

Aus dem Medizinischen Zentrum für Nervenheilkunde
Klinik für Neurologie
Direktor: Prof. Dr. Wolfgang H. Oertel
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

Niedrig-frequente repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) über Vertex in der Migräneprophylaxe

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
(Dr. med.)



dem Fachbereich Medizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Jenny Anna-Maria Margot Hötzel
aus Weiden/Oberpfalz

Marburg, Juni 2010

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg
am: 24.06.10

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund
Referent: Prof. Dr. K. Schepelmann
Koreferent: Prof. Dr. S. Bien

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung	5
1.1 Allgemeine Einführung: Migräne	5
1.1.1 Epidemiologie	7
1.1.2 Diagnostik	7
1.1.3 Pathophysiologie	10
1.1.3.1 Genetik	10
1.1.3.2 Neurovaskuläre Entzündung	11
1.1.3.3 Trigemino-zervikale Konvergenz	13
1.1.3.4 Cortical spreading depression	14
1.1.3.5 Migränegenerator	15
1.1.3.6 Serotonin	16
1.1.3.7. Kortikale Hyperexzitabilität	17
1.1.4 Pharmakotherapie	18
1.1.4.1 Akuttherapie	18
1.1.4.2 Prophylaxe	21
1.2 Magnetstimulation	24
1.2.1 Historischer Überblick	24
1.2.2 Physikalische Grundlagen	24
1.2.3 Neurophysiologische Aspekte	28
1.2.3.1 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)	28
1.2.3.2 Repetitive transkranielle Magnetstimulation	30
1.2.4 Nebenwirkungen und Kontraindikationen	31
1.2.5 Möglichkeiten der Anwendung von TMS/ rTMS	32
1.2.5.1 Nicht-neurologischer Formenkreis	33
1.2.5.2 Neurologische Erkrankungen	33
1.2.5.3 Schmerz	34
1.2.5.4 Migräne	35
2. Fragestellung	36
3. Methoden	37
3.1 Probanden	37
3.1.1 Einschlusskriterien	38
3.1.2 Ausschlusskriterien	38

3.1.3 Abbruchkriterien	39
3.1.4 Zeitlicher Ablauf	39
3.2 rTMS	40
3.2.1 Messtechniken und Geräte	40
3.2.2 Spulenpositionen.....	42
3.2.3 Verwendete Einstellungen	43
3.3 Statistische Methoden.....	44
4. Ergebnisse	46
4.1 Patientenkollektiv	46
4.2 Migräneparameter	48
4.3 Nebenwirkungen.....	52
5. Diskussion	53
5.1 Probanden	53
5.2 Studiendesign	54
5.3 Stimulationsparameter	55
5.4 Statistische Auswertung.....	57
5.5 Ausblick	58
6. Zusammenfassung	58
7. Literaturverzeichnis	61
8. Anhang	74
8.1 Abkürzungen.....	74
8.2 Abbildungsverzeichnis	77
8.3 Tabellenverzeichnis	79
8.4 Probandeninformation.....	80
8.5 Einverständniserklärung	82
8.6 Schmerztagebuch.....	83
8.7 Abschlussfragebogen	84
8.8 Verzeichnis der akademischen Lehrer.....	87
8.9 Danksagung.....	88
8.10 Publikation	89
8.11 Ehrenwörtliche Erklärung.....	90

1. Einführung

1.1 Allgemeine Einführung: Migräne

Seit Anbeginn der medizinhistorischen Dokumentation finden sich Hinweise, dass die Migräne allen Kulturvölkern bekannt war. Galen (ca.130 - 210 n. Chr.) verwendet in seiner „De compositione medicamentorum secundum locum“ um 180 n. Chr. als erster den Begriff „hemicrania“, von dem sich über die französische Prosodie, welche die Lehre der Wortakzente beinhaltet, die heutige Bezeichnung „Migräne“ ableitet. Seinerzeit wurde das Krankheitsbild auf ein Aufsteigen von zu heißen oder zu kalten „Dünsten“ zurückgeführt (Kühn 1965).

Die WHO (World Health Organization) führt die Migräne heute an 19. Stelle unter allen Erkrankungen, die zu Behinderungen führen (WHO 2004). Die sozioökonomische Bedeutung der Krankheit wird durch die Summe der direkten Krankheitskosten (ambulante und stationäre Behandlung, verordnete Migränetherapeutika, Folgen des Analgetikaabusus) und dem Pendant der indirekten Aufwendungen (Fehltage bzw. eingeschränkte Produktivität) deutlich. Die Ausgaben, die in Deutschland durch Migräne verursacht werden, belaufen sich auf ca. 4,3 Mrd. €/Jahr (Diener 2006).

Die Migräne kann in mehrere Subtypen differenziert werden, die zum Teil sehr selten sind (siehe Tabelle 1). Klinisch ist die Unterscheidung zwischen einer Migräne mit bzw. ohne Aura entscheidend, wobei unter einer Aura das Auftreten neurologischer Ausfallserscheinungen – am häufigsten in Form eines Flimmerskotoms – verstanden wird (Details siehe Kapitel 1.1.2).

- 1.1 Migräne ohne Aura
- 1.2 Migräne mit Aura
 - 1.2.1 Typische Migräne mit Migränekopfschmerz
 - 1.2.2 Typische Migräne mit Kopfschmerzen, die nicht einer Migräne entsprechen
 - 1.2.3 Typische Migräne ohne Kopfschmerz
 - 1.2.4 Familiäre hemiplegische Migräne (FHM)
 - 1.2.5 Sporadische hemiplegische Migräne
 - 1.2.6 Migräne vom Basilaristyp
- 1.3 Periodische Symptome in der Kindheit, die im Allgemeinen Vorläufer einer Migräne sind
 - 1.3.1 Zyklisches Erbrechen
 - 1.3.2 Abdominelle Migräne
 - 1.3.3 Gutartiger paroxysmaler Schwindel in der Kindheit
- 1.4 Retinale Migräne
- 1.5 Migränekomplikationen
 - 1.5.1 Chronische Migräne
 - 1.5.2 Status migraenosus
 - 1.5.3 Persistierende Aura ohne Hirninfarkt
 - 1.5.4 Migränöser Infarkt
 - 1.5.5 Zerebrale Krampfanfälle, durch Migräne getriggert
- 1.6 Wahrscheinliche Migräne
 - 1.6.1 Wahrscheinliche Migräne ohne Aura
 - 1.6.2 Wahrscheinliche Migräne mit Aura
 - 1.6.3 Wahrscheinliche chronische Migräne

Tabelle 1: Klassifikation der verschiedenen Migräneformen anhand der Kriterien der International Headache Society (Headache Classification Committee of the International Headache Society 2004).

1.1.1 Epidemiologie

Unter allen Völkern der Erde leiden 5-12 % der Erwachsenen an Migränekopfschmerzen (MacGregor et al. 2003), wobei geografische Hintergründe und der soziale Status bezüglich der Erkrankungsrate keine Bedeutung haben. In der Bundesrepublik Deutschland wird die Zahl der Migränepatienten auf rund 8 Millionen geschätzt, wobei lediglich jeder Zweite überhaupt einen Arzt zu Rate zieht (Diener 2006). Das Krankheitsbild gilt als unterdiagnostiziert und wird oft von Arzt und Patient unterschätzt (Lipton et al. 2004; Edmeads 2006).

Bis zu 18 % der Frauen und 6 % der Männer leiden in westlichen Ländern an Migräne (Lipton et al. 2002; Leonardi et al. 2005), wobei Untersuchungen in Amerika eine höhere Prävalenz der weißen Bevölkerung als der Afro-Amerikaner zeigten (Silberstein et al. 2007). Ungefähr 15 % der Patienten leiden an einer Migräne mit Aura, die auch als „klassische Migräne“ bezeichnet wird (Cutrer et al. 2006).

Die Migräne beginnt meist in der Adoleszenz oder im frühen Erwachsenenalter und erreicht zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr die höchsten Patientenzahlen. In dieser Altersgruppe ist das weibliche Geschlecht etwa dreimal häufiger betroffen (Diener 2006).

1.1.2 Diagnostik

Die Diagnose der Migräne wird über die von der International Headache Society (IHS) veröffentlichten Kriterien gestellt, welche im Jahr 2004 in überarbeiteter Version präsentiert wurden. Die Analyse der Symptome sowie der Ausschluss anderer Erkrankungen durch Anamnese und körperliche (inkl. neurologischer) Untersuchung stehen im Mittelpunkt. Von Bedeutung sind insbesondere eine Erfassung von Dauer, Anfallshäufigkeit und Schmerzstärke sowie die Frage nach den vegetativen Begleitstörungen und Aurasymptomen (s.u.). Am sinnvollsten erscheint ein klinisches Interview in Kombination mit einem Schmerzkalender bzw. -tagebuch. Nach dieser Methode konnte eine Übereinstimmung von 82 % zwischen den Aufzeichnungen und der klinischen Diagnose ermittelt werden (Phillip et al. 2007).

- A. Mindestens 5 Attacken entsprechend den unter B-D aufgeführten Bedingungen
- B. Unbehandelte oder erfolglos behandelte Dauer von 4-72 h
- C. Mindestens 2 der nachfolgenden Charakteristika:
 - 1. Einseitiger Kopfschmerz
 - 2. Pulsierender Schmerzcharakter
 - 3. Mäßige bis starke Schmerzintensität, die übliche Tagesaktivitäten erschwert oder unmöglich macht
 - 4. Verstärkung beim Treppensteigen oder bei üblicher körperlicher Aktivität
- D. Während des Kopfschmerzes mindestens eine der folgenden Begleiterscheinungen:
 - 1. Übelkeit und/oder Erbrechen
 - 2. Photophobie und Phonophobie
- E. Ausschluss eines symptomatischen Kopfschmerzes

Tabelle 2: IHS-Diagnosekriterien der Migräne ohne Aura (Headache Classification Committee of the International Headache Society 2004).

Für den Fall, dass die Anamnese oder neurologische Untersuchungen Unstimmigkeiten zeigen, sollten weiterführende, bildgebende Untersuchungen wie z.B. eine kraniale Computertomographie (cCT) oder Magnetresonanztomographie (cMRT) veranlasst werden. Bei der Migräne mit Aura muss darauf geachtet werden, dass bei Einordnung der Symptomatik genauestens von einem prämonitorischen Symptom differenziert wird. Hierbei handelt es sich um „Vorstimmungen“ in Form organischer und/oder psychischer Veränderungen, die noch vor einer Auraphase eine Schmerzepisode ankündigen können (Buzzi et al. 2005). Patienten geben als häufigstes Symptom einer solchen Vorphase Müdigkeit und Erschöpfung an (72 %). An Konzentrationsstörungen leiden 51 % und an einem steifen Nacken 50 % (Giffin et al. 2003).

- A. Mindestens 2 Attacken, welche die Kriterien B-D erfüllen
- B. Die Aura besteht aus mindestens einem der folgenden Symptome, nicht aber aus einer motorischen Schwäche:
 1. Vollständig reversible visuelle Symptome mit positiven (z.B. flackernde Lichter, Punkte, Linien) oder negativen (z.B. Sehverlust) Merkmalen
 2. Vollständig reversible sensible Symptome mit positiven (z.B. Kribbelmissempfindungen) oder negativen (z.B. Taubheit) Merkmalen
 3. Vollständig reversible dysphasische Sprachstörung
- C. Mindestens 2 der folgenden Punkte sind erfüllt:
 1. Homogene visuelle Symptome und/oder einseitig sensible Symptome
 2. Mindestens 1 Aurasymptom entwickelt sich allmählich über > 5 Minuten hinweg und/oder verschiedene Aurasymptome treten in Abständen von > 5 Minuten auf.
 3. Jedes Symptom hält > 5 Minuten und < 60 Minuten an.
- D. Kopfschmerzen, die die Kriterien B-D für eine Migräne ohne Aura erfüllen, beginnen während der Aura oder folgen der Aura innerhalb von 60 Minuten.
- E. Nicht auf eine andere Krankheit zurückzuführen

Tabelle 3: IHS-Diagnosekriterien der Migräne mit Aura (Headache Classification Committee of the International Headache Society 2004).

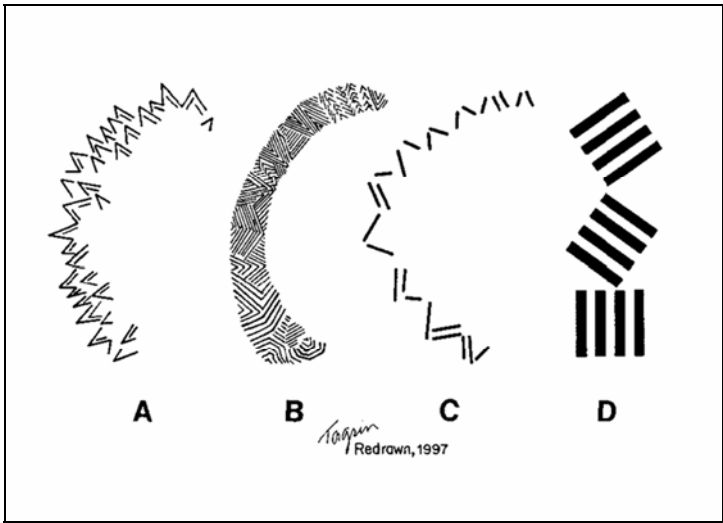


Abbildung 1: Visuelle Aura: Funkelnde Zackenkränze ohne Kopfschmerz: Erfahrungen einer 27-jährigen Person (May et al. 2006).

1.1.3 Pathophysiologie

Trotz weltweit engagierter Forschung sind die Details der Pathophysiologie bis heute nicht eindeutig geklärt. Im Folgenden werden die Theorien der Migräneentstehung näher erläutert, denen die größte Bedeutung beigemessen wird und die für den therapeutischen Ansatz der durchgeführten Studie von Interesse sind.

1.1.3.1 Genetik

Die genetische Disposition spielt bei allen Migräneformen eine Rolle, was in zahlreichen Zwillings- und Familienstudien nachgewiesen werden konnte:

Die Konkordanzraten bei monozygoten Zwillingen gegenüber den Konkordanzraten bei dizygoten Zwillingen waren für die Migräne mit Aura hochsignifikant und für die Migräne ohne Aura signifikant erhöht (Gervil et al. 1999; Russell 2001). Es konnten bereits einige Genloci für die Migräne mit/ohne Aura identifiziert werden, wobei die Entschlüsselung der konkreten Proteindefekte zum Großteil noch aussteht (siehe Tabelle 4).

Für die familiäre hemiplegische Migräne (FHM), eine Unterform der Migräne mit Aura, die autosomal-dominant vererbt wird und mit einer Halbseitensymptomatik wie Hemianopsie, Hemiparese, Taubheitsgefühl und in einigen Familien mit progressiver Kleinhirnatrophie einhergeht, konnten Defekte auf Chromosom 1q23 (De Fusco et al. 2003), auf Chromosom 2q24 (Dichgans et al. 2005) und auf Chromosom 19p13 (De Fusco et al. 2003) lokalisiert werden. Bei letzterer liegt in 50% der Fälle eine Mutation des $CACNA_{1A}$ -Gens vor, die mit einer Beeinträchtigung des spannungsabhängigen P/Q-Typ Kalziumkanals einhergeht. Typisch ist die genetische Heterogenität, da diese Mutation in verschiedenen Familien immer andere Untersegmente des Ionenkanals betrifft. Weitere Forschungsergebnisse besagen, dass bei dem Krankheitsbild der FHM auch Mutationen von Natriumkanälen ($SCNA_{1A}$) und Mutationen der α -2 Untereinheit der Natrium- und Kaliumadenosintriphosphatase-1 möglich sind (Pietrobon et al. 2007). Diese Veränderungen an Natrium-, Kalzium- bzw. Kaliumkanälen sollen zu einer Labilität und veränderter Erregbarkeit neuronaler Membranen führen, deren Folge anfallsartige Depolarisationen sind (Ophoff et al. 1996; Pietrobon et al. 2007).

Chromosom/Locus	Gen/Protein	Migräneform
1p36	MTHF-R	Migräne mit Aura (MA)
4q24	?	MA
4q21		Migräne ohne Aura (MO)
6p12-21	?	MA
		MO
11q24	?	MA
11p15	DRD4	MO
14q21-22	?	MO
19p13		not MO
Xq24-28	?	MO

Tabelle 4: Nachgewiesene bzw. vermutete Gendefekte für die Migräne mit/ohne Aura (Cutrer et al. 2006).

1.1.3.2 Neurovaskuläre Entzündung

Die These, dass eine Vasodilatation ursächlich für den Migränekopfschmerz sei, dominierte die Debatte bis in die 80er Jahre des vergangenen Jahrhunderts. Man ging davon aus, dass der Erweiterung der Blutgefäße eine Depolarisation von nozizeptiven Neuronen gefolgt ist, die man in der jeweiligen Gefäßwand vermutete (Wolff et al. 1963).

Heute weiß man, dass neben der Vasodilatation auch die Plasmaextravasation und die Mastzelldegranulation Elemente der neurogenen Entzündung sind. Im Experiment können diese Vorgänge durch Stimulation der afferenten meningealen Fasern (in A δ und C-Fasern) und die Wirkung der Neuropeptide ausgelöst werden (Williamson et al. 2001). Zunächst wird NO (Stickstoffmonoxid) aus verschiedenen Zellen freigesetzt, was die Abgabe von CGRP (calcitonin gene-related peptide) aus nervalen Afferenzen in die Dura, in das Ganglion trigeminale und den trigeminalen Nucleus begünstigt. CGRP, eine der intrakraniell am stärksten vasodilatierenden Peptide, führt über die Degranulation der Mastzellen zu einer Freisetzung von Substanzen wie z.B. Histamin in die Dura (Edvinsson et al. 1987; Ottosson et al. 1997). Histamin verstärkt die Vasodilatation und regt die spezifischen afferenten Fasern an, während CGRP (unterstützt durch die Wirkung von NO) im trigeminalen Nucleus die Übertragung der Schmerzreize fördert. Inhibitorische Neurotransmitter wie z.B. GABA sorgen dafür, dass der Schmerz in weiter zentral gelegene Areale fortgeleitet werden kann (Messlinger 2009; siehe Abbildung 2).

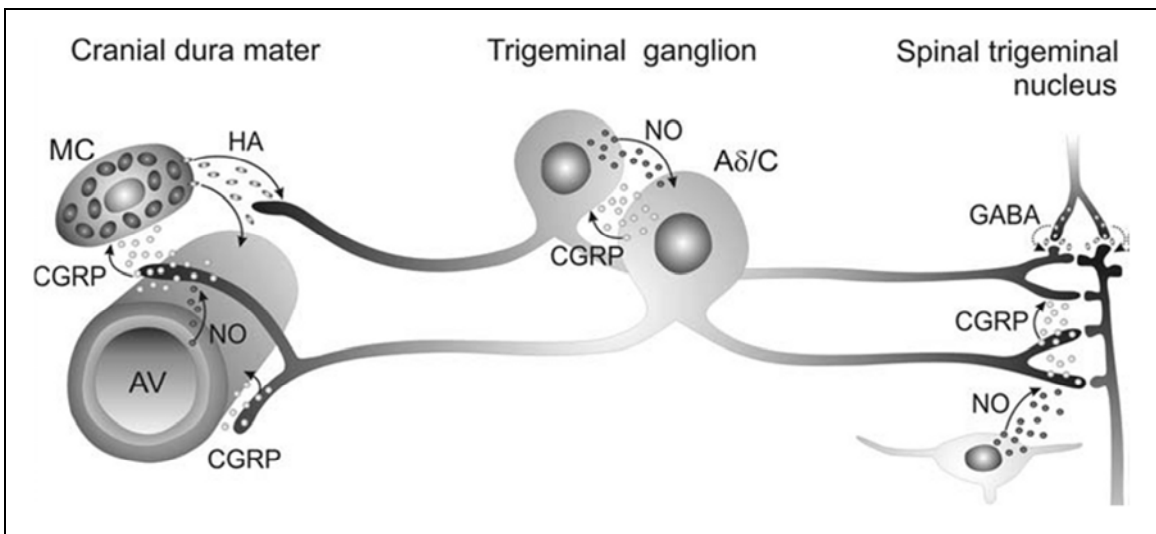


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Ereignisse in der Dura mater, dem trigeminalen Ganglion und dem spinalen trigeminalen Nucleus, die der Entstehung einer Migräne zugrunde liegen (Messlinger 2009).

Während eines Migräneanfalls ist die Konzentration von CGRP im venösen System des Gehirns erhöht (Goadsby et al. 1990). Die Neuropeptide Substanz P und Neurokinin A führen zu einer Plasmaextravasation (Holzer 1998). VEGF (vascular endothelial growth factor) und IL-6 (Interleukin-6) sind ebenfalls an der Gefäßerweiterung mit Plasmafreisetzung beteiligt (Theoharides et al. 2005). Die Initialisierung dieses Entzündungsgeschehens ist in tierexperimentellen Studien durch eine trigeminale Reizung (z.B. mechanisch) möglich. Was der Stimulation meningealer Afferenzen beim Menschen zu Grunde liegt, ist derzeit wissenschaftlich noch nicht nachgewiesen. Hinweise sprechen für eine Aktivierung durch „Cortical spreading depression“ (CSD), einer neuronalen Erregungswelle, die für die Entstehung der Aura verantwortlich ist (Welch 2003; vgl. 1.1.3.4). Ein Argument gegen diesen Trigger ist die Tatsache, dass viele Migräniker nie eine Aura erleben oder die Aura nach einer Migräneattacke oder ohne Kopfschmerzereignis auftritt (Kelman 2004; Russell et al. 1996).

Die beschriebenen Mechanismen zeigen eine Verknüpfung des trigeminalen Systems mit den Gefäßen, so dass die Migräne auch als eine trigemino-vaskuläre Erkrankung verstanden wird.

1.1.3.3 Trigemino-zervikale Konvergenz

Die Beteiligung der trigemino-zervikalen Konvergenz, die 1984 das erste Mal propagiert wurde (Moskowitz et al. 1984), hat in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. In Studien konnte bei Migränepatienten eine Allodynie, d.h. ein schmerzhaftes Empfinden normalerweise nicht schmerzhafter mechanischer Reize, in verschiedenen Stadien der Attacke/Aura in den vom N. trigeminus innervierten Dermatomen nachgewiesen werden (Burstein et al. 2000; Mathew et al. 2004). Dies bekräftigt eine Beteiligung des N. trigeminus im Sinne einer zentralen Bahnung, die auch als „Sensitisierung“ bezeichnet wird (Strassman et al. 1996; Dodick et al. 2006; Buchgreitz et al. 2006). Die Fasern des N. trigeminus innervieren extra- und intrakranielle Gewebe. Die Schmerz-entstehung beginnt damit, dass die duralen Blutgefäße einen Impuls zum 1. Neuron im Ganglion trigeminale senden, welcher zum 2. Neuron, das seinen Sitz im trigeminalen Hirnstammkomplex hat, weitergeleitet wird. Von dort erfolgt die Weitergabe zu dem im Thalamus gelegenen 3. Neuron. Neben der Schmerz-induktion scheint dieser Kreislauf auch für die Aufrechterhaltung und Verschlimmerung einer akuten Migräneattacke eine entscheidende Rolle zu spielen (Silberstein et al. 2004a; Goadsby et al. 2005). Da es zu einer Weiterleitung an vegetative Zentren mit den entsprechenden Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen u.a. kommt, werden die im Hirnstamm lokalisierten und am geschilderten Ablauf beteiligten Neurone als „trigemino-zervikale Konvergenz“ bezeichnet und sind als primär afferente Schaltstelle für alle nozizeptiven Impulse anzusehen (Busch et al. 2004). Des Weiteren wird diese Einheit für den gelegentlich im Rahmen einer Migräneattacke auftretenden Nackenschmerz verantwortlich gemacht (Schürks et al. 2008).

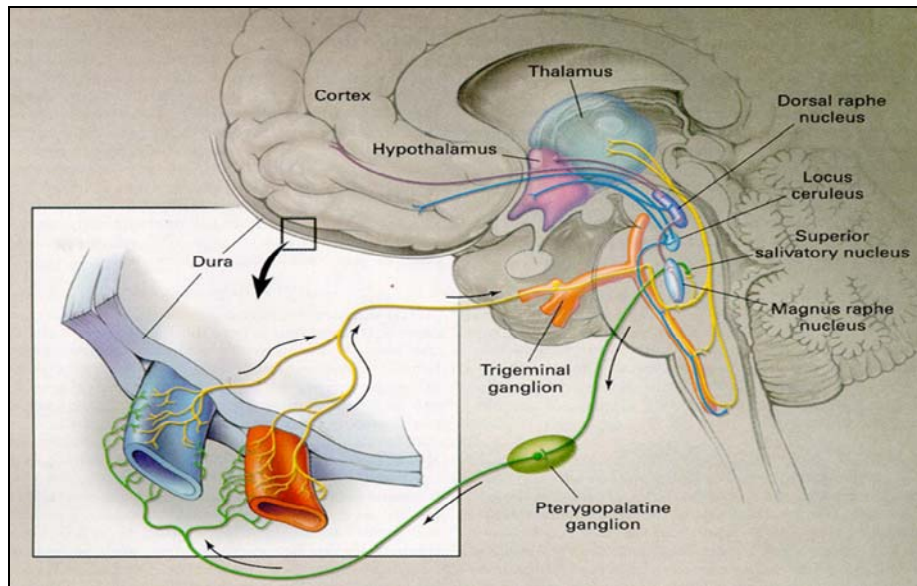


Abbildung 3: Darstellung des Schmerzverlaufs ausgehend von den Meningealgefäßen zum Ganglion trigeminale mit Weiterverarbeitung im Hirnstamm (Goadsby et al. 2002).

1.1.3.4 Cortical spreading depression

Das Phänomen der „cortical spreading depression“ (CSD) wurde erstmals 1943 von Aristides Leao, einem brasilianischen Neurophysiologen, beschrieben und wird heutzutage als entscheidender Mechanismus gesehen, der einer Migräne-aura zugrunde liegt (Teive et al. 2005).

Die CSD, die bislang nur im Tierexperiment nachgewiesen wurde, nimmt ihren Ausgang im Okzipitalbereich des Kopfes und breitet sich „wellenartig“ mit einer Geschwindigkeit von etwa 2-6 mm/Min gleichmäßig über dem Kortex aus (Leao 1944). Interessanterweise bewegen sich Skotome und visuelle Fortifikationen der Migräneaura mit der gleichen Geschwindigkeit über das Gesichtsfeld des Patienten.

An der Ausbildung einer CSD sind auf zellulärer Ebene neben der Kaliumfreisetzung, die eine neuronale Depolarisation hervorruft und für den Einstrom von Kaliumionen in Astrozyten sorgt, ebenfalls erhöhte Konzentrationen der Aminosäure Glutamat nennenswert. Die zur Glia des zentralen Nervensystems zählenden Astrozyten sind entscheidend an der Ausbreitung der CSD-Welle beteiligt, wobei es zu einer Aktivierung von Kalziumkanälen oder N-methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren kommt (Smith et al. 2006).

Es werden Gene aktiviert, die für COX-2 (Cyclooxygenase), TNF- α (Tumornekrosefaktor), IL-1 β (Interleukin), Galanin und Metalloproteinasen codieren. Letztere sorgen für eine verbesserte Durchgängigkeit der Blut-Hirn-Schranke, so dass Kaliumionen, Natriumoxid, Adenosin und andere Produkte die duralen perivaskulär gelegenen trigeminalen Fasern erreichen (Sanchez del Rio et al. 2004). Im Folgenden kann es zu einer Aktivierung der nozizeptiven trigeminalen Strukturen kommen, was eine neurogene Entzündung im Bereich der Meningen initiiert (Schürks et al. 2008).

Die im Anfangsstadium einer CSD bestehende Hyperperfusion geht im Verlauf in eine lokal kortikale Hypoperfusion über (Sanchez del Rio et al. 2004). Olesen sprach als Erster von einer „spreading oligemia“, um die Minderdurchblutung zu charakterisieren, wobei er hierbei ebenfalls eine „wellenförmige“ Ausbreitung zugrunde legte (Olesen et al. 1981). Im Labor konnte an Ratten gezeigt werden, dass der Blutfluss um 20 bis 25 % abnahm und diese Minderperfusion mindestens eine Stunde anhielt, während der Blutfluss im Putamen, Thalamus und Hippocampus zu keiner Zeit verändert war (Lauritzen et al. 1982).

Bei der Untersuchung an Migränepatienten war während einer Schmerzattacke ebenfalls eine zerebrale Minderdurchblutung zu beobachten, die sich mit 2,2 +/- 0,3 mm/Min von posterior nach anterior ausbreitete. Aufgrund des zeitlichen Ablaufs und der Intensität der Blutflussveränderung ist die „spreading oligemia“ jedoch nicht für die fokalen Symptome eines klassischen Migräneanfalls ursächlich. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit und die -tendenz sprechen eher für eine Beziehung zu Leao's „spreading depression“ (Lauritzen et al. 1983).

1.1.3.5 Migränegenerator

Bei Patienten mit Migräne ohne Aura konnten 1995 mittels Positron-Emissions-Tomografie (PET) während einer Attacke Änderungen der Hirndurchblutung nachgewiesen werden. Im periaquäduktalen Grau (PAG) kontralateral der Kopfschmerzen im zingulären, auditorischen und visuellen Assoziationskortex wurde eine Zunahme des Blutflusses um 11 % beobachtet. Die veränderte Aktivität im Hirnstamm blieb noch längere Zeit bestehen, auch wenn dem Schmerz durch Behandlung mit Sumatriptan (subkutan) ein Ende bereitet werden konnte. Die Autoren gehen davon aus, dass das verabreichte Triptan in der Peripherie wirkt

und so die Symptome hemmen kann, während die Aktivität im Hirnstamm von den Symptomen unabhängig ist und erhöht bleibt. Dieser Hirnstammbereich wurde als „Migränegenerator“ interpretiert (Weiller et al. 1995). Auch Welch et al. sehen in dem PAG den „Migränegenerator“, da dort bei Migränepatienten im beschwerdefreien Intervall eine verminderte Eisenkonzentration nachgewiesen wurde, welche die Autoren auf den verstärkten Verbrauch im Rahmen der rezidivierenden Schmerzzustände zurückführen. Möglicherweise ist die Funktion des trigemino-vaskulären Schmerzsystems gestört (Welch et al. 2001). Der Begriff „Migränegenerator“ ist letztlich irreführend und sollte zurückhaltend angewendet werden, da der periphere Schmerz beendet werden kann, bevor es im Hirnstamm zu einer Aktivitätsänderung kommt, was einen direkten Zusammenhang der Strukturen widerlegt (Messlinger 2009).

1.1.3.6 Serotonin

Seit langem ist bekannt, dass der Serotoninspiegel bei Migränepatienten Besonderheiten aufweist. Die Datenlage ist jedoch sehr uneinheitlich: So gehen einige Autoren von einer interiktalen (= in der kopfschmerzfreien Phase) Reduktion dieses Botenstoffs bei Migränikern aus (Ferrari et al. 1993; Schürks et al. 2008), während andere die genau gegenteilige Meinung vertreten und eine erhöhte Syntheserate zugrunde legen (Chugani et al. 1999). Im Rahmen einer Attacke nimmt die Gesamtkonzentration dieses Botenstoffs ab, während der gelöste Anteil zunimmt (Izzati-Zade 2008). Wenn Serotonin (5-Hydroxytryptamin) an 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoren bindet, kommt es über inhibitorische G-Proteine zu einer Beeinflussung spannungsabhängiger Kaliumkanäle. Die beobachtbare Hyperpolarisation verändert das Membranpotential der Nervenzelle und folglich auch die Erregbarkeit (LabVelocity 2001). Die 5-HT_{1B}-Rezeptoren sind kraniovasculär lokalisiert, während die 5-HT_{1D}-Rezeptoren hauptsächlich auf trigeminalen Neuronen zu finden sind. In Studien gab es Hinweise, dass die Verfügbarkeit von Serotonin an den 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoren entscheidenden Einfluss auf die Sensitivität des trigemino-vaskulären Systems haben könnte (Cumberbatch et al. 1999), was die „Serotonin-Hypothese“ durchaus bekräftigt. Des Weiteren ist Serotonin in der Lage, seine Wirkung über Bindung an exzitatorische 5-HT_{2B}-Rezeptoren zu entfalten, die sich auf den Blutgefäßen

befinden. Hierauf folgt die Freisetzung von NO, das aufgrund seiner vasodilatierenden Eigenschaften zu einer Aktivierung meningealer Afferenzen führt (Schmuck et al. 1996) und den Beginn eines Migräneanfalls bewirken könnte (Fozard et al. 1994).

1.1.3.7. Kortikale Hyperexzitabilität

Ob bei der Migräne eine Hypo- oder Hyperexzitabilität der neuronalen Strukturen vorliegt, wird kontrovers diskutiert. Elektrophysiologische Studien, die unter Verwendung von repetitiver transkranieller Magnetstimulation durchgeführt wurden, kamen zu widersprüchlichen Resultaten (Welch 1998; Afra 2000; Fumal et al. 2003).

Dennoch liegen eindeutige Hinweise vor, welche die These der Hyperexzitabilität stützen: Veränderungen bei biochemischen Parametern wie z. B. ein Magnesiumdefizit (Schoenen et al. 1991), ein gestörter mitochondrialer Energiestoffwechsel (Dvorkin et al. 1987) und erhöhte Konzentrationen an neuroexzitatorischen Aminosäuren (Ferrari et al. 1990) lassen eine Übererregbarkeit vermuten.

Des Weiteren wird davon ausgegangen, dass die im Zusammenhang mit der familiären hemiplegischen Migräne erläuterten Ionenkanaldefekte eine veränderte Erregbarkeit der Neurone zur Folge haben, die anfallsartig zu einer neuronalen Depolarisation führen (Ophoff et al. 1996; Pietrobon et al. 2007).

Die Konzentration des exzitatorischen Transmitters Glutamat zeigt im Rahmen der CSD ebenfalls Schwankungen (Smith et al. 2006), die in der Lage sind, kortikale neuronale Reaktionen zu beeinflussen.

Phosphene sind Lichtwahrnehmungen, die bei Menschen durch verschiedene Stimuli, wie z.B. Medikamente oder elektrische Reizung, hervorgerufen werden können. Aurora et al. untersuchten die Phosphenschwellen (PT) nach einer transkraniellen Magnetstimulation (TMS) des okzipitalen Kortex. Hierbei fanden sich die niedrigsten PTs bei Migränepatienten mit Aura, während bei gesunden Versuchsteilnehmern höhere Schwellen erforderlich waren. Die Tatsache, dass bei Migränikern geringere Reizschwellen ausreichen, bekräftigt die These einer erhöhten Exzitabilität visueller Areale (Aurora et al. 2003; Aurora et al. 2005). Battelli und Mulleners fanden bei Migränepatienten, ebenfalls unter Verwendung

von TMS, statistisch signifikant niedrigere PTs, was sowohl für Patienten mit als auch für solche ohne Aura zutrifft (Battelli et al. 2002; Mulleners et al. 2001).

Auch nach Gleichstromstimulation (tDCS) ließ sich mittels TMS bei Migrärepatienten mit Aura eine tendenziell (statistisch jedoch nicht signifikante) niedrigere Phosphenschwelle feststellen (Chadaide et al. 2007). Diese Beobachtungen sprechen für eine kortikale Hyperexzitabilität.

1.1.4 Pharmakotherapie

1.1.4.1 Akuttherapie

Den Patienten stehen zur Behandlung eines akuten Migräneanfalls (z.T. rezeptfreie) Analgetika wie Aspirin, Paracetamol, Naproxen, Metamizol, Diclofenac, Ibuprofen u.a. zur Verfügung. Zur Behandlung der häufig mit der Migräne assoziierten Übelkeit können Antiemetika wie Metoclopramid und Domperidon eingesetzt werden. Die Behandlung akuter Migräneattacken wurde durch die Einführung der Triptane verbessert, die als Agonisten am 5-HT_{1B/1D}-Rezeptor ansetzen. Über die erwähnten Areale, die am vaskulären Endothel und an den menschlichen meningealen Blutgefäßen vorkommen, wird eine selektive Vasokonstriktion vermittelt. Über die 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoren können zudem die trigeminalen Fasern in ihrer Aktivität gehemmt, die Freisetzung vasoaktiver Neuropeptide verhindert und die Schmerzweiterleitung von den Blutgefäßen zu den sensorischen Neuronen im Hirnstamm unterbrochen werden, was eine präsynaptische Hemmung der trigemino-vaskulären Entzündung zur Folge hat (Tepper et al. 2002). Die Wirksamkeit dieser Medikamentengruppe wurde in großen placebokontrollierten Studien deutlich (Ferrari et al. 2001). Zurzeit befinden sich 7 Triptane auf dem deutschen Markt, die sich in Wirkungseintritt und Darreichungsform unterscheiden (siehe Tabelle 5) und verschreibungspflichtig sind. Der erzielte Effekt der Triptane ist umso besser, je früher die Anwendung im Rahmen einer Attacke erfolgt (Burstein et al. 2004; Dowson et al. 2004), wobei eine Einnahme während der Auraphase aufgrund der potentiellen Gefahr eines Hirninfarkts nicht empfohlen wird (Olesen et al. 2004b). Bei zu häufiger Verabreichung sind die 5-HT_{1B/1D}-Agonisten in der Lage, einen

medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerz oder eine chronische Migräne hervorzurufen (Limmroth et al. 2002; Relja et al. 2004), weshalb sie keinesfalls an mehr als 10 Tagen/Monat Anwendung finden sollten. Großes Interesse wird den derzeit in der klinischen Erprobung befindlichen noch selektiveren Medikamenten wie z.B. den 5-HT_{1D}- (Fleishaker et al. 1999; McCall et al. 2002) oder 5-HT_{1F}-Rezeptoragonisten (Shepherd et al. 1999; Goldstein et al. 2001) als mögliche Nachfolger der derzeit verfügbaren Triptane geschenkt.

Das Neuropeptid CGRP ist im Rahmen der neurogenen Entzündung an der Schmerzentstehung bei Migräne beteiligt. CGRP-Antagonisten lieferten in Studien viel versprechende Resultate, da sie neben der Reduktion der Kopfschmerzen einen günstigen Einfluss auf die Übelkeit sowie auf die Photo- und Phonophobie gezeigt haben (Ho et al. 2008). Durch eine direkte postsynaptische Blockade wird eine Vasodilatation durch CGRP verhindert. Da eine Vasokonstriktion von meningealen und extrakraniellen Gefäßen unterbleibt, können diese Medikamente im Gegensatz zu Triptanen auch bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen eingesetzt werden. Die Beschwerden der Teilnehmer konnten um 66 % gegenüber 27 % unter Placebo gesenkt werden, was die Wirksamkeit dieser Pharmaka unterstreicht (Olesen et al. 2004a).

Stickstoffmonoxid-Synthase-Inhibitoren (NO-Antagonisten) zeigten in ersten Versuchsreihen viel versprechende Ergebnisse, da der Kopfschmerz im Rahmen einer Migräneattacke 2 Stunden nach Behandlungsbeginn um insgesamt 60 % verbessert werden konnte. Problematisch scheint jedoch die den Blutdruck steigernde Eigenschaft dieser Pharmaka (Lassen et al. 1998). Unter Umgehung dieser Nebenwirkung wäre ein Einsatz der Medikamentengruppe zur Therapie von Migräne denkbar. Einige Arbeitsgruppen forschen an einer spezifischeren Inhibition der Stickstoffmonoxid-Synthase.

Substanzen	Dosis	Nebenwirkung	Kontraindikation
Sumatriptan	50 bis 100 mg p. o. 25 mg Supp.	Engegefühl im Bereich der Brust und des Halses, Parästhesien der Extremitäten, Kältegefühl	Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, M. Raynaud, periphere arterielle Verschlusskrankheit, TIA oder Schlaganfall
	10 bis 20 mg nasal		Schwangerschaft, Stillzeit, Kinder (< 12 Jahre), schwere Leber- oder Niereninsuffizienz
	6 mg s.c.(Autoinjektor)	Lokalreaktion an der Injektionsstelle	Multiple vaskuläre Risikofaktoren, gleichzeitige Behandlung mit Ergotamin, innerhalb von zwei Wochen nach Absetzen eines MAO-Hemmers
Zolmitriptan	2,5 bis 5 mg p.o. oder als Schmerztablette, 5 mg nasal	wie Sumatriptan	wie Sumatriptan
Naratriptan	2,5 mg p.o.	etwas geringer als Sumatriptan	wie Sumatriptan
Rizatriptan	10 mg p. o. oder als Schmerztablette	wie Sumatriptan	wie Sumatriptan; Dosis 5 mg bei gleichzeitiger Einnahme von Propanolol
Almotriptan	12,5 mg p. o.	etwas geringer als Sumatriptan	wie Sumatriptan
Eletriptan*	20 bis 40 mg p.o.	wie Sumatriptan	wie Sumatriptan
Frovatriptan	2,5 mg p. o.	etwas geringer als Sumatriptan	wie Sumatriptan

Tabelle 5: Therapie der akuten Migräneattacke mit 5-HT_{1B/1D}-Agonisten (Reihenfolge nach dem Jahr der Zulassung).

* Bei Unwirksamkeit von 40 mg können auch 80 mg Eletriptan auf einmal gegeben werden, dann etwas stärkere Nebenwirkungen als Sumatriptan (nach Empfehlung der DMKG (Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft) – Leitlinien 2008: Evers et al. 2008).

1.1.4.2 Prophylaxe

Bei besonderem Leidensdruck und Einschränkung der Lebensqualität ist eine prophylaktische Dauertherapie möglich. Diese ist gemäß der 4. Auflage der Leitlinien von 2008 (Evers et al. 2008) indiziert bei:

- drei und mehr Migräneattacken pro Monat.
- Migräneattacken, die regelmäßig länger als 72 Stunden anhalten.
- Attacken, die auf eine Therapie entsprechend den gegebenen Empfehlungen (inkl. Triptanen) nicht ansprechen und/oder wenn Nebenwirkungen der Akuttherapie nicht toleriert werden.
- bei Zunahme der Attackenfrequenz und Einnahme von Schmerz- oder Migränemitteln an mehr als 10 Tagen im Monat.
- bei komplizierten Migräneattacken mit beeinträchtigenden (z.B. hemiplegischen) und/oder lang anhaltenden Auren.
- Zustand nach migränösem Infarkt bei Ausschluss anderer Ursachen.

Klare Ziele einer prophylaktischen Therapie sind eine Verminderung der Zahl der Attacken, ihrer Dauer sowie der Intensität. Des Weiteren soll einem medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerz vorgebeugt werden. Die Prophylaxe gilt als erfolgreich, wenn die Anfallshäufigkeit um mindestens 50 % reduziert werden konnte.

Als Substanzen 1. Wahl stehen der nicht-selektive Betablocker Propranolol (Gawel et al. 1992) und der beta-1-selektive Betablocker Metoprolol (Sorensen et al. 1991) zur Verfügung. Aus der Gruppe der Kalziumantagonisten ist Flunarizin wirksam (Gawel et al. 1992). Des Weiteren haben die Antikonvulsiva Valproinsäure (Freitag et al. 2002) und Topiramate (Silberstein 2004b) ihre Wirksamkeit in zahlreichen Studien unter Beweis gestellt.

Nicht zu vernachlässigen sind die Nebenwirkungen und Kontraindikationen der Pharmaka, die zu Therapieversagen bzw. -abbrüchen führen können. Im Folgenden werden jeweils die wichtigsten genannt (vgl. Tabelle 6):

Bei den eingesetzten Betablockern werden am häufigsten Müdigkeit, arterielle Hypotonie, Schlafstörungen sowie Schwindel beobachtet. Nennenswerte Kontra-

indikationen sind der AV-Block, die Bradykardie, die Herzinsuffizienz sowie das Asthma bronchiale.

Flunarizin führt oft zu Müdigkeit, Gewichtszunahme, gastrointestinalen Beschwerden und Depression. Kontraindiziert ist dieser Kalziumantagonist bei fokaler Dystonie, bestehender Schwangerschaft, in der Stillzeit sowie bei bekannter Depression.

Die beiden prophylaktisch angewandten Antikonvulsiva Valproinsäure und Topiramate zeigen häufig Nebenwirkungen in Form von Müdigkeit, Schwindel, Tremor, Konzentrationsstörungen und Gewichtsabnahme. Nicht eingesetzt werden sollten diese Pharmaka bei Leberfunktionsstörungen, Schwangerschaft, Niereninsuffizienz und bestehenden Nierensteinen. Weiterhin stehen Medikamente der 2. Wahl zur Verfügung, die präventiv eingenommen werden können, z.B. Amitriptylin, Naproxen und Pestwurz (Evers et al. 2008). Ein Problem der medikamentösen Migräneprophylaxe besteht im Auftreten von Nebenwirkungen, die nicht selten zum Therapieabbruch führen.

Substanz	Tägl. Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Metoprolol	50 bis 200 mg	H: Müdigkeit, arterielle Hypotonie G: Schlafstörungen, Schwindel S: Hypoglykämie, Bronchospasmus, Magen-Darm-Beschwerden, Impotentia coeundi	A: AV-Block, Bradykardie, Asthma bronchiale, Sick-sinus-Syndrom R: Depression, Diabetes mellitus, Orthostatische Dysregulation
Propranolol	40 bis 240 mg	siehe Metoprolol	siehe Metoprolol
Bisoprolol	5 bis 10 mg	siehe Metoprolol	siehe Metoprolol
Flunarizin	5 bis 10 mg	H: Müdigkeit, Gewichtszunahme G: Gastrointestinale Beschwerden, Depression S: Hyperkinesien, Tremor, Parkinsonoid	A: fokale Dystonie, Depression R: familiäres Parkinsonsyndrom
Topiramamat (a)	25 bis 100 mg	H: Müdigkeit, kognitive Störungen, Gewichtsabnahme, Parästhesien G: Geschmacksveränderungen, Psychosen S: Engwinkelglaukom	A: Niereninsuffizienz, Nierensteine, Engwinkelglaukom
Valproinsäure (b)	600 bis 1 800 mg	H: Müdigkeit, Schwindel, Tremor G: Hautausschlag, Haarausfall, Gewichtszunahme S: Leberfunktionsstörungen	A: Leberfunktionsstörungen, Schwangerschaft (Neuralrohrdefekt), Alkoholmissbrauch, Polyzystische Ovarien

Tabelle 6: Substanzen zur Migräneprophylaxe mit guter Evidenzlage (Substanzen der ersten Wahl zur Migräneprophylaxe). Nebenwirkungen: H = häufig; G = gelegentlich; S = selten, Kontraindikationen: A = absolut; R = relativ.

(a) nur bei Unwirksamkeit von Betablockern oder vorliegender Kontraindikation gegen diese zugelassen, (b) derzeit noch Off-label-use (nach Empfehlung der DMKG – Leitlinien 2008: Evers et al. 2008).

1.2 Magnetstimulation

1.2.1 Historischer Überblick

1870 erfolgte die direkte Stimulation eines freigelegten Hundekortex durch Fritsch und Hitzig, wobei kontralaterale Muskelkontraktionen beobachtet werden konnten (Fritsch et al. 1870). Erste Versuche der transkraniellen elektrischen Stimulation beim Menschen scheiterten an der schmerzhaften Miterregung von Haut und Muskeln. 1980 gelang es Merton und Morton, über Hautelektroden auf der Schädelkalotte peripher messbare Potentiale zu evozieren (Merton et al. 1980).

1831 beschrieb Michael Faraday die Grundlagen der magnetoelektrischen Induktion: In einem Leiter, der sich senkrecht zur Ausrichtung eines magnetischen Feldes bewegt, wird ein Stromfluss induziert. Basierend auf diesem Prinzip konnten 1965 motorische Reaktionen hervorgerufen werden, die von Bickford und Fremming im Tierversuch beschrieben wurden (Cadwell 1990). Die erste transkranielle Magnetstimulation beim Menschen gelang 1985 in Sheffield (Barker et al. 1985). So war es endlich möglich, motorische Potentiale (MEPs) schmerzlos auszulösen.

1.2.2 Physikalische Grundlagen

Ein stromdurchflossener Leiter erzeugt in seiner Umgebung ein magnetisches Feld. Die Stärke dieses Feldes (H) ist abhängig von der Stromstärke I (in Ampère) und der Windungszahl n. Im Fall einer Leiterschleife (Abbildung 4) mit dem Radius r gilt für die magnetische Feldstärke H innerhalb des Kreises (Stöcker 1994):

$$H = \frac{I \cdot n}{2r}$$

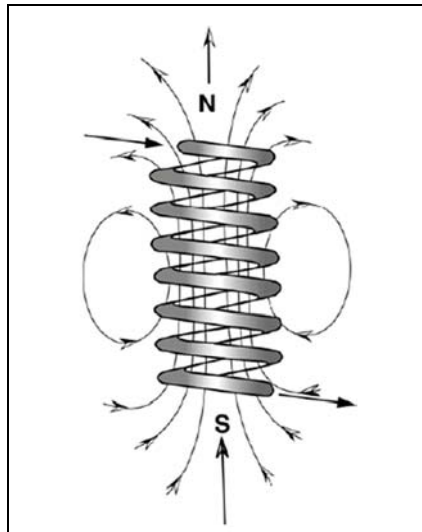


Abbildung 4: Schema einer Ringspule, N (Nordpol), S (Südpol); die Pfeile geben die Richtung des Magnetfeldes der Spule an (Kuchling 1998).

Nach Faraday wird in einem senkrecht zu den magnetischen Feldlinien stehenden Leiter ein Stromfluss induziert. Diese Induktion B ist abhängig von der zeitlichen Änderung des Feldes bzw. der räumlichen Veränderung des Leiters. Der zwischen H und B existierende **Proportionalitätsfaktor** ist die magnetische Feldkonstante μ_0 . Betrachtet man ein magnetisches Feld in Materie, so muss die **magnetische Permeabilitätskonstante μ_r** berücksichtigt werden. Dieser Betrag ist materialabhängig und beträgt für Luft, Wasser und menschliches Gewebe etwa 1, so dass er vernachlässigt werden kann. Befinden sich ferromagnetische Stoffe in Reichweite, steigt er bis zum Faktor 10^3 an, weshalb Träger von metallischen Implantaten grundsätzlich von Messungen ausgeschlossen werden (siehe 3.1.2). Es besteht die Gefahr, dass Schrauben oder ähnliche Materialien aus der Verankerung gelöst werden.

Für die magnetische Induktion B , die in Tesla angegeben wird, gilt (Wey et al. 1992):

$$B = \mu_0 \cdot \mu_r \cdot H$$

Die TMS nutzt dieses Prinzip über eine tangential am Schädel angelegte Magnetspule, in der magnetische Flussdichten von bis zu 3 Tesla erzeugt werden können. Die Geschwindigkeit des Feldaufbaus liegt zwischen 200 und

600 μ s, wobei die Intensität mit bis zu 15 000 Ampère angegeben wird (Kammer et al. 1996).

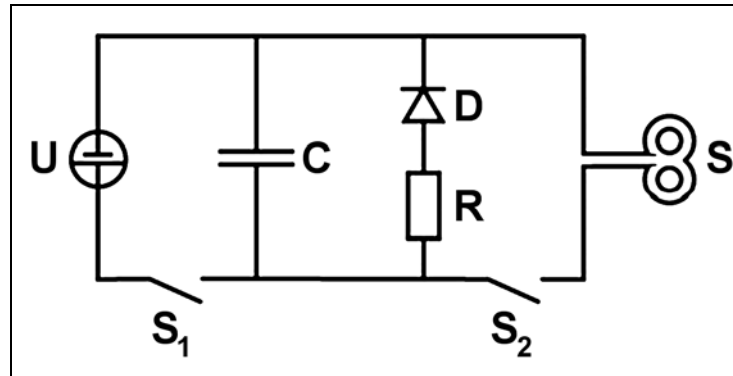


Abbildung 5: Schematischer Aufbau eines Magnetstimulators: Netzanschluss (U), Kondensator (C), Diode (D), Widerstand (R), Spule (S), Schalter 1 (S1), Schalter 2 (S2) (modifiziert nach Polson et al. 1982).

Entscheidender Bestandteil des Magnetstimulators (siehe Abbildung 5) ist ein hochkapazitiver Kondensator, der über einen Netzanschluss aufgeladen wird. Das Schließen des Schalters S2 bewirkt eine schnelle Entladung des mit C bezeichneten Kondensators und damit einen kurzen und intensiven Stromfluss durch die Spule, in der sich ein gewickelter Kupferkern befindet.

Wichtig für das Verständnis ist die Kenntnis der Lenz'schen Regel: Diese betrachtet zwei zueinander parallel angeordnete Spulen I und II. Legt man an Spule I eine sich ändernde Spannung, so wird in Spule II ebenfalls eine Spannung induziert, jedoch von umgekehrter Polarität.

Für die Stimulation am menschlichen Gehirn bedeutet dies, dass unter der Magnetspule in einem zirkulären Bereich Ladungsträger in umgekehrter Richtung bewegt werden. Dieser dem Spulenstrom entgegengesetzt gerichtete Induktionsstrom verläuft parallel zur Spulenebene, wodurch vor allem parallel zur Kortexoberfläche stehende Fasern erregt werden, sobald die Reizschwelle überschritten wird (Roth et al. 1991; Tofts 1990).

In der Mehrzahl der Fälle schneiden die Nervenfasern lediglich das Stimulationsareal und werden auf diese Weise zu Ladungsträgern, was Abbildung 6 verdeutlicht (Wey et al. 1992).

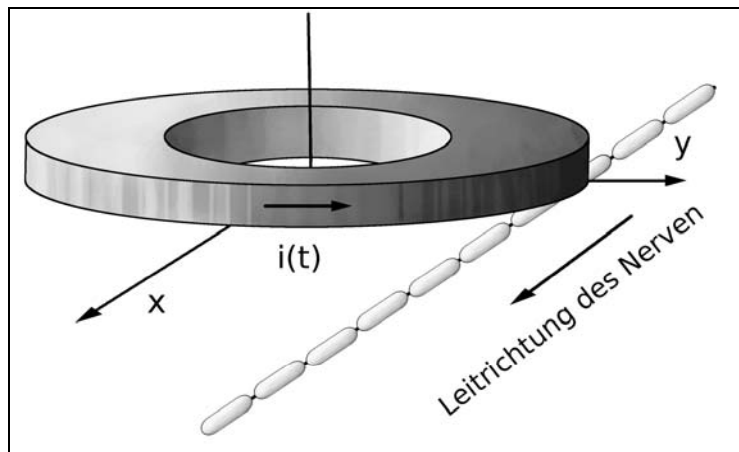


Abbildung 6: Induktion eines Stromflusses an einer einzelnen Nervenfasern.

Da die Magnetfeldstärke exponentiell mit der Entfernung von der Spule abnimmt, ist die Eindringtiefe auf wenige Zentimeter beschränkt (Roth et al. 1991). Rudiak und Kollegen konnten bei Stimulation des Motorkortex mit geringen Intensitäten in ca. 2 cm die effektivste Erregung nachweisen (Rudiak et al. 1994).

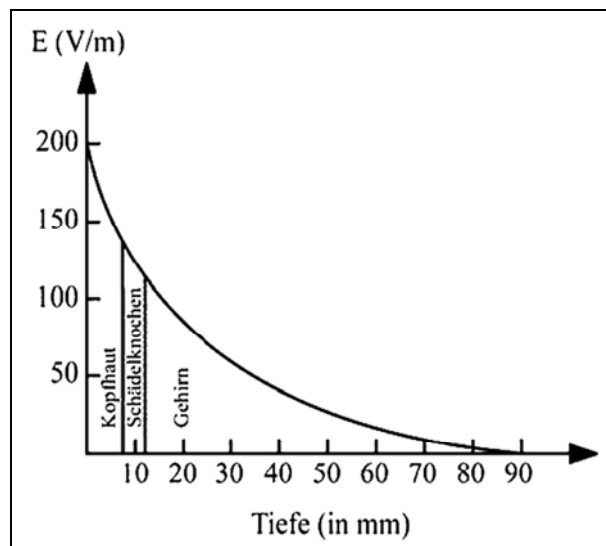


Abbildung 7: Magnetfeldstärke (E) im Verhältnis zur Eindringtiefe (modifiziert nach Roth et al. 1991).

1.2.3 Neurophysiologische Aspekte

1.2.3.1 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

Bei der transkraniellen Magnetstimulation über dem Motorkortex kommt es zu einer über intrakortikale Interneurone vermittelten transsynaptischen Erregung des kortikospinalen Systems (siehe Abbildung 8), sofern der im Gehirn verursachte Strom senkrecht zum zentralen Sulcus verläuft und die Intensität gering ist (Brasil-Neto et al. 1992; Mills et al. 1992).

Über Assoziationsfasern kann diese Erregung auch auf entfernte, aber anatomisch verbundene Kortexareale übertragen werden (Walsh et al. 2000). Bei der Stimulation des Motorkortex konnte so im EEG eine Ausbreitung in kontralaterale und parietale Areale nachgewiesen werden (Ilmoniemi et al. 1997).

Es werden 3 verschieden geformte Spulen verwendet: Rundspulen, bei denen das elektrische Feld unter dem Spulenzentrum null beträgt und unter dem mittleren Durchmesser maximal ist (siehe Abbildung 9).

Die bifokalen Spulen, auch Schmetterlingsspulen oder englisch „figure-of-eight coils“, zeigen eine Summation der Reizwirkungen beider Einzelkreise im Überschneidungsbereich, wodurch eine bessere Fokussierung des Reizes möglich ist (Cohen et al. 1990; Roth et al. 1991).

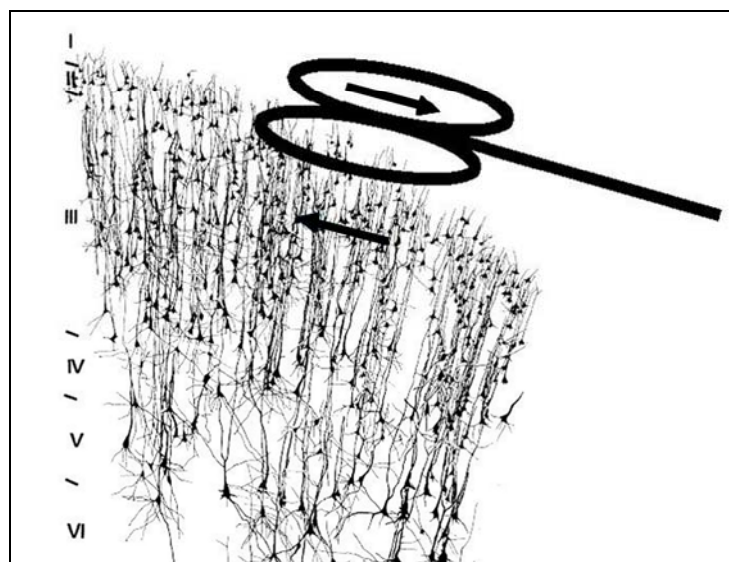


Abbildung 8: Spannungsinduktion durch TMS in die unzähligen Axone und Dendriten des Motorkortex in der historischen Darstellung (Meyer et al. 1987).

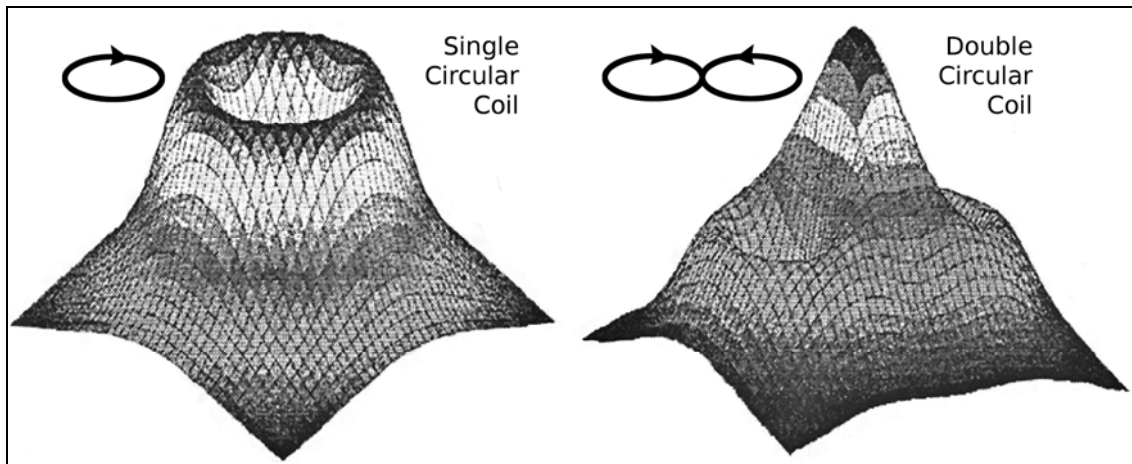


Abbildung 9: Induziertes elektrisches Feld verschiedener Spulenformen in der 3-D-Rekonstruktion. Die Stärke des Feldes fällt mit zunehmender Entfernung von der Magnetpule ab (Jalinous 1996).

Des Weiteren kommen bifokale Spulen zum Einsatz, deren Einzelwindungen in einem 45° -Winkel zueinander stehen (sog. H-Spulen). Hiermit lassen sich Bereiche in der Tiefe (z.B. das Beinareal) besonders gut erreichen.

Die Intensität der jeweiligen Stimulation wird stets relativ zur motorischen Schwelle (englisch: motor threshold) angegeben, wobei zwischen der so genannten motorischen Ruheschwelle (englisch: resting motor threshold, RMT) und der aktiven motorischen Schwelle (englisch: active motor threshold, AMT) differenziert wird, bei der die Bestimmung unter 30-prozentiger Aktivierung des Zielmuskels erfolgt. Wenn die Reizschwelle optisch bestimmt wird, erhält sie die Bezeichnung vis RMT (visually detectable RMT).

Die Definition der Schwellenwerte sieht vor, dass wenigstens 50 % der verabreichten Impulse eine noch nachweisbare motorische Reaktion folgt (Siebner 1999). Man bezeichnet die verwendete TMS als über- oder unterschwellig, je nachdem, ob die verwendete Intensität ober- oder unterhalb der motorischen Schwelle liegt. Am besten geeignet zur Schwellensuche erscheinen die Areale der kleinen Handmuskeln, da diese am wenigsten auf Änderungen der exakten Spulenposition reagieren (Mills et al. 1987). Die genauen physiologischen Grundlagen sind noch nicht geklärt. Es konnte jedoch eine Zunahme der motorischen Schwelle unter Natrium- und Kalziumkanalblockern (Ziemann et al. 1996) sowie nach Verabreichung von Lamotrigin (Manganotti et al. 1999) gezeigt werden. Letzteres hemmt die Glutamatfreisetzung, entfaltet die Wirkung letztendlich aber

ebenfalls über spannungsabhängige Natriumkanäle, was die Bedeutung dieser molekularen Einheit für die motorische Schwelle verdeutlicht.

1.2.3.2 Repetitive transkranielle Magnetstimulation

1988 wurde von Cadwell Laboratories die repetitive TMS (rTMS) eingeführt, wobei man hierunter eine Reizserie von mindestens 3 oder mehr Einzelimpulsen mit der gleichen Frequenz versteht. Bei Stimulationen über 1 Hertz (Hz) spricht man von hoch-frequenter bzw. schneller repetitiver TMS, während für niedrige Frequenzen (≤ 1 Hertz) die Bezeichnung langsame oder nieder-frequente rTMS Anwendung findet (Wassermann et al. 1998). Während bei hoch-frequenter rTMS in den Studien eine Erhöhung der lokalen Erregbarkeit des Kortex und der regionalen Hirnaktivität festgestellt werden konnte, verringerte eine nieder-frequente rTMS eher die Erregbarkeit und den zerebralen Blutfluss (Chen et al. 1997; Speer et al. 2003).

Eine monophasische Stimulation wird aufgrund der Tatsache, dass hierbei eine Nervenpopulation in eine bestimmte Richtung aktiviert wird und es zu einer Summation der Impulse kommt, die einen starken Kurzzeiteffekt mit sich bringt, in der Anwendung bei repetitiven Stimulationsverfahren für wirkungsvoller erachtet als das biphasische Pendant. Dieses wiederum ist in der Einzelimpulsstimulation überlegen (Arai et al. 2005). Die Bestimmung einiger Hormonspiegel (LH, FSH, TSH, Prolactin u.a.) zeigte keinerlei Auffälligkeiten (Pascual-Leone et al. 1993). In Tierversuchen wurde ein Anstieg des ACTH- und Cortisolspiegels nach rTMS-Anwendung nachgewiesen (Hedges et al. 2003).

Neurobiologisch konnte nach rTMS eine Änderung der Konzentration monoaminergischer Substanzen (Ben-Shachar et al. 1997), eine Abnahme der β -Adrenozeptoren (Fleischmann et al. 1996) sowie eine vermehrte Ausschüttung von brain-derived neurotrophic factor (BDNF) und Cholezystokinin (CCK) festgestellt werden (Müller et al. 2000). Eine vier Tage lang anhaltende Erhöhung des Serotonin- und Dopaminstoffwechsels war ebenfalls zu beobachten (Mano et al. 1989).

In früheren Studien fanden sich Hinweise, dass die Exzitabilität kortikaler Neurone durch einige Gegebenheiten entscheidend beeinflusst wird, die bei der Stimulation besonders beachtet bzw. vermieden werden müssen: Laute Gerä-

sche 50 ms vor dem TMS-Reiz schwächen die EMG-Antwort deutlich ab (Kuhn et al. 2004). Die Erregbarkeit des Motorkortex wird durch visuelle Reize, die vor den Augen des Probanden dargeboten werden, stark beeinflusst (Montagna et al. 2005). Bei mentalen Prozessen (z.B. Rechnen) zeigte sich eine verstärkte Fazilitierung (Rossi et al. 1998). Eine Amplitudenminderung der MEP konnte während non-REM-Schlafstadien sowie eine Amplitudenzunahme während REM-Schlaf beobachtet werden (Hess et al. 1987). Willkürliche Handbewegungen im Zusammenhang mit TMS führen, zeit- und bewegungsabhängig, zu einem inhibitorischen Effekt auf den ipsilateralen Motorkortex (Sohn et al. 2003).

In der Mehrzahl der Fälle konnten in beiden Hemisphären gleich hohe Erregbarkeitsschwellen nachgewiesen werden (Maeda et al. 2002). Einige Autoren fanden erniedrigte motorische Schwellen in der dominanten Hemisphäre gegenüber der nicht-dominanten Hemisphäre (Triggs et al. 1994). In unserem Labor haben sich in früheren Studien keine Differenzen zwischen den beiden Hemisphären gezeigt (Hamer et al. 2005).

1.2.4 Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Die zum sicheren Umgang mit rTMS veröffentlichten „Guidelines“ sollten bei der Anwendung dieses Verfahrens Beachtung finden (Pascual-Leone et al 1993; Wassermann et al 1998).

Beim Einsatz von rTMS kann es durch direkte Muskelreizung zu vorübergehenden schmerzhaften Kontraktionen der temporalen und orofazialen Muskulatur kommen. Die manchmal nach Applikation der Magnetimpulse beobachtbaren Kopfschmerzen sind mit einem milden Analgetikum gut behandelbar (Wassermann et al. 1998). Eine vorübergehende Anhebung der Hörschwelle bei der Anwendung am Menschen, vermutlich ausgelöst durch das akustische Artefakt, wurde von Pascual-Leone et al. 1993 beobachtet. Der Gebrauch von Gehörschutz stellt eine sinnvolle Maßnahme dar und wird daher sowohl für Probanden/Patienten als auch für Untersucher bei Stimulationen über 1 Hertz empfohlen (Pascual-Leone al. 1993). In Einzelfällen wurde ein passagerer Tinnitus beschrieben, während nach jahrelanger Exposition keine Veränderungen der Hörschwelle erkennbar waren (Pascual-Leone et al. 1992). Je nach Stimulationsort wurden kognitive Beeinträchtigungen (z.B. im Sinne von Wort-

findungsstörungen) beobachtet, aber auch Verbesserungen der kognitiven Leistungen waren zu verzeichnen. Diese Veränderungen sind nach aktueller Datenlage nur vorübergehend vorhanden (Flitman et al. 1998; Little et al. 2000). Bei gesunden Probanden, die rTMS-Impulsen ausgesetzt waren, zeigte die Ableitung von Elektrokardiogrammen (EKG) und Elektroenzephalogrammen (EEG) keinerlei Pathologie (Pascual-Leone et al. 1993).

Die größte Gefahr stellt die Auslösung eines epileptischen Anfalls dar (Pascual-Leone et al. 1993; Wassermann et al. 1996), da es bei hoher Frequenz und/oder hoher Intensität sowie bei langen Serien von Magnetimpulsen und kurzem Intertrain-Intervall zu einer gesteigerten Kortexerregbarkeit kommt (Brandt et al. 1997). Auch bei Menschen ohne Anfallsleiden konnten auf diese Weise Krampfanfälle provoziert werden (Pascual-Leone 1993). Intensitäten von mehr als 120 % der motorischen Schwelle, eine Seriedauer von mehr als einer Sekunde und Frequenzen ab 20 Hertz scheinen Anfälle zu begünstigen (Anand et al. 2002).

Grundsätzlich ungeeignet ist die TMS für Patienten mit einem Herzschrittmacher, intrakraniellen Metall- (vgl. 1.2.2) und Cochleaimplantaten. Epileptiker verfügen über eine nachweisbar erniedrigte Reizschwelle, weshalb sie von Anwendungen ausgeschlossen werden sollten. In der Literatur findet sich ein Bericht über die komplikationslose Behandlung einer schwangeren Patientin (Nahas et al. 1999), wobei hiervon abgesehen werden sollte und eine Schwangerschaft als relative Kontraindikation zu betrachten ist.

1.2.5 Möglichkeiten der Anwendung von TMS/ rTMS

Da beide Verfahren in der Regel gut toleriert werden, spiegeln zahlreiche Forschungsarbeiten die vielfältigen Einsatzmöglichkeiten sowohl im diagnostischen als auch im therapeutischen Bereich wider. Im Folgenden sollen lediglich einige Beispiele erwähnt werden:

1.2.5.1 Nicht-neurologischer Formenkreis

Unter Einsatz der TMS ist es möglich, die Wirkungen von Pharmaka auf den menschlichen Kortex zu untersuchen, wie es unter anderem für Topiramamat gezeigt wurde (Reis et al. 2002).

Der Einsatz von rTMS führte zu zahlreichen positiven Resultaten: Im Bereich der psychiatrischen Krankheitsbilder haben Patienten mit Depression profitiert. Avery et al. haben 2006 die Studienteilnehmer in 15 Sitzungen mit 10 Hertz über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) stimuliert, was signifikante antidepressive Effekte erbrachte. Darüber hinaus ließ sich bei akustischen Halluzinationen im Rahmen einer Schizophrenie eine Linderung der Beschwerden beobachten (Lee et al. 2005). Bei Alzheimerpatienten konnte eine positive Entwicklung der Sprechfähigkeit gezeigt werden (Cotelli et al. 2006). Der nicht selten mit erheblichem Leidensdruck und psychischer Beeinträchtigung auftretende Tinnitus sprach gut auf rTMS an (Richter et al. 2006).

1.2.5.2 Neurologische Erkrankungen

Die Studienlage bei neurologischen Erkrankungen zeigt aussichtsreiche Ergebnisse: Khedr et al. untersuchten die Wirksamkeit von überschwelliger rTMS (25 Hertz) bei Parkinsonpatienten. Die kortikalen Areale für Motorik der Extremitäten wurden an 6 aufeinander folgenden Tagen stimuliert, was die Beweglichkeit der Patienten bis zu 3 Monate verbesserte (Khedr et al. 2006). Bei einer mit Multiple Sklerose assoziierten Spastik konnte nach einer Stimulation über dem Motor-kortex des Beinareals mit 5 Hertz über 2 Wochen eine signifikante Verbesserung des erhöhten Muskeltonus nachgewiesen werden, die mindestens bis 7 Tage nach Ende der rTMS-Applikation bestand (Centonze et al. 2007).

Bei Epileptikern finden sich Anhaltspunkte für eine kortikale Hyperexzitabilität (Ziemann et al. 1998). In zwei Studien konnte ein antikonvulsiver Effekt unter Verwendung von niedrig-frequenter rTMS nachgewiesen werden: Tergau et al. erprobten das Stimulationsverfahren unter Anwendung von 0,33 Hertz über Vertex, wobei an 5 aufeinander folgenden Tagen behandelt wurde. Hiermit war es möglich, die kortikale Hyperexzitabilität zu mildern und in den ersten 4 Wochen nach Stimulation eine Reduktion der epileptischen Anfälle zu erreichen.

In die Untersuchung wurden 9 Patienten aufgenommen, die trotz medikamentöser Prophylaxe in den 6 Monaten vor Studienbeginn durchschnittlich mehr als 7 Anfälle/Woche hatten, weshalb die Pharmaka beibehalten wurden (Tergau et al. 1999). Fregni et al. wählten die Frequenz von 1 Hertz und stimulierten ebenfalls an 5 aufeinander folgenden Tagen sowohl fokal, bei einer identifizierbaren kortikalen Malformation, als auch über Vertex, bei vorliegenden multifokalen oder diffusen zerebralen Abnormalitäten. In beiden Verumbehandlungsgruppen fanden sich signifikante Reduktionen der epileptischen Anfälle. Diese Untersuchung fand an 21 Patienten statt, die ihre Medikation im Rahmen der Studie unverändert einnahmen (Fregni et al. 2006).

1.2.5.3 Schmerz

Akute Schmerzen, die durch die subkutane Gabe von Capsaicin in den rechten volaren Unterarm provoziert wurden, konnten durch die Behandlung mit rTMS (1 Hertz) gelindert werden. Eine Minute nach Gabe des Medikaments wurde mit der Impulsgabe über dem primären Motorkortex (M1) begonnen. Zwei bis sieben Minuten nach Injektion war die Schmerzintensität in der Verumgruppe mit statistischer Signifikanz geringer als in der Placebogruppe (Tamura et al. 2004). Mylius et al. (2007) kamen zu dem Ergebnis, dass das Paradigma der 10 Hertz rTMS-Stimulation über Motorkortex, das bei chronischen Schmerzen erfolgreich Anwendung findet, zur Kontrolle von experimentell akut induzierten Schmerzen nicht geeignet ist.

Bei chronischen Schmerzzuständen lassen sich ebenfalls positive Resultate festhalten: Unter gleichzeitiger Verwendung von zwei Spulen (die eine tangential, die andere senkrecht zur Kopfhaut) und einer Frequenz von 20 Hertz konnte bei Patienten eine verminderte Schmerzintensität nachgewiesen werden, die bis 6 Tage nach Stimulation bestehen blieb (Andre-Obadia et al. 2006). Die rTMS über dem Motorkortex brachte mit einer Frequenz von 10 Hertz bei neurogenen Schmerzen Besserung (Lefaucheur et al. 2001; Lefaucheur et al. 2004). In einer Studie mit 20 Teilnehmern, von denen 12 am „Post stroke“- Schmerz litten, war der Einsatz von 5 Hertz rTMS im Areal M1 bei 50 % der Probanden erfolgreich (Hirayama et al. 2006).

Eine Erhöhung der Schmerztoleranz bei gesunden Probanden war das Resultat einer mittels niedrig-frequenter repetitiver Stimulation mit 1 Hz über dem DLPFC durchgeführten Studie (Graff-Guerrero et al. 2005), was auf die Wirksamkeit niedrig-frequenter Stimulationen bei Schmerzen möglicherweise übertragbar ist.

1.2.5.4 Migräne

Clarke et al. konnten eine Verminderung der Migränekopfschmerzen erreichen, indem sofort nach Einsetzen der Beschwerden mit einer TMS-Stimulation begonnen wurde, wobei die Patienten zwei einzelne Impulse über dem Schmerzareal oder dem potentiellen Ausgangspunkt einer Aura erhielten (Clarke et al. 2006).

Die bisherigen Erkenntnisse zur repetitiven transkraniellen Magnetstimulation im Zusammenhang mit Migräne lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Nach 5 rTMS-Sitzungen, bei denen mit 10 Hertz über dem visuellen Cortex stimuliert wurde, konnte eine Verminderung der Exzitabilität im stimulierten Areal bei Migränepatienten beobachtet werden (Fumal et al. 2006). Unter der Verwendung von 1 Hertz konnte die signifikante Erhöhung der Exzitabilität des okzipitalen Kortex bei Patienten gezeigt werden, die unter einer Migräne mit Aura leiden (Brighina et al. 2002).

Bisher wurde lediglich in einer kleinen Pilotstudie an 11 Probanden die prophylaktische Wirkung von rTMS bei Migräne untersucht: Brighina und Kollegen konnten mittels hoch-frequenter Stimulation (20 Hertz) in 12 Sitzungen über DLPFC im ersten Monat nach Anwendung eine signifikante Verbesserung der Migräneattacken ($F(1,9) = 8.63, p < 0.01$), des Headache Index (Frequenz x Intensität) ($F(1,9) = 7.11, p < 0.03$) und einen Rückgang des Medikamentenabusus ($F(1,9) = 9.30, p < 0.01$) erreichen. Alle Teilnehmer litten unter chronischer Migräne (> 15 Kopfschmerz-Tage/Monat in den letzten 3 Monaten). Bis auf einen Probanden nahmen alle seit mindestens 2 Monaten eine prophylaktische Medikation ein, die während der Studie unverändert blieb (Brighina et al. 2004).

2. Fragestellung

Hoch-frequente rTMS-Stimulationen (über 5 Hz) erhöhen und niedrig-frequente Behandlungen vermindern die kortikale Erregbarkeit. Tergau et al. (1999) und Fregni et al. (2006) haben bei der Epilepsie (bei der ebenfalls eine zerebrale Übererregbarkeit vorliegt) eine Anfallsreduktion durch niedrig-frequente Stimulation über Vertex an fünf aufeinander folgenden Tagen erreichen können. Die Kombination aus Stimulation über Vertex und dem Einsatz einer nicht-fokalen Rundspule macht es möglich, unspezifisch weite Hirnareale zu erreichen.

Da bei der Migräne eine kortikale Übererregbarkeit angenommen werden kann (vgl. 1.1.3.7), scheint es möglich, dass dieses Paradigma migräneprophylaktisch wirkt. Dadurch wäre es möglich, die Migränetherapie um nicht-medikamentöse, nebenwirkungsärmere Aspekte zu erweitern.

Ziel dieser Arbeit war es deshalb, anhand des von Tergau et al. für die Epilepsie etablierten Modells die Wirkung von niedrig-frequenter rTMS, appliziert mit einer Rundspule über Vertex (an fünf aufeinander folgenden Tagen mit je 1000 Impulsen) in der Migräneprophylaxe zu untersuchen. Dieses Vorgehen unterscheidet sich von der Arbeit von Brighina et al. Diese Pilotstudie ist aufgrund der geringen Fallzahl wenig repräsentativ und hat eine begleitende medikamentöse Prophylaxe erlaubt, was die Ergebnisse eventuell beeinträchtigt haben könnte. Hoch-frequente rTMS wurde über DLPFC bei Patienten mit einer chronischen Migräne (mindestens 15 Kopfschmerztage/Monat) eingesetzt, bei denen zum Teil weitere pathophysiologische Aspekte wie z.B. der Analgetikamissbrauch eine Rolle spielten (Headache Classification Committee of the International Headache Society 2004).

Im Rahmen der Untersuchung wurde nieder-frequente rTMS (1 Hertz) verwendet, wobei die Impulse über Vertex abgegeben wurden, um möglicherweise ein nicht-medikamentöses und folglich nebenwirkungsarmes Behandlungsverfahren anbieten zu können.

Primärer Endpunkt:

1. Ist es mit den gewählten Einstellungen möglich, die Zahl der Migräneattacken um mindestens 50 % im Vergleich zur Placebogruppe zu vermindern?

Sekundäre Endpunkte:

2. Können die Kopfschmerztage und die Kopfschmerzstunden reduziert werden?
3. Nimmt die Schmerzintensität ab?
4. Kann die Schmerzmitteleinnahme positiv beeinflusst werden?
5. Treten Nebeneffekte auf?

3. Methoden

Das Studiendesign orientierte sich an der von Tergau et al. (1999) durchgeführten Untersuchung. Das Studienziel und die Methoden wurden vor Beginn der Studie im Studienprotokoll festgelegt, welches Bestandteil des Ethikantrags war. Für die Durchführung der Versuche an Migränepatienten lag, in Anlehnung an die Deklaration von Helsinki (1964), die Genehmigung der Ethikkommission der Philipps-Universität Marburg vor. Eine Probandenversicherung war abgeschlossen.

3.1 Probanden

Anhand definierter Ein- und Ausschlusskriterien wurden 32 Migränepatienten in die Studie eingeschlossen, die über Zeitungsannoncen, Aushänge und die Kopfschmerzsprechstunde der Marburger Universitätsklinik angeworben werden konnten. Alle Probanden gaben nach ausführlicher Aufklärung und Lektüre des Informationsblattes (siehe 8.4) ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme (siehe 8.5). Das Original der unterschriebenen Einverständniserklärung verblieb bei der Untersucherin, der Probandin / dem Probanden wurde eine Kopie ausgehändigt. Die Teilnehmer waren über die Möglichkeit eines epileptischen Anfalls, wie unter 1.2.4 geschildert, unterrichtet. Die Zuweisung zur Kontroll- bzw. Verumgruppe erfolgte per Los, wobei jede Person eine Teilnehmernummer erhielt. Die Probanden und der Studienbetreuer waren im Gegensatz zur Untersucherin bis zum Schluss verblindet. Dies war aus technischer Sicht nicht anders zu lösen.

3.1.1 Einschlusskriterien

Die Aufnahme eines Probanden in die Studie erfolgte nur bei Zutreffen folgender Kriterien:

- Vorliegen einer Migräne mit/ohne Aura nach Kriterien der International Headache Society (2. Klassifikation von 2004)
- Auftreten von Migräne an mindestens 4 Tagen/Monat
- Alter zwischen 18 und 79 Jahren
- Vorliegende unterschriebene Einverständniserklärung des Probanden
- Kognitive und physische Fähigkeit des Probanden, den Versuchsablauf zu verstehen und einzuhalten, insbesondere das Führen eines Kopfschmerztagebuches

3.1.2 Ausschlusskriterien

Ein Proband wurde nicht in die Studie eingeschlossen, wenn einer der folgenden Punkte zutraf:

Allgemeine Ausschlusskriterien bezüglich rTMS:

- Herzschrittmacher
- Intrazerebrale Metallimplantate
- Cochleaimplantate

Weitere patientenbezogene Ausschlusskriterien :

- Medikamentöse oder andere Migräneprophylaxe
- Demenz
- Moribunder Patient
- Aphasie
- Schwangerschaft
- Zerebrales Anfallsleiden
- Schwere neurologisch-psychiatrische Erkrankungen wie Epilepsie, Major Depression oder M. Parkinson

- Komplizierte Migräneformen wie z.B. Basilarismigräne oder familiäre hemiplegische Migräne

3.1.3 Abbruchkriterien

Die Teilnehmer konnten jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden. Die Daten wurden nicht in die Endauswertung einbezogen.

3.1.4 Zeitlicher Ablauf

Die Migränepatienten wurden in einem Erstgespräch bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien befragt und instruiert, während der 2-monatigen Vor- und Nachbeobachtungsphase sowie an den 5 aufeinander folgenden Tagen, an denen die Impulse appliziert wurden, ein Kopfschmerztagebuch (siehe 8.6) zu führen, um Schmerzdauer, -intensität und die Medikamenteneinnahme zu dokumentieren. Während des gesamten Beobachtungszeitraums durften bei Bedarf Schmerzmittel eingenommen werden, eine dauerhafte Prophylaxe in Form von Medikamenten oder Akupunktur o.ä. war jedoch untersagt. Nachdem das Tagebuch 2 Monate geführt worden war, fand ein Zwischengespräch in unserer Klinik statt, um die Kopfschmerzsymptomatik der einzelnen Probanden zu analysieren und über die definitive Aufnahme in die Studie zu entscheiden. Um Einflüsse des biologischen Rhythmus der Teilnehmer auf die Messungen zu vermeiden, fanden die 5 Sitzungen immer zur gleichen Tageszeit statt, wobei eine Abweichung von +/- 3 Stunden toleriert wurde.

Am Ende der Nachbeobachtungsphase kam es zu einem Abschlussgespräch, in dem die Probanden mögliche Veränderungen der Migränekopfschmerzen nach der rTMS-Anwendung schildern sollten und die Daten des Tagebuches einer ersten Auswertung unterzogen wurden. Des Weiteren wurde jede/r Teilnehmer/-in gebeten, einen 2-seitigen Abschlussfragebogen auszufüllen (siehe 8.7).

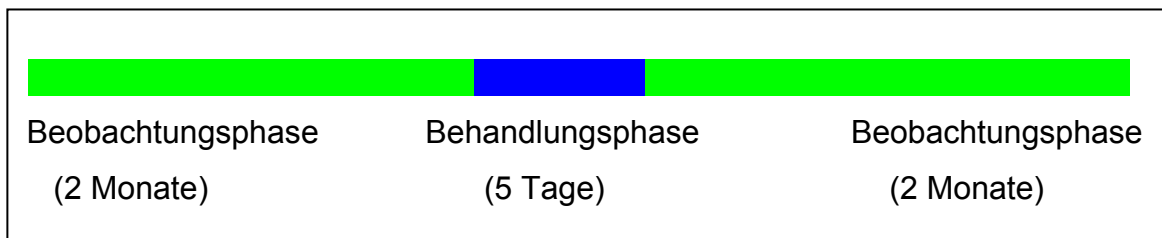


Abbildung 10: Grafische Darstellung des gesamten Beobachtungszeitraums.

3.2 rTMS

3.2.1 Messtechniken und Geräte

Die vorliegende Studie wurde mit dem repetitiven Stimulator MagPro der Firma Medtronic (Funktionsdiagnostik, Skovlunde, Dänemark) durchgeführt (siehe Abbildung 11). Als Verumspule diente die Rundspule MC 125 der Firma Dantec, deren Durchmesser 13 cm beträgt (siehe Abbildung 12). Für die Placebogruppe wurde die Schmetterlingsspule MC-B70 der Firma Medtronic mit einem Durchmesser von 2x11 cm verwendet (siehe Abbildung 13). Die Software stammte ebenfalls von der Firma Medtronic. Hier kam das Programm MagTrig zum Einsatz.



Abbildung 11: Stimulator MagPro der Firma Medtronic.



Abbildung 12: Rundspule MC 125 der Firma Dan-tec, Durchmesser 13 cm.



Abbildung 13: Schmetterlingsspule MC-B70 der Firma Medtronic, Durchmesser 2x11 cm.

Die Teilnehmer saßen bequem in einem EEG-Stuhl, der Nacken befand sich in einer aus Schaumstoff angefertigten Schale (siehe Abbildung 14), um den Kopf besser fixieren zu können. Die Arme lagen entspannt auf den Lehnen des Stuhls und die Hände locker auf einem Kissen, das auf den Oberschenkeln des jeweiligen Studienteilnehmers platziert war. Während der Schwellenbestimmung saßen die Probanden aufrecht, für die Stimulation wurde der Stuhl etwas nach hinten geneigt, um eine angenehmere Sitzposition zu erreichen (siehe Abbildung 15). Der Blick der Teilnehmer war auf ein neutrales Bild gerichtet, die Kommunikation zwischen Proband/-in und Untersucherin war auf das Nötigste minimiert, um störende Einflussfaktoren weitestgehend zu reduzieren.



Abbildung 14: Nackenstütze aus Schaumstoff.



Abbildung 15: Versuchsanordnung während der Stimulation.

3.2.2 Spulenpositionen

Zunächst bestand das Ziel darin, die für den Probanden individuelle visuelle Ruhemotorschwelle (vis RMT) zu ermitteln. Da die Muskeln über dem Kortex somatotopisch gegliedert sind, ist das Zielareal der kleinen Handmuskeln (speziell M. abductor digiti minimi) ca. 2-3 cm über der Ohrmuschel zu lokalisieren. Bei allen Teilnehmern wurde hierzu die Rundspule flach auf den

Kopf aufgelegt und in Schritten von 0,5 cm über den linken Motorkortex bewegt, wobei der Spulengriff nach dorsolateral ausgerichtet wurde und in einem 45°-Winkel zur Parasagittalebene stand. Der Stromfluss verlief rechtwinklig zum Sulcus centralis, wodurch das kortikospinale System am besten aktiviert wird (Brasil-Neto et al. 1992; Mills et al. 1992). Es wurden so lange überschwellige Reize abgegeben, bis eine maximale Kontraktion im Gebiet des kontralateralen M. abductor digiti minimi zu beobachten war. Mittels stufenweiser Verringerung der Stimulationsintensität wurde im Folgenden die vis RMT ermittelt, die (wie in 1.2.3.1 erläutert) als minimale Stimulationsintensität definiert ist, um in mindestens 5 von 10 Fällen eine visuell wahrnehmbare Kontraktion im Zielmuskel zu erzeugen.

War die vis RMT ermittelt, wurde zur Bestimmung von C_z (Vertex; internationales 10-20 EEG System) der Abstand von Nasion (Nasenwurzel) zu Inion (Protuberantia occipitalis externa) gemessen und diese Entfernung durch 2 dividiert. C_z stellte den Stimulationsort für die folgenden 1000 Impulse dar, wobei die Spulen zentral auf der Kopfoberfläche platziert wurden. Sowohl der Punkt zur Ermittlung der vis RMT als auch C_z wurden mit einem wasserfesten Stift markiert, um die korrekte Lage der Spule während der Stimulationen verfolgen zu können und ein erneutes Auffinden an den folgenden Tagen zu erleichtern. Aufgrund möglicher intraindividuelle Schwankungen der vis RMT (Borojerdi et al. 2000) wurde diese täglich vor Stimulationsbeginn neu ermittelt.

3.2.3 Verwendete Einstellungen

Von dem ermittelten Wert für die vis RMT wurden jeweils 2 % subtrahiert, um im unterschwelligen Grenzbereich stimulieren zu können. Die Verum- unterschied sich von der Placebostimulation lediglich in der verwendeten Spule und der eingestellten Hertzzahl. Während bei der Placebogruppe die bifokale „Sham“-Schmetterlingsspule und eine Frequenz von 0,6 Hertz eingesetzt wurden, kamen bei der Verumgruppe die Rundspule sowie eine Einstellung von 1 Hertz zur Anwendung. Beide Spulen gaben ein akustisch ähnliches Klickgeräusch ab und verfügten über sensorisch gleiche Eigenschaften, im Falle der Placebospule jedoch ohne Stimulationskomponente.

Stets wurde monophasisch stimuliert, wobei 1000 Impulse verabreicht wurden. Nach jeweils 100 Impulsen folgte eine Pause von 90 Sekunden, in der die Spulenposition kontrolliert und ggf. korrigiert werden konnte. Nach 500 Impulsen wurde der Fluss der Magnetimpulse von vorwärts auf rückwärts umgestellt.

3.3 Statistische Methoden

Im Rahmen der Planung, Durchführung und Auswertung der Studie erfolgte eine Beratung durch das Institut für Medizinische Biometrie der Philipps-Universität Marburg (Herr Dr. Ralf Jäger und Frau Dr. Nina Timmesfeld). Die Berechnung des Stichprobenumfangs wurde mit dem Ziel durchgeführt, eine Reduktion der Migräneattacken von mindestens 50 % in der rTMS-Gruppe nachzuweisen, wobei eine Reduktion von 30 % in der Placebogruppe angenommen wurde. Die Standardabweichung betrug in jeder Gruppe 15 %. Das Signifikanzniveau lag bei $\alpha = 5 \%$ und einer Power von 80 %. Die Analyse mittels t-Test ergab eine Mindestfallzahl von 10 Personen/Gruppe.

Aufgrund einer nicht-parametrischen Verteilung wurden Berechnungen der Migräneattacken unter Annahme einer Poisson-ähnlichen Verteilung ($\lambda = 6$) simuliert, die bei 13 Probanden/Gruppe eine Power von über 75 % erbrachten. Der Schwerpunkt der Studie lag auf dem Vergleich der Migräneattacken vor und nach der Applikation von rTMS bzw. Placebo. Die Migränetage, die Migränestunden, die mittlere Schmerzintensität, die Schmerzmitteleinnahme und die Nebeneffekte wurden als sekundäre Endpunkte ausgewertet. Die Auswertung erfolgte mit der Computer Software Sigma Plot 11.0. Die Daten wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD)/8 Wochen angegeben. Weder die Varianzanalyse (analysis of variance = ANOVA) noch das t-Test Verfahren konnten aufgrund mangelnder Normalverteilung zur Berechnung herangezogen werden.

Der Wilcoxon-Test wurde für verbundene Stichproben zum Vergleich eines Parameters innerhalb einer Studiengruppe vor und nach den 5-tägigen Sitzungen verwendet. Der Mann-Whitney-U-Test kam für unverbundene Stichproben zum Vergleich eines Parameters der Verum- und Placebogruppe in der Nachbeobachtungsphase zum Einsatz. Da der Median gegenüber extrem abweichenden

Werten sehr robust ist, eignet er sich zur Berechnung von nicht-normalverteilten Gesamtheiten: Die mediane Reduktion in der rTMS- und Placebogruppe sowie die mediane Differenz zwischen den beiden Gruppen (Hodges-Lehmann-Formel) wurden berechnet. Das zugehörige nicht-parametrische 95-prozentige Konfidenzintervall, das es ermöglicht die Präzision einzuschätzen und Aussagen zur Signifikanz abzulesen, wurde ebenfalls bestimmt.

Definition der einzelnen Parameter:

Die IHS gibt die Dauer einer Migräneattacke mit 4-72 Stunden an (Headache Classification Committee of the International Headache Society 2004). Diese Zahlen wurden als Richtwert in die Auswertung aufgenommen. Lediglich bei Patienten, die sofort nach Schmerzbeginn eine Medikation zu sich genommen haben und in der Gesamtdauer der Migränekopfschmerzen unter 4 Stunden blieben, wurde eine Ausnahme gemacht, sofern es sich eindeutig um eine Migräne handelte. In solch einem Fall wurde das Ereignis trotz seiner Dauer als Attacke gewertet.

Als Migränetag gilt ein Kalendertag, an dem Kopfschmerz auftritt, wobei dessen Anfang mit 0 Uhr und das Ende mit 24 Uhr festgelegt wurde. Bei Überschreiten der Stichzeiten im Rahmen einer Attacke liegt ein neuer Migränetag vor. Die Summe der Migränestunden ergab sich aus der Addition der Stunden-einzelwerte aller Attacken.

Die Schmerzintensität haben die Probanden bei jedem Migräneereignis auf einer visuellen Analogskala von 0 (kein Schmerz) bis 10 (maximaler Schmerz) eingetragen. Wurden z.B. im Rahmen einer Veränderung der Beschwerden mehrere Vermerke/Schmerzereignis gemacht, wurde lediglich der maximal empfundene Schmerz in die Berechnungen einbezogen.

Bei der Angabe des Schmerzmittelkonsums wurde die Zahl der eingenommenen Tabletten addiert, wobei die Patienten gebeten wurden, die Dosierung ihrer Medikamente nicht zu verändern. Die Nebenwirkungen, die während oder nach den Studiensitzungen auftraten, wurden anhand der Schmerztagebücher und des Abschlussfragebogens (siehe 8.6. und 8.7.) dokumentiert.

Wenn die Abbrecher in der Gruppe ausgewertet würden, in die sie im Rahmen der Randomisierung zugeteilt wurden, entspräche dies dem „Intention-to-treat“-

Prinzip. Da aber das Weiterschreiben von Werten über den Messzeitpunkt hinaus statistisch nicht wahrheitsgemäß ist, werden die Abbrecher als „drop-outs“ behandelt und nicht in die Auswertung einbezogen.

4. Ergebnisse

Die prospektive Studie wurde von Juli 2005 bis Juli 2007 an der Klinik für Neurologie der Philipps-Universität Marburg/Lahn durchgeführt.

4.1 Patientenkollektiv

Unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten 32 Migränpatienten in die Studie aufgenommen werden, von denen keiner über Erfahrungen mit TMS verfügte. Zwei Migränpatienten (2 F) zogen aufgrund von Unannehmlichkeiten während der Stimulation ihre Teilnahme nach der ersten bzw. zweiten Sitzung zurück. Von zwei Probanden (1F, 1M) fehlten nach Ende der Studie die Kopfschmerztagebücher, so dass ihre Daten nicht in die Auswertung einbezogen werden konnten. Eine Teilnehmerin (1F) schied ohne Angabe von Gründen aus. 27 Probanden beendeten die Studie (22F, 5M), wobei das Alter der Teilnehmer bei Stimulation von 20 bis 63 Jahren reichte ($35,48 \pm 11,61$ Jahre).

14 Kopfschmerzpatienten erfüllten die Kriterien der International Headache Society für Migräne ohne Aura, während 13 unter Migräne mit Aura litten (Headache Classification Committee of the International Headache Society 2004).

Proband	Geschlecht	Alter	Migräneform
Proband 1	M	43	MA
Proband 2	W	38	MA
Proband 3	W	29	MO
Proband 4	W	21	MO
Proband 5	W	22	MO
Proband 6	M	50	MA
Proband 7	W	29	MO
Proband 8	M	63	MO
Proband 9	W	34	MO
Proband 10	W	22	MO
Proband 11	W	27	MA
Proband 12	W	21	MO
Proband 13	W	45	MA
Proband 14	W	44	MA
Proband 15	W	34	MA
Proband 16	W	32	MO
Proband 17	W	44	MO
Proband 18	W	53	MO
Proband 19	W	38	MA
Proband 20	W	45	MO
Proband 21	W	21	MA
Proband 22	W	42	MO
Proband 23	W	47	MA
Proband 24	W	26	MA
Proband 25	M	25	MA
Proband 26	M	43	MA
Proband 27	W	20	MO

Tabelle 7: Auflistung der Teilnehmer nach Zuteilung einer Probandennummer; MO = Migräne ohne Aura, MA = Migräne mit Aura.

		Placebo-Gruppe	Verum-Gruppe
Gesamtzahl		13	14
Durchschnittsalter		40,62	30,71
Geschlecht	Männlich	4	1
	Weiblich	9	13
Diagnose	Migräne mit Aura	7	6
	Migräne ohne Aura	6	8

Tabelle 8: Darstellung der randomisierten Gruppen.

4.2 Migräneparameter

Bei der Auswertung der Migräneattacken (siehe Abbildung 16) zeigte sich in der Verumgruppe eine signifikante Reduktion von $9,36 \pm 2,82$ auf $6,79 \pm 4,28$ Attacken (Wilcoxon-Test; $p = 0,007$). In der Placebogruppe war ebenfalls eine Abnahme der Attacken zu verzeichnen, die allerdings nicht signifikant war (von $9,23 \pm 2,64$ auf $7,69 \pm 4,25$; $p = 0,216$). Im Vergleich der Resultate beider Gruppen mittels Mann-Whitney-U-Test ließ sich keine Signifikanz erkennen ($p = 0,698$).

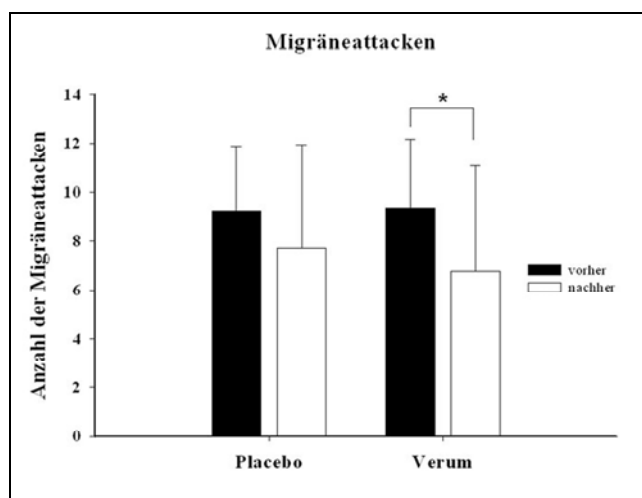


Abbildung 16: Zahl der Migräneattacken innerhalb 8 Wochen vor und 8 Wochen nach rTMS-Stimulation für die Verum- und die Placebogruppe; "*" zeigt eine statistische Signifikanz an ($p < 0,05$).

Die Migränedage hatten sich in beiden Gruppen signifikant verringert, was in Abbildung 17 verdeutlicht wird. Die Daten für die Verumgruppe lagen bei $14,36 \pm 5,07$ Tagen vor der Stimulation und bei $9,5 \pm 6,8$ nach 8-wöchiger Nachbeobachtung ($p = 0,006$). In der Gruppe, die eine Scheinstimulation erhalten hatte, ließ sich ein Rückgang von $17,69 \pm 11,63$ Tagen auf $13,15 \pm 9,27$ ($p = 0,012$) beobachten. Im Vergleich zwischen den Daten der Verum- und Placebo-stimulation zeigte sich jedoch kein Unterschied ($p = 0,884$).

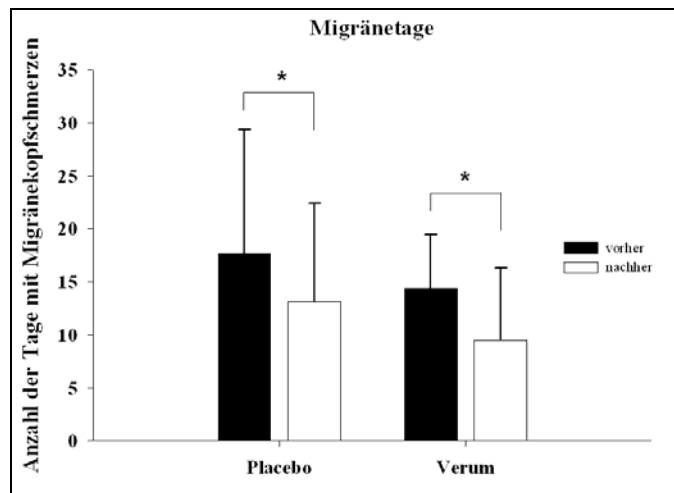


Abbildung 17: Zahl der Migränetage binnen 8 Wochen vor und 8 Wochen nach rTMS für die Verum- und die Placebogruppe; “*” zeigt statistische Signifikanz an ($p < 0,05$).

Für die Verumgruppe (siehe Abbildung 18) wurde bei der Berechnung der Migränestunden eine signifikante Reduktion sichtbar (von $125,94 \pm 80,31$ auf $85,36 \pm 72,27$ Stunden; $p = 0,035$), während sich für die Mitglieder der Placebogruppe keine signifikante Verbesserung ergab (von $134,08 \pm 100,29$ auf $102,54 \pm 77,45$ Stunden; $p = 0,08$), was ebenso für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen miteinander galt ($p = 0,846$).

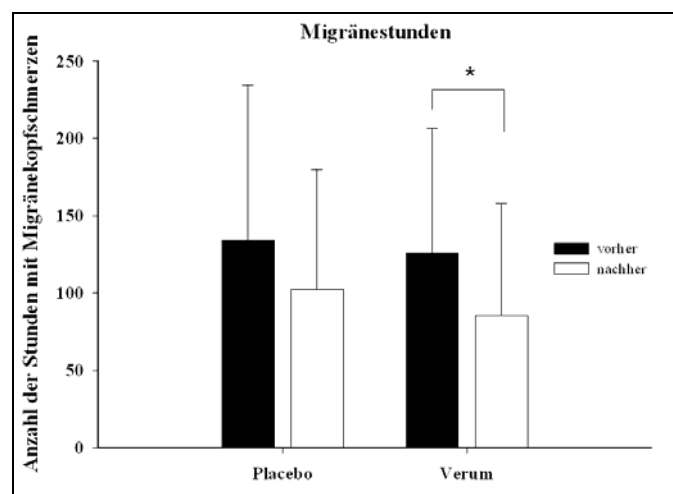


Abbildung 18: Zahl der Migränestunden binnen 8 Wochen vor und 8 Wochen nach der rTMS-Stimulation für Verum- und Placebogruppe; “*” zeigt statistische Signifikanz an ($p < 0,05$).

Keine signifikante Veränderung ergab die Auswertung des Parameters der mittleren Schmerzintensität, was in Abbildung 19 zum Ausdruck kommt: Die Verumgruppe zeigte einen minimalen Rückgang von $6,26 \pm 1,33$ auf $6,11 \pm 1,26$, wobei p bei $0,455$ lag, während sich bei den Probanden, die eine Scheinbehandlung erhalten hatten, eine Verminderung von $5,52 \pm 1,72$ auf $5,17 \pm 2,51$ verzeichnen ließ ($p = 0,839$). Der Vergleich der beiden Gruppen zeigte keine Signifikanz ($p = 0,942$).

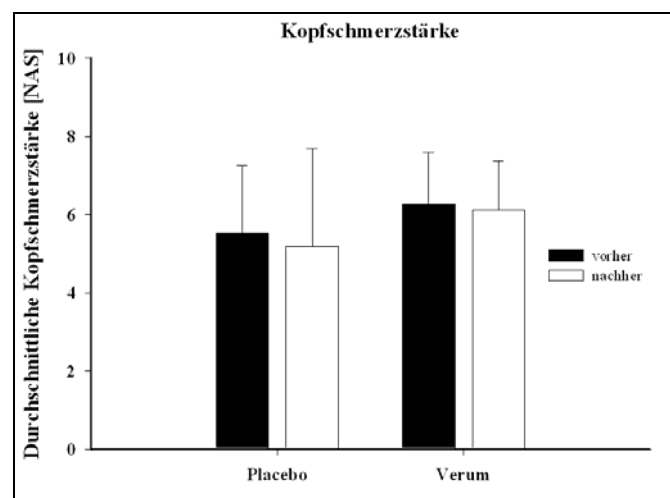


Abbildung 19: Darstellung der mittleren Schmerzintensität auf einer Skala von 0 (kein Schmerz) bis 10 (maximaler Schmerz) während des Beobachtungszeitraums 8 Wochen vor und 8 Wochen nach rTMS-Anwendung für die Verum- und die Placebogruppe.

Die Analyse des Schmerzmittelkonsums (siehe Abbildung 20) lieferte nicht-signifikante Resultate: Die Schmerzmitteleinnahme lag in der Verumgruppe bei $14,21 \pm 10,13$ vor und bei $12,50 \pm 14,65$ Tabletten nach der Stimulation ($p = 0,232$). Für die Placebogruppe zeigten sich Veränderungen von $15,15 \pm 11,24$ auf $11,81 \pm 9,89$ Tabletten nach der Scheinbehandlung, wobei sich für p ein Wert von $0,094$ ergab. In der Gegenüberstellung lieferte der Mann-Whitney-U Rangsummentest einen p -Wert von $0,577$, was eine nicht vorhandene Signifikanz bekräftigt.

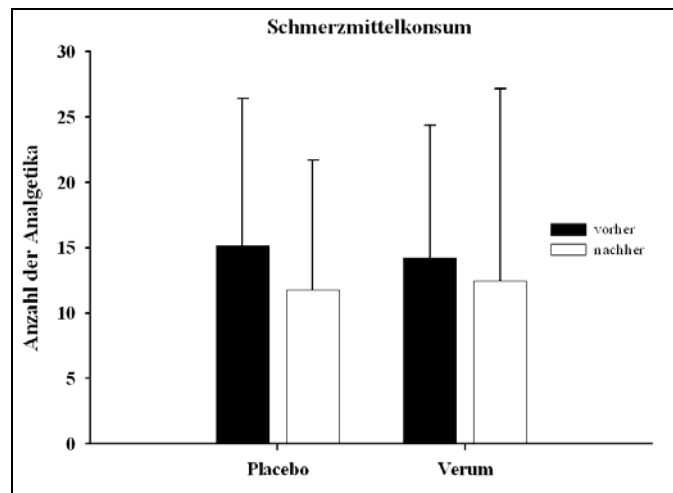


Abbildung 20: Medikamentenkonsument während der 8-wöchigen Vor- und Nachbeobachtungsphase für die Teilnehmer der Verum- und der Placebostimulation.

Die Ergebnisse der mittels der Hodges-Lehmann-Schätzformel durchgeführten Berechnungen zur medianen Reduktion und medianen Differenz können Tabelle 9 entnommen werden: Es zeigt sich in der Verumgruppe bei Migräneattacken und Migränetagen eine größere Reduktion als in der Placebogruppe. Die Migränestunden, die Schmerzintensität und der Schmerzmittelabusus konnten bei den Probanden der Verumstimulation weniger reduziert werden als in der Placebogruppe. Die ermittelten p-Werte sind nicht signifikant. Zu den Konfidenzintervallen ist anzumerken, dass eine negative untere Grenze einen möglichen Effekt durch rTMS darstellt, während ein positiver oberer Grenzwert mit einer geringeren Wirksamkeit von rTMS gegenüber Placebo einhergeht.

	Mediane Reduktion Placebo	Mediane Reduktion rTMS	Mediane Differenz	p-Wert Mann-Whitney-U-Test	95 %-iges Konfidenzintervall
Migräneattacken	2	2,5	-0,5	0,691	-4...3
Migränetage	4	4,5	0,5	0,877	-5...5
Migränestunden	39,5	24,75	5,25	0,84	-56,5...46
Schmerzintensität	0,15	0,12	0,025	0,943	-0,89...0,72
Schmerzmittelkonsum	4	3,5	1,25	0,573	-4,5...5.5

Tabelle 9: Hodges-Lehmann-Schätzformel zur Berechnung des Medians mit Konfidenzintervallen.

Zusammengefasst lässt sich festhalten, dass der primäre Endpunkt, der eine Verminderung der Migräneattacken um mindestens 50 % vorsah, nicht erreicht werden konnte. Bei den sekundären Endpunkten zeigte sich eine mäßige, jedoch signifikante Reduktion der Migräneattacken, Migränetage und Migränestunden in der Verumgruppe. Im Vergleich dieser Resultate mit den Werten der Placebogruppe konnte keine Signifikanz ermittelt werden. Ohne Effekt blieben die Parameter der Schmerzintensität und der Medikamenteneinnahme in derselben Gruppe.

4.3 Nebenwirkungen

Bei der täglich durchgeführten Schwellensuche kam es bei insgesamt 9 Probanden (5V, 4P) zu Unannehmlichkeiten: Mitreizung der Gesichts- oder Augenpartien sowie die Wahrnehmung einzelner Impulse im Bereich der Hand bei Stimulation des Gebietes des M. abductor digiti minimi wurden als störend empfunden. Des Weiteren klagten zwei Teilnehmer (2P) im Verlauf über Kopfschmerzen, die während der Anwendung einsetzten. Das stille Sitzen während des Behandlungszeitraums wurde von 2 Probanden (1V, 1P) als zu lange bzw. unangenehm beschrieben. Von Schläfrigkeit berichteten 2 Probanden (1V, 1P). Nach dem Einsatz von rTMS wurde von den Teilnehmern Muskelzittern (1V, 1P) und eine verstärkte Reizbarkeit (1V, 1P) sowie bildhaftes Träumen (1V) und Geräuschempfindlichkeit (1V) bemerkt. Zwei Probanden (1V, 1P) brachen nach der ersten bzw. zweiten Sitzung die Studie ab (siehe Tabelle 10). Die Nebenwirkungs- und Abbrecherquote der Verumgruppe (mit rTMS-Behandlung) entsprach der der Placebogruppe.

		Placebo	Verum
	Anzahl der Probanden	13	14
Während rTMS-Stimulation	Bestimmung der visuellen motorischen Schwelle ist unangenehm	4	5
	Das Sitzen wird als zu lange und unangenehm empfunden.	1	1
	Schläfrigkeit	1	1
	Kopfschmerz	2	0
Nach rTMS-Stimulation	Muskelzittern	1	1
	Reizbarkeit	1	1
	Bildhaftes Träumen	0	1
	Geräuschempfindlichkeit	0	1
	Abbrecher nach 1. bzw. 2. Sitzung	1	1

Tabelle 10: Art und Häufigkeit von Nebenwirkungen.

5. Diskussion

In der einfachblinden und placebokontrollierten Studie wurde die präventive Wirkung von niedrig-frequenter rTMS über Vertex auf Migränekopfschmerzen an 27 Probanden untersucht. Es konnte eine signifikante Reduktion der Migräneattacken, der Migränetage und der Migränestunden in der Verumgruppe gezeigt werden, die allerdings im Vergleich zu Placebo nicht signifikant war.

5.1 Probanden

Trotz der Tatsache, dass die Teilnehmer an mindestens 4 Migräneattacken/Monat litten, nahmen die Probanden keinerlei prophylaktische Medikation ein. Möglicherweise waren die meisten von ihnen gegenüber alternativen Therapieansätzen aufgeschlossen, was eine positive Erwartungshaltung vermuten lässt. Deshalb kann es nicht ausgeschlossen werden, dass alle durch rTMS-Behandlung beobachteten Verbesserungen auf einem Placeboeffekt beruhen. Da viele Teilnehmer sehr motiviert waren, ist es möglich, dass bei grenzwertiger Anzahl der Attacken fehlende Anfälle ergänzt wurden, um auf die geforderte Mindestzahl zu kommen. Es kann außerdem nicht ausgeschlossen werden, dass die Einträge in das Schmerztagebuch vor der rTMS-Stimulation sorgfältiger getätigt wurden als im Nachbeobachtungszeitraum, um definitiv aufgenommen zu werden.

5.2 Studiendesign

Die verwendete rTMS-Spule für die Verumstimulation (Rundspule) unterscheidet sich durch ihre Form von der Placebospule (Schmetterlings- oder „Figure-of-eight“ coil). Da es aus technischen Gründen nur möglich war, je eine Spule an das Gerät anzuschließen, war die Untersucherin nicht verblindet. Folglich handelt es sich um eine nicht doppelblind durchgeführte Forschungsarbeit, was die Ergebnisse beeinflussen kann. Eine eingeschränkte Reproduzierbarkeit der motorischen Schwellen – wie sie von Boroojerdi in einer Studie mit drei verschiedenen Untersuchern aufgezeigt wurde (Boroojerdi et al. 2000) –, kann ausgeschlossen werden, da es nur eine Untersucherin gab, die alle Messungen durchgeführt hat.

Die im Rahmen der Untersuchung ohne Effekt gebliebenen Parameter der Schmerzintensität und der Medikamenteneinnahme müssen überdacht werden: Eine visuelle Analogskala von 0 bis 10, um die Schmerzstärke zu vermerken, eröffnet möglicherweise eine zu große Streubreite. Ein 4-Punkte-System (Brighina et al. 2004) oder eine 5-Punkte-Likert-Skala (Clarke et al. 2006) könnte die Übersichtlichkeit verbessern.

Während der Studienteilnahme war es den Probanden gestattet, die gewohnte Medikation im Rahmen eines akuten Schmerzereignisses weiterhin unverändert einzunehmen. Dies basierte auf ethischen Grundlagen. Durch die Pharmaka wird in den Ablauf der Migränekopfschmerzen eingegriffen und dieser „manipuliert“, da es grundsätzlich zu einer Unterdrückung, Abschwächung oder Verkürzung kommt. Die Dauer der Migräneanfälle ergab sehr breite Schwankungen, die davon abhingen, wann und ob überhaupt Medikamente eingenommen wurden/ werden konnten.

Die Vor- und Nachbeobachtungsphase ist mit jeweils 8 Wochen im Vergleich zu anderen Studien lang gewählt: Clarke et al. (2006) führten nach Stimulation bei akuten Schmerzen lediglich einen Telefonanruf ca. 24 h nach der Intervention durch. Bei Khedr et al. (2005) fand 2 Wochen nach der letzten Sitzung die abschließende Evaluation statt. 1 Monat nach der rTMS-Anwendung kam es bei Brighina et al. (2004) zu einer letzten Befragung der Teilnehmer, wobei von einem fortbestehenden Effekt zu diesem Zeitpunkt berichtet wird. Es ist jedoch

fraglich, weshalb die Beobachtungen trotz des positiven Resultats nicht weitergeführt wurden, um die Langzeitergebnisse zu konkretisieren. Bei der Studie von Tergau et al. (1999) wurde die Entwicklung der Anfallshäufigkeit für 8 Wochen evaluiert, was eine Abnahme der Ereignisse in den ersten 4 Wochen nach Stimulation zeigte, die von einem Rückgang zum Ausgangsniveau in den Wochen 6-8 gefolgt war. Die Erfahrungen der vorgelegten Studie unterstützen die These, dass eine Verlängerung des Nachuntersuchungszeitraums über 8 Wochen hinaus nicht sinnvoll ist.

5.3 Stimulationsparameter

Da bislang keine ausreichenden Studien zur Anwendung von rTMS bei Migränekopfschmerzen existieren, sind die optimalen Stimulationsparadigmen unklar. Die vorliegende Arbeit schließt an das Vorgehen von Tergau et al. 1999 und Fregni et al. 2006 an, da beide Arbeitsgruppen einen Erfolg von niedrig-frequenter rTMS über Vertex bei Epilepsie nachweisen konnten. Dieses Krankheitsbild ist ebenfalls mit einer kortikalen Hyperexzitabilität assoziiert. Da es Hinweise gibt, dass auch bei der Migräne eine zerebrale Übererregbarkeit vorliegt, ist eine grundsätzliche Übertragung des Verfahrens auf diese Kopfschmerzform mit möglichem Erfolg denkbar.

In den bisher im Zusammenhang mit Schmerz durchgeführten Studien konnten die besten Ergebnisse durch Gebrauch einer Schmetterlingsspule mit fokaler Stimulation erzielt werden. Die Applikation der Impulse über dem Motorkortex (Andre-Obadia et al. 2006; Hirayama et al. 2006; Lefaucheur et al. 2001; Lefaucheur et al. 2004) bzw. dem dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) (Graff-Guerrero et al. 2005) unter Verwendung einer "Figure-of-eight coil" lieferte die aussagekräftigsten Resultate. Die Tatsache, dass mit einer nicht-fokalen Rundspule bei Stimulation über Vertex ein größeres Areal erreicht werden kann und ein deutlich gleichmäßigerer Impulsfluss als bei den fokalen Spulen erzeugt wird (Ambrosini et al. 2003), scheint folglich für die Wirkung bei Migränekopfschmerzen nicht von Bedeutung zu sein. Positive Resultate unter Verwendung der Rundspule erbrachte sowohl die TMS-Studie von Clarke (2006), bei der die Patienten im Rahmen einer akuten Migräneattacke mit zwei kurzen Impulsen

stimuliert wurden, als auch der präventive Ansatz von Tergau (1999) zur Reduktion von epileptischen Anfällen. In der Literatur finden sich wenige Studien, in denen über dem Vertex stimuliert wurde. Bei Tergau et al. (1999) und Fregni et al. (2006) war dies erfolgreich, während eine andere Untersuchung mit dem gleichen Paradigma bei Epileptikern nicht erfolgreich war (Cantello et al. 2007). Des Weiteren hat sich die hoch-frequente rTMS-Stimulation als wirkungsvoller erwiesen als die nieder-frequente (Andre-Obadia et al. 2006; Lefeucheur et al. 2001). Im Rahmen dieser Forschungsergebnisse konnten Brighina et al. (2004) eine signifikante Verminderung der Kopfschmerzattacken, der durchschnittlich eingenommenen Tabletten und des Kopfschmerzindex bei Patienten aufzeigen, die an chronischer Migräne leiden. Hierbei erfolgte die Stimulation in 12 Sitzungen mit hoch-frequenter rTMS (20 Hertz) über dem linken DLPFC.

In Anbetracht des negativen Resultats lässt sich vermuten, dass niedrig-frequente rTMS-Impulse, die über dem Vertex appliziert werden, nicht in der Lage sind, Einfluss auf die kortikale Hyperexzitabilität von Migränepatienten zu nehmen. Was in früheren Untersuchungen erfolgreich bei der Epilepsie eingesetzt werden konnte (Tergau et al. 1999; Fregni et al. 2006), scheint nicht auf die Migräne übertragbar zu sein. Im Einklang mit dieser Feststellung konnte eine vor nicht allzu langer Zeit durchgeführte placebokontrollierte Studie mit medikamentenresistenten Epilepsiepatienten ebenso keinerlei statistischen Effekt nachweisen (Cantello et al. 2007). Dies könnte bedeuten, dass hinsichtlich Stimulationsort oder -frequenz andere Parameter nötig sind, um eine kortikale Hyperexzitabilität abzuschwächen.

Denkbar wäre auch, dass der Migräne pathophysiologisch eine Hypoexzitabilität und nicht wie postuliert eine Hyperexzitabilität zu Grunde liegt. Dieser Sachverhalt ist in der Literatur nach wie vor sehr umstritten, wobei sich sowohl Hinweise für die Hyper- als auch für die Hypoexzitabilität finden (Welch et al. 1998; Afra et al. 2000; Fumal et al. 2003). Wenn bei der Migräne eine verminderte Erregbarkeit vorliegt, wäre eine hoch-frequente rTMS-Stimulation erforderlich, um entsprechend Einfluss auf die intrakortikalen Strukturen zu nehmen. Bohotin et al. untersuchten 2002 die Exzitabilität des visuellen Kortex von Migränepatienten nach rTMS-Behandlung, wobei die Patienten entweder mit 1 Hertz oder 10 Hertz stimuliert wurden (Bohotin et al. 2002). In der Gruppe, die nach dem hoch-frequenten Paradigma behandelt wurde, zeigte sich ein

signifikanter Anstieg der visuell evozierten Potentiale, der 9 Minuten anhielt. Die mit 1 Hertz stimulierten Teilnehmer zeigten keine signifikanten Veränderungen. Diese Beobachtungen könnten als Argument für eine kortikale Hypoexzitabilität von Migränepatienten zu werten sein, weshalb der Einsatz von hoch-frequenten Stimulationsparametern im Rahmen weiterer Studien Erfolg versprechender sein könnte.

Zuletzt muss noch erwähnt werden, dass die Pause von 90 Sekunden, die nach je 100 Impulsen eingelegt wurde, einerseits als Nachteil angesehen werden muss, da es sich um eine diskontinuierliche Stimulation handelte. Andererseits war die Möglichkeit gegeben, die Spule wieder in ihre optimale Position zu bringen, sofern sie aus dieser aufgrund von Kopfbewegungen des Probanden o.ä. abgewichen war. In anderen Arbeiten wird ebenfalls von eingehaltenen Pausen berichtet: So zeigen sich sowohl trotz einer 55 (Lefaucheur et al. 2004) bzw. 50 Sekunden (Hirayama et al. 2006) dauernden Unterbrechung zwischen den Impulsserien positive Resultate bei der Schmerzbehandlung. Auch in der Pilotstudie von Brighina et al. (2004) wurde zwischen den 10 Stimulations-einheiten je 30 Sekunden pausiert. Bei Fregni et al. 2006 und Tergau et al. 1999 wird von keinerlei stimulationsfreier Phase während der Impulsgabe berichtet. In Bezug zu den anderen Forschungsarbeiten waren die stimulationsfreien Abschnitte in vorgelegter Untersuchung am längsten. Aufgrund der Gefahr der Überhitzung mit folgendem Funktionsausfall des Geräts war es bei der Durchführung des Projekts nötig, diese Pausen einzuhalten. Neue Geräte verfügen über Spulen, die während der Stimulation gekühlt werden, was die Untersuchungsbedingungen verbessert.

5.4 Statistische Auswertung

Mit den insgesamt 27 Probanden handelt es sich um die bislang größte Studie, in der die Wirkung von rTMS bei Migräne untersucht wurde. Die Ergebnisse der hoch-frequenten Stimulation von Migränepatienten durch Brighina et al. basierten auf der Erprobung des Verfahrens an 11 Teilnehmern (Brighina et al. 2004). Clarke konnte seine Studie zur Migräneakuttherapie mittels TMS an 42 Proban-

den durchführen (Clarke et al. 2006). Die Rekrutierung im Rahmen der vorgelegten Studie gestaltete sich nicht einfach, da der mehrmonatige Beobachtungszeitraum, die regelmäßige Tagebuchführung, mindestens 4 Migräneattacken/Monat ohne prophylaktische Medikation und die Zeit für die Behandlungen an 5 aufeinander folgenden Tagen einigen Interessenten zu viel Engagement abverlangte. Dennoch konnte die Studie mit 27 Teilnehmern verwirklicht werden, was über der in der Fallzahlberechnung geforderten Probandenzahl lag.

Es kam zu keinerlei Variabilität zwischen verschiedenen Untersuchern, da die Messungen sowie die Auswertung der Tagebücher (manuell) und der Statistik (computergestützt) von jeweils einer einzigen Person durchgeführt wurden.

5.5 Ausblick

Es lässt sich festhalten, dass nieder-frequente rTMS-Stimulation über dem Vertex gut von den Studienteilnehmern toleriert wurde. Unsere Daten liefern mäßige, jedoch signifikante Resultate in der Verumgruppe, die sich auf die Migräneattacken, die Migränetage und die Gesamtzahl der Migränestunden beziehen, im Vergleich zu Placebo allerdings keine Signifikanz aufweisen. Daher regen die ermittelten Daten zu weiteren Forschungen in diesem Bereich an: Interessant wäre eine Untersuchung von hoch-frequenter rTMS mittels fokaler Stimulation über Motorkortex oder DLPFC. Sofern technisch zu verwirklichen, würde eine doppelblind durchgeführte Studie die Aussagekraft erhöhen.

6. Zusammenfassung

Das Krankheitsbild der Migräne hat mit 5-12 % Betroffenen weltweit eine enorme sozioökonomische Bedeutung. Da die verfügbaren Schmerzmittel und Prophylaktika zum Teil von sehr starken Nebenwirkungen begleitet werden, ist es sinnvoll nicht-medikamentöse Therapiealternativen zu erforschen.

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) stellt seit Ende der 1980er Jahre ein Verfahren zur Nervenstimulation dar, mit dem es ermöglicht wird, kortikale Strukturen über einen nicht-invasiven Weg zu reizen. Im Lauf der Jahre gewann

die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) an Bedeutung, wobei mindestens drei oder mehr Einzelimpulse mit der gleichen Frequenz nacheinander abgegeben werden können.

Hoch-frequente rTMS über 5 Hertz führt zu einer Erhöhung und nieder-frequente rTMS unter bzw. von 1 Hertz zu einer Verminderung der kortikalen Exzitabilität.

In zahlreichen Untersuchungen wurde der Wert des Verfahrens für Diagnostik (z.B. Wirkung von Pharmaka; Multisystematrophie) und Therapie (z.B. Depression; Epilepsie) aufgezeigt. Die Epilepsie geht mit einer kortikalen Hyperexzitabilität einher. Aufgrund dieser Tatsache ließen sich unter Anwendung von niedrig-frequenter rTMS bei Epileptikern präventiv Anfälle verhindern. Neuropathische sowie experimentelle Schmerzen konnten sowohl durch die Behandlung mit hoch-frequenter als auch nieder-frequenter Stimulation verbessert werden.

Einige Hinweise sprechen für das Vorliegen einer kortikalen Hyperexzitabilität bei Migräne, die einen therapeutischen Ansatzpunkt darstellt. Diese Überlegungen wurden für die vorgelegte Studie genutzt und die nieder-frequente rTMS im Rahmen einer placebokontrollierten randomisierten Untersuchung an 27 Migränepatienten erprobt. Primärer Endpunkt war eine Reduktion der Migräne-attacken um mindestens 50 %. Sekundär war von Interesse, inwieweit Einfluss auf die Kopfschmerz tage und -stunden, die Schmerzintensität und die Schmerzmitteleinnahme genommen werden konnte.

Die Teilnehmer dokumentierten ihre Migräneanfälle 2 Monate vor und 2 Monate nach der Behandlung sowie an den Tagen der Stimulation, wobei Nebenwirkungen der Behandlung ebenfalls erhoben wurden. Diese erfolgte an 5 aufeinander folgenden Tagen, wobei je 1000 Impulse appliziert wurden. In der Verumgruppe wurde eine Frequenz von 1 Hertz verwendet (Placebo: 0,6 Hertz). Außerdem wurde mit verschiedenen Spulen stimuliert.

Für die Auswertung wurde der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben eingesetzt, um die erhobenen Parameter einer Studiengruppe vor und nach den 5-tägigen Sitzungen zu vergleichen. Im Rahmen der Gegenüberstellung der Parameter der Verum- und Placebogruppe in der Nachbeobachtungsphase fand der Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben Anwendung. Der primäre Endpunkt konnte nicht erreicht werden. Bei den sekundär erhobenen Parametern wurde eine mäßige, jedoch signifikante Reduktion der Migräne-

attacken, Migränetage und Migränestunden in der Verumgruppe ermittelt, während die Schmerzintensität und die Medikamenteneinnahme in derselben Gruppe keine Veränderung zeigten. Keine Signifikanz lag bei dem Vergleich dieser Resultate mit den Werten der Placebogruppe vor.

Zusammenfassend ist die rTMS-Behandlung über Vertex im Vergleich zu Placebo nicht in der Migräneprophylaxe wirksam. Trotz des negativen Resultats geben die dargestellten Überlegungen und Argumente Anlass zu Forschung mit modifizierten Einstellungen, um in der Zukunft möglicherweise ein nicht-medikamentöses Verfahren zur Vermeidung von Migräneanfällen anbieten zu können.

7. Literaturverzeichnis

- Afra J. Cortical excitability in migraine. *The journal of headache and pain* 2000; 2 (1): 73-81.
- Ambrosini A, de Noordhout AM, Sandor PS, Schoenen J. Electrophysiological studies in migraine: a comprehensive review of their interest and limitations. *Cephalalgia* 2003; 23(1): 13-31.
- Anand S, Hotson J. Transcranial magnetic stimulation: neurophysiological applications and safety. *Brain and cognition* 2002; 50(3): 366-386.
- Andre-Obadia N, Peyron R, Mertens P, Mauguiere F, Laurent B, Garcia-Larrea L. Transcranial magnetic stimulation for pain control. Double blind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy. *Clinical neurophysiology* 2006; 117(7): 1536-1544.
- Arai N, Okabe S, Furubayashi T, Terao Y, Yuasa K, Ugawa Y. Comparison between short train, monophasic and biphasic repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the human motor cortex. *Clinical neurophysiology* 2005; 116(3): 605-613.
- Aurora SK, Welch KM, Al-Sayed F. The threshold for phosphenes is lower in migraine. *Cephalalgia* 2003; 23: 258-263.
- Aurora SK, Barrodale P, Chronicle EP, Mulleners WM. Cortical inhibition is reduced in chronic and episodic migraine and demonstrates a spectrum of illness. *Headache* 2005; 45: 546-552.
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1(8437): 1106-1107.
- Battelli L, Black KR, Wray SH. Transcranial magnetic stimulation of visual area V5 in migraine. *Neurology* 2002; 58: 1066-1069.
- Ben-Shachar D, Belmaker RH, Grisar N, Klein E. Transcranial magnetic stimulation induces alterations in brain monoamines. *Journal of neural transmission* 1997; 104 (2-3): 191-197.
- Bohotin V, Fumal A, Vandenneede M, Gérard P, Bohotin C, Maertens de Noordhout A, Schoenen J. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on visual evoked potentials in migraine. *Brain* 2002; 125: 912-922.
- Borojerd B, Kopylev L, Battaglia F, Facchini S, Ziemann U, Muellbacher W, Cohen LG. Reproducibility of intracortical inhibition and facilitation using the paired-pulse paradigm. *Muscle Nerve* 2000; 23(10): 1594-1597.
- Brandt SA, Ploner CJ, Meyer BU. Repetitive transcranial magnetic stimulation. Possibilities, limits and safety aspects. *Nervenarzt* 1997; 68 (10): 778-784.

- Brasil-Neto JP, Cohen LG, Panizza M, Nilsson J, Roth BJ, Hallett M. Optimal focal transcranial magnetic activation of the human motor cortex: effects of coil orientation, shape of the induced current pulse, and stimulus intensity. *Journal of clinical neurophysiology* 1992; 9(1): 132-136.
- Brighina F, Piazza A, Daniele O, Fierro B. Modulation of visual cortical excitability in migraine with aura: effects of 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. *Experimental brain research* 2002; 145(2): 177-181.
- Brighina F, Piazza A, Vitello G, Aloisio A, Palermo A, Daniele O, Fierro B. rTMS of the prefrontal cortex in the treatment of chronic migraine: a pilot study. *Journal of neurological sciences* 2004; 227(1): 67-71.
- Buchgreitz L, Lyngberg AC, Bendtsen L, Jensen R. Frequency of headache is related to sensitization: a population study. *Pain* 2006; 123(1-2): 19-27.
- Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. *Brain* 2000; 123 (8): 1703-1709.
- Burstein R, Jakubowski M. Analgesic triptan action in an animal model of intracranial pain: a race against the development of central sensitization. *Annals of neurology* 2004; 55(1): 27-36.
- Busch V, Frese A, Bartsch T. Der trigeminozervikale Komplex. *Der Schmerz* 2004; 18 (5): 404-410.
- Buzzi MG, Cologno D, Formisano R, Rossi P. Prodromes and the early phase of the migraine attack: therapeutic relevance. *Functional neurology* 2005; 20(4): 179-183.
- Cadwell J (1990). Principles of magnetolectric stimulation. In: Chokroverty S (editor): *Magnetic stimulation in clinical neurophysiology*. Butterworths; Boston, London, Singapore.
- Cantello R, Rossi S, Varrasi C, Ulivelli M, Civardi C, Bartalini S, Vatti G, Cincotta M, Borgheresi A, Zaccara G, Quartarone A, Crupi D, Lagana A, Inghilleri M, Giallonardo AT, Berardelli A, Pacifici L, Ferreri F, Tombini M, Gilio F, Quarato P, Conte A, Manganotti P, Bongiovanni LG, Monaco F, Ferrante D, Rossini PM: Slow repetitive TMS for drug- resistant epilepsy: clinical and EEG findings of a placebo- controlled trial. *Epilepsia* 2007; 48(2): 366-374.
- Centonze D, Koch G, Versace V, Mori F, Rossi S, Brusa L, Grossi K, Torelli F, Prosperetti C, Cervellino A, Marfia GA, Stanzione P, Marciani MG, Boffa L, Bernardi G. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex ameliorates spasticity in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68(13): 1045-1050.
- Chadaide Z, Arlt S, Antal A et al. Transcranial direct current stimulation reveals inhibitory deficiency in migraine. *Cephalalgia* 2007; 27: 833-839.

- Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997; 48(5): 1398-1403.
- Chugani DC, Niimura K, Chaturvedi S, Muzik O, Fakhouri M, Lee ML, Chugani HT. Increased brain serotonin synthesis in migraine. *Neurology* 1999; 53(7): 1473-1479.
- Clarke BM, Upton AR, Kamath MV, Al-Harbi T, Castellanos CM: Transcranial magnetic stimulation for migraine: clinical effects. *The journal of headache and pain* 2006; 7(5): 341-346.
- Cohen LG, Roth BJ, Nilsson J, Dang N, Panizza M, Bandinelli S, Friauf W, Hallett M. Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 1990; 75(4): 350-357.
- Cotelli M, Manenti R, Cappa SF, Geroldi C, Zanetti O, Rossini PM, Miniussi C. Effect of transcranial magnetic stimulation on action naming in patients with Alzheimer disease. *Archives of neurology* 2006; 63(11):1602-1604.
- Cumberbatch M, Williamson D, Mason G, Hill R, Hargreaves R. Dural vasodilatation causes a sensitization of rat caudal trigeminal neurones in vivo that is blocked by a 5-HT_{1B/D} agonist. *British journal of pharmacology* 1999; 126 (6): 1478-1486.
- Cutrer FM. Pathophysiology of migraine. *Seminars in neurology* 2006; 26(2): 171-180.
- De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, Atorino L, Rampoldi L, Morgante L, Ballabio A, Aridon P, Casari G. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha-2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nature genetics* 2003; 33(2): 192-196.
- Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, Babini E, Lorenz-Depiereux B, Biskup S, Ferrari MD, Herzog J, van der Maagdenberg AM, Pusch M, Strom TM. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet* 2005; 366 (9483): 371-377.
- Diener HC (2006) Migräne Taschenatlas spezial, Thieme; Stuttgart, New York.
- Dodick D, Silberstein S. Central sensitization theory of migraine: clinical implications. *Headache* 2006; 46 (4): 182-191.
- Dowson AJ, Massiou H, Lainez JM, Cabarrocas X. Almotriptan improves response rates when treatment is within 1 hour of migraine onset. *Headache* 2004; 44(4): 318-322.
- Dvorkin GS, Anderman F, Carpenter S (1987). Classical migraine, intractable epilepsy and multiple strokes: a syndrome related to mitochondrial encephalomyopathy. In: Anderman F, Lugarsi E (editors): *Migraine and epilepsy*. Butterworths; Boston.
- Edmeads J. Understanding the needs of migraine patients. *Drugs* 2006; 66(3): 1-8.

- Edvinsson L, Ekman R, Jansen I, McCulloch J, Uddman R. Calcitonin gene-related peptide and cerebral blood vessels: distribution and vasomotor effects. *Journal of cerebral blood flow and metabolism* 1987; 7: 720-728.
- Evers S, May A, Fritsche G, Kropp P, Lampl C, Limmroth V, Malzacher V, Sandor P, Straube A, Diener HC. Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. *Nervenheilkunde* 2008; 27: 933-949.
- Ferrari MD, Odink J, Bos KD, Malessy MJ, Bruyn GW. Neuroexcitatory plasma amino acids are elevated in migraine. *Neurology* 1990; 40 (10): 1582- 1586.
- Ferrari MD and Saxena PR. On serotonin and migraine: a clinical and pharmacological review. *Cephalalgia* 1993; 13(3): 151-165.
- Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT(1B/1D) agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001; 358(9294): 1668-1675.
- Fleischmann A, Sternheim A, Etgen AM, Li C, Grisaru N, Belmaker RH. Transcranial magnetic stimulation downregulates beta-adrenoreceptors in rat cortex. *Journal of neural transmission* 1996; 103(11): 1361-1366.
- Fleishaker JC, Pearson LK, Knuth DW, Gomez-Mancilla B, Francom SF, McIntosh MJ, Freestone S, Azie NE. Pharmacokinetics and tolerability of a novel 5-HT 1D agonist, PNU- 142633F. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 1999; 37(10): 487-492.
- Flitman SS, Grafman J, Wassermann EM, Cooper V, O'Grady J, Pascual-Leone A, Hallett M. Linguistic processing during repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1998; 50(1): 175-181.
- Fozard J, Kalkman H. 5-Hydroxytryptamine (5-HT) and the initiation of migraine: new perspectives. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology* 1994; 350 (3): 225-229.
- Fregni F a, Otachi PT, Do Valle A, Boggio PS, Thut G, Rigonatti SP, Pascual-Leone A, Valente KD. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. *Annals of neurology* 2006; 60(4): 447-455.
- Freitag FG, Collins SD, Carlson HA, Goldstein J, Saper J, Silberstein S, Mathew N, Winner PK, Deaton R, Sommerville K, Depakote FR. Migraine Study Group. *Neurology* 2002; 58(11): 1652-1659.
- Fritsch G, Hitzig E. Über die elektrische Erregbarkeit des Großhirns. *Archs. Anat. Physiol. Wiss. Med.* 1870; 37: 300-322.

- Fumal A, Bohotin V, Vandenheede M, Schoenen J. Transcranial magnetic stimulation in migraine: a review of facts and controversies. *Acta Neurologica Belgica* 2003; 103(3): 144-154.
- Fumal A, Coppola G, Bohotin V, Gerardy PY, Seidel L, Donneau AF, Vandenheede M, Maertens de Noordhout A, Schoenen J. 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* 2006; 26(2): 143-149.
- Gawel MJ, Kreeft J, Nelson RF, Simard D, Arnott WS. Comparison of the efficacy and safety of flunarizine to propranolol in the prophylaxis of migraine. *The Canadian journal of neurological sciences* 1992; 19(3): 340-345.
- Gervil M, Ulrich V, Kyvik KO, Olesen J, Russell MB. Migraine without aura: a population-based twin study. *Annals of neurology* 1999; 46(4): 606-611.
- Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, Silberstein SD, Tvedskov JF, Olesen J, Alzman J, Goadsby PJ, Macrae A. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology* 2003; 60 (6): 935-940.
- Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Annals of neurology* 1990; 28: 183-187.
- Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine--current understanding and treatment. *New England journal of medicine* 2002; 346(4): 257-270.
- Goadsby PJ. Migraine, allodynia, sensitization and all of that. *European neurology* 2005; 53(1): 10-16.
- Goldstein DJ, Roon KI, Offen WW, Ramadan NM, Phebus LA, Johnson KW, Schaus JM, Ferrari MD. Selective serotonin 1F (5-HT_{1F}) receptor agonist LY334370 for acute migraine: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 358(9289): 1230-1234.
- Graff-Guerrero A, González-Olvera J, Fresán A, Gómez-Martín D, Méndez-Núñez JC, Pellicer F. Repetitive transcranial magnetic stimulation of dorsolateral prefrontal cortex increases tolerance to human experimental pain. *Brain research. Cognitive brain research* 2005; 25(1): 153-160.
- Hamer HM, Reis J, Mueller HH, Knake S, Overhof M, Oertel WH, Rosenow F. Motor cortex excitability in focal epilepsies not including the primary motor area - a TMS study. *Brain* 2005; 128(4): 811-818.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24: 1-160.
- Hedges DW, Massari C, Salyer DL, Lund TD, Hellewell JL, Johnson AC und Lephart ED. Duration of transcranial magnetic stimulation effect on neuroendocrine stress

re-sponse and coping behavior of adult male rats. *Progress in neuro-
psychopharmacology & biological psychiatry* 2003; 27(4): 633-638.

Hess CW, Mills KR, Murray NM, Schriefer TN. Excitability of the human motor cortex is enhanced during REM sleep. *Neuroscience letters* 1987; 82(1): 47-52.

Hirayama A, Saitoh Y, Kishima H, Shimokawa T, Oshino S, Hirata M, Kato A, Yoshimine T: Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *Pain* 2006; 122(1-2): 22-27.

Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, Galet V, Kost J, Fan X, Leibensperger H, Froman S, Assaid C, Lines C, Koppen H, Winner PK. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet* 2008; 372(9656): 2115-2123.

Holzer P. Neurogenic vasodilatation and plasma leakage in the skin. *General pharmacology* 1998; 30: 5-11.

Ilmoniemi RJ, Virtanen J, Ruuhonen J, Karhu J, Aronen HJ, Naatanen R, Katila T. Neuronal responses to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity. *Neuroreport* 1997; 8(16): 3537-3540.

Izzati-Zade KF. The role of serotonin in the pathogenesis and clinical presentations of migraine attacks. *Neuroscience and behavioral physiology* 2008; 38(5): 501-505.

Jalinous R. Guide to Magnetic stimulation. 1996; 1-50. Witland, Wales, The Magstim Company. Internetpublikation. www.magstim.com/download.

Kammer T, Spitzer M. Triggered transcranial magnetic stimulation in high cognitive functions. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 1996; 64(6): 205-211.

Kelman L. The aura: a tertiary care study of 952 migraine patients. *Cephalalgia* 2004; 24: 728-734.

Khedr EM, Kotb H, Kamel NF, Ahmed MA, Sadek R, Rothwell JC. Longlasting analgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry* 2005; 76(6): 833-838.

Khedr EM, Rothwell JC, Shawky OA, Ahmed MA, Hamdy A. Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation on motor performance in Parkinson's disease. *Movement disorders* 2006; 21(12): 2201-2205.

Kuchling H (1998). Taschenbuch der Physik, 3. völlig überarbeitete und erweiterte Auflage, Fachbuchverlag; Leipzig.

Kuhn AA, Sharott A, Trottenberg T, Kupsch A, Brown P. Motor cortex inhibition induced by acoustic stimulation. *Experimental brain research* 2004; 158(1): 120-124.

- Kühn CG (1965), CLAUDII GALENI OPERA OMNIA, TOMUS XII, De compositione medicamentorum secundum locus, lib. II, Cap. III, Georg Olms Verlagsbuchhandlung; Hildesheim.
- LabVelocity (2001) http://content.labvelocity.com/tools/0/1190/Serotonergic_Receptors_-_locked.pdf (31.03.2006).
- Lassen LH, Ashina M, Christiansen I, Ulrich V, Grover R, Donaldson J et al. Nitric oxide synthase inhibition: a new principle in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia* 1998; 18: 27–32.
- Lauritzen M, Jørgensen MB, Diemer NH, Gjedde A, Hansen AJ. Persistent oligemia of rat cerebral cortex in the wake of spreading depression. *Annals of neurology* 1982; 12(5): 469- 474.
- Lauritzen M, Skyhøj Olsen T, Lassen NA, Paulson OB. Changes in regional cerebral blood flow during the course of classic migraine attacks. *Annals of neurology* 1983; 13(6): 633-641.
- Leao AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *Journal of neurophysiology* 1944; 7(6): 359-390.
- Lee SH, Kim W, Chung YC, Jung KH, Bahk WM, Jun TY, Kim KS, George MS, Chae JH. A double blind study showing that two weeks of daily repetitive TMS over the left or right temporoparietal cortex reduces symptoms in patients with schizophrenia who are having treatment-refractory auditory hallucinations. *Neuroscience letters* 2005; 376(3): 177-181.
- Lefaucheur JP, Drouot X, Keravel Y, Nguyen JP: Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex. *Neuroreport* 2001; 12(13): 2963-2965.
- Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, Zerah F, Bendib B, Cesaro P, Keravel Y, Nguyen JP. Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry* 2004; 75(4): 612-616.
- Leonardi M, Steiner TJ, Scher AT, Lipton RB. The global burden of migraine: measuring disability in headache disorders with WHO's Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). *The journal of headache and pain* 2005; 6(6): 429-440.
- Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G, Przywara S, Diener HC. Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. *Neurology* 2002; 59(7): 1011-1014.
- Lipton RB, Scher AI, Kolodner K, Liberman J, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine in the United States: epidemiology and patterns of health care use. *Neurology* 2002; 58(6): 885-894.

- Lipton RB, Bigal ME, Amatriek JC, Stewart WF. Tools for diagnosing migraine and measuring its severity. *Headache* 2004; 44(5): 387-398.
- Little JT, Kimbrell TA, Wassermann EM, Grafman J, Figueras S, Dunn RT, Danielson A, Repella J, Huggins T, George MS, Post RM. Cognitive effects of 1- and 20-hertz repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: preliminary report. *Neuropsychiatry, neuropsychology and behavioural Neurology* 2000; 13(2): 119-124.
- MacGregor EA, Brandes J, Eikermann A. Migraine prevalence and treatment patterns: the global Migraine and Zolmitriptan Evaluation survey. *Headache* 2003; 43(1): 19-26.
- Maeda F, Gangitano M, Thall M, Pascual-Leone A. Inter- and intra-individual variability of paired-pulse curves with transcranial magnetic stimulation (TMS). *Clinical Neurophysiology* 2002; 113(3): 376-382.
- Manganotti P, Bongiovanni LG, Zanette G, Turazzini M, Fiaschi A. Cortical excitability in patients after loading doses of lamotrigine: a study with magnetic brain stimulation. *Epilepsia* 1999; 40(3): 316-321.
- Mano Y, Funakawa I, Nakamuro T, Takayanagi T, Matsui K. The kinesiological, chemical and pathological analysis in pulsed magnetic stimulation to the brain. *Rinsho Shinkeigaku* 1989; 29(8): 982-988.
- Mathew NT, Kailasam J, Seifert T. Clinical recognition of allodynia in migraine. *Neurology* 2004; 63(5): 848-852.
- May A. Zertifizierte medizinische Fortbildung: Diagnostik und moderne Therapie der Migräne – vom kritischen zum zufriedenen Patienten. *Deutsches Ärzteblatt* 2006; 103(17): A-1157 / B-979 / C-944.
- McCall RB, Huff R, Chio CL, TenBrink R, Bergh CL, Ennis MD, Ghazal NB, Hoffman RL, Meisheri K, Higdon NR, Hall E. Preclinical studies characterizing the anti-migraine and cardiovascular effects of the selective 5-HT_{1D} receptor agonist PNU-142633. *Cephalalgia* 2002; 22(10): 799-806.
- Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 1980; 285 (5762): 227.
- Messlinger K. Migraine: where and how does the pain originate? *Experimental brain research* 2009; 196: 179-193.
- Meyer BU, Benecke R, Gohmann M, Zipper S, Conrad B. Possibilities and limits of determining central motor conduction latencies in the human. *EEG-EMG Zeitschrift für Elektroenzephalographie, Elektromyographie und verwandte Gebiete* 1987; 18(4): 165-172.
- Mills KR, Murray NM, Hess CW. Magnetic and electrical transcranial brain stimulation: physiological mechanisms and clinical applications. *Neurosurgery* 1987; 20(1): 164-168.

- Mills KR, Boniface SJ, Schubert M. Magnetic brain stimulation with a double coil: the importance of coil orientation. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 1992; 85(1): 17-21.
- Montagna M, Cerri G, Borroni P, Baldissera F. Excitability changes in human corticospinal projections to muscles moving hand and fingers while viewing a reaching and grasping action. *The European journal of neurosciences* 2005; 22(6): 1513-1520.
- Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Annals of neurology* 1984; 16(2): 157-168.
- Müller MB, Toschi N, Kresse AE, Post A, Keck ME. Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystokinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23(2): 205-215.
- Mulleners WM, Chronicle EP, Palmer JE et al. Visual cortex excitability in migraine with and without aura. *Headache* 2001; 41: 565–572.
- Mylius V, Reis J, Knaack A, Haag A, Oertel WH, Rosenow F, Schepelmann K. High-frequency rTMS of the motor cortex does not influence the nociceptive flexion reflex but increases the unpleasantness of electrically induced pain. *Neuroscience letters* 2007; 415: 49-54.
- Nahas Z, Bohning DE, Molloy MA, Oustz JA, Risch SC, George MS. Safety and feasibility of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of anxious depression in pregnancy: a case report. *The journal of clinical psychiatry* 1999; 60(1): 50-52.
- Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Annals of neurology* 1981; 9(4): 344-352.
- Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, Goadsby P, Hall D, Meier U, Pollentier S. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *New England Journal of Medicine* 2004a; 350(11): 1104-1110.
- Olesen J, Diener HC, Schoenen J, Hettiarachchi J. No effect of eletriptan administration during the aura phase of migraine. *European journal of paediatric neurology* 2004b; 11: 671–677.
- Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffmann SM, Lamerdin JE, Mohrenweiser HW, Bulman DE, Ferrari M, Haan J, Lindhout D, van Ommen GJ, Hofker MH, Ferrari MD, Frants RR. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996; 87 (3): 543-552.

- Ottosson A, Edvinsson L. Release of histamine from dural mast cells by substance P and calcitonin gene-related peptide. *Cephalalgia* 1997; 17: 166-174.
- Pascual-Leone A, Cohen LG, Shotland LI, Dang N, Pikus A, Wassermann EM, Brasil-Neto JP, Valls-Solé J, Hallett M. No evidence of hearing loss in humans due to transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1992; 42 (3 Pt 1): 647-651.
- Pascual-Leone A, Houser CM, Reese K, Shotland LI, Grafman J, Sato S, Valls-Solé J, Brasil-Neto JP, Wassermann EM, Cohen LG, Hallett M. Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 1993; 89(2): 120-130.
- Phillip D, Lyngberg A, Jensen R. Assessment of headache diagnosis. A comparative population study of a clinical interview with a diagnostic headache diary. *Cephalalgia* 2007; 27(1): 1-8.
- Pietrobon D. Familial hemiplegic migraine. *Neurotherapeutics* 2007; 4(2): 274-284.
- Polson MJ, Barker AT, Freeston IL. Stimulation of nerve trunks with time-varying magnetic fields. *Medical & biological engineering & computing* 1982; 20(2): 243-244.
- Reis J, Tergau F, Hamer HM, Müller HH, Knake S, Fritsch B, Oertel WH, Rosenow F. Topiramate selectively decreases intracortical excitability in human motor cortex. *Epilepsia* 2002; 43(10): 1149-1156.
- Relja G, Granato A, Maria Antonello R, Zorzon M. Headache induced by chronic substance use: analysis of medication overused and minimum dose required to induce headache. *Headache* 2004; 44(2): 148-153.
- Richter GT, Mennemeier M, Bartel T, Chelette KC, Kimbrell T, Triggs W, Dornhoffer JL. Repetitive transcranial magnetic stimulation for tinnitus: a case study. *Laryngoscope* 2006; 116(10): 1867-1872.
- Rossi S, Pasqualetti P, Tecchio F, Pauri F, Rossini P M. Corticospinal excitability modulation during mental simulation of wrist movements in human subjects. *Neurosciences letters* 1998; 243(1-3): 147-151.
- Roth BJ, Cohen LG, Hallett M. The electric field induced during magnetic stimulation. *Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement* 1991; 43: 268-278.
- Rudiak D, Marg E. Finding the depth of magnetic brain stimulation: a reevaluation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1994; 93(5): 358-371.
- Russell MB, Olesen J. A nosographic analysis of the migraine aura in a general population. *Brain* 1996; 119: 355-361.
- Russell MB. Genetics of migraine without aura, migraine with aura, migrainous disorder, head trauma migraine without aura and tension-type headache. *Cephalalgia* 2001; 21(7): 778-780.

- Sanchez del Rio M, Reuter U. Migraine aura: new information on underlying mechanisms. *Current opinion in neurology* 2004; 17(3): 289-293.
- Schmuck K, Ullmer C, Kalkman H, Probst A, Lubbert H. Activation of meningeal 5-HT_{2B} receptors: an early step in the generation of migraine headache? *The European journal of neuroscience* 1996; 8(5): 959-967.
- Schoenen J, Sianard-Gainko J, Lenaerts M. Blood magnesium levels in migraine. *Cephalalgia* 1991; 11(2): 97-99.
- Schürks M, Diener HC. Pathophysiologie der Migräne im klinischen Kontext. *Der Schmerz* 2008; 22(5): 523-530.
- Shepherd S, Edvinsson L, Cumberbatch M, Williamson D, Mason G, Webb J, Boyce S, Hill R, Hargreaves R. Possible antimigraine mechanisms of action of the 5HT_{1F} receptor agonist LY334370. *Cephalalgia* 1999; 19(10): 851-858.
- Siebner HR. Neues aus der Neurophysiologie: die repetitive transkranielle Magnetstimulation. *Nervenheilkunde* 1999; 18: 467-474.
- Silberstein SD. Migraine pathophysiology and its clinical implications. *Cephalalgia* 2004a; 24(2): 2-7.
- Silberstein SD. Topiramate in migraine prevention: evidence-based medicine from clinical trials. *Neurological sciences* 2004b; 25(3): 244-245.
- Silberstein S, Loder E, Diamond S, Reed M, Bigal M, Lipton R, the AMPP advisory group. Probable migraine in the United States: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Cephalalgia* 2007; 27(3): 220-229.
- Smith JM, Bradly DP, James MF, Huang CL. Physiological studies of cortical spreading depression. *Biological reviews of the Cambridge Philosophical Society* 2006; 81(4): 457-481.
- Sohn YH, Jung HY, Kaelin-Lang A, Hallett M. Excitability of the ipsilateral motor cortex during phasic voluntary hand movement. *Experimental brain research* 2003; 148(2): 176-185.
- Speer AM, Willis M, Herscovitch P, Daube-Witherspoon M, Shelton J, Benson B, Post RM, Wassermann E. Intensity-dependent regional cerebral blood flow (rCBF) during 1Hz repetitive transcranial magnetic stimulation in healthy volunteers studied with H₂ 15O PET: Effects of primary motor cortex rTMS. *Biological Psychiatry* 2003; 54(8): 818-825.
- Sorensen PS, Larsen BH, Rasmussen MJ, Kinge E, Iversen H, Alsley T, Nohr P, Pedersen KK, Schroder P, Lademann A et al. Flunarizine versus metoprolol in migraine prophylaxis: a double-blind, randomized parallel group study of efficacy and tolerability. *Headache* 1991; 31(10): 650-657.

- Stöcker H (1994). Taschenbuch der Physik. Formeln, Tabellen, Übersichten. Deutsch; Frankfurt/Main.
- Strassman AM, Raymond SA, Burstein R. Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headaches. *Nature* 1996; 384(6609): 560-564.
- Tamura Y, Okabe S, Ohnishi TN, Saito DN, Arai N, Mochio S et al. Effects of 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on acute pain induced by capsaicin. *Pain* 2004; 107(1-2): 107-115.
- Teive HA, Kowacs PA, Maranhao Filho P, Piovesan EJ, Werneck LC. Leao's cortical spreading depression: from experimental "artifact" to physiological principle. *Neurology* 2005; 65(9): 1455-1459.
- Tepper SJ, Rapoport AM, Sheftell FD. Mechanisms of action of the 5-HT 1B/1D receptor agonists. *Archives of Neurology* 2002; 59(7): 1084-1088.
- Tergau F, Naumann U, Paulus W, Steinhoff BJ. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy. *Lancet* 1999; 353(9171): 2209.
- Theoharides TC, Donelan J, Kandere-Grzybowska K, Konstantinidou A. The role of mast cells in migraine pathophysiology. *Brain research. Brain research reviews* 2005; 49(1): 65-76.
- Tofts PS. The distribution of induced currents in magnetic stimulation of the nervous system. *Physics in medicine and biology* 1990; 35(8): 1119-1128.
- Triggs WJ, Calvanio R, Macdonell RA, Cros D, Chiappa KH. Physiological motor asymmetry in human handedness: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Brain research* 1994; 636(2): 270-276.
- Walsh V, Cowey A. Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience. *Nature reviews. Neuroscience* 2000; 1(7): 73-79.
- Wassermann EM, Cohen LG, Flitman SS, Chen R, Hallett M. Seizures in healthy people with repeated 'safe' trains of transcranial magnetic stimuli. *Lancet* 1996; 347: 825-826.
- Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 1998; 108(1): 1-16.
- Weiller C, May A, Limmroth V, Juptner M, Kaube H, Schayck RV, Coenen HH, Diener HC. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nature Medicine* 1995; 1(7): 658-660.
- Welch KM. Current opinions in headache pathogenesis: introduction and synthesis. *Current opinion in Neurology* 1998; 11(3): 193-197.

- Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? *Headache* 2001; 41(7): 629-637.
- Welch KM. Contemporary concepts of migraine pathogenesis. *Neurology* 2003; 61: 2-8.
- Wey T, Schreivogel K (1992). Technische und physikalische Grundlagen, in: Meyer BU, *Magnetstimulation des Nervensystems*, Springer; Berlin, Heidelberg.
- WHO fact sheet N° 277. March 2004.
- Williamson DJ, Hargreaves RJ. Neurogenic inflammation in the context of migraine. *Microscopy research and technique* 2001; 53:167–178.
- Wolff H (1963) *Headache and other head pain*. 2nd edition New York: Oxford University Press.
- Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Annals of neurology* 1996; 40(3): 367-378.
- Ziemann U, Steinhoff BJ, Tergau F, Paulus W. Transcranial magnetic stimulation: its current role in epilepsy research. *Epilepsy Research* 1998; 30: 11-30.

8. Anhang

8.1 Abkürzungen

α	Signifikanzniveau
ACTH	adrenocorticotropes Hormon
AMT	active motor threshold
ANOVA	analysis of variance
AV-Block	atrioventrikulärer Block
B	magnetische Induktion
BDNF	brain-derived neurotrophic factor
bzw.	beziehungsweise
C	Kondensator
ca.	circa
CACNA _{1A} -Gen	calcium channel, voltage-dependent, P/Q type, alpha-1A subunit
CCK	Cholezystokinin
CGRP	calcitonin gene-related peptide
COX	Cyclooxygenase
CSD	cortical spreading depression
C _z	Vertex
D	Diode
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Cortex
DMKG	Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft
E	Magnetfeldstärke
EEG	Elektroencephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyografie
et al.	et alii (und andere)
FHM	familiäre hemiplegische Migräne
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
G-Protein	Guanosintriphosphat-bindende Proteine
H	Feldstärke

HT-Rezeptor	Hydroxytryptaminrezeptor
Hz	Hertz
I	Stromstärke
HIS	International Headache Society
IL	Interleukin
inkl.	inklusive
Δ	Poissonverteilung
LH	luteinisierendes Hormon
M.	Musculus
M1	primärer Motorkortex
MA	Migräne mit Aura
MEP	motorisch evoziertes Potential
Min	Minute
MO	Migräne ohne Aura
Mm	Millimeter
μ_0	magnetische Feldkonstante
μ_r	magnetische Permeabilitätskonstante
N	Windungszahl
N	Nordpol
N.	Nervus
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NO	Stickstoffmonoxid
o.ä.	oder ähnliches
P	Signifikanzlevel
P	Placebo
PAG	periaquäduktales Grau
PET	Positron-Emissions-Tomografie
PGE	Prostaglandin
P/Q-Typ	Purkinjezell-/ Körnerzell-Typ
PT	Phosphen-Schwelle
R	Radius
REM	rapid eye movement
RMT	resting motor threshold
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation

S	Südpol
S	Spule
SCNA1A	sodium channel, alpha-1A subunit
SD	Standardabweichung
t-Test	Hypothesentest mit t-verteilter Testprüfgröße
tDCS	transkranielle Gleichstromstimulation
TMS	transkranielle Magnetstimulation
TNF	Tumornekrosefaktor
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
U	Netzanschluss
u. a.	unter anderem/und andere
V	Verum
VEGF	vascular endothelial growth factor
vis RMT	visually detectable resting motor threshold
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel

8.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Visuelle Aura: Funkelnde Zackenkränze ohne Kopfschmerz: Erfahrungen einer 27-jährigen Person (May et al. 2006).	9
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Ereignisse in der Dura mater, dem trigeminalen Ganglion und dem spinalen trigeminalen Nucleus, die der Entstehung einer Migräne zugrunde liegen (Messlinger 2009).	12
Abbildung 3: Darstellung des Schmerzverlaufs ausgehend von den Meningealgefäßen zum Ganglion trigeminale mit Weiterverarbeitung im Hirnstamm (Goadsby et al. 2002).	14
Abbildung 4: Schema einer Ringspule, N (Nordpol), S (Südpol); die Pfeile geben die Richtung des Magnetfeldes der Spule an (Kuchling 1998).	25
Abbildung 5: Schematischer Aufbau eines Magnetstimulators: Netzanschluss (U), Kondensator (C), Diode (D), Widerstand (R), Spule (S), Schalter 1 (S1), Schalter 2 (S2) (modifiziert nach Polson et al. 1982).	26
Abbildung 6: Induktion eines Stromflusses an einer einzelnen Nervenfaser.	27
Abbildung 7: Magnetfeldstärke (E) im Verhältnis zur Eindringtiefe (modifiziert nach Roth et al. 1991).	27
Abbildung 8: Spannungsinduktion durch TMS in die unzähligen Axone und Dendriten des Motorkortex in der historischen Darstellung (Meyer et al. 1987).	28
Abbildung 9: Induziertes elektrisches Feld verschiedener Spulenformen in der 3-D-Rekonstruktion. Die Stärke des Feldes fällt mit zunehmender Entfernung von der Magnetspule ab (Jalinous 1996).	29
Abbildung 10: Grafische Darstellung des gesamten Beobachtungszeitraums.	40
Abbildung 11: Stimulator MagPro der Firma Medtronic.	40
Abbildung 12: Rundspule MC 125 der Firma Dantec, Durchmesser 13 cm.	41
Abbildung 13: Schmetterlingsspule MC-B70 der Firma Medtronic, Durchmesser 2x11 cm.	41
Abbildung 14: Nackenstütze aus Schaumstoff.	42
Abbildung 15: Versuchsanordnung während der Stimulation.	42
Abbildung 16: Zahl der Migräneattacken innerhalb 8 Wochen vor und 8 Wochen nach rTMS-Stimulation für die Verum- und die Placebogruppe; “*” zeigt eine statistische Signifikanz an ($p < 0,05$).	48
Abbildung 17: Zahl der Migränetage binnen 8 Wochen vor und 8 Wochen nach rTMS für die Verum- und die Placebogruppe; “*” zeigt statistische Signifikanz an ($p < 0,05$).	49
Abbildung 18: Zahl der Migränestunden binnen 8 Wochen vor und 8 Wochen nach der rTMS-Stimulation für Verum- und Placebogruppe; “*” zeigt statistische Signifikanz an ($p < 0,05$).	49

Abbildung 19: Darstellung der mittleren Schmerzintensität auf einer Skala von 0 (kein Schmerz) bis 10 (maximaler Schmerz) während des Beobachtungszeitraums 8 Wochen vor und 8 Wochen nach rTMS-Anwendung für die Verum- und die Placebogruppe.....	50
Abbildung 20: Medikamentenkonsument während der 8-wöchigen Vor- und Nachbeobachtungsphase für die Teilnehmer der Verum- und der Placebostimulation.....	51

8.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der verschiedenen Migräneformen anhand der Kriterien der International Headache Society (IHS) (IHS 2004).....	6
Tabelle 2: IHS-Diagnosekriterien der Migräne ohne Aura (IHS 2004).....	8
Tabelle 3: IHS-Diagnosekriterien der Migräne mit Aura (IHS 2004).....	9
Tabelle 4: Nachgewiesene bzw. vermutete Gendefekte für die Migräne mit/ohne Aura (Cuterer et al. 2006).....	11
Tabelle 5: Therapie der akuten Migräneattacke mit 5-HT _{1B/1D} -Agonisten (Reihenfolge nach dem Jahr der Zulassung).....	20
Tabelle 6: Substanzen zur Migräneprophylaxe mit guter Evidenzlage (Substanzen der ersten Wahl zur Migräneprophylaxe).....	23
Tabelle 7: Auflistung der Teilnehmer nach Zuteilung einer Probandennummer; MO= Migräne ohne Aura, MA= Migräne mit Aura.....	47
Tabelle 8: Darstellung der randomisierten Gruppen.....	47
Tabelle 9: Hodges-Lehmann-Schätzformel zur Berechnung des Medians mit Konfidenz-Intervallen	51
Tabelle 10: Art und Häufigkeit von Nebenwirkungen.....	53

8.4. Probandeninformation



Justus-Liebig-
Universität Gießen

UNIVERSITÄTSKLINIKUM GIESSEN UND MARBURG GMBH

Standort Marburg
Klinik für Neurologie - Direktor: Prof. Dr. W. H. Oertel



Philipps-Universität
Marburg

Informationsblatt

zur Studie

„Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) zur Behandlung von Migränekopfschmerzen“

Sehr geehrte Dame, sehr geehrter Herr,

wir möchten uns für Ihr Interesse an dieser Studie bedanken und würden uns freuen, wenn Sie sich als Proband zur Verfügung stellen würden. Im folgenden möchten wir Ihnen die Hintergründe und den Ablauf der Studie darlegen.

Studienleiter:

PD Dr. K. Schepelmann

Studienziel:

Die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) bietet die Möglichkeit, Nervenzellen mit sich wiederholenden Magnetreizen zu beeinflussen. Mit Hilfe dieser Methode können bereits verschiedene Erkrankungen wie z.B. Depressionen erfolgreich behandelt werden.

Wir möchten untersuchen, ob durch eine rTMS-Behandlung weniger Migräneattacken im Monat auftreten.

Untersuchungsablauf:

Wir überprüfen zunächst in einer ärztlichen Untersuchung, ob Sie für die Studie in Frage kommen.

Die Stimulationen erfolgen in einer Serie an fünf aufeinander folgenden Tagen mit jeweils einer Sitzung pro Tag, die etwa 60-90 Minuten dauern wird.

Es wird 2 Behandlungsgruppen geben, und zwar Probanden, die nur rTMS-Stimulationen erhalten, sowie Versuchsteilnehmer mit Schein-Stimulationen. Zu welcher Gruppe Sie gehören werden, werden weder Sie noch der entsprechende Untersucher erfahren.

Während der Behandlung sitzen Sie in einem bequemen Liegestuhl. Eine mit Kunststoff isolierte Kupferdrahtspule wird auf den Kopf gelegt. Durch diese Spule fließt ein elektrischer Strom, der ein Magnetfeld erzeugt. Dieses Magnetfeld kann durch den Schädel hindurch gelangen und das Gehirn erregen, ohne dabei

Schmerzen zu erzeugen. Bei hohen Stromstärken können dabei Zuckungen an Händen und im Gesicht auftreten. Wir werden jedoch eine Stärke einstellen, die keine solchen Zuckungen erzeugt und die – außer einem Klick-Geräusch und einem leichten Klopfen auf dem Kopf – fast nicht spürbar ist. Insgesamt werden pro Sitzung etwa 1000 Stimuli abgegeben.

Sie müssen 2 Monate vor, während und 2 Monate nach dem gesamten Untersuchungszeitraum ein Kopfschmerztagebuch führen, in dem Sie Ihre Migräneattacken dokumentieren.

Als mögliche Nebenwirkungen der transkraniellen Magnetstimulation können leichtgradige Kopfschmerzen auftreten. Als vor Jahren die transkranielle Magnetstimulation entwickelt wurde, kam es als weitere Nebenwirkung zu epileptischen Anfällen. Inzwischen weiß man, dass solche Anfälle nur bei hohen Stimulationsfrequenzen auftreten; bei der von uns verwendeten Frequenz ist bei gesunden Menschen noch nie ein Anfall ausgelöst worden.

Wir bieten Ihnen die Möglichkeit an, sich diese Untersuchungen und die hierfür notwendigen Apparate ausführlich von uns demonstrieren zu lassen.

Ihre persönlichen Daten werden verschlüsselt und zur projektinternen Identifizierung mit einer Kennnummer versehen. Sie werden in einem abschließbaren Schrank verwahrt und sind nur Projektmitarbeitern zugänglich. Es ist gewährleistet, dass diese nur in anonymisierter Form weitergegeben werden. Nach Beendigung der Studie werden diese vernichtet.

Ihre Einwilligung, an dieser Studie teilzunehmen, können Sie selbstverständlich jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen. Die Teilnahme an der Studie ist dabei unabhängig von einer Behandlung in unserer neurologischen Kopfschmerzsprechstunde.

Wir möchten uns für Ihr Interesse an unserer Studie bedanken!

PD Dr. K. Schepelmann
Leitender Oberarzt der Klinik

8.5. Einverständniserklärung



Justus-Liebig-
Universität Gießen

UNIVERSITÄTSKLINIKUM GIESSEN UND MARBURG GMBH

Standort Marburg
Klinik für Neurologie - Direktor: Prof. Dr. W. H. Oertel



Philipps-Universität
Marburg

Patienteneinverständniserklärung

Ich bin durch den Prüfarzt über Zweck, Ablauf, Bedeutung der klinischen Studie und alle Vorteile und Risiken, die damit verbunden sein können, aufgeklärt worden.

Die schriftliche Patienteninformation habe ich gelesen und verstanden, sowie eine Kopie derselben erhalten. Alle meine Fragen sind zu meiner Zufriedenheit beantwortet worden. Ich hatte genug Zeit, um meine Entscheidung zur Studienteilnahme zu überdenken und frei zu treffen.

Hiermit willige ich freiwillig ein, an dieser klinischen Studie teilzunehmen und die Anordnung des Prüfarztes zu befolgen. Ich habe meinen Prüfarzt über alle meine früheren oder derzeitigen Erkrankungen und über Medikamente, die ich z.Zt. einnehme, unterrichtet.

Ich weiß, dass meine Teilnahme an der klinischen Prüfung völlig freiwillig ist und dass ich diese Einverständniserklärung jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen kann und dass eine Beendigung meiner Teilnahme an dieser Prüfung keinen Einfluss auf die weitere ärztliche Behandlung hat.

(Name des Patienten in Druckbuchstaben)

(Datum)

(Name der Patientin/des Patienten)

(Name des aufklärenden Arztes in Druckbuchstaben)

(Datum)

(Unterschrift des aufklärenden Arztes)

8.6 Schmerztagebuch

Klinikum der Philipps-Universität Marburg
 Kopfschmerz- und Schmerzzambulanz der Neurologischen
 Klinik
 Tel.: 06421/ 28-65220



Von _____ bis _____

Wochentag	Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Sonntag						
unerträglich (10)	9 8 7 6 5 4 3 2 1	9 8 7 6 5 4 3 2 1	9 8 7 6 5 4 3 2 1	9 8 7 6 5 4 3 2 1	9 8 7 6 5 4 3 2 1	9 8 7 6 5 4 3 2 1	9 8 7 6 5 4 3 2 1						
Schmerzstärke													
keine (0)													
Medikamente:													
Besonderheiten:													

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
MO																								
DI																								
MI																								
DO																								
FR																								
SA																								
SO																								

8.7 Abschlussfragebogen

Abschluss-Fragebogen: rTMS zur Behandlung von Migräne

Name:

Beobachtungsbeginn/-ende:

Therapie:

Wodurch sind Sie auf die Studie aufmerksam geworden?

Marburger Express Marburger Neue Zeitung Marburger
Anzeigen Blatt

Oberhessische Presse Giessener Anzeiger Sonntags-Blatt
 Flyer

Aushang wurde von der Klinik angeschrieben

Sonstiges: _____

Ihre Meinung über die 5 Behandlungstage (Mehrfachauswahl möglich):

angenehme Entspannung unangenehm zu hoher zeitlicher
 Sonstiges: _____ Aufwand

War Ihnen irgendetwas **während der 5 Sitzungen** unangenehm?

Nein Ja

Bei ja, bitte weitere Angaben (Mehrfachauswahl möglich):

langes sitzen Geräusch Spule auf dem Kopf

Schwellensuche zu Beginn Sonstiges: _____

Haben Sie **während der 5 Sitzungen** an sich selbst Auffälligkeiten bemerkt?

Nein Ja

Wenn ja, zutreffendes bitte ankreuzen (Mehrfachauswahl möglich):

Kopfschmerzen Unruhegefühl Muskelzittern Sonstiges: _____

Haben Sie **an den Abenden der Behandlungstage** Veränderungen ihres Wohlbefindens registriert?

Nein Ja

Wenn ja, bitte weitere Angaben (Mehrfachauswahl möglich):

Kopfschmerzen Unruhegefühl Muskelzittern
 Sonstiges: _____

Haben Sie **in den 2 Monaten nach den Behandlungen** eine Veränderung ihrer Migräneanfälle feststellen können?

Nein Ja

Wenn ja, zutreffendes bitte ankreuzen (Mehrfachauswahl möglich):

wurden stärker wurden schwächer wurden länger wurden
Kürzer

wurden häufiger wurden seltener Änderung der Lokalisation
 Sonstiges: _____

Würden Sie- sofern wir eine prophylaktische Wirkung nachweisen können-
regelmäßig derartige Behandlungen auf sich nehmen?

Nein Ja

Freiraum für Ergänzungen/Kommentare:

Vielen Dank für Ihre Teilnahme und weiterhin alles Gute!

8.8 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren:

Arnold, Aumüller, Barth, Basler, Baum, Baumann, Behr, Bien, Boekhoff, Cetin, Czubayko, Daut, Del Rey, Donner-Banzhoff, Dünne, Duda, Elsässer, Feiber, Gemsa, Gerdes, Göke, Görg C., Gress, Grzeschik, Gudermann, Happle, Hertl, Hofbauer, Jungclas, Kann, Kalder, König, Kill, Klose, Kolb-Niemann, Koolman, Krieg, Kroll, Kühnert, Lankat-Buttgereit, Lill, Löffler, Lohoff, Maisch, Moll, Moosdorf, Mueller, Müller HH, Neubauer, Oertel, Pagenstecher, Renz, Richter, Röhm, Röper, Rothmund, Sattler, Schäfer H, Scherag, Schnabel, Schoppet, Seitz, Steiniger, Trebst, Vogelmeier, Weihe, Werner, Wulf

8.9 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. M. Teepker für sein tatkräftiges Engagement bei der Durchführung der Studie, die Einweisung in die wissenschaftlichen Arbeitsmethoden sowie die hilfreiche Durchsicht der Manuskripte. Die exzellente Betreuung war ein wesentlicher Bestandteil für das Gelingen des Projekts.

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. K. Schepelmann für die vertrauensvolle Überlassung des Themas und die hervorragende Zusammenarbeit.

Ein weiterer Dank richtet sich an Herrn Prof. Dr. Oertel für die Möglichkeit der Forschung in der neurologischen Klinik sowie an Herrn Prof. Dr. Rosenow, den Leiter der „TMS-Abteilung“.

Für die Einweisung in die Technik der TMS möchte ich mich bei Frau Dr. J. Reis bedanken.

Vielen Dank Frau C. Lautner und Herrn G. Rathmacher für die engagierte Durchsicht des Manuskripts.

Ein herzliches Dankeschön auch an Frau Dr. N. Timmesfeld für die statistische Beratung.

Weiterhin gilt mein besonderer Dank allen Patientinnen und Patienten, die durch Ihre Beteiligung diese Arbeit erst ermöglicht haben.

8.10 Publikation

- Teepker M, Hötzel J, Timmesfeld N, Reis J, Mylius V, Haag A, Oertel WH, Rosenow F und Schepelmann K. Niedrig-frequente rTMS-Stimulation über Vertex in der Migräneprophylaxe. *Klin. Neuro* 2008; 39: 42.
- Teepker M, Hötzel J, Timmesfeld N, Reis J, Mylius V, Haag A, Oertel WH, Rosenow F und Schepelmann K. Low -frequency rTMS of the vertex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia* (online publiziert): 8.Juni 2009.

8.11 Erklärung

„Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

**„Niedrig-frequente repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)
über Vertex in der Migräneprophylaxe“**

im Medizinischen Zentrum für Nervenheilkunde, Klinik für Neurologie der Phillips-Universität Marburg unter der Leitung von Herrn PD Dr. K. Schepelmann mit Unterstützung durch Herrn Dr. M. Teepker ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Vorliegende Arbeit wurde in folgenden Publikationsorganen oder bei folgenden Kongressen veröffentlicht bzw. vorgestellt:

- Teepker M, Hötzel J, Timmesfeld N, Reis J, Mylius V, Haag A, Oertel WH, Rosenow F und Schepelmann K. Niedrig-frequente rTMS-Stimulation über Vertex in der Migräneprophylaxe. Klin. Neuro 2008; 39: 42.
- Teepker M, Hötzel J, Timmesfeld N, Reis J, Mylius V, Haag A, Oertel WH, Rosenow F und Schepelmann K. Low -frequency rTMS of the vertex in the prophylactic treatment of migraine. Cephalalgia (online publiziert): 8. Juni 2009.

Frankfurt/Main im Juni 2010

Jenny Hötzel

