 ± 4,5	1,779	0,190
Attackendauer p +8	9,75 ± 8,3	7,49 ± 5,2	3,653	0,063
Attackendauer p +12	7,82 ± 7,7	6,99 ± 4,1	1,807	0,186
Mauchly-Test	0,690	0,566		

F	(3, 63) 0,528	(3,57) 0,143		
Sig. (p-Wert)	0,665	0,934		
partielles η^2	0,025	0,007		

8.3.6 HDI

	Stimulation	Placebo	Levene-Test (F)	Levene-Test (Sig.)
HDI p -4	64,27 ± 17,5	55,40 ± 22,1	2,337	0,134
HDI p +8	49,73 ± 24,5	43,20 ± 24,0	0,001	0,977
Mauchly-Test	1,0	1,0		
F	(1, 21) 22,248	(1,19) 5,210		
Sig. (p-Wert)	< 0,001	0,034		
partielles η^2	0,514	0,215		

8.3.7 HIT-6

	Stimulation	Placebo	Levene-Test (F)	Levene-Test (Sig.)
HIT-6 p -4	63,00 ± 6,1	64,25 ± 4,5	1,923	0,173
HIT-6 p +4	57,00 ± 7,6	57,55 ± 9,7	2,848	0,099
HIT-6 p +8	54,45 ± 8,7	58,80 ± 11,6	0,843	0,364
HIT-6 p +12	53,86 ± 8,2	56,90 ± 8,7	0,003	0,956
Mauchly-Test	0,856	0,739		
F	(3, 63) 12,264	(3,57) 4,839		
Sig. (p-Wert)	< 0,001	0,005		
partielles η^2	0,369	0,203		

8.3.8 MIDAS

	Stimulation	Placebo	Levene-Test (F)	Levene-Test (Sig.)
MIDAS p -4	36,55 ± 22,9	35,90 ± 24,0	0,117	0,734
MIDAS p +12	20,91 ± 822,5	20,05 ± 19,9	0,042	0,839
Mauchly-Test	1,0	1,0		
F	(1, 21) 27,146	(1,19) 11,01		
Sig. (p-Wert)	< 0,001	0,004		
partielles η^2	0,564	0,367		

8.3.9 PGIC obere Tabelle

	Stimulation	Placebo	Levene-Test (F)	Levene-Test (Sig.)
PGIC p -4	4,59 ± 1,3	3,85 ± 1,8	5,258	0,027
PGIC p +4	4,82 ± 1,4	3,90 ± 1,7	1,445	0,236
PGIC p +8	4,91 ± 1,6	4,25 ± 1,8	0,616	0,437
PGIC p +12	4,77 ± 1,5	4,35 ± 1,9	2,263	0,140
Mauchly-Test	0,402	0,250		
F	(3, 63) 0,307	(3,57) 1,101		
Sig. (p-Wert)	0,820	0,356		
partielles η^2	0,014	0,055		

8.3.10 PGICa untere Tabelle

	Stimulation	Placebo	Levene-Test (F)	Levene-Test (Sig.)
PGIC-a p -4	2,91 ± 1,4	3,50 ± 1,4	0,032	0,858
PGIC-a p +4	3,05 ± 1,5	3,20 ± 1,4	0,078	0,782
PGIC-a p +8	2,36 ± 1,4	3,40 ± 1,1	0,102	0,751
PGIC-a p +12	2,55 ± 1,8	3,05 ± 1,5	0,356	0,554
Mauchly-Test	0,574	0,734		
F	(3, 63) 2,187	(3,57) 1,178		
Sig. (p-Wert)	0,098	0,326		
partielles η^2	0,094	0,058		

8.3.11 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen

Gruppe	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Placebo Gültig	keine	15	75,0	75,0
	Kopfschmerzen	2	10,0	85,0
	Lärmempfindlichkeit	1	5,0	90,0
	Übelkeit	1	5,0	95,0
	Erhöhter Blutdruck	1	5,0	100,0
	Gesamt	20	100,0	100,0
Stimulation Gültig	keine	13	59,1	59,1
	Kopfschmerzen	4	18,2	77,3
	Lärmempfindlichkeit	1	4,5	81,8
	Schwindel	2	9,1	90,9
	Kontraktion der Gesichtsmuskeln	1	4,5	95,5
	Beschwerden am Ort der Stimulation	1	4,5	100,0
	Gesamt	22	100,0	100,0

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben.

Ich danke vielmals meinem Doktorvater, für die Betreuung und Ideengebung zu dieser Arbeit. Ich bedanke mich zudem für die stets raschen Rückmeldungen zu jeglichen Fragestellungen sowie der Übernahme des Erstgutachtens.

Mein außerordentlicher Dank gilt meinem Betreuer für die vielfältigen Hilfestellungen bei der Umsetzung, die konstruktiven Anregungen und zahlreichen Durchsichten dieser Arbeiten. Dank ihm gelang es mir, die notwendigen Probanden für diese Studie zu akquirieren und die im Studienprotokoll festgelegten Stimulationen durchzuführen. Mit viel Geduld und Begeisterung wurden mir die Grundlagen des wissenschaftlichen Arbeitens durch ihn vermittelt, die mir über meine Zweifel hinweg halfen und als Ansporn dienten.

Ebenfalls danke ich meinem Zweitgutachter für die wissenschaftliche Betreuung.

Ich danke auch den neurologischen Kollegen der Universität Chişinău, allen voran dem Leiter der Studie in Moldawien. Durch ihn konnte ein Großteil der Probanden und Datensätze akquiriert werden.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die meine wichtigsten Motivatoren waren, mich durch ihre Ratschläge, technischen Fähigkeiten, differenzierten Anmerkungen und aufbauenden Worte stets auf meinem Weg unterstützten und immer an mich und meine Erfolge geglaubt haben.

Zum Schluss möchte ich meinem Lebensgefährten danken, der mit mir während dieser Arbeitsphase durch sämtliche Höhen und Tiefen des gemeinsamen Lebens gegangen ist und mich stets voll und ganz unterstützt hat.

10 **Lebenslauf**

06.12.2025

Datum

S. Schür

Unterschrift