

Aus der Klinik für Klinische Neurophysiologie
(Prof. Dr. med. W. Paulus)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Therapeutisches Potenzial der
transkraniellen Wechselstromstimulation
über dem visuellen Kortex
in der häuslichen Behandlung akuter
Migräne**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Rebecca Bischoff

aus

Braunschweig

Göttingen 2018

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H.K. Kroemer

Referentin Prof. Dr. rer. nat. A. Antal

Ko-Referent/in:

Drittreferent/in:

Datum der mündlichen Prüfung:

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Therapeutisches Potenzial der transkraniellen Wechselstromstimulation über dem visuellen Kortex in der häuslichen Behandlung akuter Migräne" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den
.....
(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Einleitung	1
1.1 Einführung und Zielsetzung.....	1
1.2 Pathophysiologie der Migräne.....	3
1.2.1 Migränephasen.....	3
1.2.2 Interiktale Phase und alterierte neuronale Erregbarkeiten.....	4
1.2.3 Migränetrigger.....	6
1.2.4 Prämonitorische Phase.....	7
1.2.5 Migräneaura und Streudepolarisation.....	7
1.2.6 Kopfschmerzphase.....	8
1.2.7 Rückbildungsphase.....	9
1.2.8 Beteiligte Hirnstrukturen.....	9
1.2.9 Genetik.....	10
1.3 Klassifikation der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft.....	11
1.3.1 Migräne ohne Aura.....	11
1.3.2 Migräne mit Aura.....	12
1.4 Migränetherapie.....	13
1.4.1 Akuttherapie.....	13
1.4.2 Migräneprophylaxe.....	14
1.5 Transkranielle Stimulationsverfahren.....	15
1.5.1 Wechselstromtherapie.....	17
1.5.2 Transkranielle Stimulationsverfahren in der Migränebehandlung.....	17
2 Material und Methoden	20
2.1 Patientenauswahl.....	20
2.2 Studiendesign.....	21
2.3 Studienablauf.....	22
2.4 Wechselstromstimulation.....	23
2.4.1 Stromstimulator der Firma neuroConn und Stimulationsparameter.....	23
2.4.2 Patientenschulung.....	24
2.4.3 Plazebostimulation.....	27
2.5 Erhebung der Patientendaten.....	27
2.5.1 Aufnahmebogen.....	27
2.5.2 Anamnesebogen.....	28

2.6	Beurteilungsinstrumente.....	28
2.6.1	Kopfschmerztagebuch.....	28
2.6.2	Fragebogen zum zeitlichen Verlauf der Schmerzintensität und der Begleitsymptome.....	28
2.6.3	Fragebogen zu den unerwünschten Nebenwirkungen der transkraniellen Wechselstromstimulation.....	29
2.7	Datenanalyse	29
2.7.1	Zielparameter	29
2.7.2	Anpassen des Datensatzes	30
2.7.3	Interpretation der Patientenangaben.....	30
2.8	Datenschutz und Genehmigung durch die Ethikkommission.....	31
2.9	Computerprogramme und Fotokamera.....	31
3	Ergebnisse.....	32
3.1	Vollendete Studienteilnahmen und Studienabbrüche.....	32
3.2	Anamnestische Daten der Studienteilnehmer.....	33
3.3	Medikamentöser Therapiebedarf.....	35
3.4	Schmerzfreiheit zwei Stunden nach der transkraniellen Wechselstromstimulation	35
3.5	Schmerzintensität in den ersten 48 Stunden nach der transkraniellen Wechselstromstimulation.....	37
3.6	Nebenwirkungen der Wechselstrombehandlung	39
4	Diskussion.....	41
4.1	Ergebnisse.....	41
4.1.1	Nebenwirkungen der Wechselstromtherapie.....	42
4.1.2	Wechselstromtherapie als Heimtherapie	43
4.2	Wirkmechanismen der Wechselstromtherapie	45
4.2.1	Stimulationsparameter	46
4.2.2	Zielparameter	47
4.2.3	Wirkmechanismen der Wechselstromtherapie in der Akuttherapie der Migräne	48
4.3	Wirksamkeitsnachweise transkranieller Stimulationsverfahren in der Migränetherapie in früheren Studien.....	50
4.4	Eingrenzung der Arbeit und Ansatzpunkte für Folgestudien.....	52
4.4.1	Hohe <i>Drop-out</i> -Rate und geringe Fallzahl	52
4.4.2	Fehlende Werte in den Datensätzen	53
4.4.3	Einnahme von Schmerzmedikamenten	54
4.4.4	Analyse von Subgruppen.....	54
4.4.5	Repräsentativität der Probanden für die Allgemeinheit der Migränepatienten	55
4.4.6	Studiendesign	55
4.4.7	Nachweis über den klinischen Nutzen	56
4.4.8	Wechselstromtherapie in Kombination mit anderen Verfahren	56
4.4.9	Plazeboeffekt.....	57
4.4.10	Ethische Aspekte.....	57
4.4.11	Schlussfolgerung - Relevanz der Ergebnisse.....	58
5	Zusammenfassung.....	60

6	Anhang	61
6.1	Informationsbogen über die Studie.....	61
6.2	Aufnahmebogen	68
6.3	Anamnesebogen	70
6.4	Kopfschmerztagebuch.....	74
6.5	Fragebogen zum zeitlichen Verlauf der Schmerzintensität und der Begleitsymptome.....	76
6.6	Fragebogen zu unerwünschten Nebenwirkungen der Therapie.....	77
7	Literaturverzeichnis	82

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung der transkraniellen Stimulationsverfahren	16
Abbildung 2: Stromstimulator der Firma neuroConn	23
Abbildung 3: Aufladen des Stromstimulators	24
Abbildung 4: Elektroden und Elektrodenschwämme des Stromstimulators.....	25
Abbildung 5 : Schematische Darstellung der Elektrodenpositionierung.....	26
Abbildung 6: Stromstimulator mit den verbundenen Elektroden.....	26
Abbildung 7: Auswählen des Stimulationsmodus	27
Abbildung 8: Vollendete Studienteilnahmen und Studienabbrüche.....	33
Abbildung 9: Notwendigkeit einer zusätzlichen Medikamenteneinnahme nach Wechselstromstimulation im akuten Migräneanfall	35
Abbildung 10: Zwei Stunden nach Wechselstromstimulation beendete Migräneattacken.....	36
Abbildung 11: Wirkung der Wechselstromstimulation im akuten Migräneanfall auf die Schmerzintensität in den ersten 48 h nach Stromstimulation; fehlende Werte im Datensatz wurden mit LOCF ersetzt.....	37
Abbildung 12: Wirkung der Wechselstromstimulation im akuten Migräneanfall auf die Schmerzintensität in den ersten 48 h nach Hirnstimulation; fehlende Werte im Datensatz wurden nicht ersetzt	38
Abbildung 13: Wirkung der Wechselstromstimulation im akuten Migräneanfall auf die Schmerzintensität in den ersten 48 h nach Hirnstimulation; fehlende Werte im Datensatz wurden durch errechnete Mittelwerte ersetzt.....	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ausschlusskriterien	21
Tabelle 2: Gründe für den Studienabbruch.....	32
Tabelle 3: Anamnestische Daten der Patientengruppen	34
Tabelle 4: Nebenwirkungen der Wechselstromstimulation	40

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	<i>analysis of variance</i> (Varianzanalyse)
C2	zweite zervikale Nervenwurzel
CSD	<i>cortical spreading depression</i> (kortikale Streudepolarisation)
Cz	<i>central zero</i> (Elektrodenpositionierung auf der Mittellinie (z) in der Mitte (c) des Kopfes entsprechend dem 10-20-System)
DLPFC	<i>dorsolateral prefrontal cortex</i> (dorsolateraler präfrontaler Kortex)
EEG	Elektroenzephalographie
EKT	Elektrokonvulsionstherapie
IHS	<i>International Headache Society</i> (Internationale Kopfschmerzgesellschaft)
LOCF	<i>last observation carried forward</i>
<i>mi</i>	<i>mean intensity</i> (mittlere Intensität)
<i>n</i>	Anzahl
N.	<i>Nervus</i> (Nerv)
NaCl	Natriumchlorid
NIBS	<i>non-invasive brain stimulation</i> (nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren)
Oz	<i>occipital zero</i> (Elektrodenpositionierung auf der Mittellinie über dem Hinterhauptlappen entsprechend dem 10-20-System)
rcTDCS	<i>repetitive cathodal transcranial direct current stimulation</i> (repetitive kathodale transkranielle Gleichstromstimulation)
rTMS	<i>repetitive transcranial magnetic stimulation</i> (repetitive transkranielle Magnetstimulation)
SD	<i>standard deviation</i> (Standardabweichung)
tACS	<i>transcranial alternating current stimulation</i> (transkranielle Wechselstromstimulation)
TES	<i>transcranial electrical stimulation</i> (transkranielle elektrische Stimulation)
tDCS	<i>transcranial direct current stimulation</i> (transkranielle Gleichstromstimulation)
tRNS	<i>transcranial random noise stimulation</i> (transkranielle Rauschstromstimulation)
TMS	<i>transcranial magnetic stimulation</i> (transkranielle Magnetstimulation)
V1	<i>Nervus ophthalmicus</i> , erster Ast des <i>Nervus trigeminus</i>
WHO	<i>World Health Organization</i> (Weltgesundheitsorganisation)

1 Einleitung

1.1 Einführung und Zielsetzung

Die Migräne ist eine häufige und global weit verbreitete primäre Kopfschmerzkrankung. Ihre Hauptsymptome sind wiederkehrende Kopfschmerzattacken, die von vegetativen Symptomen wie Übelkeit und Erbrechen sowie Licht- beziehungsweise Lärmempfindlichkeit begleitet werden können. Die mäßig-starken bis starken Schmerzen zeichnen sich typischerweise durch einen pulsierenden, pochenden Charakter und eine Verstärkung durch körperliche Aktivität aus. In den meisten Fällen tritt der Kopfschmerz einseitig auf (Rasmussen et al. 1991). Viele Migränepatienten berichten von Aurasymptomen, welche die Kopfschmerzphase antizipieren (IHS 2013).

Im Jahr 2016 berichtete nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (engl. *World Health Organization*, WHO) ein Anteil von 15 bis 22,5 Prozent der Weltbevölkerung, im vorangegangenen Jahr unter Migräne gelitten zu haben (WHO 2016 | *Headache disorders*). Die WHO geht von einer Verteilung von zwei zu eins zwischen Frauen und Männern aus (WHO 2016 | *Headache disorders*).

Die Migräne führt während der Attacken bei den Betroffenen zu einer deutlichen Verminderung ihrer Lebensqualität und rangiert laut der *Global Burden of Disease Study* von 2013 auf Platz sechs der Krankheiten, die weltweit am häufigsten eine Funktionsbeeinträchtigung (engl. *disability*) verursachen (Vos et al. 2015; WHO 2016 | *Headache disorders*). Darüber hinaus verursacht die Migräne hohe direkte und indirekte gesamtwirtschaftliche Verluste (Linde et al. 2012). Verstärkt wird diese Tatsache dadurch, dass die Altersklasse der Berufstätigen und der sich in Ausbildung befindenden Bevölkerung am häufigsten von der Migräne betroffen ist. Eine Studie aus den Vereinigten Staaten von Amerika berichtete von einem Erkrankungsgipfel in der Gruppe der 30- bis 39-Jährigen (Bigal et al. 2006).

Da die medikamentöse Standardtherapie der Migräne eine Vielzahl von möglichen Nebenwirkungen aufweist und nicht bei allen Migränepatienten wirksam ist, ist der Bedarf an wirksamen und nebenwirkungsärmeren nicht-medikamentösen Verfahren groß (Coppola et al. 2016). Für die Wirksamkeit nicht-invasiver Hirnstimulationsverfahren wie der transkraniellen Magnetstimulation (engl. *transcranial magnetic stimulation*, TMS) und der transkraniellen Gleichstromstimulation (engl. *transcranial direct current stimulation*, tDCS) konnten sowohl in der prophylaktischen Therapie als auch in der Akutbehandlung der Migräne in mehreren Studien Hinweise gefunden werden (Clarke et al. 2006; Lipton et al. 2010; Lipton und Pearlman 2010; Teepker et al. 2010; Antal et al. 2011; Viganò et al. 2013; Wickmann et al. 2015). Der Effekt der transkraniellen Hirnstimulation basiert vermutlich auf einer Modifikation der neuronalen Aktivität und Erregbarkeit (Paulus et al. 2013). Im besonde-

ren Fall der Migräne mit Aura kann die transkranielle Hirnstimulation in der frühen Phase des Migräneanfalls eventuell die kortikale Streudepolarisation (engl. *cortical spreading depression*, CSD) verhindern (Leão 1986).

Die transkranielle Wechselstromstimulation (*transcranial alternating current stimulation*, tACS) stellt ein relativ neues transkranielles Stimulationsverfahren dar. Die Polarisation des fließenden Stromes wechselt beim Wechselstrom anders als beim Gleichstrom kontinuierlich die Richtung. Im Gegensatz zur Gleichstromstimulation wird folglich nicht zwischen einer anodalen und kathodalen Hirnstimulation unterschieden. Es wird vermutet, dass die externen Oszillationen des Wechselstroms mit den natürlich vorkommenden neuronalen Oszillationen in Wechselwirkung treten und auf diese Weise maladaptive Hirnzustände modifizieren können (Antal und Paulus 2013). Eine frühere Studie zeigte, dass die Wechselstromapplikation von 140 Hz und 0,4 mA über dem primären Motorkortex (M1) die kortikale Erregbarkeit signifikant senken konnte (Moliadze et al. 2012). Die verminderte kortikale Erregbarkeit wurde in Form einer Amplitudenabnahme der evozierten Motorpotenziale (engl. *motor evoked potential*, MEP) im Ruhezustand gemessen.

In der Studie dieser Arbeit, in der die tACS der gleichen Frequenz und Stromstärke über dem visuellen Kortex appliziert wurde, sollte der potenziell inhibitorische Effekt dieser Stimulationsart genutzt werden. Strom mit schnellen Oszillationen im Bereich von 100 bis 250 Hz wird als Rippelstrom bezeichnet. Es wird angenommen, dass diese Oszillationen eine wichtige Rolle bei der sensorischen Informationsverarbeitung spielen und kortikale Plastizität unterstützen können (Grenier et al. 2001).

Eine solche Wechselstromstimulation von 140 Hz und 0,4 mA wurde in dieser Studie als Heimtherapie erprobt. Nachdem die Probanden eine Schulung in der Anwendung des Stromstimulators erhalten hatten, konnten sie beim Eintreten von Migräneattacken die Wechselstrombehandlung selbstständig zu Hause durchführen. Die Möglichkeit, Migräneattacken ohne große zeitliche Verzögerung selbst zu therapieren, kann eventuell die Effizienz der Therapie steigern. Auch für die Durchführung von Studien kann es förderlich sein, wenn der Proband nicht für jede Behandlung ins Krankenhaus kommen muss. Denn der Zeitfaktor, der dadurch entsteht, kann Patienten sowohl von einer Studienteilnahme abhalten als auch, vor allem in Langzeitstudien, zu höheren *Drop-out*-Raten führen.

Ziel der Studie dieser Arbeit war es, die tACS als Heimtherapie der akuten Migräne auf die Faktoren Effektivität, Sicherheit und Durchführbarkeit zu überprüfen. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass in der Verumgruppe, das heißt in der Gruppe, die die Wechselstrombehandlung tatsächlich erhielt, die Anzahl der beendeten Migräneattacken höher sein würde als in der Placebogruppe, die nur eine Placebostimulation erhielt. Darüber hinaus wurde getestet, ob es zu einem signifikanten Unterschied bezüglich der Schmerzreduktion zwischen der Verum- und der Placebogruppe kommen würde. Es wurden die Nebenwirkungen der Therapie erfasst und speziell die tACS als Heimtherapie hinsichtlich ihrer Praktikabilität überprüft.

1.2 Pathophysiologie der Migräne

Der Migräne liegt nach aktuellem Kenntnisstand eine Funktionsstörung des Gehirns zugrunde. Die Grundlage der Erkrankung wird als zumindest teilweise genetisch bedingt angesehen. In den meisten Fällen kommt es vermutlich zu einer Interaktion von genetischen und biologischen Faktoren (Russell und Olesen 1995). Die klinischen Manifestationen der Migräne sind vielgestaltig, ihr Leitsymptom ist der charakteristische Migränekopfschmerz (s. Kapitel 1.3). Es wird vermutet, dass es bei der Migräne zu einer Dysfunktion der sensorischen und nozizeptiven Verarbeitung mit einer erhöhten sensorischen Empfindlichkeit kommt (Harriott und Schwedt 2014). Die Komplexität der Erkrankungssymptome impliziert, dass multiple neuronale Systeme involviert sind. Zu den betroffenen Systemen zählen neben kortikalen und subkortikalen Arealen auch diencephale Strukturen und Hirnstammregionen, welche autonome, affektive, kognitive und sensorische Funktionen erfüllen (Burstein et al. 2015).

Eine zentrale Rolle bei der Schmerzentstehung beziehungsweise Schmerzwahrnehmung spielt das trigeminovaskuläre System (Nosedá und Burstein 2013). Die Afferenzen des Trigeminus befinden sich in den Meningen und den großen Blutgefäßen des Gehirns (Mayberg et al. 1984; Edvinsson et al. 1989). Die Efferenzen verlaufen in zentralen Arealen des Hirnstammes und Rückenmarkes und projizieren von dort aus zum Thalamus und in verschiedene Areale des Kortex (Kaube et al. 1993; Goadsby und Hoskin 1997).

Die Migräneaura wird mit dem elektrophysiologischen Phänomen der kortikalen Streudepolarisation in Beziehung gebracht. Die Streudepolarisation beschreibt eine sich langsam ausbreitende Depolarisationswelle von Neuronen und Gliazellen, der eine länger anhaltende unterdrückte neuronale Aktivität folgt (Leo 1944).

Nach wie vor nicht abschließend geklärt ist die Frage, wo die Migräneattacke ihren Ausgang nimmt und wie die Trigeminusaktivierung ausgelöst wird (Pietrobon und Striessnig 2003; Nosedá und Burstein 2013). Die Existenz eines sogenannten „Migränegenerators“ im Hirnstamm beziehungsweise im Diencephalon könnte hierbei sowohl die Migränekopfschmerzen als auch die Begleitsymptome der Migräne erklären (Ebersberger 2002; Dahlem 2013; Schulte und May 2016).

Die Phasen des Migräneanfalls und die symptomfreie interiktale Phase (s. Kapitel 1.2.1) bilden im Folgenden die Grundlage für eine systematische Auseinandersetzung mit den pathophysiologischen Vorgängen bei der Symptomentstehung. Daran anschließend wird auf die zentralen Hirnstrukturen, welche im Rahmen der Migräne veränderte Aktivitäten aufweisen, und die genetische Grundlage der Erkrankung eingegangen.

1.2.1 Migränephasen

Der Migräneanfall umfasst insgesamt drei („Migräne ohne Aura“) beziehungsweise vier („Migräne mit Aura“) Phasen und wird wie folgt eingeteilt:

1. prämonitorische Phase/ Prodromalphase
2. Auraphase („Migräne mit Aura“)
3. Kopfschmerzphase
4. Rückbildungsphase/ Postdromalphase

Die symptomfreie Phase zwischen den Migräneattacken wird als interiktale Phase bezeichnet. Die Migränephasen können eine veränderte Reihenfolge und Überlappungen aufweisen (Hansen et al. 2012; Viana et al. 2016).

1.2.2 Interiktale Phase und alterierte neuronale Erregbarkeiten

Die pathophysiologischen Betrachtungen der interiktalen Phase sollen dazu dienen, die Prädisposition der Migränepatienten für das Auftreten von Migräneattacken besser zu verstehen. Sowohl elektrophysiologische als auch bildgebende Verfahren können dazu verwendet werden, Unterschiede zwischen dem Gehirn von Migränepatienten und dem Gehirn von gesunden Probanden aufzuzeigen.

Bei Migränepatienten konnten außerhalb von Migräneanfällen im Vergleich zu gesunden Probanden klinisch und elektrophysiologisch eine erhöhte sensorische Empfindlichkeit und eine veränderte kortikale Erregbarkeit gefunden werden (Wang et al. 1996; Aurora et al. 1999; Judit et al. 2000; Ambrosini et al. 2003; Ambrosini und Schoenen 2003; Huang et al. 2003; Schoenen et al. 2003; Lang et al. 2004; Di Clemente et al. 2007; Coppola et al. 2009; Haigh et al. 2012). Diese veränderte kortikale Erregbarkeit begünstigt möglicherweise das Auftreten von Migräneattacken. Die Art der abnormalen Erregbarkeit der Gehirnrinde ist nicht abschließend geklärt. Es finden sich Hinweise für eine generelle Hyperexzitabilität (Aurora et al. 1999; Lang et al. 2004), eine reduzierte Habitutionsfähigkeit (Wang et al. 1996; Judit et al. 2000; Ambrosini et al. 2003; Schoenen et al. 2003; Di Clemente et al. 2007) und eine generell oder phasenweise erhöhte kortikale Reaktivität auf sensorische und nozizeptive Reize (Ambrosini und Schoenen 2003; Schoenen et al. 2003; Di Clemente et al. 2007; Coppola et al. 2009). Die Hyperexzitabilität (engl. *hyperexcitability*) bezeichnet hierbei eine erhöhte neuronale Erregbarkeit. Die Hyperreaktivität (engl. *hyperreactivity*, *hyperresponsivity*, *hypersensitivity*) benennt eine verstärkte neuronale Reaktion auf Reize. Die Voraktivierung (engl. *preactivation*) beschreibt die spezifische neuronale Reaktion auf einen einzelnen Stimulus. Die Habituation (engl. *habituation*) stellt die Abnahme neuronaler Reaktionen auf wiederholte Hirnstimulationen dar. Es ist anzunehmen, dass die unterschiedlichen Studienergebnisse (Hyperexzitabilität vs. Hyperreaktivität vs. reduzierte Habituation) sowohl durch nicht einheitliche Verwendung der Begrifflichkeiten als auch durch methoden-, patienten- und krankheitsbedingte Unterschiede zu Stande gekommen sind (Áfra 2000).

Die Studie dieser Arbeit basiert auf der Annahme, dass der Migräne eine kortikale Hyperexzitabilität beziehungsweise erhöhte neuronale Reaktivität zugrunde liegt, die insbesondere den visuellen Kortex betrifft. So können beispielsweise die bei Migränepatienten

interiktal erhöhte Lichtempfindlichkeit und die während des Migräneanfalls auftretende Photophobie als Symptome einer kortikalen Hyperexzitabilität gedeutet werden (Martín et al. 2011).

Bouloche et al. zeigten mittels Positronen-Emissions-Tomographie, dass der visuelle Kortex von Migränepatienten nach Lichtstimulation im Vergleich zu gesunden Probanden eine stärkere Aktivierung aufwies. Sie führten dieses Phänomen auf ein mangelndes Habitationsvermögen zurück (Bouloche et al. 2010). Nach der TMS kam es bei Migränepatienten häufiger zu der Auslösung von Phosphenen und nach visueller Stimulation leichter zur Kopfschmerzentsstehung als bei gesunden Probanden (Aurora et al. 1999). Phosphene sind Lichtwahrnehmungen, die bei Abwesenheit von Licht durch die Reizung des Auges, des Sehnerven oder des visuellen Kortex entstehen können. Eine leichtere Auslösung von Phosphenen, also eine reduzierte Phosphenschwelle, wird mit einer erhöhten Erregbarkeit des visuellen Kortex in Verbindung gebracht (Marg und Rudiak 1994; Ray et al. 1998; Romei et al. 2008).

Für eine herabgesetzte neuronale Habituation und eine nachfolgend erhöhte neuronale Reaktivität sprechen die Studien, in denen nach einer TMS und einer akustischen Stimulation erhöhte evozierte Potenziale bei Migränepatienten gemessen wurden (Wang et al. 1996; Ambrosini et al. 2003; Schoenen et al. 2003).

Neben diesen auditorischen und visuellen Verarbeitungsprozessen konnte auch eine mangelnde Habituation des nozizeptiven Blinkreflexes nachgewiesen werden (Di Clemente et al. 2007). Des Weiteren konnten Hinweise für eine Vererbbarkeit dieser Dysfunktion gefunden werden. Auch Verwandte ersten Grades von Migränepatienten zeigten eine mangelnde Habituation des nozizeptiven Blinkreflexes (Di Clemente et al. 2007).

Tommaso et al. stellten die Hypothese auf, dass die funktionellen und morphologischen Veränderungen im Gehirn von Migränepatienten Fluktuationen unterliegen und durch Akkumulation über die Zeit zur Auslösung einer Migräneattacke führen. Zeitweise käme es damit zu einer gestörten Verarbeitung externer Stimuli und einer nachfolgend dysfunktionalen Rekrutierung neuronaler Netzwerke (de Tommaso et al. 2014).

Nicht geklärt sind die Ursachen für die abweichenden zentralen Erregbarkeiten. Einen möglichen Erklärungsansatz liefert die von einigen Autoren vermutete thalamokortikale Dysrhythmie (Coppola et al. 2005; de Tommaso et al. 2014). Dieser Hypothese zufolge bedingt eine verminderte thalamokortikale Aktivität ein verringertes Voraktivierungsniveau, welches wiederum zu einer erhöhten Reaktivität auf endogene und exogene Reize führt.

Neben den Studien, welche die Migräne mit einer erhöhten kortikalen Erregbarkeit, erhöhten neuronalen Reaktivität oder einer verringerten Habituation auf Reize in Verbindung bringen konnten, gibt es auch einige Studien, die augenscheinlich gegenteilige Ergebnisse liefern. Shepherd et al. fanden beispielsweise Hinweise für eine bei Migränepatienten in der interiktalen Phase verstärkte Habituation auf visuelle Reize, welche sich in Form von ver-

stärkten Bewegungsnacheffekten (engl. *motion aftereffects*) und Neigungsnacheffekten (engl. *tilt aftereffects*) zeigte (Shepherd 2001; Shepherd et al. 2002). Die Widersprüche in den Studienergebnissen könnten sowohl Folge von unterschiedlichen Studienbedingungen als auch Folge von zeitlichen Schwankungen der kortikalen Erregbarkeit bei Migränepatienten sein (Áfra 2000; de Tommaso et al. 2014).

Die veränderte kortikale Erregbarkeit hat vermutlich Einfluss auf die Schmerzentstehung beziehungsweise Schmerz Wahrnehmung bei der Migräne (Nosedá et al. 2010). Die Art der Einflussnahme konnte bisher nicht abschließend geklärt werden. In Tier- und Humanstudien konnten jedoch Hinweise für direkte Verbindungen zwischen dem Kortex und dem trigeminovaskulären System in Form von absteigenden Projektionen ausgehend von der Insula und dem primär sensorischen Kortex zum *Ncl. spinalis trigemini* gefunden werden (Kuypers 1958; Nosedá et al. 2010; Suprónsínchai et al. 2013). Hinweise für Verbindungen zwischen dem Kortex und schmerzmodulierenden Systemen liefert die Studie von Lambert et al., in der von Verbindungen zwischen dem Kortex und dem *Ncl. raphe magnus* berichtet wird. Diese Verbindungen könnten zu einer Modulation der duralen nozizeptiven trigeminovaskulären Effekte führen (Lambert et al. 2008).

Freilinger et al. vermuteten, dass Migränepatienten eine genetische Prädisposition für eine pathologische neuronale Erregbarkeit aufweisen (Freilinger et al. 2012).

1.2.3 Migränetrigger

Bis zu drei Viertel der Migränepatienten können endogene und exogene Faktoren benennen, die bei ihnen die Auslösung von Migräneattacken begünstigen (Kelman 2007).

Kelman erfasste in einer Patientenbefragung die typischen Migränetrigger. Zu diesen zählten das Auslassen von Mahlzeiten, bestimmte Speisen, der Alkohol, das Rauchen, bestimmte Gerüche, die Wetterschwankungen, die Hitze, die körperliche Verausgabung, die sexuelle Aktivität, die Schlafstörungen, die Veränderungen im Schlafrhythmus, die hormonellen Veränderungen, das Licht, die Nackenschmerzen und der Stress (Kelman 2007). Die Abgrenzung der oft unspezifischen Symptome der prämonitorischen Phase von den Migränetriggern ist nicht immer einfach, unter anderem deshalb, da sie die Kopfschmerzphase um bis zu 48 h antizipieren können (Hoffmann und Reuber 2013).

Die Vorhersagekraft der Migränetrigger für eine folgende Migräneattacke stellt sich nach den Studienergebnissen von Hougaard et al. als lediglich moderat dar (Hougaard et al. 2013).

Einige der Migränetrigger wie beispielsweise der Schlafmangel oder das Auslassen einer Mahlzeit können zu einem Ungleichgewicht der körperlichen Homöostase führen. Für die Aufrechterhaltung der körperlichen Homöostase ist der Hypothalamus verantwortlich. Dieser reguliert die Nahrungsaufnahme, die Wasseraufnahme und den Schlaf-Wach-Rhythmus, die Körpertemperatur, die Atmung, den Kreislauf und das Sexualverhalten

(Panda und Hogenesch 2004; Rolls et al. 2010). Darüber hinaus haben Bereiche des Hirnstamms Einfluss auf einige dieser Regulationsmechanismen (Dallaporta et al. 2009). Folglich ist die Beteiligung sowohl des Hypothalamus als auch des Hirnstammes bei der Auslösung von Migräneattacken vorstellbar.

1.2.4 Prämonitorische Phase

Bis zu zwei Tage vor Ausbruch der Migränekopfschmerzen können sich typische Symptome manifestieren, die den Migränepatienten oft das Nahen einer neuen Kopfschmerzperiode erahnen lassen (IHS 2013). Zu den Symptomen in dieser Phase zählen Heißhungerattacken, Schläfrigkeit und Gähnen, Stimmungsschwankungen und eine erhöhte Irritierbarkeit, Nackensteife, Phonophobie und eine Flüssigkeitsretention. Die Symptome können bis in die Kopfschmerz- und die Rückbildungsphase bestehen bleiben beziehungsweise in diesen Phasen wieder auftreten (Blau 1991; Hansen et al. 2012; Giffin et al. 2016).

Den meisten Symptomen der prämonitorischen Phase liegt vermutlich eine Dysfunktion des Hypothalamus zugrunde. Diese Hypothese wird durch Studien gestützt, die in der prämonitorischen Phase mittels funktioneller Bildgebung erhöhte Blutflüsse im Hypothalamus nachweisen konnten (Maniyar et al. 2014) (s. Kapitel 1.2.8).

1.2.5 Migräneaura und Streudepolarisation

Die Migräneaura ist durch ein oder mehrere Aurasymptome charakterisiert, die sich graduell ausbreiten und von denen jedes ungefähr fünf bis 60 Minuten andauert. Am häufigsten ist die Aura visueller Art. Sie kann jedoch auch sensorisch und in wenigen Fällen motorisch sein oder sich als Sprachstörung manifestieren (IHS 2013).

Im Jahr 1941 stellte Lashley erstmals die Hypothese auf, dass die Aurasymptome auf einen kortikalen Prozess zurückzuführen sind, der seit der Beschreibung von Leão als Streudepolarisation bezeichnet wird (Lashley 1941). Die kortikale Streudepolarisation beschreibt ein elektrophysiologisches Phänomen, das durch eine sich langsam ausbreitende Depolarisationswelle von Neuronen und Gliazellen über dem Kortex charakterisiert ist, der eine länger anhaltende unterdrückte neuronale Aktivität folgt (Leo 1944).

Sowohl im Tiermodell als auch bei Patienten mit schweren neurologischen Krankheitsbildern wie gravierenden Hirnblutungen konnte das Auftreten der CSD bereits elektrophysiologisch nachgewiesen werden (Leo 1944; Mayevsky et al. 1996; Strong et al. 2002; Fabricius et al. 2006). Bei Migränepatienten wurden mithilfe bildgebender Verfahren indirekte Hinweise für das Auftreten einer CSD in Form von veränderten Blutflüssen, die während der Migräneaura auftraten, gefunden (Olesen et al. 1981; Lauritzen und Olesen 1984; Andersen et al. 1988; Olesen et al. 1990; Woods et al. 1994; Cao et al. 1999; Hadjikhani et al. 2001). Diese veränderten Blutflüsse wiesen Ähnlichkeiten mit der im Tiermodell gefundenen CSD auf. Es zeigte sich unter anderem eine anfängliche Hyperämie mit

charakteristischer Dauer ($3,3 \pm 1,9$ min) und Ausbreitungsgeschwindigkeit ($3,5 \pm 1,1$ mm/min). Anschließend folgte eine Hypoperfusion mit reduzierter Reaktionsfähigkeit auf visuelle Reize (Hadjikhani et al. 2001). Bei der Interpretation des Signals der Magnetresonanztomographie in der Studie von Hadjikhani et al. wurde eine Signalzunahme mit einer erhöhten Blutflussgeschwindigkeit, einem erhöhten Blutvolumen und einer erhöhten neuronalen Aktivität gleichgesetzt. Die erhöhte neuronale Aktivität wurde als Korrelat der visuellen Aura gedeutet (Hadjikhani et al. 2001).

Ein weiterer Hinweis dafür, dass der Migräneaura eine CSD zugrunde liegt, sind Studienergebnisse, in denen die Aurasymptome durch Unterbindung der CSD eine klinische Besserung erfuhren. So zeigten Afridi et al. in ihrer Studie, dass sich bei Patienten mit prolongierter Aura durch die Anwendung von Ketamin, welches in Tierexperimenten die CSD blockieren konnte, die Aurasymptome besserten (Afridi et al. 2013).

Neben den Veränderungen der zerebralen Gefäßdurchmesser und der zerebralen Blutflüsse während der CSD ließen sich auch Veränderungen im zerebralen Stoffwechsel, in der Freisetzung von Neurotransmittern und der Ionenflüsse beobachten (Somjen 2001).

Die CSD wird insbesondere mit der Entstehung der Migräneaura in Zusammenhang gebracht. Darüber hinaus ließen sich auch Hinweise für eine Beteiligung an der Entstehung des Migränekopfschmerzes finden (Moskowitz 1993; Bolay et al. 2002; Zhang et al. 2010; Zhang et al. 2011). So zeigten Zhang et al. in zwei Studien, dass die CSD über eine Aktivierung von meningealen Nozizeptoren beziehungsweise über die Aktivierung von zentralen und peripheren trigeminovaskulären Neuronen Migränekopfschmerzen auslösen konnte (Zhang et al. 2010; Zhang et al. 2011).

1.2.6 Kopfschmerzphase

Das Leitsymptom der Migräne ist der charakteristische Kopfschmerz: Typischerweise hält er vier bis 72 Stunden an, ist häufig einseitig, weist eine mittlere bis starke Intensität auf, hat einen pulsierenden Charakter und verstärkt sich bei körperlicher Aktivität. Er kann begleitet sein von Photo-, Osmo- und Phonophobie, Übelkeit und Erbrechen (IHS 2013). Bei dem Migränesubtyp „Migräne mit Aura“ ist neben dem Kopfschmerz das Auftreten der Migräneaura bei der Diagnosestellung relevant (IHS 2013).

Nach heutigen Erkenntnissen ist die Migräne eine neurovaskuläre Erkrankung. Das trigeminovaskuläre System übernimmt vermutlich bei der Schmerzentstehung beziehungsweise der Schmerzwahrnehmung eine entscheidende Rolle. Der Begriff „trigeminovaskuläres System“ beschreibt die Innervation der zerebralen Blutgefäße und der Hirnhäute durch die Äste des fünften Hirnnervs, des *Nervus (N.) trigeminus*. Das Gehirn selbst ist nicht sensibel innerviert. Sowohl in histochemischen als auch retrograden *Tracing*-Studien konnten sensorische perivaskuläre Fasern aus dem Trigeminusganglion nachgewiesen werden (Edvinsson et al. 1989).

Der N. trigeminus versorgt neben Gehirn und Meningen auch Teile des Kopfes und des Gesichts neural. Namensgebend für den Hirnnerv sind seine drei Hauptäste, der N. *ophthalmicus* (V1), N. *mandibularis* (V2) und N. *maxillaris* (V3). Die sensiblen und nozizeptiven Reize aus den zerebralen Blutgefäßen und den Meningen werden vornehmlich über den V1 weitergeleitet. Von den dorsalen Wurzelsegmenten C2 (zweite zervikale Nervenwurzel) und C3 (dritte zervikale Nervenwurzel) wird zusätzlich ein Großteil der mehr kaudal lokalisierten intrakraniellen Gefäße innerviert. Zwischen diesen Nervenwurzeln und den zentralen Trigemineuronen bestehen wiederum synaptische Verbindungen. Der *Ncl. caudalis trigemini*, welcher Teil des *Ncl. spinalis nervi trigemini* ist, wird mit den oberflächlichen Nervenzellen des Hinterhorns des Zervikalmarks aus C1 (erste zervikale Nervenwurzel) und C2 auch als trigeminozervikaler Komplex zusammengefasst (Busch et al. 2004). Die Aktivierung dieses trigeminozervikalen Komplexes durch Reizung von Nozizeptoren zerebraler Strukturen konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden (Goadsby und Zagami 1991; Kaube et al. 1993; Hoskin et al. 1999).

Die Frage, wie genau das trigeminovaskuläre System aktiviert wird, konnte noch nicht abschließend geklärt werden (Pietrobon und Striessnig 2003; Nosedá und Burstein 2013).

1.2.7 Rückbildungsphase

Die Rückbildungsphase beginnt nach vollständiger Auflösung der Migränekopfschmerzen und hält bis zum Auftreten vollständiger Beschwerdefreiheit an.

Zu den typischen Symptomen der Rückbildungsphase zählen Müdigkeit, Stimmungsschwankungen und vegetative Symptome wie eine verstärkte Diurese (Blau 1992). Die Symptome beruhen vermutlich ähnlich wie bei der prämonitorischen Phase auf einer Dysfunktion des Hypothalamus beziehungsweise Hirnstamms (s. Kapitel 1.2.8). Die Abgrenzung der Symptome der prämonitorischen Phase von Nebenwirkungen der Migränetherapeutika kann sich für Migränepatienten schwierig gestalten. Die postdromale Müdigkeit kann beispielsweise sowohl im Rahmen der Erkrankung als auch als Nebenwirkung der Therapie mit Triptanen auftreten.

1.2.8 Beteiligte Hirnstrukturen

Zu den zentralen Hirnstrukturen, die als mögliche Generatoren oder Modulatoren des Migränekopfschmerzes und der Begleitsymptome der Migräne in Frage kommen, zählen Areale der Gehirnrinde, des Dienzephalons, des Hirnstammes und des parasympathischen Systems. Für eine Dysfunktion des Hypothalamus sprechen die Migränetrigger und viele Symptome der prämonitorischen-, Kopfschmerz- und Rückbildungsphase, die die Regulationsbereiche des Hypothalamus betreffen (Dalkvist et al. 1984; Giffin et al. 2003; Kelman 2004; Houle und Lauzon 2005; Kelman 2006; Giffin et al. 2016). Im Hirnstamm finden sich schmerzmodulierende Strukturen wie der Raphekern und das periaquäduktale Grau, die eine „Gating“-Funktion bei der Weiterleitung von sensorischen Reizen haben.

Eine Dysfunktion dieser Strukturen könnte zu einer Disinhibition von nozizeptiven Signalen führen und somit zur Schmerzentstehung beitragen (Knight und Goadsby 2001; Knight et al. 2002; Edelmayer et al. 2009).

Mithilfe bildgebender Verfahren konnte während Migräneattacken eine Aktivierung des Hirnstammes (Weiller et al. 1995; Bahra et al. 2001; Afridi et al. 2005a; Afridi et al. 2005b), des Hypothalamus (Afridi et al. 2005b; Denuelle et al. 2007) und des kontralateralen Thalamus (Bahra et al. 2001; Afridi et al. 2005a) gezeigt werden. Bei Stromstimulation der Dura mater oder anderer Afferenzen des trigeminovaskulären Systems zeigten sich der Hirnstamm (Hoskin et al. 2001; Burstein und Jakubowski 2005; Knight et al. 2005; Lambert et al. 2008; Edelmayer et al. 2009), der Hypothalamus (Benjamin et al. 2004) und der parasympathische *Ncl. salivatorius superior* (Knight et al. 2005) aktiviert.

Es finden sich sowohl Hinweise für einen „Migräne-generator“ im Hirnstamm (Ebersberger 2002; Dahlem 2013; Schulte und May 2016) als auch im Hypothalamus (Hamada 2008; Schulte und May 2016). Dennoch nicht abschließend geklärt werden konnten bisher die Fragen, welche dieser an der Migräne beteiligten Hirnstrukturen

- für die Auslösung des Migräneanfalls verantwortlich sind und/oder
- über Verbindungen zu anderen Arealen aktiviert wurden, beziehungsweise
- als Reaktion auf andere pathologischen Vorgänge aktiviert wurden.

Schulte und May konnten während der präiktalen Phase veränderte funktionelle Kopplungen zwischen dem Hypothalamus, den spinalen Trigeminuskernen und der Pons im Hirnstamm nachweisen (Schulte und May 2016). Die Annahme, dass der „Migräne-generator“ auf einer funktionellen Veränderung der Verbindungen zwischen Hypothalamus und Hirnstamm beruht, könnte die Hypothese eines „Hirnstammgenerators“ mit der eines „Hypothalamusgenerators“ miteinander verbinden.

1.2.9 Genetik

Die Tatsache, dass eine positive Familienanamnese ein Risikofaktor für das Ausbrechen der Migräne ist, legt eine genetische Disposition nahe (Russell und Olesen 1995). Auch das häufig komorbide Auftreten der Migräne mit anderen Erkrankungen wie der Depression, der Epilepsie und dem Schlaganfall macht das Vorkommen gemeinsamer genetischer Faktoren wahrscheinlich (Scher et al. 2005; Stam et al. 2010). In den meisten Fällen kommt es vermutlich in Folge einer Interaktion von genetischen Faktoren mit endogenen und exogenen Faktoren zum Krankheitsausbruch.

Lediglich in einigen seltenen Fällen wie der familiären und sporadischen hemiplegischen Migräne (FHM und SHM) ist die Migräne monogenetisch bedingt. Genetische und funktionelle Studien zu Mutationen in der FHM deuten darauf hin, dass ein gestörter Ionentransport eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie spielt, weshalb die FHM zur Gruppe der Kanalopathien gezählt wird (Weiss et al. 2007). Darüber hinaus wird davon

ausgegangen, dass die Mutationen zu einer reduzierten Hemmschwelle für das Auftreten der CSD führen (van den Maagdenberg et al. 2004; van den Maagdenberg et al. 2007).

Neben den genetischen Studien lieferten auch elektrophysiologische Studien Hinweise für eine familiäre genetische Prädisposition. Schoenen et al. fanden bei Verwandten ersten Grades von Migränepatienten veränderte neuronale Erregbarkeiten, die denen von Migränepatienten entsprachen (Schoenen et al. 2003).

1.3 Klassifikation der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft

Die Diagnosestellung erfolgt vorrangig klinisch anhand der Kriterien der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft (engl. *international headache society*, IHS), die sich in der Internationalen Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen II (*International Classification of Headache Disease II*, ICHD II) finden. Zum Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen kann eine weitergehende apparative Diagnostik erforderlich werden. Der Migränekopfschmerz wird in Untergruppen eingeteilt; zu diesen zählen die „Migräne ohne Aura“ (ICD 10, G43.0) und die „Migräne mit Aura“ (ICD 10, G43.1).

Die „Migräne ohne Aura“ ist vorrangig durch den charakteristischen Kopfschmerz und die Begleitsymptome definiert. Die „Migräne mit Aura“ hingegen ist primär durch die Aura definiert, welche den Kopfschmerz antizipieren, begleiten oder ihm folgen kann. Als Aura werden transiente fokale neurologische Symptome bezeichnet (IHS 2013).

Der Kopfschmerz bei der „Migräne mit Aura“ kann den Kopfschmerzereignissen der „Migräne ohne Aura“ entsprechen, manchmal aber auch andere Merkmale aufweisen und in einigen Fällen vollständig fehlen (IHS 2013).

Die klinische Ausprägung der Symptome ist insgesamt interindividuell unterschiedlich. Abhängig von der Häufigkeit der Kopfschmerzattacken wird die episodische Migräne von der chronischen Migräne unterschieden. Die chronische Migräne wird diagnostiziert, wenn der Patient über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten an mindestens 15 Tagen pro Monat an Kopfschmerzen leidet. Darüber hinaus muss der Kopfschmerz an acht Tagen pro Monat für die Migräne typische Charakteristika aufweisen (IHS 2013).

1.3.1 Migräne ohne Aura

Die Diagnose für die „Migräne ohne Aura“ kann entsprechend der IHS- Klassifikation gestellt werden, wenn mindestens **fünf** Migräneattacken auftreten, welche die folgenden **vier** Kriterien erfüllen (G43.0/IHS1.1)(IHS 2013):

1. **Schmerzdauer** vier bis 72 h
2. **mindestens zwei der folgenden Schmerzigenschaften sind erfüllt**
 - Schmerzqualität pulsierend
 - Schmerzlokalisierung einseitig
 - Schmerzintensität mittel bis stark
 - Schmerzumstände körperliche Routineaktivitäten verstärken den Schmerz oder Schmerz führt zu deren Vermeidung
3. **mindestens eines der Begleitsymptome tritt auf**
 - Übelkeit und/oder Erbrechen
 - Photo- und/oder Phonophobie
4. **Symptome sind nicht durch eine andere Krankheit verursacht**

Die Lebenszeitprävalenz für die „Migräne ohne Aura“ (ICD 10, G43.0) liegt nach Angaben von Rasmussen und Olesen bei etwa acht Prozent (Rasmussen und Olesen 1992).

1.3.2 Migräne mit Aura

Die Diagnose für die „Migräne mit Aura“ kann beim Auftreten von **zwei** Migräneattacken gestellt werden, welche die folgenden **drei** Kriterien erfüllen (G43.0, IHS 1.2)(IHS 2013):

1. **Aura präsentiert sich in einer der folgenden stets vollständig reversiblen Formen**
 - visuelle Symptome
 - sensible Symptome
 - Sprach- oder Sprechstörung
 - motorische Störung
 - Hirnstammsymptome
 - retinale Symptome
2. **Aura erfüllt zwei der folgenden Kriterien**
 - Lokalisation unilateral
 - zeitliche Entwicklung ein Aurasymptom entwickelt sich über mindestens 5 min und/oder es treten mehrere Aurasymptome hintereinander auf
 - Dauer fünf bis 60 min je Aurasymptom
 - Beziehung zum Kopfschmerz Kopfschmerz tritt zeitgleich oder innerhalb von 60 min nach Beginn der Aura auf
3. **Symptome sind nicht durch eine andere Erkrankung verursacht**

Die Lebenszeitprävalenz für die „Migräne mit Aura“ (ICD 10, G43.1) liegt nach Angaben von Rasmussen und Olesen bei etwa fünf Prozent (Rasmussen und Olesen 1992).

1.4 Migränetherapie

In der Migränetherapie wird zwischen der Akuttherapie und der Migräneprophylaxe sowie zwischen der medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapie unterschieden. Das Ziel der Akuttherapie ist es, die Migränekopfschmerzen und die Begleitsymptome der Migräne möglichst schnell und wirksam zu vermindern. Das Ziel der prophylaktischen Therapie ist es, die Anfallsfrequenz, -dauer und -intensität zu vermindern und die Entstehung eines Medikamentenübergebrauchskopfschmerzes oder anderer Nebenwirkungen der Akuttherapie zu verhindern. Medikamentöse und nicht-medikamentöse Verfahren können im Sinne eines multimodalen Ansatzes kombiniert werden (Leitlinie Therapie der Migräne 2012).

1.4.1 Akuttherapie

In der Akuttherapie der Migräne werden Schmerzmedikamente und Antiemetika in Verbindung mit Allgemeinmaßnahmen eingesetzt. Zu den Allgemeinmaßnahmen zählen die Schaffung einer ruhigen und reizarmen Umgebung und die körperliche Entspannung. Verhaltenstherapeutische Verfahren können neben ihrem prophylaktischen Einsatz (s. Kapitel 1.4.2.2) auch in der Akutphase Verwendung finden.

Zu den in der Akuttherapie eingesetzten Medikamenten zählen (Antonaci et al. 2016):

1. Begleitmedikation (Antiemetika/Prokinetika)
2. unspezifische Migränemittel (Nicht-Opioidanalgetika)
3. spezifische Migränemedikamente (Triptane und Ergotamine)

Die Begleitmedikation dient primär dazu, Übelkeit und Erbrechen während des Migräneanfalls zu vermindern. Verwendung finden die Dopaminantagonisten Domperidon und Metoclopramid. Neben dem antiemetischen Effekt kann durch die prokinetische Wirkung der Dopaminantagonisten vermutlich die Resorption der Schmerzmedikamente verbessert werden (Volans 1975; Tokola 1988).

Die unspezifischen Migränemittel sind Schmerzmedikamente, die bei vielen unterschiedlichen Schmerzerkrankungen Anwendung finden. Indiziert sind diese bei leichten oder mittelschweren Kopfschmerzen. Verwendet werden die nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) wie die Derivate der Acetylsalicylsäure, Ibuprofen und Naproxen und weitere Nicht-Opioid-Analgetika wie Paracetamol und Metamizol (Leitlinie Therapie der Migräne 2012).

Die spezifischen Migränemittel, zu denen die Triptane und die Ergotamine zählen, zeichnen sich durch eine relativ migränespezifische Wirksamkeit aus (Antonaci et al. 2016). Die Triptane sind die Therapie erster Wahl bei mittelschweren und schweren Migräneattacken, die nicht oder nicht ausreichend auf die Therapie mit den unspezifischen Migränemitteln ansprechen (Leitlinie Therapie der Migräne 2012). Die Ergotamine leiten sich von den Mutterkornalkaloiden ab. Aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsspektrums und der

besseren Wirksamkeit der Triptane werden die Ergotamine in der klinischen Praxis kaum mehr verwendet (Leitlinie Therapie der Migräne 2012)

Eine relevante Nebenwirkung der Schmerz- und Migränemedikamente kann bei zu häufiger Anwendung die Entstehung eines chronischen Kopfschmerzes, des sogenannten Medikamentenübergebrauchskopfschmerzes sein (Headache Classification Committee et al. 2006). Dieser Kopfschmerz ist dem Migränekopfschmerz sehr ähnlich und muss mit einem Medikamentenentzug behandelt werden (Leitlinie Kopfschmerz bei Übergebrauch von Schmerz- und Migränemitteln 2012). Insgesamt weisen die Migränemedikamente ein weites Spektrum an Nebenwirkungen auf, die insbesondere bei längerfristiger und häufiger Medikamenteneinnahme auftreten können. Zu diesen zählen neben kardiovaskulären (viele NSAR, Triptane, Ergotamine) und gastrointestinalen Nebenwirkungen (NSAR, Ergotamine), die Nieren- (NSAR) und Lebertoxizität (Paracetamol). Die Antiemetika können darüber hinaus ein extrapyramidales dyskinetisches Syndrom und Unruhezustände hervorrufen.

1.4.2 Migräneprophylaxe

Die Migräneprophylaxe erfolgt im anfallsfreien Intervall und kann medikamentös und nicht-medikamentös erfolgen. Zu den Allgemeinmaßnahmen zählt die Kontrolle individueller Migränetrigger. Grundsätzlich ist es für Migränepatienten vermutlich förderlich, auf geregelte Tagesabläufe, einen regelmäßigen Schlaf-Wach-Rhythmus und regelmäßige Mahlzeiten zu achten (Goadsby und Sprenger 2010).

1.4.2.1 Medikamentöse Migräneprophylaxe

Die Indikationen zur medikamentösen Migräneprophylaxe orientieren sich maßgeblich am Leidensdruck des Patienten. Sie kann in Betracht gezogen werden, wenn der Patient unter sehr häufigen (mehr als dreimal im Monat) oder lang andauernden (> 72 h) Migräneattacken leidet (Leitlinie Therapie der Migräne 2012). Patienten, die an mehr als zehn Tagen im Monat auf die Einnahme von Migränemitteln angewiesen sind, sollten aufgrund des Risikos eines Medikamentenübergebrauchskopfschmerzes eine Migräneprophylaxe beginnen (Leitlinie Therapie der Migräne 2012). Ebenso sollte eine Migräneprophylaxe erwogen werden, wenn die Akuttherapie aufgrund von ausbleibender Wirksamkeit, Kontraindikationen oder relevanten Nebenwirkungen nicht für den Patienten infrage kommt. Besondere Indikationen bestehen für Patienten mit komplizierten Migräneattacken, die zum Beispiel mit lang anhaltenden Auren einhergehen und bei Patienten mit Zustand nach migränösem Infarkt (Leitlinie Therapie der Migräne 2012). Als migränöser Infarkt werden ein oder mehrere Aurasymptome bezeichnet, die gemeinsam mit einer zerebralen ischämischen Läsion auftreten (IHS 2013). Die Führung und Auswertung eines Migränetagebuches kann bei der Entscheidung zur Durchführung einer prophylaktischen Therapie helfen und zu deren Verlaufskontrolle eingesetzt werden.

Zu den Mitteln der ersten Wahl zählen in der Migräneprophylaxe die Betablocker Propranolol und Metoprolol, der Kalziumantagonist Flunarizin und die Antikonvulsiva Valproinsäure und Topiramat. Zu den Mitteln der zweiten Wahl zählen die Antidepressiva Amitriptylin und Venlafaxin (Leitlinie Therapie der Migräne 2012).

Auch die in der Migräneprophylaxe eingesetzten Medikamente zeichnen sich durch eine Vielfalt möglicher Nebenwirkungen wie Müdigkeit (Betablocker, Flunarizin, Valproate), Schwindel (Betablocker, Valproate), gastrointestinale Beschwerden (Betablocker, Flunarizin), Gewichtszunahme (Flunarizin, Valproate) und Depressionen (Flunarizin) aus.

1.4.2.2 Nicht-medikamentöse Migräneprophylaxe

Eine Umfrage ergab, dass rund 80 Prozent der Patienten mit primären Kopfschmerzen alternative oder komplementäre Heilverfahren ausprobiert haben (Gaul et al. 2009). Für viele der nicht-medikamentösen Therapieformen liegen jedoch bisher keine ausreichenden Wirksamkeitsbelege vor. Bereits in Studien untersucht und als vermutlich wirksam gelten die Akupunktur (Linde et al. 2009), der aerobe Ausdauersport (Köseoglu et al. 2003; Darabaneanu et al. 2011) und die Verhaltenstherapien, zu denen das Entspannungstraining, das Biofeedback (Andrasik 2004; Nestoriuc und Martin 2007; Andrasik 2010) und die psychologische Therapie (Fritsche et al. 2013) zählen. Als besonders wirksam wird die Kombination einer Verhaltenstherapie mit einer medikamentösen Therapie in der Migräneprophylaxe angesehen (Holroyd et al. 2010).

1.5 Transkranielle Stimulationsverfahren

Innerhalb der Gruppe der nicht-invasiven transkraniellen Stimulationsverfahren werden die magnetischen (TMS) von den elektrischen Stimulationsverfahren (tDCS, tACS, Elektrokonzulsionstherapie (EKT), transkranielle Rauschstromstimulation (engl. *transcranial random noise stimulation*, tRNS)) unterschieden.

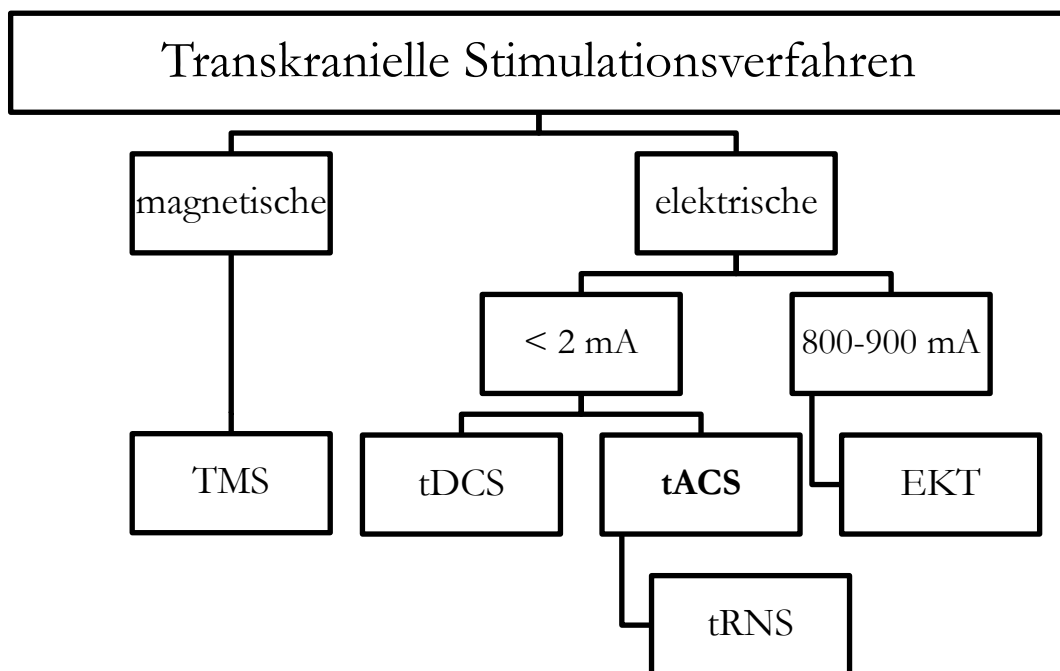
Bei der TMS wird für kurze Zeit ein starkes Magnetfeld auf einen definierten Kopfbereich gerichtet. Durch Induktion entsteht ein elektrisches Feld, das sowohl eine hemmende als auch eine stimulierende Wirkung auf die Zielbereiche des Gehirns ausüben kann. Die Magnetstimulation kann im Gehirn zur Auslösung von Aktionspotenzialen führen (Siebner 2007). Formen, die innerhalb der TMS unterschieden werden, sind die Einzelpulstherapie, die Doppelpulstherapie, die *Theta-Burst-Stimulation* (TBS) und die repetitive TMS (rTMS). Bei der *Theta-Burst-Stimulation* werden kurze Salven appliziert, die durch längere Zeitintervalle voneinander getrennt sind. Insbesondere bei der TBS und der rTMS wird davon ausgegangen, dass durch neuronale Plastizität Langzeiteffekte möglich sind (Robertson et al. 2003; Rossi und Rossini 2004; Hallett 2007).

Die Elektrokrampftherapie gehört zu den elektrischen Hirnstimulationsverfahren und wird insbesondere bei therapierefraktären Depressionen und schweren Formen der Schizophrenie eingesetzt (UK ECT Review Group 2003; Baghai und Möller 2008). Unter dem Einsatz

von Narkotika und Muskelrelaxantien wird für eine kurze Zeitspanne Strom auf den Kopf des Patienten appliziert. Die elektrischen Ströme wirken über die Auslösung eines generalisierten Krampfanfalls. Die Stromstärke beträgt hierbei üblicherweise 800-900 mA (Peterchev et al. 2010; Deng et al. 2011).

Bei den transkraniellen Elektrostimulationen (engl. *transcranial electrical stimulation*, TES), zu denen die Gleich-, Wechsel- und Rauschstromstimulation zählen, wird Strom einer geringen Intensität (i.d.R. kleiner als 2 mA) über einen im Vergleich zur Elektrokrampftherapie längeren Zeitraum, der üblicherweise jedoch weniger als 20 min beträgt, auf die Schädeloberfläche appliziert (Guleyupoglu et al. 2013). Bei der Gleichstromstimulation fließt dem Namen entsprechend Gleichstrom in eine festgelegte Richtung. Es wird hierbei die kathodale von der anodalen Stromstimulation unterschieden. Bei der Wechselstromstimulation hingegen werden oszillierende elektrische Ströme appliziert. Die tRNS ist eine Unterform der tACS, bei der in Studien Frequenzen zwischen 0.1-640 Hertz verwendet wurden (Antal und Herrmann 2016).

Einen Überblick über eine Auswahl der transkraniellen Stimulationsverfahren bietet die Abbildung 1.



EKT: Elektrokonvulsionstherapie, **tACS:** transkranielle Wechselstromstimulation, **tDCS:** transkranielle Gleichstromstimulation, **TES:** transkranielle elektrische Stimulation, **tRNS:** transkranielle Rauschstromstimulation, **TMS:** transkranielle Magnetstimulation

Abbildung 1: Einteilung der transkraniellen Stimulationsverfahren

1.5.1 Wechselstromtherapie

Bei der transkraniellen Wechselstromtherapie werden periodische, meist sinusförmige, Stromwellen niedriger Stromstärke (i.d.R. < 2 mA) auf die Schädeldecke appliziert. Die Stromrichtung zwischen den Elektroden ändert sich kontinuierlich, weshalb nicht zwischen einer anodalen und kathodalen Stimulationsform unterschieden werden kann, wie dies bei der Gleichstromtherapie der Fall ist. Die applizierten Ströme werden über die Schädelknochen auf das darunter liegende Hirngewebe und vermutlich auch die Liquorräume übertragen (Neuling et al. 2012a). Die transkranielle Wechselstromapplikation kann die kortikale Aktivität und Erregbarkeit beeinflussen (Antal et al. 2008; Moliadze et al. 2010; Chaieb et al. 2011; Moliadze et al. 2012). Es können unterschiedliche Stimulationsparameter gewählt werden, zu diesen zählen die Stromintensität, die Frequenz des Stromflusses, die Elektrodengröße, die Dauer der einzelnen Sitzungen und die Häufigkeit der Behandlungen. Diese Stimulationsparameter beeinflussen die Wirkung der Hirnstimulation.

Die Wechselstromtherapie wird vorrangig in Studien untersucht und kommt klinisch bislang nur selten zum Einsatz. In Studien zur tACS wurden bereits Kausalzusammenhänge zwischen Hirnoszillationen und sensorischen, motorischen und kognitiven Prozessen untersucht. Es wird davon ausgegangen, dass die Wechselstromtherapie speziell bei Krankheiten, die mit pathologisch veränderten Hirnoszillationen einhergehen, Erfolge bringen könnte (Babiloni et al. 2004; Just et al. 2004; Schoffelen et al. 2005).

1.5.2 Transkranielle Stimulationsverfahren in der Migränebehandlung

Es wurden mehrere nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren sowohl in der prophylaktischen als auch in der akuten Migränetherapie getestet. Die meisten Studien liegen zur TMS und zur tDCS vor.

Die Einzelpuls-TMS und Zweipuls-TMS wurden überwiegend in der Akuttherapie und die rTMS, aufgrund vermuteter Nacheffekte, in der Migräneprophylaxe getestet. Clarke et al. applizierten bei Migränepatienten ohne Aura eine Zweipuls-TMS über der schmerzhaften Stelle am Kopf und bei Patienten mit Aura über dem visuellen Kortex. Rund 32 Prozent aller Probanden berichteten, dass sie nach einmaliger Behandlung für bis zu 24 Stunden schmerzfrei gewesen seien. Nach wiederholter TMS konnten die beobachteten positiven Effekte verstärkt werden, sodass die Autoren von einem kumulativen Effekt der TMS ausgehen. Da es sich um keine plazebokontrollierte klinische Studie handelte, konnte keine Aussage über den Anteil des Plazeboeffekts am Behandlungserfolg getroffen werden (Clarke et al. 2006).

Lipton et al. testeten die Einzelpuls-TMS an Migränepatienten mit Aura in einer doppelblinden plazebokontrollierten Studie. Die TMS wurde über dem visuellen Kortex innerhalb einer Stunde nach Beginn der Aurasymptome selbstständig von den Patienten mit einem mobilen Magnetstimulator appliziert. In der Verumgruppe kam es im Vergleich mit der Plazebogruppe häufiger zur Schmerzreduktion (39 % vs. 22 %) und einem anhaltenden

Therapieeffekt bis zu 24 Stunden nach Therapie (39 % vs. 16 %) (Lipton et al. 2010). Der Therapieeffekt wurde mit einer Unterdrückung der neuronalen Hyperexzitabilität beziehungsweise Hyperreaktivität und einem möglichen Unterbinden der CSD erklärt. Clarke et al. vermuteten darüber hinaus eine Einflussnahme auf die Migränesymptome über das autonome Nervensystem (Clarke et al. 2006)

Die rTMS wurde als Migräneprophylaxe erprobt. Brighina et al. applizierten hochfrequente rTMS über der dorsolateralen präfrontalen Hirnrinde (engl. *dorsolateral prefrontal cortex*, DLPFC) von Patienten mit chronischer Migräne (Brighina et al. 2004). Der DLPFC spielt vermutlich eine relevante Rolle in der Schmerzkontrolle bei chronischen Schmerzkrankheiten (Lorenz et al. 2003). Die rTMS führte in der Studie von Brighina et al. bei Patienten mit chronischer Migräne zu einer Reduktion der Kopfschmerzfrequenz, der Schmerzintensität und einer Reduktion der Medikamenteneinnahme. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass der positive Effekt auf einer Aktivierung des DLPFC basieren könnte, welche die Schmerzwahrnehmung vermindert (Brighina et al. 2004).

Teepker et al. erprobten in einer doppelblinden plazebokontrollierten Studie die Applikation der rTMS niedriger Frequenz (1 Hz) über dem Scheitel als Migräneprophylaxe. Es konnte eine moderate Reduktion der Anzahl der Migräneattacken, der Migränetage und der Attackendauer in der Verumgruppe erreicht werden. Die Schmerzintensität und Medikamenteneinnahme wurden nicht beeinflusst. Im Vergleich mit der Plazebogruppe zeigte sich jedoch für keinen der erhobenen Parameter ein signifikanter Unterschied (Teepker et al. 2010).

Die Zusammenschau der Studien führt zu dem Ergebnis, dass die TMS in der Migränebehandlung möglicherweise wirksam ist, die Wirkungsweise jedoch erst besser verstanden werden muss, um die Stimulationsbedingungen zu optimieren. Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sprechen bisher keine Empfehlung für den Einsatz der TMS in der Migränetherapie aus (Leitlinie Therapie der Migräne 2012). Das *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) befürwortete 2014 jedoch die Durchführung von weiteren Studien zur TMS in der prophylaktischen und akuten Behandlung von Migräne (*National Institute for Health and Care Excellence* 2014).

Antal et al. testeten die kathodale transkranielle Gleichstromstimulation über dem visuellen Kortex als Migräneprophylaxe. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die transkranielle Gleichstromstimulation durch eine Reduktion der kortikalen Hyperexzitabilität in der interiktalen Phase positive Effekte auf den Krankheitsverlauf ausüben kann. Es zeigte sich im Vergleich zur Plazebogruppe lediglich bezüglich der Schmerzreduktion ein signifikanter Unterschied. Im Vergleich zur Baseline zeigte sich in der Verumgruppe bezüglich der Parameter Attackendauer und Attackenhäufigkeit eine Reduktion. Im Vergleich mit der Plazebogruppe konnte jedoch für diese Parameter kein signifikanter Unterschied gefunden werden (Antal et al. 2011).

Wickmann et al. testeten in einer Studie die prophylaktische Wirksamkeit einer repetitiven kathodalen tDCS (rctDCS) über der Sehrinde bei menstrueller Migräne. Bei den Patientinnen wurde eine Abnahme der Anfallshäufigkeit gefunden. Im Vergleich mit der Placebogruppe war dieser Unterschied jedoch nicht signifikant. Die Phosphenschwelle wurde vor und nach der Hirnstimulation evaluiert; sie stieg in der Verumgruppe deutlich an und zeigte im Vergleich mit der Verumgruppe einen signifikanten Unterschied. Es wurde vermutet, dass die rctDCS über eine Modifizierung der kortikalen Erregbarkeit die Attackenhäufigkeit reduzieren kann (Wickmann et al. 2015).

Die vorliegende Studie ist vermutlich die erste, welche die transkranielle Wechselstromstimulation in der Migränetherapie testet.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenauswahl

Es wurde in Form von Aushängen im Universitätsklinikum Göttingen, einer Anzeige in der Studentischen Jobbörse der Georg-August-Universität Göttingen (<https://www.uni-goettingen.de/de/studentische-jobb%C3%B6rse/644.html>) sowie einer Anzeige im Göttinger Tageblatt auf diese Studie aufmerksam gemacht.

Von 80 Migränepatienten, die sich für die Experimente vorstellten, konnten 40 in die Studie eingeschlossen werden. Die Probanden waren sowohl ambulante Patienten aus der Klinik für Klinische Neurophysiologie der Universitätsmedizin Göttingen als auch Patienten von niedergelassenen Ärzten aus dem Landkreis Göttingen.

Voraussetzung für die Studienteilnahme war die Diagnosestellung anhand der IHS-Kriterien von 2004 für „Migräne ohne Aura“ (IHS 1.1, ICD-10: G 43.0) und für „Migräne mit Aura“ (IHS 1.2, ICD-10: G43.1) mit einer Krankheitsdauer von über sechs Monaten.

Ausschlusskriterien für diese Studie waren: ein Auftreten der Migräneattacken von durchschnittlich weniger als dreimal pro Monat in den vergangenen drei Monaten, eine prophylaktische Migränetherapie, transkranielle Hirnstimulationen in der Anamnese, implantierte Herzschrittmacher und Metallimplantate im Kopfbereich, Patienten, die jünger als 18 Jahre oder älter als 50 Jahren alt waren, Patienten mit einer chronischen neurologischen Erkrankung oder Residuen einer solchen Erkrankung in der Vorgeschichte. Auch intrazerebrale Ischämien, Hinweise auf epileptische Anfälle und das Vorliegen einer schwerwiegenden internistischen oder psychiatrischen Erkrankung stellten eine Kontraindikation zur Teilnahme dar. Ebenso konnten Schwangere und Stillende nicht an der Studie teilnehmen. Studienteilnehmerinnen konnten nur aufgenommen werden, wenn sie seit mindestens sechs Monaten für eine ausreichende Kontrazeption gesorgt hatten und sich dazu verpflichteten, diese während der gesamten Studienperiode aufrecht zu erhalten. Vor Studienbeginn wurden außerdem Personen mit Drogen-, Alkohol- und Medikamentenabhängigkeit ausgeschlossen. Die Probanden wurden vorab in einem Informationsblatt und während des Erstgesprächs über die Ausschlusskriterien aufgeklärt.

Während der Studie konnte es zum Studienabbruch eines Teilnehmers kommen, wenn eines der oben genannten Ausschlusskriterien neu auftrat, ein Patient von sich aus die Einwilligung zur Studienteilnahme zurückzog oder wenn es zu stärkeren Nebenwirkungen unter der transkraniellen Hirnstimulation kam (s. Tabelle 1).

Tabelle 1: Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien
<u>Vor Studienbeginn</u>
<ol style="list-style-type: none"> 1. Frequenz der Migräneattacken < 3 Migräneattacken im Monat* 2. prophylaktische Migränemedikation 3. transkranielle Stromstimulation/Magnetstimulation in der Vorgeschichte 4. implantierte Herzschrittmacher 5. Metallimplantate im Kopfbereich und in anderen Körperabschnitten 6. Alter <18 Jahre, > 50 Jahre 7. Hinweise auf eine chronische neurologische Erkrankung oder Residuen einer neurologischen Erkrankung 8. intrazerebrale Ischämien in der Anamnese 9. Hinweise auf epileptische Anfälle in der Anamnese 10. Vorliegen einer gravierenden internistischen oder psychiatrischen Vorerkrankung 11. Schwangerschaft oder Stillperiode 12. Drogen, Medikamenten- und/oder Alkoholabhängigkeit 13. rezep tive oder globale Aphasie
<u>Während der Studienlaufzeit</u>
<ol style="list-style-type: none"> 1. Proband nimmt Teilnahmeeinwilligung zurück 2. Auftreten stärkerer unerwünschter Nebenwirkungen der Therapie 3. Neuauftreten eines der oben genannten Ausschlusskriterien

* Mittelwert der vergangenen drei Monate

2.2 Studiendesign

Die Studie war eine randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte klinische Studie zur Überprüfung der Effektivität, Praktikabilität und Sicherheit der Wechselstromstimulation als Heimtherapie in der Akutbehandlung der Migräne. Die Probanden wurden darüber aufgeklärt, dass sie entweder eine Verum- oder eine Plazebostimulation erhalten, über die Gruppenzuordnung jedoch nicht in Kenntnis gesetzt werden, um Erwartungseffekte zu verhindern. Die Randomisierung von Verum- und Plazebogruppe wurde maschinell am Computer durchgeführt. Die Probanden erhielten im Anschluss an die Patientenschulung einen vorprogrammierten Stromstimulator. Die Patienten wurden nicht darüber informiert, dass der Stromstimulator die durchgeführten Stromstimulationen mit Zeitpunkt und Dauer speicherte.

2.3 Studienablauf

Bereits vor der ersten Vorstellung in der Klinik für Klinische Neurophysiologie wurde den Patienten, die an der Studie interessiert waren, ein Informationsblatt zugesendet, das sie über den Ablauf und die Ziele der Studie informierte. Abweichend von den Angaben im Informationsblatt wurden die Patienten darüber aufgeklärt, dass nur zwei persönliche Treffen und nicht fünf notwendig waren und sie das Kopfschmerztagebuch lediglich in den sechs Wochen der Studienlaufzeit zu führen brauchten. Darüber hinaus wurde den Patienten mitgeteilt, dass in dieser Studie nur die Wechselstromstimulation und nicht die Gleichstromstimulation getestet wird.

Nach einem Telefonat, das erste Ausschlusskriterien abklärte, wurden die Patienten in die Klinik für Klinische Neurophysiologie eingeladen.

In der Klinik wurden die Patienten von einem Neurologen untersucht, der die Migräne-diagnose sicherte und Ausschlussdiagnosen abklärte. Wurden die Patienten aus medizinischer Sicht als für die Studie geeignet eingestuft, erhielten sie eine Schulung in der Verwendung des Stromstimulators. Die wesentlichen Schulungsinhalte sind im Informationsblatt aufgeführt (s. Kapitel 6.1). Im Aufnahmebogen und im Anamnesebogen wurden die ersten Patientendaten erfasst. Den Patienten wurde das Kopfschmerztagebuch, der Fragebogen zum zeitlichen Verlauf der Schmerzintensität und der Begleitsymptome und der Fragebogen zu den Nebenwirkungen der Wechselstromstimulation ausführlich erklärt (s. Anhang).

Nachdem die Patienten angegeben hatten, sich in der Bedienung des Stromstimulators sicher zu fühlen und auch keine weiteren Fragen bezüglich der notwendigen Dokumentation hatten, wurde ihnen der Stromstimulator samt Zubehör, Fragebögen und Migränetagebuch mit nach Hause gegeben.

Die Probanden wurden dazu aufgefordert, bis zu fünf Hirnstimulationen in den folgenden sechs Wochen durchzuführen. Bei weiteren Fragen oder unerwünschten Nebenwirkungen der Therapie wurden sie gebeten, sich telefonisch oder persönlich an die Klinik zu wenden. Die Patienten verpflichteten sich dazu, den Stromstimulator und die ausgefüllten Fragebögen nach Ablauf der sechs Wochen wieder zurück in die Abteilung zu bringen.

Bereits der Beginn der Studie berechnete die Patienten zu einer Aufwandsentschädigung von 60 Euro. Diese Aufwandsentschädigung war unabhängig von der *Compliance* der Patienten und davon, ob die Patienten die Studie bis zum Ende durchführten.

2.4 Wechselstromstimulation

2.4.1 Stromstimulator der Firma neuroConn und Stimulationsparameter

Der verwendete Stromstimulator (DC-Stimulator Plus) wurde von der Firma neuroConn aus Ilmenau produziert (s. Abbildung 2). Es handelt sich bei dem Gerät um einen batteriebetriebenen Stromstimulator, der sowohl für die Gleichstrom- als auch für die Wechselstrom- und Rauschstromstimulation verwendet werden kann (neuroCare Group GmbH 2017). Die Menüführung erfolgt über vier Tasten. Im Studienmodus können die Placebo- und die Verumstimulation über einen *Code* verschlüsselt werden. Die Parameter sind individuell einstellbar und bei aktiviertem Studienmodus nur durch den Studienleiter modifizierbar (neuroCare Group GmbH 2017). Im Sinusmodus werden bipolare Schwingungen appliziert. Die Elektrodenimpedanz wird kontinuierlich überwacht (neuroCare Group GmbH 2017). Die Energieversorgung erfolgt über eingebaute, wiederaufladbare Batterien. Das Gerät misst 135 mm x 225 mm x 55 mm und wiegt 1,4 kg.

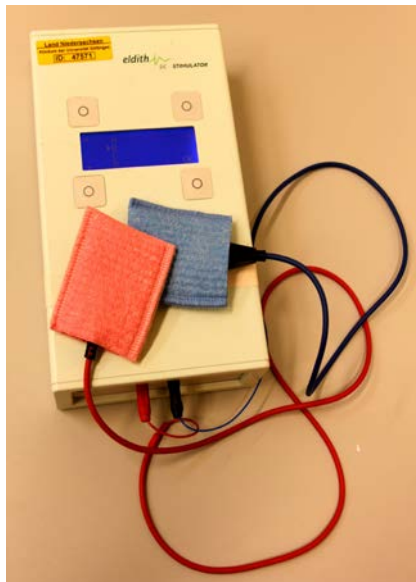


Abbildung 2: Stromstimulator der Firma neuroConn

Die elektrischen Ströme wurden von in 0,9%iger NaCl-Lösung (Natriumchlorid-Lösung) getränkten Schwämmen übertragen. Die Stimulationselektroden waren 4 x 4 cm² und 5 x 7 cm² groß. Die Positionierung der Elektroden orientierte sich an dem 10-20-System. Dieses ist eine Methode zur Beschreibung der Elektrodenpositionierung in der Elektroenzephalographie (EEG), welche auch im Rahmen von Hirnstimulationen Verwendung findet (Herwig et al. 2003). Die kleinere Elektrode wurde diesem System zufolge okzipital (Oz) und die größere Elektrode über dem Scheitel des Kopfes (Cz, *central zero*) angebracht. Die verwendeten Elektrodenpositionen erwiesen sich als geeignet für transkranielle Stimulationen über der Sehrinde (Neuling et al. 2012a). Es konnte gezeigt werden, dass diese Elektrodenpositionierung im medialen Okzipitalkortex zu höheren Stromdichten führte als im lateralen Okzipitalkortex (Neuling et al. 2012a).

Die Wechselstromstimulation von 0,4 mA und 140 Hz wurde über 15 Minuten appliziert. Zu Beginn der Hirnstimulation wurde die Intensität für 20 Sekunden von 0 auf 0,4 mA hochreguliert und am Ende der Hirnstimulation für 20 Sekunden von 0,4 mA auf 0 mA herunterreguliert. Die Softwareprogrammierung ermöglichte maximal eine Wechselstromstimulation in einem Zeitfenster von 48 Stunden. Diese Vorprogrammierung stellte eine Sicherheitsmaßnahme dar und schuf gleichzeitig einen groben Rahmen bezüglich der Reproduzierbarkeit der Studie. Festgelegte Parameter dieser Studie waren folglich: die Stromstärke, die Stromdichte (Stromstärke/Elektrodenkontaktfläche), die Stimulationsdauer, die Elektrodenpositionierung und die maximale Frequenz, mit der die Therapie wiederholt werden konnte. Bei der Plazebostimulation hingegen schaltete sich der Stromstimulator nach einer Stimulationszeit von 30 Sekunden automatisch aus. Der Stromstimulator speicherte die Zeitpunkte und die Dauer der applizierten Hirnstimulationen.

2.4.2 Patientenschulung

Jeder Proband erhielt eine persönliche Schulung in der korrekten Anwendung des Stromstimulators. Auch Angehörigen wurde die Teilnahme an der Patientenschulung ermöglicht, um die Migränepatienten gegebenenfalls bei der Anwendung des Stromstimulators im häuslichen Umfeld unterstützen zu können. Zu den Inhalten des Patiententrainings zählte das Aufladen des Stromstimulators, das Anschließen der Elektroden, das Anbringen des Headsets, die Ermittlung der korrekten Elektrodenpositionen und das Anbringen der Elektroden. Es erfolgte eine Einweisung in die Auswahl des Stimulationsmodus, den Start und die Beendigung der Hirnstimulation.

2.4.2.1 Aufladen des Stromstimulators

Zum Aufladen des Stromstimulators war es erforderlich, die Frontplatte so zur Seite zu schieben, dass die Steckdosen für die Elektrodenkabel verdeckt waren und die Steckdose für das externe Ladegerät verwendet werden konnte (s. Abbildung 3). Da es sich bei den eingebauten Batterien um Nickel-Metall-Hybrid-Akkumulatoren handelte, konnte der Proband diese jederzeit wiederaufladen, ohne mit einem Verlust des Batterieleistungsvolumens rechnen zu müssen.



Abbildung 3: Aufladen des Stromstimulators

2.4.2.2. Anfeuchten der Elektrodenschwämme und Zuordnung zu den Schwämmen

Die Elektrodenschwämme wurden mit 0,9%iger NaCl-Lösung durchtränkt, um die Impedanz zu verringern. Anschließend wurden die Elektroden in die Schwämme gesteckt (s. Abbildung 4).

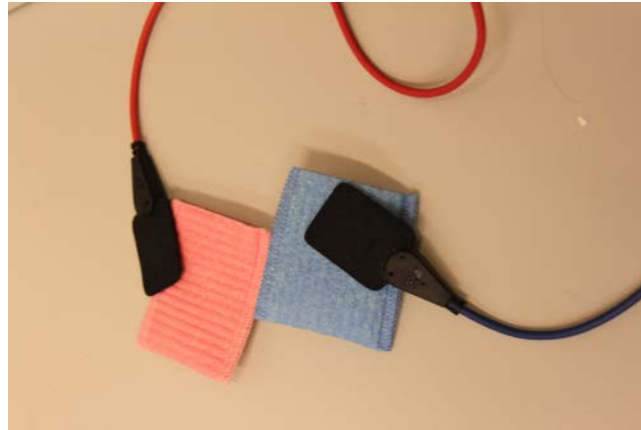


Abbildung 4: Elektroden und Elektrodenschwämme des Stromstimulators

2.4.2.3 Elektrodenanbringung

Die Stimulationselektrode wurde gemäß dem 10-20-System okzipital (Oz) über der Schrinde und die Gegenelektrode über dem Scheitel (Cz) angebracht (s. Abbildung 5). Zur Befestigung des Headsets wurde ein erstes Gummiband von der Schädelmitte bis unter das Kinn geführt und festgespannt. Ein zweites Gummiband wurde anschließend wie ein Stirnband von der Stirnvorderseite bis zur Kopfhinterseite geführt und ebenfalls befestigt. Anschließend wurden die korrekten Elektrodenpositionen ermittelt. Für die Positionierung der Referenzelektrode wurde die Schädelmitte bestimmt. Sie wurde gleichgesetzt mit dem Schnittpunkt aus einer gedachten Verbindungslinie von der Nasenwurzel bis zum Knochenvorsprung im Nacken und einer Verbindungslinie zwischen den beiden Ohren. An dieser Stelle wurde die größere Elektrode unter die Gummibänder geschoben. Die kleinere Elektrode wurde über der Schrinde befestigt. Zur Ermittlung der Elektrodenposition wurde auf einer gedachten Verbindungslinie von dem Knochenvorsprung im Nacken in Richtung Nasenwurzel zehn Prozent der Strecke nach vorne gegangen. An dieser Stelle wurde die kleinere Elektrode unter das Gummiband geschoben. Unter Beachtung dieser Schritte konnten die Elektroden sicher an ihren korrekten Positionen befestigt werden. Um die Impedanz kleiner als fünf Kiloohm zu halten, wurden die Haare an der entsprechenden Stelle auseinander gestrichen und ein leichter Druck auf die Elektroden appliziert.

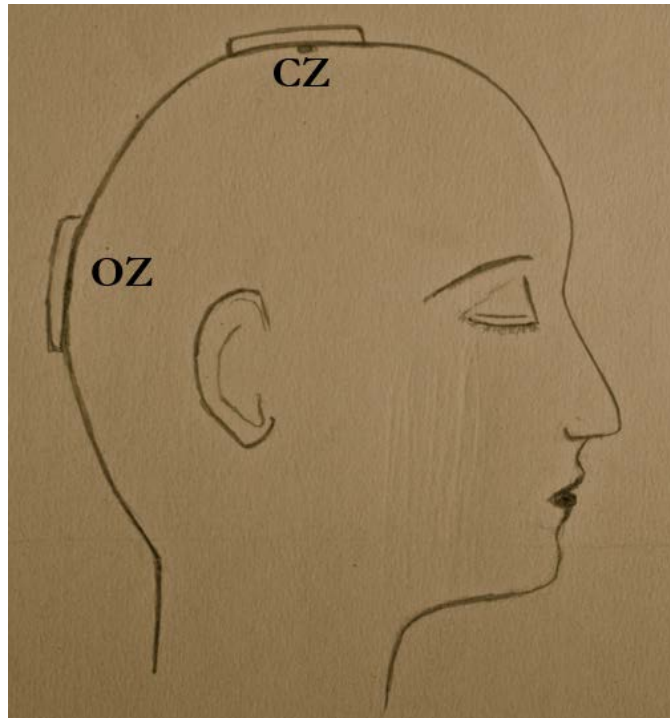


Abbildung 5 : Schematische Darstellung der Elektrodenpositionierung

2.4.2.4 Verbinden der Elektroden und Auswählen des Stimulationsmodus

Bevor die Hirnstimulation begonnen werden konnte, musste die Frontplatte so zur Seite geschoben werden, dass die Elektrodenkabel in die nun frei liegenden Steckdosen eingesteckt werden konnten. Der rote Stecker wurde mit der roten Steckdose verbunden und der blaue mit der blauen Steckdose (s. Abbildung 6).



Abbildung 6: Stromstimulator mit den verbundenen Elektroden

Mit der linken oberen Taste wurde der „Study“-Modus ausgewählt und dann mit der „OK“-Taste (rechte untere Taste) bestätigt (s. Abbildung 7). Dann wurde vom Patienten in Abhängigkeit seiner Gruppenzuordnung entweder der Modus A (Plazebostimulation) oder B (Verumstimulation) ausgewählt und auch diese Eingabe mit der „OK“-Taste bestätigt (s. Abbildung 7). Der Stromstimulator startete die Hirnstimulation sofern die gemessene

Impedanz nicht zu hoch war. Eine Impedanzwarnung wurde bei einem Spannungsabfall von > 26 Volt angezeigt.

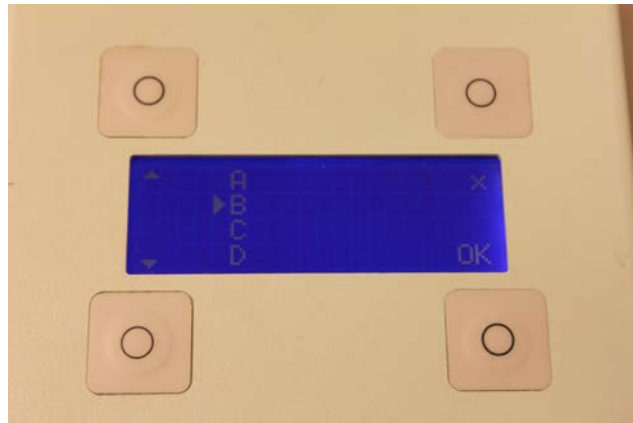


Abbildung 7: Auswählen des Stimmulationsmodus

Nach dem Start der Hirnstimulation sollte der Proband 15 Minuten lang möglichst ruhig und entspannt ohne weitere Beschäftigung sitzen bleiben. Eine frühere Studie zur tDCS zeigte, dass die Wirksamkeit der tDCS stark vom kognitiven und physiologischen Zustand des Probanden während der Hirnstimulation abhängt (Antal et al. 2007). Es war demnach davon auszugehen, dass geistige Anstrengung und motorische Aktivität die Wirkung der transkraniellen Wechselstromstimulation beeinflussen können (Moliadze et al. 2010).

2.4.2.5 Beenden der Hirnstimulation

Am Ende der Hirnstimulation wurden die Elektrodenstecker aus dem Gerät gezogen, der Stromstimulator an der schwarzen Taste auf der Rückseite des Geräts ausgeschaltet und die Elektroden und Gummibänder vom Kopf entfernt.

2.4.3 Plazebostimulation

Für die Plazebostimulation wurden die Elektroden an den gleichen Positionen wie für die Verumstimulation angebracht. Allerdings schaltete sich der Stromstimulator nach 30 Sekunden automatisch aus. Die Wahrnehmung eines Unterschiedes zwischen Verumstimulation und Plazebostimulation wurde für den Probanden dadurch minimiert, dass theoretisch bei beiden Stimulationsformen Hautsensationen hervorgerufen werden konnten und der Monitor dieselbe Stimulationsdauer von 15 Minuten anzeigte.

2.5 Erhebung der Patientendaten

2.5.1 Aufnahmebogen

Im Aufnahmebogen wurden der Name, das Geburtsdatum, das Geschlecht und die Kontaktdaten des Probanden dokumentiert. Weiterhin erfasste dieser die Vorerkrankungen, den Migränesubtyp und die Medikamentenanamnese. Festgehalten wurden im

Aufnahmebogen darüber hinaus die Ergebnisse der ärztlichen Untersuchung wie Blutdruck, Puls, Gangbild, Okulomotorik und sonstige klinische Auffälligkeiten des Patienten.

2.5.2 Anamnesebogen

In Kombination mit einer persönlichen Anamneseerhebung wurde im Anamnesebogen (s. Kapitel 6.3) die Kopfschmerz-, Familien- und Medikamentenanamnese des Patienten dokumentiert. Dieser Fragebogen erfasste zudem Vorerkrankungen sowie Alkohol- und Zigarettenkonsum.

2.6 Beurteilungsinstrumente

2.6.1 Kopfschmerztagebuch

Die Probanden wurden darum gebeten, sämtliche Migräneattacken, die während der Studienperiode auftraten, im Kopfschmerztagebuch zu dokumentieren (s. Kapitel 6.4). Zu erfassende Parameter waren: mögliche Kopfschmerztrigger, der Schweregrad, die Dauer und die Begleitsymptome des Kopfschmerzes, der Gemütszustand des Patienten, die Art der Schmerzbekämpfungsmaßnahmen, die Zeit, nach der sich ein Therapieerfolg einstellte, der Schweregrad der Kopfschmerzen nach Wirkungseintritt der Therapiemaßnahmen und das Anhalten des Erfolges.

2.6.2 Fragebogen zum zeitlichen Verlauf der Schmerzintensität und der Begleitsymptome

Im Fragebogen zum zeitlichen Verlauf der Schmerzintensität und der Begleitsymptome (Fragebogen 2) dokumentierten die Probanden die Intensität ihrer Kopfschmerzen und die Intensität der visuellen Erscheinungen und der Übelkeit in den ersten zwei Tagen nach dem Beginn des Kopfschmerzes (s. Kapitel 6.5). Erfasste Zeitpunkte waren: vor und direkt nach der Behandlung mit der tACS, nach einer Stunde, nach zwei Stunden, nach vier Stunden, nach acht Stunden, nach 24 Stunden und nach 48 Stunden. Für die Bewertung der subjektiven Schmerzintensität wurde eine Numerische Analogskala (NAS) von null bis zehn verwendet. Die Zahl „null“ bedeutet hierbei Schmerzfreiheit, die Zahl „eins“ die geringste Schmerzstärke und die Zahl „zehn“ den stärksten vorstellbaren Schmerz.

Der Aufnahmebogen, das Kopfschmerztagebuch, der Anamnesebogen und der Fragebogen zum zeitlichen Verlauf der Schmerzintensität und der Begleitsymptome wurden von der Klinik für Klinische Neurophysiologie der Universitätsmedizin Göttingen für Kopfschmerzstudien der Abteilung entworfen.

2.6.3 Fragebogen zu den unerwünschten Nebenwirkungen der transkraniellen Wechselstromstimulation

Da die möglichen Nebenwirkungen der Wechselstromtherapie bisher nicht vollständig bekannt sind, wurden die Studienteilnehmer darum gebeten, nach Abschluss der Wechselstromstimulationen einen Fragebogen zu den Nebenwirkungen auszufüllen. Dieser Fragebogen enthielt Ratingskalen bezüglich der Anwesenheit von unangenehmen Hautsensationen wie Schmerzen, Jucken, Kribbeln und Brennen unter den Elektroden (Poreisz et al. 2007). Weiterhin wurde nach Sehproblemen und Allgemeinsymptomen wie Müdigkeit, Nervosität, Aufregung und Konzentrationsproblemen gefragt. Das Auftreten von vegetativen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen und Schlafstörungen, Wärme- und Kältegefühlen wurde in diesem Fragebogen als dichotome Frage erfasst.

2.7 Datenanalyse

Bei dieser Studie handelte es sich um eine Phase-IIa-Studie, die erste therapeutische Effekte nachweist. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm Statistika® (StatSoft Europe GmbH, Hamburg, Deutschland).

2.7.1 Zielparameter

Um den Therapieeffekt der Wechselstromtherapie in der Akutbehandlung der Migräne zu bestimmen, wurde in dieser Studie der Prozentsatz an Kopfschmerzattacken, die zwei Stunden nach Intervention beendet wurden, als primärer Endpunkt gewählt.

In der Wahl des primären Endpunktes (*pain freedom at two hours*) orientierte sich diese Studie an den Empfehlungen der *International Headache Society* für Studien zur medikamentösen Migränetherapie (Tfelt-Hansen et al. 2012). Studien zeigten, dass die Schmerzfreiheit nach Intervention am ehesten der Patientenerwartung an eine erfolgreiche Therapie entspricht (Lipton 2000; Silberstein et al. 2013).

Auch die sekundären Endpunkte dieser Studie „Schmerzreduktion nach Intervention“ und „Notwendigkeit zur zusätzlichen Medikamenteneinnahme“ richten sich nach den Empfehlungen der IHS (Tfelt-Hansen et al. 2012).

Für das Testen von Unterschieden in der Schmerzwahrnehmung nach Wechselstromstimulation wurden Varianzanalysen (engl. *analysis of variance*, ANOVA) mit wiederholten Messungen durchgeführt. Der Stimulationstyp stellte die freie Variable dar. Es wurde die Verum- von der Placebostimulation unterschieden. Die Zeit stellte die abhängige Variable dar. Es wurden acht Zeitpunkte erfasst: vor der Hirnstimulation, direkt nach Hirnstimulation und jeweils eine, zwei, vier, acht, 24 und 48 Stunden nach der Hirnstimulation. Ein p-Wert kleiner als 0,05 wurde als signifikant angesehen. Als Alphafehler wurde die Wahrscheinlichkeit definiert, dass die Nullhypothese fälschlicherweise verworfen wird, obgleich sie richtig ist und als Betafehler der Fall, dass die Nullhypothese fälschlicherweise

angenommen wird, obwohl sie falsch ist. Die Nullhypothese dieser Studie ist so determiniert, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Schmerzreduktion nach Wechselstromstimulation zwischen der Verum- und der Placebogruppe gibt.

Das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen wurde in einem binären System kodiert (Nein=0, Ja=1), und die Intensität der Nebenwirkungen wurde in eine numerische Analogskala von eins bis fünf übersetzt. Hierbei bedeutete „eins“ eine sehr milde Ausprägung und „fünf“ eine extrem starke Ausprägung der Nebenwirkung. Es wurde anschließend ein Häufigkeitsvergleich der Nebenwirkungen in der Verum- und in der Placebogruppe durchgeführt.

2.7.2 Anpassen des Datensatzes

Von den 25 Probanden, die diese Studie durchführten, füllten 13 den Fragebogen zum Verlauf der Schmerzintensität vor und nach der Wechselstromstimulation nicht (drei Probanden) oder nur unvollständig (zehn Probanden) aus. Um in der Auswertung mit den Lücken der unvollständig ausgefüllten Fragebögen umgehen zu können, wurde in der vorliegenden Arbeit folgendes Vorgehen angewandt:

Neben dem Fragebogen, der den Verlauf der Schmerzintensität erfassen sollte, wurden Angaben aus dem Migränetagebuch in definierten und wie folgt beschriebenen Fällen mit in die Auswertung einbezogen. Im Migränetagebuch wurden von den Patienten sowohl die Migräneattacken, bei denen mit Strom stimuliert wurde, als auch jene, bei denen keine Hirnstimulationen durchgeführt wurden, dokumentiert. Konnten diese Migräneattacken aufgrund der Beschreibung und Datumsangabe klar den Migräneattacken des Fragebogens zum zeitlichen Verlauf der Schmerzintensität und der Begleitsymptome zugeordnet werden, wurden die Angaben über die Schmerzintensität und die Dauer der Schmerzen aus dem Migränetagebuch in den Datensatz zur Schmerzintensität übernommen.

Die verbleibenden Lücken wurden mit der Methode „*last observation carried forward*“ (LOCF) aufgefüllt, d. h. es wurde jeweils der zeitlich der Lücke vorangegangene Wert in der Lücke selbst wiederholt.

Verglichen wurden die Ergebnisse aus dem so gewonnenen Datensatz mit Datensätzen, wenn (1) die Lücken belassen wurden (2) die Lücken im Datensatz mit den Mittelwerten, errechnet aus dem zeitlich vor und nach der Lücke dokumentierten Schmerzwert, ausgefüllt wurden.

2.7.3 Interpretation der Patientenangaben

Im Fragebogen zum zeitlichen Verlauf der Schmerzintensität und der Begleitsymptome nach der Hirnstimulation (Fragebogen 2) wurde die Schmerzintensität auf einer NAS angegeben. Einige der Patienten hatten Quer- oder Schrägstriche in die Felder eingetragen. Es war so nicht eindeutig, ob damit der Schmerzwert „null“ gemeint war oder ob zu diesem

Zeitpunkt lediglich keine weitere Dokumentation stattgefunden hatte. In dem letzteren Fall wären die Striche mit Lücken gleichzusetzen. In dieser Studie wurden die Quer- und Schrägstriche als Schmerzintensität „null“ interpretiert.

2.8 Datenschutz und Genehmigung durch die Ethikkommission

Die Patienten erteilten nach einer mündlichen und schriftlichen Aufklärung alle ihre Einwilligung durch Unterschrift. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen genehmigt (1/5/03, *Amendment*: 19.04.12.) und folgte damit den ethischen Standards der Deklaration von Helsinki.

2.9 Computerprogramme und Fotokamera

Die Abbildung 8 wurde mit dem Präsentationsprogramm Microsoft PowerPoint (Microsoft Cooperation, Redmond, Vereinigte Staaten) erstellt. Die Abbildung 9 und Abbildung 10 wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel (Microsoft Cooperation, Redmond, Vereinigte Staaten) erstellt.

Die Erstellung der Abbildung 2 bis Abbildung 7 erfolgte mit der Systemkamera Canon EOS 500D, Tokio, Japan. Für die Bildbearbeitung wurde das Programm iPhoto (Apple ®, Cupertino, Kalifornien) verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Vollendete Studienteilnahmen und Studienabbrüche

Von den 40 Probanden, die in diese Studie eingeschlossen wurden, schieden 15 im Verlauf der Studie aus. Zwei dieser Probanden zogen ihre Teilnahmeinwilligung ohne Angabe weiterer Gründe zurück. Eine Patientin erlitt bereits vor der ersten Hirnstimulation eine Panikattacke und beendete daraufhin ihre Teilnahme. Eine weitere Probandin entschied sich aufgrund einer neu diagnostizierten Depression zum Studienabbruch. Sieben weitere Probanden führten bei keiner ihrer Migräneattacken eine Hirnstimulation durch. Weitere vier Probanden erlitten während der gesamten Studienperiode keine Migräneattacken und führten folglich auch keine transkranielle Hirnstimulation durch (s. Tabelle 2).

Tabelle 2: Gründe für den Studienabbruch

	Teilnahme am Studienbeginn ohne Angabe weiterer Gründe zurückgezogen	Keine weiteren Migräneattacken	Nicht stimuliert	Psychische Verhinderung
Verumgruppe	1	3	5	0
Plazebogruppe	1	1	2	1 Depression 1 Panikattacke
Summe	2	4	7	2

Letztlich führten 25 Probanden die Studie bis zum Ende durch. Ihr Kopfschmerztagebuch und ihr ausgefüllter Fragebogen zum zeitlichen Verlauf der Schmerzintensität und der Begleitsymptome wurden für die Studie ausgewertet. In der Verumgruppe wurden insgesamt 65 Migräneattacken behandelt und in der Plazebogruppe 37 (s. Abbildung 8).

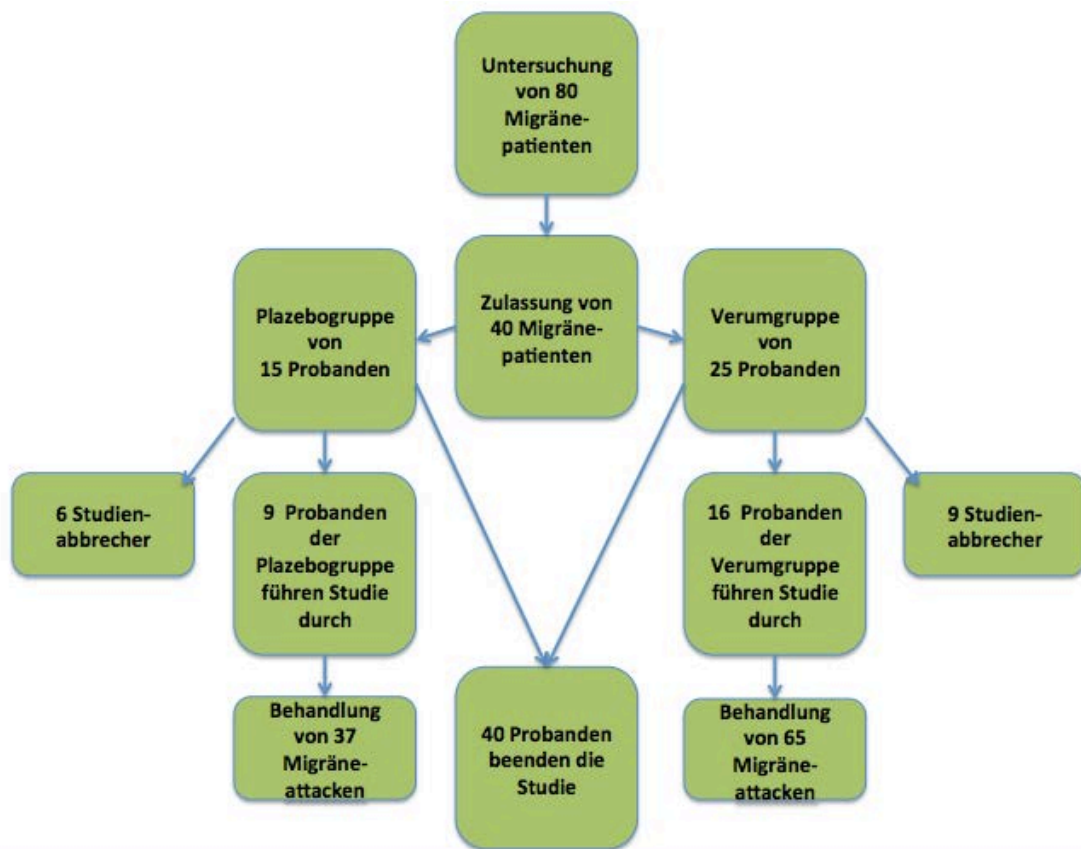


Abbildung 8: Vollendete Studienteilnahmen und Studienabbrüche

3.2 Anamnestische Daten der Studienteilnehmer

Es führten 25 Probanden die Studie bis zum Ende durch. Es wurden zwei Gruppen unterschieden: Der ersten Gruppe wurden die Patienten zugeordnet, deren Migräneattacken stets ohne Aura auftraten (IHS 1.2). Der zweiten Gruppe wurden die Patienten zugeordnet, die an „Migräne mit Aura“ (IHS 1.1) und die Patienten, die an „Migräne mit und ohne Aura“ (IHS 1.1+ IHS 1.2) litten.

In der Verumgruppe litten von insgesamt 16 Probanden sieben Patienten an „Migräne ohne Aura“ (IHS 1.2) und neun Patienten an „Migräne mit Aura“ (IHS 1.1) oder an „Migräne mit und ohne Aura“ (IHS 1.1+IHS 1.2).

In der Plazebogruppe von insgesamt neun Probanden, litten vier Probanden an „Migräne ohne Aura“ (IHS 1.2) und fünf Probanden an „Migräne mit Aura“ (IHS 1.1) oder „Migräne mit und ohne Aura“ (IHS 1.1+ IHS 1.2). Die Verumgruppe bestand aus 15 Frauen und einem Mann und die Plazebogruppe aus sieben Frauen und zwei Männern. Der Kopfschmerz wurde in beiden Gruppen häufiger einseitig als beidseitig lokalisiert.

Das Altersspektrum aller Probanden umfasste das 19. bis 48. Lebensjahr. Das mittlere Alter lag in der Verumgruppe bei 31 Jahren und in der Plazebogruppe bei 28 Jahren. Die Patienten der Verumgruppe erlitten im Mittel 29 Migräneattacken pro Jahr und die Patien-

ten der Placebogruppe 43 Attacken. Von den 25 Studienteilnehmern, die die Studie abschlossen, wiesen 16 Probanden eine positive Familienanamnese auf. Die Medikamentenanamnese ergab die Einnahme von Aspirin, Paracetamol, Ibuprofen, Triptanen, Metamizol, Antidepressiva und Schilddrüsenhormonen. Von den weiblichen Probandinnen nahmen vierzehn regelmäßig orale Kontrazeptiva ein. Unter allen Studienteilnehmern fanden sich fünf mit positiver Raucheranamnese. Die anamnestischen Daten sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Anamnestische Daten der Patientengruppen

	tACS (16 Probanden)	Placebo (9 Probanden)
Migräne mit Aura (IHS 1.1) oder Migräne mit und ohne Aura (IHS 1.1+ IHS 1.2)	9	5
Migräne ohne Aura (IHS 1.2)	7	4
Geschlecht		
• weiblich	15	7
• männlich	1	2
Mittleres Alter (SD)	31,1 (8,9)	28,1 (10,5)
Mittlere Dauer in Jahren (SD)	13,7 (7,8)	14,8 (10,3)
Mittlere Anfallshäufigkeit/Jahr (SD)	28,7 (18,5)	42,8 (42,2)
Schmerzlokalisierung		
• einseitig	11	5
• beidseitig	5	4
Positive Familienanamnese	9	7
Medikation		
• Acetylsalicylsäure	2	1
• Triptane	4	3
• Ibuprofen	2	1
• Paracetamol	4	3
• Antidepressiva	2	0
• Metamizol	1	0
• Schilddrüsenhormone	1	0
• orale Kontrazeptiva	9	5
Nikotin	4	1

SD: *standard deviation* (Standardabweichung)

3.3 Medikamentöser Therapiebedarf

In der Verumgruppe mussten 27 von 65 Migräneattacken, bei denen der Hirnstimulator eingesetzt wurde, medikamentös behandelt werden. Dies entspricht 41,5 Prozent der Attacken. In der Plazebogruppe mussten 14 von 37 Migräneattacken, bei denen der Hirnstimulator eingesetzt wurde, medikamentös behandelt werden. Dies entspricht 37,8 Prozent der Attacken (s. Abbildung 9).

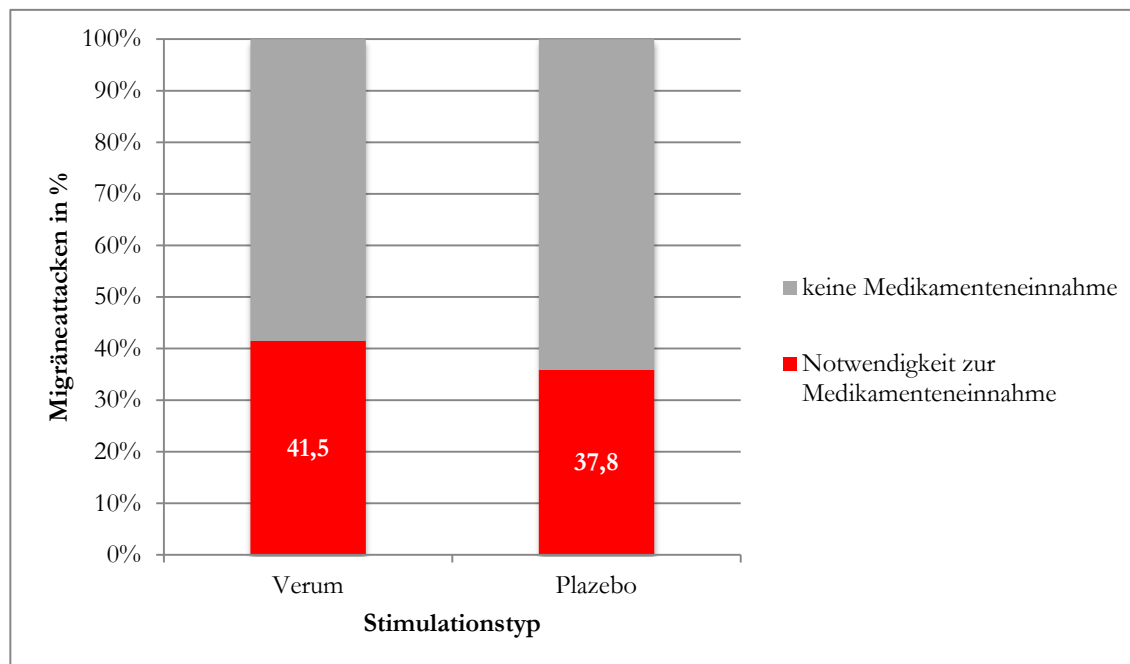


Abbildung 9: Notwendigkeit einer zusätzlichen Medikamenteneinnahme nach Wechselstromstimulation im akuten Migräneanfall (Balken entsprechen allen Migräneattacken, bei denen der Hirnstimulator verwendetet wurde; in rot ist der Anteil an Migräneattacken dargestellt, die zusätzlich medikamentös behandelt wurden)

3.4 Schmerzfreiheit zwei Stunden nach der transkraniellen Wechselstromstimulation

In der Verumgruppe konnten 14 Migräneattacken zwei Stunden nach der transkraniellen Wechselstromstimulation ohne Einnahme weiterer Medikamente beendet werden. Dies entspricht 21,5 Prozent aller mit dem Hirnstimulator behandelten Migräneattacken. In der Kontrollgruppe konnte in diesem Zeitfenster keine Migräneattacke ohne die Einnahme weiterer Medikamente beendet werden (s. Abbildung 10).

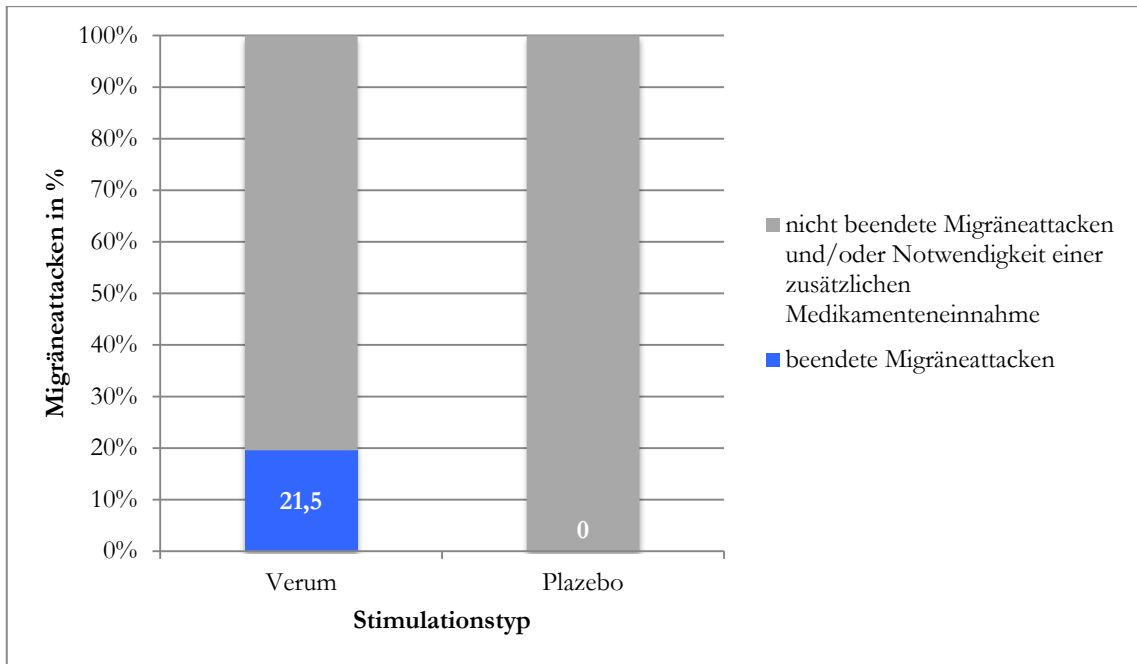


Abbildung 10: Zwei Stunden nach Wechselstromstimulation beendete Migräneattacken (Balken entsprechen allen mit Hirnstimulator behandelten Migräneattacken; in blau dargestellt ist der Anteil an Migräneattacken, die zwei Stunden nach Hirnstimulation ohne Einnahme weiterer Medikamente beendet waren)

3.5 Schmerzintensität in den ersten 48 Stunden nach der transkraniellen Wechselstromstimulation

Die Probanden dokumentierten während des Migräneanfalls ihre Migräneschmerzen auf einer NAS. Um eine Aussage über die Unterschiede in der Schmerzwahrnehmung zwischen der Verum- und der Placebogruppe zu machen, wurde eine Varianzanalyse mit wiederholten Messungen durchgeführt.

Werden die Lücken in den Datensätzen, wie im Material- und Methodenteil beschrieben, durch eine Wiederholung des zeitlich vorangehenden Wertes aufgefüllt, zeigt sich im Zeitraum von einer bis vier Stunden nach Hirnstimulation bei den Probanden der Verumgruppe eine signifikant stärkere Schmerzreduktion als bei den Probanden der Placebogruppe (Haupteffekt: $F(1,59)=13,307$, $p < 0,0005$). Die Interaktion von Stimulationsart und Zeitpunkt war signifikant (Interaktion: $F(7,413)=5,0648$ $p < 0,000016$). Im Zeitraum von acht bis 48 Stunden war kein signifikanter Unterschied in der Schmerzwahrnehmung zwischen den beiden Gruppen mehr feststellbar.

Die Ergebnisse der ANOVA mit wiederholten Messungen sind in Abbildung 11 dargestellt.

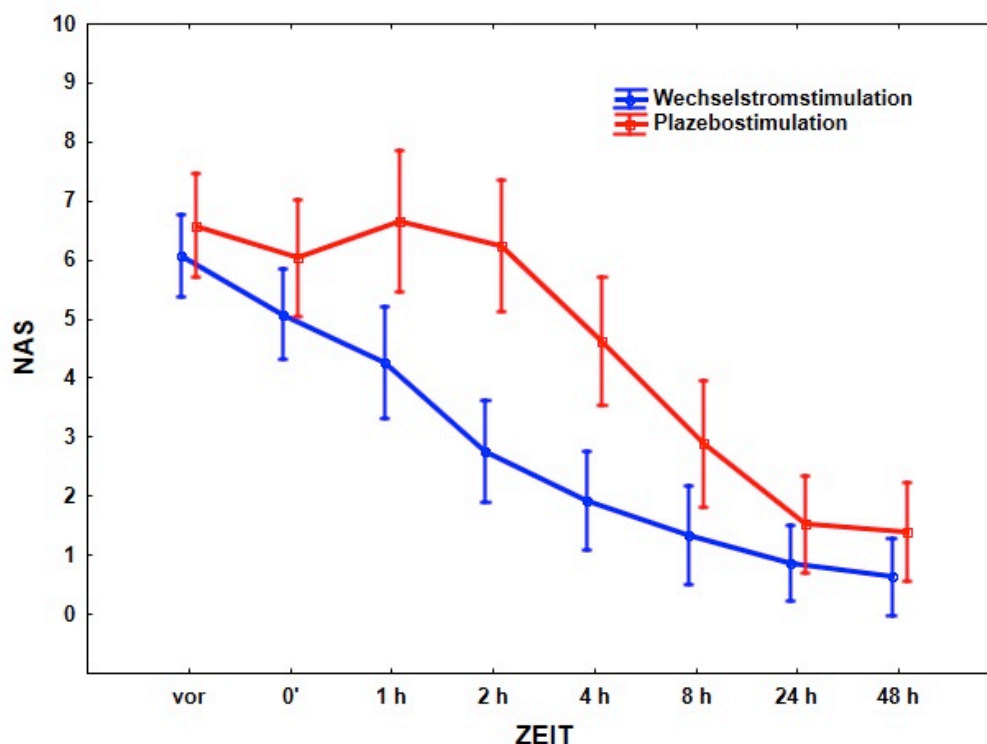


Abbildung 11: Wirkung der Wechselstromstimulation im akuten Migräneanfall auf die Schmerzintensität in den ersten 48 h nach Stromstimulation; fehlende Werte im Datensatz wurden mit LOCF ersetzt (vertikale Balken stellen 95%-Konfidenzintervalle dar; **NAS**: Numerische Analogskala, **LOCF**: last observation carried forward)

Werden die Lücken in den Datensätzen belassen, zeigt sich im Zeitraum von zwei bis vier Stunden nach Hirnstimulation ein signifikanter Unterschied in der Schmerzwahrnehmung zwischen der Verumgruppe und der Plazebogruppe (Haupteffekt: $F(1,35) = 9,173$, $p < 0,0045$; Interaktion von Stimulationsart und Zeitpunkt: $F(7,245) = 6,62$, $p < 0,000001$). Die Ergebnisse der ANOVA mit wiederholten Messungen sind in Abbildung 12 dargestellt.

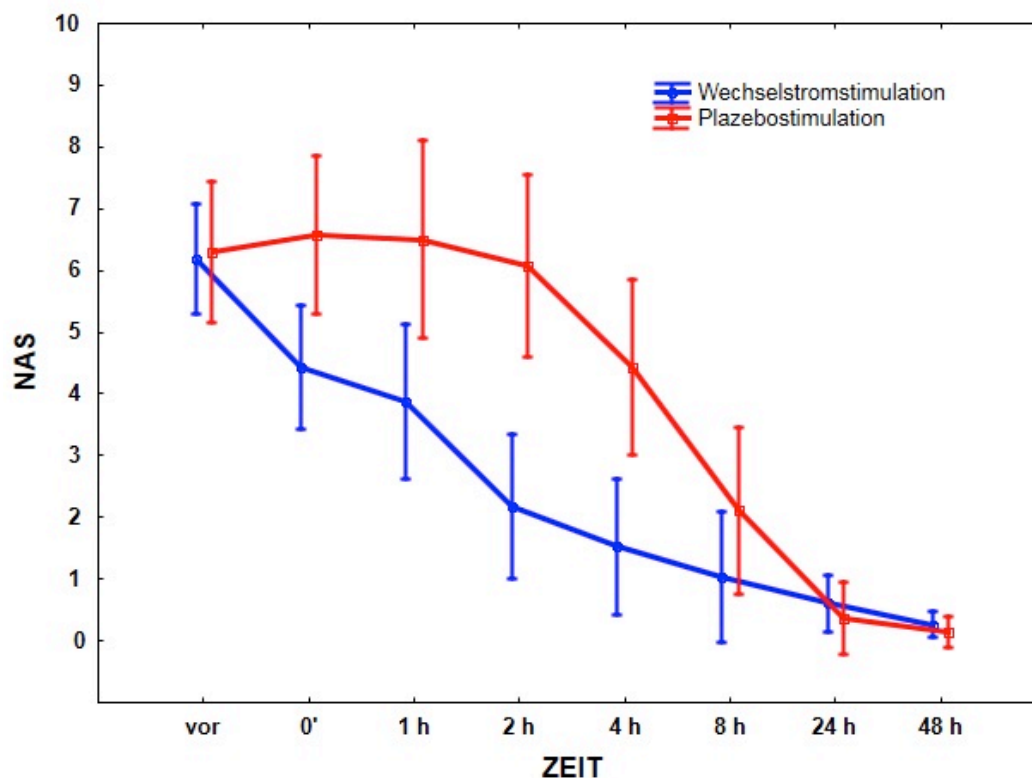


Abbildung 12: Wirkung der Wechselstromstimulation im akuten Migräneanfall auf die Schmerzintensität in den ersten 48 h nach Hirnstimulation; fehlende Werte im Datensatz wurden nicht ersetzt (vertikale Balken stellen 95%-Konfidenzintervalle dar; **NAS**: Numerische Analogskala)

Auch wenn die Lücken in den Datensätzen mit den Mittelwerten, errechnet aus dem zeitlich vor und nach der Lücke genannten Werten, aufgefüllt werden, findet sich ein signifikanter Unterschied zwei bis vier Stunden nach Hirnstimulation zwischen der Verumgruppe und der Plazebogruppe (Haupteffekt: $F(1,47) = 6,632$, $p < 0,0132$; Interaktion von Stimulationsart und Zeitpunkt: $F(7,329) = 6,72$, $p < 0,000001$). Die Ergebnisse der ANOVA mit wiederholten Messungen sind in Abbildung 13 dargestellt.

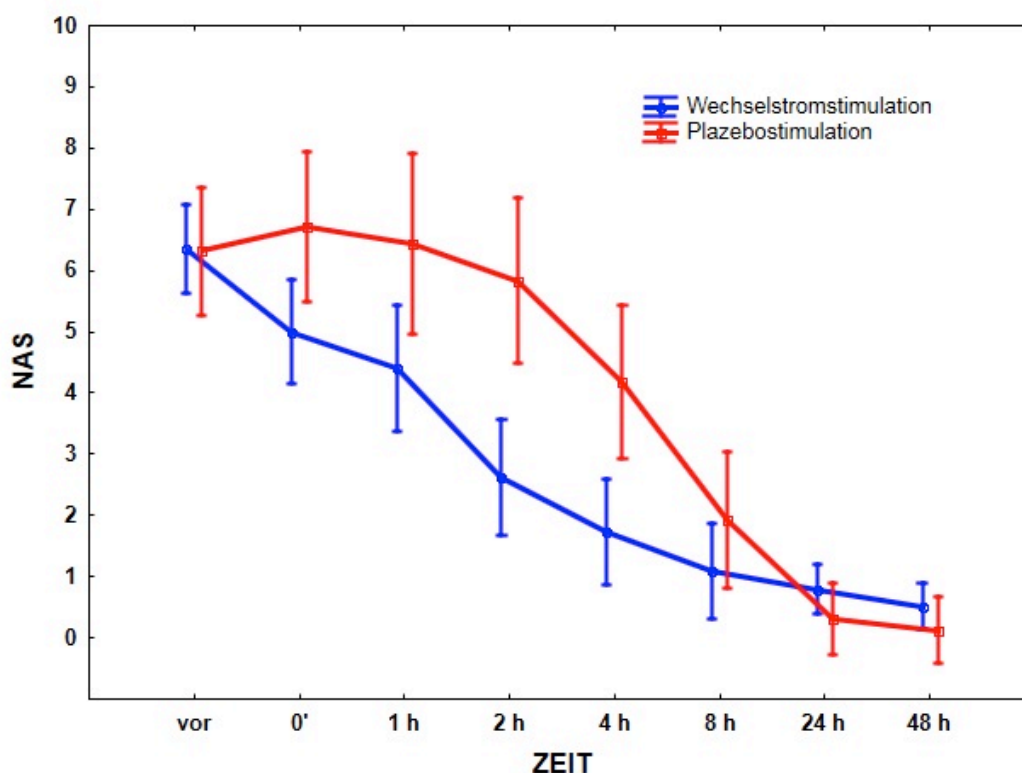


Abbildung 13: Wirkung der Wechselstromstimulation im akuten Migräneanfall auf die Schmerzintensität in den ersten 48 h nach Hirnstimulation; fehlende Werte im Datensatz wurden durch errechnete Mittelwerte ersetzt (vertikale Balken stellen 95%-Konfidenzintervalle dar; **NAS**: Numerische Analogskala)

3.6 Nebenwirkungen der Wechselstrombehandlung

Der Fragebogen zu den Nebenwirkungen der transkraniellen Wechselstromstimulation wurde von 23 Patienten ausgefüllt, davon gehörten 15 der Verum- und acht Probanden der Plazebogruppe an. In der Tabelle 4 sind die unerwünschten Nebenwirkungen aufgeführt, die unter der Wechselstromtherapie auftraten. Die Fatigue war die am häufigsten aufgetretene Nebenwirkung in den beiden Gruppen. In der Plazebogruppe war sie jedoch relativ häufiger als in der Verumgruppe zu finden (75 % vs. 40 %). Am zweithäufigsten fand sich mit einer Häufigkeit von je 33 Prozent in der Verumgruppe ein leichtes Kribbeln beziehungsweise Jucken unter den Elektroden als Nebenwirkung. In der Plazebogruppe war mit 63 Prozent die zweithäufigste Nebenwirkung ein allgemeines Unwohlsein während der Behandlung. Keiner der Patienten musste die Behandlung aufgrund der Nebenwirkungen abbrechen oder die Nebenwirkungen medikamentös behandeln.

Tabelle 4: Nebenwirkungen der Wechselstromstimulation

	Schmerzen unter den Elektroden			Kribbeln unter den Elektroden		
	<i>n</i>	%	<i>mi</i>	<i>n</i>	%	<i>mi</i>
Verum	1	6,67	2,0	5	33,33	1,8
Plazebo	1	12,50	3,0	4	50,00	1,8
	Jucken unter den Elektroden			Brennen unter den Elektroden		
	<i>n</i>	%	<i>mi</i>	<i>n</i>	%	<i>mi</i>
Verum	5	33,33	1,4	0		
Plazebo	2	25,00	1,3	0		
	Fatigue			Nervosität		
	<i>n</i>	%	<i>mi</i>	<i>n</i>	%	<i>mi</i>
Verum	6	40,00	2,2	1	6,67	4,0
Plazebo	6	75,00	2,2	3	37,50	2,5
	Allgemeines Unwohlsein					
	<i>n</i>	%	<i>mi</i>			
Verum	2	13,33	2,0			
Plazebo	5	62,5	3,3			

n: Anzahl der Probanden, *mi*: *mean intensity* (mittlere Intensität)

4 Diskussion

4.1 Ergebnisse

Ziel der Studie dieser Arbeit war es, die tACS in der häuslichen Behandlung akuter Migräne auf die Faktoren Effektivität, Sicherheit und Praktikabilität zu überprüfen. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass in der Verumgruppe die Anzahl der beendeten Migräneattacken höher sein würde als in der Placebogruppe. Zusätzlich wurde die Schmerzintensität nach transkranieller Stimulation zwischen der Verum- und der Placebogruppe verglichen. Es wurden die Nebenwirkungen der Therapie erfasst und speziell die häusliche Anwendung der tACS hinsichtlich ihrer Durchführbarkeit überprüft.

Es hat sich gezeigt, dass zwei Stunden nach der Wechselstromstimulation in der Verumgruppe 21,5 Prozent der Migräneattacken ohne den Einsatz von Medikamenten beendet wurden. In der Placebogruppe hingegen konnte in den ersten zwei Stunden nach Hirnstimulation ohne Medikamenteneinnahme keine Migräneattacke beendet werden (s. Kapitel 3.4). Bezüglich der Unterbindung von Migräneattacken zeigte sich folglich eine Überlegenheit der Verumstimulation gegenüber der Placebostimulation. Allerdings ist eine Erfolgsrate von 21,5 Prozent hinsichtlich ihrer Relevanz als lediglich moderat zu bewerten. In früheren klinischen Migränestudien konnte durch alleinige Placebogabe eine Schmerzfreiheit zwei Stunden nach Therapie bei bis zu 50 Prozent der Probanden erreicht werden (Speciali et al. 2010; Tfelt-Hansen und Hougaard 2014). Hinsichtlich der Schmerzintensität zeigte sich bei den Probanden der Verumgruppe in den ersten vier Stunden nach Hirnstimulation eine signifikant stärkere Schmerzreduktion als bei den Probanden der Placebogruppe. Im Zeitraum von acht bis 48 Stunden war kein signifikanter Unterschied in der Schmerzwahrnehmung zwischen den beiden Gruppen mehr feststellbar (s. Kapitel 3.5). Die Probanden wiesen einen hohen Bedarf an zusätzlicher Pharmakotherapie auf. In der Verumgruppe nahmen die Probanden in 41,5 Prozent ihrer mit dem Hirnstimulator behandelten Migräneattacken zusätzlich Analgetika ein. In der Vergleichsgruppe waren es 37,8 Prozent (s. Kapitel 3.3). Der hohe Bedarf an zusätzlicher Pharmakotherapie lässt vermuten, dass die transkranielle Hirnstimulation für viele Probanden keine ausreichende Wirksamkeit zeigte. Von ursprünglich 40 Probanden schieden 15 Probanden aus der Studie aus. Diese hohe Drop-out-Rate lässt vermuten, dass die tACS in der getesteten Form noch nicht für die Heimtherapie geeignet ist (s. Kapitel 4.1.1).

4.1.1 Nebenwirkungen der Wechselstromtherapie

Vielen Migränepatienten wird eine medikamentöse Behandlung empfohlen. Obwohl eine große Bandbreite an Medikamenten für die akute und prophylaktische Therapie existiert, besteht Bedarf an weiteren Therapieoptionen.

Gründe hierfür sind:

1. Ein bedeutender Teil der Migränepatienten wird unter der verfügbaren medikamentösen Therapie nicht schmerzfrei (Ferrari et al. 2001; Cameron et al. 2015; Lipton et al. 2016).
2. Die analgetische Wirkung der medikamentösen Therapie hält nicht immer ausreichend lange an (Ferrari et al. 2001; Lipton et al. 2016).
3. Die Patienten wünschen sich, teilweise aus persönlichen Wert- und Glaubenseinstellungen, eine Unabhängigkeit von Medikamenten.
4. Bestimmte Medikamente können aufgrund von Komorbiditäten und den resultierenden Kontraindikationen für die medikamentöse Therapie nicht eingenommen werden.
5. Die Patienten können sich durch die Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie beeinträchtigt fühlen.

Mit nicht-medikamentösen Verfahren verbunden ist oftmals die Hoffnung, Nebenwirkungen zu vermeiden (Sándor und Afra 2005; Mauskop 2012; Faedda et al. 2016). Die Nebenwirkungen der Wechselstrombehandlung sind erst wenig erforscht. Es liegen jedoch Studien zu anderen Verfahren der transkraniellen Stimulation vor.

Poreisz et al. fassten die Nebenwirkungen der Gleichstromtherapie, getestet an gesunden Probanden, Migräne-, Tinnitus- und Schlaganfallpatienten, zusammen (Poreisz et al. 2007). Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden nicht gefunden. Die häufigsten Nebenwirkungen waren ein leichtes Kribbeln (70,6 %) und Jucken (30,4 %) unter den Elektroden und die Fatigue (53,3 %) (Poreisz et al. 2007).

In der Studie dieser Arbeit stellte die Fatigue die am häufigsten aufgetretene Nebenwirkung in den beiden Gruppen dar. In der Placebogruppe war sie jedoch relativ häufiger als in der Verumgruppe zu finden (75 % vs. 40 %). Am zweithäufigsten fanden sich in der Verumgruppe ein leichtes Kribbeln (33 %) und Jucken (33 %) als Nebenwirkungen. In der Placebogruppe war die zweithäufigste Nebenwirkung mit einer Häufigkeit von 63 Prozent ein allgemeines Unwohlsein während der Behandlung (s. Kapitel 3.6). Keiner der Patienten musste die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen oder die Nebenwirkungen medikamentös behandeln. In der vorliegenden Studie wurden nur Nebenwirkungen erfasst, nach denen die Probanden befragt wurden oder welche die Probanden von sich aus berichteten. Es besteht die Möglichkeit, dass bei der Wechselstromtherapie auch Nebenwirkungen auftreten, die in den Fragebögen dieser Studie nicht erfasst wurden oder bei den Probanden dieser Studie nicht auftraten. Es ist weiterhin nicht sicher, ob die

als Nebenwirkungen der Wechselstromtherapie angegebenen Symptome tatsächlich alle der Therapieform geschuldet sind oder ob es sich teilweise um Symptome anderer Genese handelt. Es kann beispielsweise nicht ausgeschlossen werden, dass es sich bei einigen dieser Symptome um Begleitsymptome der Migräneerkrankung handelt, die auch ohne therapeutische Intervention aufgetreten wären. Amanzio et al. beschrieben bereits die Schwierigkeit, in klinischen Studien die Nebenwirkungen einer Verum- und Plazebobehandlung von Symptomen abzugrenzen, die auch ohne therapeutische Intervention aufgetreten wären. Sie stellten eine Versuchsanordnung vor, in der neben der Verum- und Plazebogruppe eine Kontrollgruppe in die Studie eingeschlossen wird, in welcher der natürliche Symptombelauf ohne therapeutische Intervention beobachtet wird (Amanzio et al. 2009; Amanzio 2011). In Folgestudien könnte zur Untersuchung von Nebenwirkungen der Wechselstromstimulation die Umsetzung dieser Versuchsanordnung in Betracht gezogen werden. Es müsste eine Randomisierung in drei Gruppen durchgeführt werden (Verum-, Plazebo- und Kontrollgruppe). Eine Herausforderung wäre bei diesem Versuchsdesign vermutlich, die Akzeptanz in der Kontrollgruppe dafür zu erreichen, bei Schmerzeintritt keine therapeutischen Maßnahmen zu ergreifen.

Die Langzeitnebenwirkungen der transkraniellen Wechselstromstimulation wurden in dieser Studie nicht untersucht. Die Langzeitnebenwirkungen transkranieller Stimulationsverfahren, über die insgesamt bisher nur wenig bekannt ist, sollten Gegenstand zukünftiger Studien sein.

4.1.2 Wechselstromtherapie als Heimtherapie

Ein neuer Aspekt dieser Studie ist die Erprobung der tACS als Heimtherapie, die von den Patienten selbstständig zu Hause durchgeführt wird. Werden transkranielle Stimulationsverfahren in medizinischen Einrichtungen von medizinischen Fachkräften ausgeführt, erhöht dies die Präzision und Einheitlichkeit der Anwendung (O'Neill et al. 2015). Mit der Heimtherapie haben die Patienten hingegen die Möglichkeit, ihre Migräneattacken mit minimaler Zeitverzögerung selbst zu behandeln und somit die Effizienz der Behandlung zu steigern. Der organisatorische und zeitliche Aufwand einer Studienteilnahme kann für die Probanden reduziert werden und so eventuell das generelle Interesse an einer Studienteilnahme erhöhen und hohen Abbruchraten vorbeugen. In der Klinik durchgeführte Studien sind häufig durch das verfügbare Personal und die verfügbaren Räumlichkeiten begrenzt. Ein hoher Personalaufwand lässt die Kosten für die Durchführung von klinischen Experimenten steigen. Durch die Möglichkeit einer von den Patienten selbstständig durchgeführten Heimtherapie, könnte es in Zukunft möglich sein, mehr Probanden gleichzeitig an einer Studie teilnehmen zu lassen und Kosten einzusparen.

Die Patienten dieser Studie erhielten eine persönliche Schulung, in der ihnen die Anwendung des Stromstimulators theoretisch erklärt und praktisch gezeigt wurde. Während der häuslichen Anwendung des Stromstimulators traten keine schweren Nebenwirkungen auf.

Dennoch führten viele Probanden die Wechselstromstimulation zu Hause nicht durch. Die Aussagekraft dieser Studie wurde durch die nur kleine verbleibende Fallzahl von 25 Probanden reduziert. Um in Folgestudien hohe Abbruchquoten zu verhindern, sollten die Motive von Studienabbrechern bei Heimtherapieverfahren näher analysiert werden (s. Kapitel 4.4.1).

Hagenacker et al. führten eine Studie durch, in der Patienten mit chronischer und paroxysmaler Trigeminusneuralgie die tDCS selbstständig als Heimtherapie durchführten. Die Hirnstimulation erfolgte an 14 aufeinanderfolgenden Tagen über dem primären Motor-kortex. Bei den Patienten mit paroxysmaler Trigeminusneuralgie konnte eine signifikante Schmerzreduktion nachgewiesen werden. Die Behandlung wurde gut vertragen und führte zu wenigen unerwünschten Nebenwirkungen. Dennoch brachen drei von 17 Probanden die Studie aufgrund von Schwierigkeiten im Behandlungsablauf ab (Hagenacker et al. 2014).

Wickmann et al. führten eine Studie durch, in der Patientinnen mit menstrueller Migräne die tDCS als Migräneprophylaxe selbstständig zu Hause über dem visuellen Kortex applizierten. Es brachen vier von 20 Probandinnen die Studie ab. Drei Probandinnen berichteten, dass sie keine Möglichkeit fanden, die Gleichstromtherapie in ihren Tagesablauf zu integrieren. Schwierigkeiten bei der praktischen Durchführung der Gleichstromapplikation wurden nicht angegeben (Wickmann et al. 2015). Die Rate an Studienabbrechern in der Studie von Wickmann et al. fiel insgesamt geringer aus (20 %) als in der Studie von Hagenacker et al. (circa 41 %) und als in der Studie dieser Arbeit (circa 38 %) (Hagenacker et al. 2014; Wickmann et al. 2015). In der von Wickmann et al. durchgeführten Studie verwendeten die Probandinnen die transkranielle Stromstimulation als prophylaktische Maßnahme, also interiktal und nicht während der akuten Schmerzattacken. Es ist denkbar, dass die Verwendung des Stromstimulators Patienten, die unter akuten Schmerzen leiden, größere Schwierigkeiten bereitet als Patienten, die sich im schmerzfreien Intervall befinden. Migräneschmerzen können sich darüber hinaus durch geistige und körperliche Anstrengungen verstärken (IHS 2013). Auch dieser Umstand kann zu einem Vermeidungsverhalten der Migränepatienten führen.

Die hohe Anzahl an Studienausscheidern (15 Probanden) zeigt, dass die tACS als Heimtherapie modifiziert werden sollte. Eventuell wäre es förderlich, die Applikation für die Probanden zu vereinfachen und spezielle Motivationsmaßnahmen zu entwickeln, welche die Probanden von einem Studienabbruch abhalten. Ideen zur Prävention einer hohen Rate an Studienabbrechern finden sich im Kapitel 4.4.1. Um Patienten die tACS als sicheres Verfahren anbieten zu können, bedarf es weiterer Studien, welche auch die Langzeitnebenwirkungen dieses Verfahrens untersuchen.

4.2 Wirkmechanismen der Wechselstromtherapie

Um die Wirkmechanismen der transkraniellen Wechselstromtherapie zu erforschen, wurden Computersimulationen, tierexperimentelle Studien und Humanstudien durchgeführt (Herrmann et al. 2004; Fröhlich und McCormick 2010; Reato et al. 2010; Sela et al. 2012; Neuling et al. 2013; Helfrich et al. 2014; Voss et al. 2014). Aktuell wird davon ausgegangen, dass die transkranielle Wechselstromtherapie die hirneigenen Oszillationen modulieren kann und auf diesem Weg Einfluss auf das Verhalten und auf motorische, sensorische und kognitive Prozesse nehmen kann (Antal et al. 2008; Chaieb et al. 2011; Moliadze et al. 2012; Wach et al. 2013).

Bezüglich der Wirkungen der tACS werden die Sofort- von den Nacheffekten unterschieden. Die Soforteffekte sind die Wirkungen, die sich während der Hirnstimulation zeigen. Sie werden auch als Online-Effekte bezeichnet. Die Nacheffekte sind die Wirkungen, die sich nach Abschluss der Hirnstimulation nachweisen lassen (Zaehle et al. 2011; Strüber et al. 2015; Vossen et al. 2015). Diese werden auch als Offline-Effekte bezeichnet.

Es wurden unterschiedliche Modelle aufgestellt, welche versuchen, Näherungswerte für die Stromdichte und den Gradienten des elektrischen Feldes im Kortex in Abhängigkeit von der Stimulationsintensität und der Elektrodengröße zu berechnen (Neuling et al. 2012a; Miranda et al. 2013). Darüber hinaus wurden Schwellenwerte für die Spannungsgradienten, die letztlich zur Auslösung neuronaler Aktivität notwendig sind, benannt (Francis et al. 2003; Fröhlich und McCormick 2010; Reato et al. 2010). Diese Modelle können dazu dienen, abzuschätzen, ob bei gegebenen Stimulationsparametern im unter- oder überschwelligen Bereich stimuliert wird. Die bisherigen Modelle führen jedoch zu voneinander abweichenden Schwellenwerten (Francis et al. 2003; Fröhlich und McCormick 2010; Reato et al. 2010).

In der Studie dieser Arbeit wurde die tACS von 0,4 mA über dem visuellen Kortex appliziert. Die Elektroden waren $4 \times 4 \text{ cm}^2$ (Stimulationselektrode) und $5 \times 7 \text{ cm}^2$ (Gegen-elektrode) groß. Die errechneten Stromdichten lagen demnach bei $0,4 \text{ mA}/16 \text{ cm}^2$ und $0,4 \text{ mA}/35 \text{ cm}^2$. Welche Stromdichten hierbei intrazerebral erreicht wurden, kann nicht sicher gesagt werden. Da darüber hinaus bisher keine Sicherheit bezüglich der Schwellenwerte für die intrakraniellen Stromdichten, welche die neuronale Feuerungsrate beeinflussen können, besteht, ist nicht klar, ob im über- oder unterschwelligen Bereich stimuliert wurde. Jedoch können vermutlich auch Hirnstimulationen im unterschwelligen Bereich durch räumliche und zeitliche Summation eine Wirkung entfalten (Chaieb et al. 2011).

Es wurden bisher unterschiedliche Theorien zur Wirkungsweise des elektrischen Feldes auf die neuronale Aktivität aufgestellt. Ein möglicher Wirkmechanismus der tACS könnte wie bei der tDCS eine Verschiebung des Membranpotenzials sein (Brunoni et al. 2012). Bei der tACS bleibt jedoch durch die ständig wechselnde Polarisierung des Stroms das Ruhepotenzial über längere Zeiträume betrachtet unverändert. Nur in den kurzen Phasen der Depolarisation beziehungsweise Hyperpolarisation, die jeweils einen Halbkreis der Sinus-

welle ausmachen, kann es eventuell zu Online-Effekten kommen (Antal und Herrmann 2016).

Einen wahrscheinlich bedeutenden Mechanismus der tACS stellen die Effekte durch neuronales *Entrainment* dar. Neuronales *Entrainment* bezeichnet die Synchronisation von Frequenz und Phase neuronaler Aktivität mit externen Stimuli (Pikovsky et al. 2003; Thut et al. 2011). Ein *Entrainment* kann im EEG als Amplitudenerhöhung der entsprechenden Hirnfrequenz gemessen werden. Insbesondere bei der Wechselstromapplikation im Bereich des hirneigenen EEG-Frequenzspektrums, zu dem die Delta- (0,5 - 4 Hz), Theta- (4- 8 Hz), Alpha- (8 - 13 Hz), Beta- (13 - 30 Hz) und Gammafrequenzen zählen (<30 Hz), wird das neuronale *Entrainment* als entscheidender Wirkmechanismus angesehen (Pikovsky et al. 2003; Deans et al. 2007; Fröhlich und McCormick 2010; Battleday et al. 2014; Siuly et al. 2017).

Die Langzeitwirkungen der tACS wurden bisher mit den Mechanismen der synaptischen Plastizität erklärt (Zaehle et al. 2011; Antal und Paulus 2012; Strüber et al. 2015; Vossen et al. 2015).

4.2.1 Stimulationsparameter

Die Wirkungen der tACS hängen unter anderem von der Stimulationsfrequenz, der oszillatorischen Phase der elektrischen Stimulation, der Stimulationsdauer und dem zugrunde liegenden kognitiven und physiologischen Hirnzustand des Probanden ab (Pogosyan et al. 2009; Zaghi et al. 2010; Feurra et al. 2011; Neuling et al. 2013; Helfrich et al. 2014; Voss et al. 2014; Strüber et al. 2015). Die Wechselstromapplikation im Frequenzspektrum einer endogenen Hirnfrequenz scheint diese spezifische Frequenz im Gehirn im Sinne des neuronalen *Entrainments* zu verstärken (Zaehle et al. 2010; Helfrich et al. 2014). Diese Wirkung kann über den Stimulationszeitraum hinaus andauern (Neuling et al. 2013). Darüber hinaus kann es vermutlich zu einem „*Cross-frequency coupling*“ kommen, welches die Wechselwirkung von zwei unterschiedlichen Oszillationsfrequenzen miteinander bezeichnet. Es wurde beispielsweise gezeigt, dass Thetaoszillationen die Amplitude von endogenen Gammaoszillationen verändern können (Canolty et al. 2006; Demiralp et al. 2007).

Die transkranielle Wechselstromtherapie ist vermutlich in nicht linearer Weise von der Stimulationsintensität abhängig. Bei der tACS von 140 Hz konnte bei höheren Intensitäten von 1 mA ein erregender Effekt auf den M1, bei 0,6 bis 0,8 mA kein Effekt und bei Intensitäten von 0,2 bis 0,4 mA eine inhibitorische Wirkung auf den M1 gefunden werden (Moliadze et al. 2012). In der vorliegenden Arbeit sollte dieser potenziell inhibitorische Effekt der tACS bei einer Stromintensität von 0,4 mA und einer Frequenz von 140 Hz genutzt werden.

Die Wirkung der tACS ist darüber hinaus vom Hirnzustand des Probanden während der Hirnstimulation abhängig. Es konnte zum Beispiel nach der tACS der individuellen Alphafrequenz nur eine Erhöhung der Alphaamplituden im EEG gefunden werden, wenn die

Probanden die Augen geöffnet hatten. Bei geschlossenen Augen konnte dieser Effekt nicht festgestellt werden (Neuling et al. 2013). In der Studie dieser Arbeit wurden die Probanden darum gebeten, während der Hirnstimulation möglichst entspannt, ruhig und ohne eine geistige oder körperliche Tätigkeit sitzen zu bleiben.

4.2.2 Zielparameter

Mittels der tACS wurde in verschiedenen Studien versucht, Einfluss auf unterschiedliche Hirnfunktionen auszuüben. Es wurde die Wirkung der tACS auf Erregbarkeit des motorischen Kortex (Antal et al. 2008; Moliadze et al. 2010; Zaghi et al. 2010; Chaieb et al. 2011), auf motorische Funktionen wie tonische Kontraktion und Bewegungsinitiierung (Gilbertson et al. 2005; Pogosyan et al. 2009; Joundi et al. 2012; Wach et al. 2013), die sensorische Verarbeitung (Feurra et al. 2011; Neuling et al. 2012b) und auf höhere kognitive Prozesse (Marshall et al. 2006; Marshall et al. 2011; Polanía et al. 2012; Sela et al. 2012) untersucht. Die Erregbarkeit des motorischen Kortex wird in der Regel durch die Messung von evozierten Motorpotenzialen bestimmt. Die Wechselstromtherapie kann frequenzabhängig sowohl zu einer Verstärkung, einem Gleichbleiben als auch einer Verringerung der Erregbarkeit des motorischen Kortex führen (Zaghi et al. 2010; Feurra et al. 2011).

Bei der Bestimmung motorischer Funktionen werden Parameter wie die Geschwindigkeit und die Reaktionszeit untersucht (Gilbertson et al. 2005; Pogosyan et al. 2009; Joundi et al. 2012; Wach et al. 2013). Es wurde gezeigt, dass Betafrequenzen vorbestehende Haltungen und tonische Kontraktionen fördern, jedoch die Initiierung neuer Bewegungen beeinträchtigen (Pogosyan et al. 2009). Bezüglich kognitiver Prozesse wurden unter anderem das Erinnerungsvermögen und die Risikobereitschaft nach der tACS untersucht (Marshall et al. 2006; Marshall et al. 2011; Polanía et al. 2012; Sela et al. 2012). Marshall et al. zeigten, dass die Wechselstromapplikation im niederfrequenten Bereich (0,75 Hz) während des Nicht-REM-Schlafes, dem Deltaschlaf, zu einem verstärkten Auftreten der endogenen langsamen Oszillationen und der langsamen Spindelaktivität im frontalen Kortex führte. Darüber hinaus konnte ein verbessertes Erinnerungsvermögen bezüglich der vom Hippokampus abhängigen deklarativen Erinnerungen erreicht werden. Die Hirnstimulation im Frequenzbereich von 5 Hz verminderte hingegen die langsamen Hirnoszillationen. Das deklarative Erinnerungsvermögen blieb unverändert (Marshall et al. 2006). Sela et al. fanden Hinweise für die Bedeutung von Thetaoszillationen im DLPF bei der Fähigkeit, Entscheidungen unter Risikobedingungen zu treffen. Die Wechselstromstimulation von 6,5 Hz über dem linken frontalen und präfrontalen Kortex führte häufiger zu einer Risikobereitschaft beim Treffen von Entscheidungen als die Placebostimulation oder Hirnstimulation über den entsprechenden rechten Arealen des Kortex (Sela et al. 2012).

4.2.3 Wirkmechanismen der Wechselstromtherapie in der Akuttherapie der Migräne

Die genauen Wirkmechanismen der Wechselstromtherapie in der Migränebehandlung konnten bislang nicht abschließend geklärt werden. Um Gewissheit über diese Wirkmechanismen zu erlangen, bedarf es gesicherter Kenntnisse über die pathophysiologischen Prozesse der Migräne und die Klärung der Frage, ob und in welcher Form die transkranielle Wechselstromtherapie Einfluss auf die pathophysiologischen Prozesse der Migräne nimmt.

Die vorliegende Studie basiert auf der Annahme, dass

1. die Migräne mit einer neuronalen Hyperreaktivität beziehungsweise Übererregbarkeit assoziiert ist,
2. durch die Wechselstromapplikation niedriger Intensität und hoher Frequenz diese erhöhte neuronale Erregbarkeit beziehungsweise Reaktivität gehemmt werden kann und
3. sich die Migränesymptome durch die Wechselstromtherapie zurückbilden.

Diese Studie basiert folglich auf drei bisher nicht abschließend geklärten Hypothesen. Die erste Annahme stützt sich auf eine Vielzahl von Studien, die eine neuronale Hyperreaktivität beziehungsweise Hyperexzitabilität des Gehirns von Migränepatienten nachweisen konnten (Chadaide et al. 2007; Höffken et al. 2009; Chen et al. 2011; Mickleborough et al. 2011; Haigh et al. 2012). Die zweite Annahme, dass die tACS niedriger Intensität und hoher Frequenz die kortikale Erregbarkeit reduziert, basiert wiederum auf einer Studie von Moliadze et al., bei der die Wechselstromapplikation einer Stromstärke von 0,4 mA und einer Frequenz von 140 Hz über dem Motorkortex die kortikale Erregbarkeit reduzierte. Dieser einmalig gezeigte Effekt bietet allerdings keine große Sicherheit bezüglich seiner Reproduzierbarkeit. Hinzu kommt, dass bei der Hirnstimulation der Studie dieser Arbeit zwei der Stimulationsparameter nicht mit den Stimulationsparametern der Studie von Moliadze et al. übereinstimmen: Der Stimulationsort war in der vorliegenden Studie die Sehrinde und nicht der Motorkortex und die Stimulationsdauer war in dieser Studie 15 Minuten anstelle von zehn Minuten. Darüber hinaus wurde die Hirnstimulation nicht an gesunden Probanden, sondern an Migränepatienten durchgeführt. Das Gehirn der Migränepatienten unterscheidet sich jedoch anatomisch und funktionell vom Gehirn gesunder Probanden (Moulton et al. 2008; Valfrè et al. 2008; Kim et al. 2010; Mainero et al. 2011)(s. Kapitel 1.2.2). Die abweichenden Stimulationsbedingungen könnten Unterschiede bezüglich der Wirkung der Wechselstromstimulation zur Folge haben. Weiterhin besteht keine Gewissheit darüber, ob eine reduzierte Erregbarkeit beziehungsweise Reaktivität der Sehrinde tatsächlich auch die Migränesymptome reduzieren kann.

Neben einer Wirkung der Wechselstromtherapie auf den Kortex ist eine Wirkung auf subkortikale Bereiche wie Hirnstammareale denkbar. Die Einflussnahme kann theoretisch direkt oder indirekt über nozizeptive Bahnen geschehen. Eine funktionelle Verbindung

zwischen dem visuellen Kortex und den Nozizeptoren zweiter Ordnung im spinalen Trigeminskern in der Medulla oblongata wird vermutet (Drummond und Woodhouse 1993; Sava et al. 2014). Sava et al. stimulierten in einer Studie bei gesunden Probanden den visuellen Kortex mit einer niederfrequenten und hochfrequenten TMS und die Retina mit Blitzlicht (Sava et al. 2014). Die Hirnstimulation der Sehrinde mit der TMS niedriger Frequenz, der eine hemmende Wirkung zugeschrieben wird, führte zu einer tieferen Schmerzschwelle und einer Verstärkung des nozizeptiven Kornealreflexes. Die Hirnstimulation mit der TMS hoher Frequenz führte weder zu einer Veränderung der Schmerzschwelle noch zu einer Veränderung des Auftretens des nozizeptiven Kornealreflexes. Die Retinastimulation mit Blitzlicht führte zu einer erhöhten Schmerzschwelle und einem verminderten Kornealreflex (Sava et al. 2014). Die Autoren gingen davon aus, dass die Hemmung der Sehrinde zu einer Desinhibition des trigeminonozizeptiven Systems führt, wodurch wiederum die Schmerzschwelle gesenkt wird und der Kornealreflex verstärkt auftritt (Sava et al. 2014). Demnach würde eine Hemmung der Sehrinde eine Senkung der Schmerzschwelle bedeuten.

In der Studie dieser Arbeit wurde hingegen von einer Hemmung des visuellen Kortex ausgegangen, welche nachfolgend die Schmerzwahrnehmung reduzierte sollte. Folgende Erklärungen für diesen Widerspruch sind vorstellbar:

1. die tACS über dem visuellen Kortex hat eine stimulierende und keine hemmende Wirkung zur Folge → hyperreaktiver visueller Kortex → vermehrte Hemmung der Trigemuskern → der Schmerz nimmt ab
2. die tACS hat eine hemmende Wirkung auf den visuellen Kortex → ein weniger aktiver visueller Kortex und nicht ein hyperreaktiver Kortex führt zu einer Hemmung der Trigemuskern
3. die tACS hemmt die Hyperreaktivität des visuellen Kortex → die CSD wird verhindert → der Raphekern wird nicht gehemmt → das trigeminonozizeptive System wird vom Raphekern weiterhin inhibiert → keine Schmerzentstehung

In Übereinstimmung mit der dritten Theorie fanden Lambert et al. heraus, dass die Streudepolarisation die neuronale Aktivität im großem Raphekern hemmt und auf diesem Weg das trigeminonozizeptive System disinhibiert wird. Hierdurch kommt es zu einer verstärkten Schmerzwahrnehmung beim Patienten (Lambert et al. 2008). Es stellt sich jedoch nach wie vor die Frage, ob die CSD auch bei Patienten mit „Migräne ohne Aura“ auftritt.

Neben der direkten Wirkung der tACS auf die pathophysiologischen Mechanismen der Schmerzentstehung wäre auch eine positive Wirkung der Wechselstromtherapie auf die Komorbiditäten der Patienten und die Begleitsymptome der Migräne denkbar. Beispielsweise ist die Migräne häufig mit depressiven Störungen assoziiert (Leitlinie Therapie der Migräne 2012). Frühere Studien haben bereits Wirksamkeitshinweise für nicht-invasive transkranielle Stimulationsverfahren in der Behandlung von Depressionen gefunden (George et al. 1997; Fitzgerald et al. 2003; Avery et al. 2006). Es wäre folglich denkbar, dass die transkranielle Stimulation depressive Symptome vermindert und nachfolgend Migräne-

kopfschmerzen reduzieren kann. Auch die erfolgreiche Verwendung von Antidepressiva in der Migräneprophylaxe deutet daraufhin, dass eine antidepressive Therapie positive Auswirkungen auf die Migräne haben könnte (Bulut et al. 2004; Ozyalcin et al. 2005; Dodick et al. 2009). Die Migräne kann von unterschiedlichen Beeinträchtigungen des Wohlbefindens begleitet werden. Zu diesen Begleitsymptomen zählen beispielsweise das Auftreten von Fatigue und einem allgemeinen Unwohlsein (Peres et al. 2002; Kelman 2004). Die Auswertung der Nebenwirkungen der transkraniellen Wechselstromstimulation in dieser Studie zeigte, dass die Patienten der Placebogruppe relativ mehr unter den Symptomen wie Fatigue und Unwohlsein litten als die der Verumgruppe (s. Kapitel 3.6). Es ist hierbei nicht klar, ob die Fatigue und das Unwohlsein durch die Therapie ausgelöst wurden oder lediglich Begleitsymptome der Migräne darstellten. Angenommen, dass diese Symptome bereits im Rahmen des Migräneanfalls auftraten, könnte die Wechselstromtherapie sogar positive Wirkungen auf diese Begleitsymptome ausgeübt haben. Die Patienten der Verumgruppe hätten dann aufgrund der therapeutischen Intervention weniger unter der Fatigue und dem Unwohlsein gelitten als die Probanden der Placebogruppe.

Weniger ausgeprägte Begleitsymptome der Migräne führen zu einem größeren Wohlbefinden der Patienten. Ein gesteigertes Wohlbefinden wiederum könnte eventuell die Schmerzwahrnehmung reduzieren und durch die Entspannung sogar zu einer Unterbrechung der Migräneattacken führen. Der positive Effekt von Entspannungsverfahren und dem Biofeedback auf Migränekopfschmerzen wurde bereits mit einer Reduktion der Angst und depressiven Symptome von Migränepatienten in Verbindung gebracht (Vasudeva et al. 2003).

4.3 Wirksamkeitsnachweise transkranieller Stimulationsverfahren in der Migränetherapie in früheren Studien

Frühere Studien erbrachten Wirksamkeitshinweise verschiedener transkranieller Stimulationsverfahren in der präventiven und akuten Migränebehandlung (Brighina et al. 2004; Clarke et al. 2006; Lipton et al. 2010; Teepker et al. 2010; Conforto et al. 2014). Die Studien zur TMS in der Migränetherapie sollten jedoch wie bereits in der Einleitung (s. Kapitel 1.5.2) erwähnt im Einzelnen kritisch auf ihre Generalisierbarkeit und Vergleichbarkeit hin untersucht werden (Brighina et al. 2004; Clarke et al. 2006; Lipton et al. 2010; Teepker et al. 2010). Ursachen für die eingeschränkte Vergleichbarkeit könnten die unterschiedlichen Studienbedingungen, Patientenkollektive, Stimulationsparameter und Zielparameter sein. Im Folgenden seien einige Beispiele hierfür erwähnt. In der Studie von Conforto et al. und Brighina et al. wurde bei Patienten mit chronischer Migräne rTMS über dem DLPFC appliziert. In der Studie von Brighina et al. zeigte diese Behandlungsform Wirksamkeitshinweise, wohingegen in der Studie von Conforto et al. das Therapieergebnis zugunsten der Placebogruppe ausfiel. Mögliche Ursachen für diese augenscheinlich widersprüchlichen

Ergebnisse könnten hier unter anderem die Unterschiede in den Patientenkollektiven sein (Conforto et al. 2014).

In der Studie von Conforto et al. fanden sich in der Anamnese der Verumgruppe mehr Probanden mit Analgetikaübergebrauch als in der Placebogruppe. Es ist möglich, dass ein Analgetikaübergebrauch zu geringeren Ansprechraten auf transkranielle Hirnstimulation führt. Das Studienergebnis könnte somit aufgrund der Gruppenunterschiede, also der Häufigkeit von Analgetikaübergebrauch in der Anamnese, zu einem Therapieergebnis zugunsten der Placebogruppe geführt haben (Conforto et al. 2014). Möglicherweise entspricht das Therapieergebnis damit nicht der tatsächlichen Wirksamkeit der Therapie. In der Studie von Brighina et al. nahmen mehr Probanden eine prophylaktische Migränetherapie ein als in der Studie von Conforto et al. Die Interaktion einer prophylaktischen Therapie mit der rTMS ist vorstellbar und könnte möglicherweise in der Studie von Brighina et al. zu einem besseren Therapieansprechen auf die rTMS geführt haben (Conforto et al. 2014). Neben diesen Unterschieden in den Patientenkollektiven sind auch die gewählten Zielparameter der beiden Studien nicht direkt miteinander vergleichbar. In der Studie von Brighina et al. stellte die „Anzahl der Migräneattacken“ den primären Zielparameter dar, während dies in der Studie von Conforto et al. die „Kopfschmerztage pro Monat“ waren (Brighina et al. 2004; Conforto et al. 2014).

Ebenso wie die Studien zur TMS weisen auch die Studien zur tDCS in der Migränetherapie verschiedenartige Ergebnisse auf. In Abhängigkeit von den Theorien zur Migränepathophysiologie, bei denen einige von einem erniedrigten Voraktivierungsniveau und andere von dem Vorliegen einer kortikalen Hyperexzitabilität ausgehen, wurde die anodale tDCS als stimulierendes und die kathodale tDCS als hemmendes Verfahren getestet. Es wurden darüber hinaus unterschiedliche Stimulationsorte geprüft (Antal et al. 2011; DaSilva et al. 2012; Viganò et al. 2013). Ebenso wie bei den Studien zur TMS könnten auch hier die teilweise widersprüchlichen Ergebnisse der Gleichstromtherapie auf den unterschiedlichen Studienbedingungen und Studiendesigns beruhen. Zu beachten ist hierbei unter anderem, dass einige der Studien zur tDCS als doppelblinde randomisierte kontrollierte Studien durchgeführt wurden und andere als nicht verblindete Studien (Antal et al. 2011; DaSilva et al. 2012; Viganò et al. 2013).

Die Studie dieser Arbeit ist vermutlich die erste, welche die tACS in der Akutbehandlung der Migräne testete.

Die Zusammenschau bisheriger Studienergebnisse ergibt, dass derzeit keine Gewissheit über die Wirksamkeit der nicht-invasiven Hirnstimulationsverfahren (engl. *non-invasive brain stimulation*, NIBS) in der Migränetherapie besteht (Lefaucheur et al. 2017). Um eine Aussage über den Wirkmechanismus und die Wirksamkeit der NIBS in der Migränebehandlung machen zu können, müssen in Zukunft weitere und größere randomisierte placebo-kontrollierte Doppelblindstudien durchgeführt werden, die untereinander eine gute Vergleichbarkeit aufweisen.

4.4 Eingrenzung der Arbeit und Ansatzpunkte für Folgestudien

4.4.1 Hohe *Drop-out-Rate* und geringe Fallzahl

Es wurden 40 Probanden in diese Studie aufgenommen. Bei insgesamt 15 Studienabbruchern sank die auswertbare Fallzahl auf 25 Probanden, von denen 16 eine Verumstimulation und neun eine Plazebostimulation erhielten. Das Ausscheiden einer großen Zahl von Probanden kann die Studienergebnisse verzerren. Die verbleibende kleine Gruppengröße schränkt die Aussagekraft der Studie ein. Das Ergründen von Ursachen für die hohe Anzahl an Studienabbruchern und das Suchen nach Lösungsansätzen sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein, um in Folgestudien eine höhere Aussagekraft zu erzielen.

Die Probanden, die aus dieser Studie ausgeschieden sind, können in folgende Gruppen unterteilt werden:

- Teilnahme am Studienbeginn ohne Angabe weiterer Gründe zurückgezogen (zwei Probanden)
- kein Auftreten von Migräneattacken während des Studienzeitraumes (vier Probanden)
- keine Verwendung des Stromstimulators (sieben Probanden)
- psychische Verhinderung (zwei Probanden)

Die Unvorhersehbarkeit des zeitlichen Auftretens von Migräneattacken ist eine Herausforderung für Studien zur Akutbehandlung der Migräne. Durch die Mindestanzahl von drei Migräneattacken pro Monat sollte vor Studienbeginn die Wahrscheinlichkeit erhöht werden, dass für die Patienten während des Studienzeitraums die Notwendigkeit zu Akuttherapie bestand. Trotz dieser Bedingung erlitten vier Migränepatienten während des Studienzeitraumes von sechs Wochen keine Migräneattacke. In Folgestudien könnte es sinnvoll sein, den Studienzeitraum auszudehnen, um die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Migräneattacken zu erhöhen.

Acht Probanden führten keine Stromstimulation durch. Von diesen acht Probanden gaben vier Probanden an, nicht stimuliert zu haben, wohingegen die anderen vier Probanden trotz negativer Auswertung des Hirnstimulators angaben, die Hirnstimulation durchgeführt zu haben. Von den vier Probanden, die angaben, die Wechselstromtherapie durchgeführt zu haben, konnten demgemäß keine Gründe für die nicht durchgeführte Stromstimulation in Erfahrung gebracht werden. Die anderen vier Probanden berichteten von Schwierigkeiten in der Handhabung des Stromstimulators während der Kopfschmerzattacken. Es ist folglich zu überlegen, wie das Patiententraining modifiziert werden kann, um den Probanden mehr Sicherheit in der Handhabung des Stromstimulators zu verschaffen und die *Compliance* der Patienten zu erhöhen. Es könnte beispielsweise neben dem Patienten selbst auch eine seiner Bezugspersonen in der Anwendung des Stromstimulators geschult

werden, sodass diese dem Patienten in der Folgezeit bei der Therapiedurchführung Unterstützung leisten kann. Eine weitere Option wäre die Durchführung der Patientenschulung im häuslichen Umfeld, sodass direkt überprüft werden kann, ob dieses sich als geeignet für die Therapiedurchführung erweist. Alternativ könnte die Heimtherapie per Videokonferenz an das Studienpersonal übertragen werden, welches direktes Feedback und Anregungen für eine bessere Durchführung geben kann. Im Sinne eines intensivierten Kontaktes zwischen Patient und Studienpersonal könnten regelmäßige Telefonate vereinbart werden, in denen der Patient Unsicherheiten ansprechen kann und zu einer guten *Compliance* motiviert wird. Um die Stromstimulation selbst zu vereinfachen, könnte die Entwicklung eines handlicheren Gerätes sinnvoll sein, bei dem die Elektroden nicht separat zwischen die Haare geklebt werden müssen, sondern beispielsweise das Aufsetzen einer Haube ausreichend ist.

4.4.2 Fehlende Werte in den Datensätzen

Zur Erfassung von Nebenwirkungen und dem zeitlichen Verlauf der Schmerzintensität erhielten die Probanden zwei verschiedene Fragebögen, die allerdings von vielen nur unvollständig ausgefüllt wurden (s. Kapitel 6). Diese unvollständigen Angaben führten zu Lücken in den Datensätzen, welche wiederum die Aussagekraft dieser Studie begrenzen. Die fehlenden Patientenangaben im Fragebogen zum zeitlichen Verlauf der Schmerzintensität (Fragebogen 2) wurden durch zusätzliche Werte aus dem Migränetagebuch ergänzt. Die verbleibenden Lücken wurden aufgefüllt. In dieser Studie wurden die Lücken nach der Methode LOCF aufgefüllt (s. Kapitel 2.7.2). Das nachträgliche Auffüllen von Datensätzen kann jedoch eine Verzerrung der Ergebnisse bedeuten. Um die Auswirkung des Auffüllens der Lücken auf die Ergebnisse in dieser Studie deutlich zu machen, sind im Ergebnisteil auch die Ergebnisse zweier anderer Auswertungsverfahren angegeben. Zum einen wurden die Lücken in den Datensätzen belassen, zum anderen wurden sie mit den Mittelwerten, errechnet aus dem zeitlich zuletzt und als nächstes dokumentierten Schmerzwert, aufgefüllt (s. Kapitel 2.7.2).

Hierbei zeigte sich nur bei der LOCF ein signifikanter Unterschied in der Schmerzwahrnehmung ein bis vier Stunden nach Hirnstimulation zwischen der Verum- und der Plazebogruppe. Wurden hingegen die Lücken belassen oder durch die errechneten Mittelwerte ersetzt, fand sich nur zwei bis vier Stunden nach Hirnstimulation ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (s. Kapitel 3.5). Die Methode, mit der die Lücken im Datensatz aufgefüllt wurden, hatte folglich relevante Auswirkungen auf die Ergebnisse dieser Studie. Die Methode LOCF ist eine häufig verwendete Methode beim Auffüllen von Datensätzen in klinischen Studien (Lachin 2016). Ihr Vorteil ist eine leicht verständliche und vergleichsweise schnelle Durchführbarkeit. Allerdings hat die *National Society of Science* sich offiziell gegen diese Methode ausgesprochen. Es wird argumentiert, dass sie auf nicht verifizierbaren Annahmen beruhe (Council 2010). Auch bei der Wahl alternativer Methoden zum Auffüllen von Lücken ist es unmöglich, die Qualität einer Studie wiederherzustellen.

len, die durch einen vollständigen Datensatz erreicht wird. Aus diesem Grunde sollte vorrangiges Ziel bei der Studienplanung sein, vollständige Datensätze zu erhalten. Im Folgenden finden sich Ideen, deren Umsetzung verhindert, dass Daten fehlen.

Es sollte genau erwogen werden, welchen Umfang ein Fragebogen haben kann, damit er vollständig von den Probanden ausgefüllt wird. Insbesondere Patienten, die unter Schmerzen leiden, können sich durch eine umfangreiche Dokumentation schnell überfordert fühlen. Bei der Erstellung von Fragebögen sollte es das Ziel sein, zielgerichtet die relevanten Parameter zu erfassen. Weiterhin sollten die Probanden ausdrücklich auf die Bedeutsamkeit des vollständigen Ausfüllens der Fragebögen hingewiesen werden. Darüber hinaus könnten weitere Strategien zur Steigerung der *Compliance* der Patienten erwogen werden. Es könnten beispielsweise finanzielle Reize gesetzt werden. Die Aufwandsentschädigung von 60 Euro, welche die Probanden für ihre Studienteilnahme erhielten, könnte um einen Bonus für das vollständige Ausfüllen ihrer Fragebögen erweitert werden. Eine weitere Möglichkeit wäre es, die Fragebögen von den Patienten online ausfüllen und nach jeder Attacke direkt an die Studienabteilung senden zu lassen. Auf diese Weise erhielte der Proband eine direkte Rückmeldung von Seiten der Abteilung. Unklarheiten könnten beseitigt und eventuelle Lücken direkt aufgefüllt werden.

Darüber hinaus könnte es in einer Folgestudie sinnvoll sein, die betroffenen Probanden nach Studienende nach ihren Gründen für das unvollständige Ausfüllen der Fragebogen zu befragen. Die Analyse der Rückmeldungen könnte eventuell bei einer besseren Planung zukünftiger Studien helfen.

4.4.3 Einnahme von Schmerzmedikamenten

In dieser Studie wurde sowohl in der Placebogruppe als auch in der Verumgruppe in etwa die Hälfte aller Migräneattacken mit Schmerzmedikamenten behandelt. Es stellt sich die Frage, ob die Probanden vermehrt bei schweren Migräneattacken Schmerzmedikamente eingenommen haben und die ausschließliche Wechselstrombehandlung folglich eher bei den leichteren Migräneattacken durchgeführt wurde. Dies würde eine Verzerrung der Studienergebnisse zur Wirksamkeit der tACS bedeuten. Eine alternative Erklärung wäre, dass die Einnahme von Schmerzmedikamenten eher vom Patienten als von der Stärke der Schmerzattacke abhängig war. In der aktuellen Arbeit konnte diese Frage nicht geklärt werden.

4.4.4 Analyse von Subgruppen

In einer Gruppengröße von 25 Probanden war es nicht sinnvoll, die Subgruppen separat zu untersuchen. Es ist jedoch denkbar, dass das Therapieansprechen in verschiedenen Merkmalsgruppen gravierende Unterschiede aufweist. In einer Folgestudie könnten folgende Subtypen genauer analysiert werden:

- „Migräne mit Aura“ vs. „Migräne ohne Aura“

- episodische Migräne vs. chronische Migräne
- Geschlechtsunterschiede: Frauen vs. Männer
- Altersgruppen: Kinder vs. Jugendliche vs. Erwachsene vs. ältere Menschen
- unterschiedliche genetische Grundlagen

Speziell bei Frauen können weiterhin die folgenden Subgruppen analysiert werden:

- Lebenszyklus: Pubertät vs. fruchtbarer Lebensabschnitt vs. prämenopausale Migräne vs. postmenopausale Migräne
- Zyklusabhängigkeit: menstruelle Migräne vs. nicht-menstruelle Migräne

Da die Unterschiede der Pathophysiologie dieser Subgruppen wissenschaftlich noch nicht abschließend geklärt sind, ist auch die Bedeutung einer separaten Betrachtung dieser Gruppen in Studien zu transkraniellen Stimulationsverfahren bisher nicht gut beurteilbar.

4.4.5 Repräsentativität der Probanden für die Allgemeinheit der Migränepatienten

In dieser Studie war eine Mindestanzahl von durchschnittlich drei Migräneattacken pro Monat Einschlusskriterium. Es wurden somit keine Patienten eingeschlossen, die nur selten an Migräneattacken leiden und somit gegebenenfalls leichtere Formen der Migräne aufweisen. Es wurden nur Probanden eingeschlossen, die keine prophylaktische Therapie einnahmen. Es ist demnach möglich, dass Probanden mit schweren Formen der Migräne unterrepräsentiert sind. Des Weiteren fanden sich unter den Probanden dieser Studie viele Patienten, bei denen konservative Therapiemethoden keine ausreichende Wirksamkeit gezeigt hatten (*Non-Responder*). Dies könnte theoretisch dazu führen, dass die nachgewiesene Wirksamkeit des getesteten Verfahrens unter der theoretischen mittleren Wirksamkeit bezogen auf die Gesamtheit der Migränepatienten liegt. Es ist jedoch bislang nicht klar, wie wirksam die Wechselstromtherapie bei Patienten, die nicht oder unzureichend auf pharmakologische Therapie ansprechen, ist. Grundsätzlich stellt sich die Frage, ob es bezüglich der Wechselstromtherapie unter den Migränepatienten sogenannte „*Responder*“, „*Non-Responder*“ oder auch „*Opposite-Responder*“ gibt.

Die Probanden, die diese Studie bis zum Ende durchführten, zeigten eine Geschlechterverteilung von sieben Frauen auf einen Mann. In der durchschnittlichen Bevölkerung wird die Geschlechterverteilung hingegen auf zwei Frauen zu einem Mann geschätzt (WHO 2016 | *Headache disorders*). Die Geschlechterverteilung der Migränepatienten dieser Studie entspricht folglich nicht der Geschlechterverteilung der Gesamtpopulation von Migränepatienten.

4.4.6 Studiendesign

Diese Studie wurde als plazebokontrollierte klinische Studie durchgeführt. Als Alternative zu dieser Vorgehensweise kann angedacht werden, eine Folgestudie nicht als plazebo-kontrollierte klinische Studie, sondern als *Cross-over*-Studie durchzuführen. In einer *Cross-*

over-Studie würden die Migräneattacken eines Patienten in einigen Fällen mit einer Wechselstromstimulation und in anderen Fällen mit einer Plazebostimulation behandelt werden. Der einzelne Patient würde dabei als seine eigene Kontrolle dienen (Wellek 2012). Grundlage dieses Studiendesign ist die Annahme, dass die intraindividuellen Unterschiede (Unterschiede innerhalb des einzelnen Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten) kleiner sind, als die interindividuellen (Unterschiede zwischen den Probanden). Im Gegensatz zu den Parallelstudien können Studienergebnisse auch bei kleineren Fallzahlen signifikant werden beziehungsweise kleinere Gruppenunterschiede nachgewiesen werden (Louis et al. 1984).

Da es bei der Migränetherapie primär um eine Linderung der Beschwerden geht, die Migräne jedoch keine typische Erkrankung darstellt, die einen progressiven Verlauf zeigt oder bei der die Therapie zur Heilung führt, könnte sich das *Cross-over*-Design als geeignet erweisen. Dennoch ist nicht auszuschließen, dass sich *Carry-over*-Effekte zeigen, also die Effekte der ersten Behandlung die nachfolgende Behandlung beeinflussen. Es ist diesbezüglich darauf zu achten, *Wash-out*-Phasen, in denen keines der Behandlungsverfahren angewendet wird, einzuhalten.

Eine Schwierigkeit des *Cross-over*-Designs im Fall der NIBS ist die Verblindung. Durch die Anwendung sowohl von der Verum- als auch der Plazebostimulationen hat der Proband durch den direkten Vergleich eine höhere Wahrscheinlichkeit, zu erkennen, wann er die Plazebo- und wann die Verumstimulation erhält. Eine mangelnde *Compliance* der Probanden kann weiterhin dazu führen, dass die Patienten bei ausbleibender Wirksamkeit einer Behandlung keine weiteren Hirnstimulationen durchführen. Da jeder Proband in einem *Cross-over*-Design als seine eigene Kontrolle dient, würde in diesem Fall die Möglichkeit, das Therapieverfahren auf seine Wirksamkeit hin bewerten zu können, entfallen.

4.4.7 Nachweis über den klinischen Nutzen

Um den klinischen Nutzen in Folgestudien besser einschätzen zu können, sollten neben den in der vorliegenden Studie erfassten Parametern der Schmerzintensität, der Schmerzdauer und der Nebenwirkungen auch Parameter erfasst werden, die einen Hinweis auf den klinischen Nutzen des Verfahrens liefern. In diesem Zusammenhang könnten der Grad der Belastung durch die Migräne vor und nach der Hirnstimulation und die allgemeine Patientenzufriedenheit erfragt werden.

4.4.8 Wechselstromtherapie in Kombination mit anderen Verfahren

In Folgestudien könnte die Wechselstrombehandlung der Migräne in Kombination mit anderen Therapieformen erprobt werden. Es bieten sich hierfür sowohl die Kombination mit einer pharmakologischen Therapie als auch mit nicht-medikamentösen Maßnahmen wie der Bewegungs- und Entspannungstherapie an. Die Kombination der Wechselstromtherapie mit anderen Therapieverfahren könnte theoretisch zu einer Potenzierung des Behandlungserfolges führen. Mitchell et al. konnten beispielsweise zeigen, dass die tACS

phasenabhängig neuroplastische Effekte nach kontinuierlicher TBS verstärken konnte (Goldsworthy et al. 2016).

4.4.9 Plazeboeffekt

Die effektive Verblindung stellt eine besondere Herausforderung von plazebokontrollierten klinischen Studien dar. In der Studie dieser Arbeit wurde auch bei der Plazebostimulation anfänglich für 30 Sekunden Strom appliziert. Im Anschluss an diese 30 Sekunden schaltete sich der Stromstimulator selbstständig aus. Durch diese kurze Stromapplikation sollte eine Unterscheidbarkeit zwischen der Verum- und Plazebostimulation vermindert werden. Es ist unklar wie hoch der positive und negative Plazeboeffekt letztendlich ausgefallen ist. Der positive Plazeboeffekt könnte in einer der beiden Gruppen zu einer größeren Schmerzfreiheit geführt haben und der negative Plazeboeffekt zu verhältnismäßig stärkeren subjektiven Schmerzen. Der Plazeboeffekt hängt maßgeblich davon ab, ob der Patient der Meinung ist, eine wirksame Behandlung erhalten zu haben (Geers et al. 2010; Watson et al. 2012). In einer Folgestudie könnte durch die Patientenbefragung „Glauben Sie eine Plazebobehandlung erhalten zu haben?“ sowohl die Ausprägung des positiven wie auch des negativen Plazeboeffekts in der Verum- und Plazebogruppe besser eingeschätzt werden.

4.4.10 Ethische Aspekte

Bisher gibt es nur ein begrenztes Wissen über die Nebenwirkungen der nicht-invasiven transkraniellen Hirnstimulationsverfahren. Da die Wechselstromtherapie ein relativ neues Verfahren ist, sind die speziellen Nebenwirkungen dieser Therapie kaum bekannt. Es ist davon auszugehen, dass jeder in Studien angestrebte positive Effekt einer Behandlung auch einen potenziell gegenteiligen Effekt zur Folge haben kann. Die transkranielle Wechselstromstimulation sollte die Migränekopfschmerzen durch einen hemmenden Effekt auf die übererregbaren Neurone vermindern oder beenden. Da vermutlich viele Variablen Einfluss auf die Wirkung der Wechselstromtherapie nehmen, ist es nicht auszuschließen, dass die Wechselstromtherapie bei einigen Probanden zu einer Verstärkung der Kopfschmerzen geführt hat. Darüber hinaus ist das Auftreten von anderen unerwarteten Nebenwirkungen möglich. Vor allem über die Langzeitnebenwirkungen der NIBS liegen bisher kaum Kenntnisse vor. Im Rahmen der informierten Einwilligung wurden die Patienten in für sie verständlicher Sprache über Sinn und Ziel der Therapie und das Auftreten von Nebenwirkungen, möglicherweise auch bisher unbekannt, aufgeklärt.

Darüber hinaus ist zu beachten, dass angesichts einer möglichen Gefährdung des Probanden für Studien zur tACS eine hohe Wahrscheinlichkeit bestehen sollte, ein signifikantes und klinisch bedeutsames Ergebnis zu erhalten. Aufgrund der zu Studienbeginn nur limitierten Kenntnisse zur tACS hat sich eine rationale Optimierung der Studienplanung jedoch als schwierig gestaltet.

Ein besonders kritischer Punkt ist die Anwendung der Wechselstromstimulation als Heimtherapie, wie sie in der vorliegenden Studie untersucht wurde. Es stellt sich die Frage, ob es sinnvoll ist, ein Verfahren, dessen Wirksamkeit bisher nicht im klinischen Setting nachgewiesen ist und dessen Nebenwirkungen nur rudimentär bekannt sind, als Heimtherapie zu erproben. Es ist bei der vom Patienten selbstständig durchgeführten Heimtherapie nur begrenzt kontrollierbar, ob der Stromstimulator korrekt verwendet wird. Bezüglich der Positionierung der Elektroden, dem Zeitpunkt, der Häufigkeit und der Anzahl an Hirnstimulationen, kann es zu einer fehlerhaften Verwendung kommen. Die Patienten wurden in der vorliegenden Studie dazu aufgefordert, ein Maximum von fünf Migräneattacken in einem Zeitraum von sechs Wochen mit dem Stromstimulator zu behandeln. Aufgrund einer Vorprogrammierung des Stromstimulators war lediglich die Durchführung von einer Stromstimulation in 24 Stunden möglich. Theoretisch wäre damit jedoch in einem Zeitraum von sechs Wochen das Durchführen von bis zu gut 40 Hirnstimulationen möglich gewesen. In dieser Studie wurden die Patienten darauf aufmerksam gemacht, dass sie sich beim Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen jederzeit persönlich in der Klinik für Klinische Neurophysiologie vorstellen oder telefonisch melden können. Dennoch sollte in Folgestudien den möglichen Risiken der Wechselstromtherapie verstärkte Aufmerksamkeit gewidmet werden.

4.4.11 Schlussfolgerung - Relevanz der Ergebnisse

In dieser Studie konnten Hinweise für die Wirksamkeit einer transkraniellen Wechselstromstimulation von 140 Hz und 0,4 mA über dem visuellen Kortex als Akuttherapie der Migräne gefunden werden. In der Verumgruppe kam es zwei Stunden nach der Hirnstimulation ohne Einnahme zusätzlicher Medikamente zu einer Beendigung von 21,5 Prozent der Migräneattacken. In der Placebogruppe konnte in diesem Zeitraum keine Migräneattacke unterbrochen werden. Auch bezüglich der Schmerzreduktion zeigte sich eine Überlegenheit der Verumstimulation im Vergleich zur Placebostimulation. Es fand sich ein signifikanter Unterschied der Schmerzintensität in den ersten vier Stunden nach Hirnstimulation. In beiden Gruppen waren die Probanden jedoch häufig auf eine zusätzliche Einnahme von Analgetika angewiesen. In der Verumgruppe mussten 41,5 Prozent und in der Placebogruppe 37,8 Prozent der Migräneattacken zusätzlich medikamentös behandelt werden. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Wechselstromtherapie der Placebostimulation möglicherweise bezüglich ihrer Wirksamkeit überlegen ist, jedoch für viele Probanden keine ausreichende Wirksamkeit zeigt. Die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Studie wird durch die geringe Fallzahl, die hohe Anzahl an Studienabbruchern und die unvollständigen Datensätze eingeschränkt. Die Anwendung der transkraniellen Wechselstromtherapie als Heimtherapie erwies sich in der in dieser Studie getesteten Form als nicht praktikabel. Um die Wirksamkeit der getesteten Therapieform besser beurteilen zu können, bedarf es weiterer Studien mit optimierten Studienbedingungen. Die vorliegende Arbeit kann hierbei als Grundlage für weitere Studien-

planungen dienen. Eine Modifikation dieser Arbeit wäre beispielsweise durch den Gebrauch eines leichter zu verwendenden mobilen Stromstimulators, gezielte Maßnahmen zur Förderung der *Compliance* der Patienten, einer größeren Fallzahl und der Prüfung von unterschiedlichen Stimulationsparametern und Studienbedingungen möglich.

Ein abschließendes Urteil über die Wirksamkeit der getesteten Therapieform sollte nicht vor Abschluss entsprechender Studien abgegeben werden.

5 Zusammenfassung

Die Migräne ist eine global weitverbreitete Kopfschmerzkrankung. Die meisten Migränapatienten erleben durch ihre Erkrankung eine starke Einschränkung im beruflichen und sozialen Leben. Da die medikamentöse Standardtherapie eine Vielzahl möglicher Nebenwirkungen aufweist und nicht bei allen Patienten wirksam ist, ist die Nachfrage nach nicht-medikamentösen Verfahren groß. Hinweise für die Wirksamkeit von nicht-invasiven Hirnstimulationsverfahren wurden in mehreren Studien beschrieben. In der vorliegenden Arbeit wurde die transkranielle Wechselstromapplikation mit hoher Frequenz (140 Hz) und niedriger Intensität (0,4 mA) über dem visuellen Kortex als häusliche Akuttherapie der Migräne in Hinblick auf die Faktoren Effektivität, Sicherheit und Praktikabilität untersucht. Es wurde davon ausgegangen, dass diese Art der Hirnstimulation die kortikale Erregbarkeit bei Migränapatienten reduzieren kann und gegebenenfalls auch eine Wirkung auf subkortikale Areale entfaltet. Es wurden 40 Migränapatienten in diese randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Studie eingeschlossen. Die Probanden wurden dazu aufgefordert, jeweils bis zu fünf Hirnstimulationen von jeweils 15 Minuten Dauer über einen Zeitraum von sechs Wochen zu Hause durchzuführen und nach jeder Hirnstimulation Fragebögen auszufüllen und ein Kopfschmerztagebuch führen. Die 25 Probanden, welche die Studie bis zum Ende durchgeführt hatten, behandelten insgesamt 102 Migräneattacken. Es traten keine schweren Nebenwirkungen auf. Ohne Einnahme weiterer Analgetika wurden in der Verumgruppe zwei Stunden nach der Wechselstromstimulation mehr Migräneattacken beendet als in der Plazebogruppe (21,5 % vs. 0 %). Des Weiteren zeigte sich zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied bezüglich der Schmerzreduktion in den ersten vier Stunden nach Stromstimulation. Hinsichtlich dieser Ergebnisse erscheint eine Wirksamkeit der transkraniellen Wechselstromtherapie in der Akutbehandlung der Migräne möglich. In beiden Gruppen bestand jedoch ein hoher Bedarf an einer zusätzlichen Einnahme von Analgetika (Verumgruppe: 41,5 %; Plazebogruppe: 37,8 %). Der Therapieeffekt scheint folglich für viele der Probanden unzureichend gewesen zu sein. Die hohe Rate an Studienabbrechern deutet darauf hin, dass die transkranielle Wechselstromtherapie in der geprüften Form noch nicht für die Heimtherapie geeignet ist.

Die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Studie ist durch die hohe Anzahl an Studienabbrechern und den unvollständigen Datensatz eingeschränkt. Eine abschließende Beurteilung des therapeutischen Potenzials der getesteten Behandlungsform wird erst nach Durchführung weiterer Studien möglich sein.

6 Anhang

6.1 Informationsbogen über die Studie

Abteilung Klinische Neurophysiologie, Medizinische Fakultät, Universität Göttingen,
Robert-Koch-Str. 40, 37070 Göttingen, Tel.: 0551/396650, Telefax: 0551/398126
Prof. Dr. med. W. Paulus

Information für Teilnehmerinnen und Teilnehmer über die Untersuchung: Überprüfung der Effektivität schwacher transkranieller Stromstimulation bei der Akutbehandlung des Migräneanfalls

Sehr geehrte Damen und Herren!

Wir möchten Sie bitten, an einer wissenschaftlichen Untersuchung teilzunehmen. Durch diese Studie entsteht Ihnen kein direkter Nutzen, die Ergebnisse können aber möglicherweise in der Zukunft geeignet sein, neue therapeutische Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen zu entwickeln.

Wissenschaftliche Studien sind notwendig, um Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von neuen Methoden zu gewinnen oder zu erweitern. Die Studie, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet und genehmigt. Die Studie wird veranlasst, organisiert und finanziert durch die Abteilung Klinische Neurophysiologie, Universitätsmedizin Göttingen.

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Studie also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Selbstverständlich ist es Ihnen jederzeit möglich, ohne Angaben von Gründen und ohne dass Ihnen hieraus Nachteile entstehen, von der Teilnahme an dieser Studie zurückzutreten. Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden. Da die Teilnahme an der Studie für Sie mit zusätzlichem Aufwand verbunden ist, bitten wir Sie, die nachfolgende Aufklärung sorgfältig zu lesen und danach zu entscheiden, ob Sie an der Studie teilnehmen wollen oder nicht.

1. Warum wird diese Studie durchgeführt?

Es soll überprüft werden, ob sich die Symptomatik bei Migräne durch die Applikation schwachen Gleichstroms und Wechselstroms über die Kopfhaut verändert. Es wird angenommen, dass bei Ihrer Erkrankung ein Ungleichgewicht in der Aktivität der Hirnrinde vorliegt. Bei gesunden Probanden ist transkranielle (=durch den Schädelknochen) Gleichstrom- und Wechselstromstimulation in der Lage, die Erregbarkeit der Hirnrinde zu verändern. Es soll nun überprüft werden, ob diese Maßnahme bei Kopfschmerz Patienten wirksam ist.

2. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei der Teilnahme beachten?

Sie müssen fünfmal unsere Abteilung aufsuchen. In der ersten Sitzung sollen Sie jeweils Fragen zu Ihren Symptomen beantworten, die Ihnen auf Fragebögen gestellt werden.

Am diesen Tag wird die Abteilung Klinische Neurophysiologie Ihnen einen Stimulator und eine vom Hersteller herausgegebene Bedienungsanleitung mit allem Zubehör des Stimulators für die Untersuchungstage, die vom Studienleiter definiert werden, ausleihen. Die Bedienung des Stimulators wird für Sie ausführlich erklärt. Die Abteilung und der Hersteller tragen keine Verantwortung für eine nicht bestimmungsgemäße Verwendung des Stimulators.

An den Untersuchungstagen müssen Sie zwei Elektroden auf Ihrer Kopfhaut anbringen. Über diese Elektroden fließt während der Untersuchung für max. 20 Minuten ein schwacher Strom. Dieser Strom ist für Sie nicht oder allenfalls sehr geringfügig wahrnehmbar. Dieses nicht invasive (=nicht verletzende) und schmerzfreie Verfahren wurde bereits in mehreren Untersuchungen angewendet und hat sich als risiko- und nebenwirkungsarm erwiesen. Selten und lediglich nach kontinuierlicher Stromapplikation über Stunden traten leichte Kopfschmerzen und Hautreizungen im Bereich der Elektroden auf, die sich relativ schnell vollständig zurückbildeten. Sie werden eine wirksame oder eine nicht-wirksame Stimulation erhalten, eine so genannte Placebo-Stimulation. Um Erwartungseffekte zu vermeiden, wird Ihnen die Art der Stimulation nicht mitgeteilt. Vor und nach der Invention bitten wir Sie, für 2 Monate ein Migränetagebuch zu führen.

Wir werden die Auswirkung der Stromstimulation auf sogenannte „visuell evozierte Potentiale (VEPs)“ zweimal überprüfen, dieses sind über die Schädeloberfläche ableitbare Veränderungen elektrischer Hirnaktivität, die durch die Verarbeitung optischer Reize (z. B. Schachbrettmuster) hervorgerufen werden. Zur Ableitung dieser Aktivitätsveränderungen werden 5 Elektroden mit Elektrodencreme auf Ihrem Kopf angebracht. Um die Elektrodenübergangswiderstände möglichst gering zu halten, wird die Kopfhaut unter den Elektroden vorher mit einer sandhaltigen EEG-Paste kräftig eingerieben. Die Messung visuell evozierter Potentiale ist nicht schmerzhaft und hat auch keine Nebenwirkungen. Sie wird durchgeführt, indem Sie auf ein Schachbrettmuster schauen, bei dem weiße und schwarze Anteile stetig wechseln.

Des Weiteren werden wir zweimal Ihre Sehrinde, ein im Bereich des Hinterkopfes liegender Teil ihres Gehirns, wiederholt mit transkranieller Magnetstimulation stimuliert. Die transkranielle Magnetstimulation ist eine nicht-invasive und schmerzfreie Untersuchungsmethode. Während der Messung werden Sie gebeten, uns mitzuteilen, wann Sie einen Lichtblitz gesehen haben.

3. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Sie selbst werden nicht unmittelbar von dieser Studie profitieren, die Ergebnisse ermöglichen es uns jedoch, weiterführende Erkenntnisse über die Ursachen und Therapiemöglichkeiten Ihrer Erkrankung zu gewinnen.

4. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Die bereits vorliegenden, umfangreichen Erfahrungen haben gezeigt, dass die Stromstimulation risiko- und nebenwirkungsarm ist, wenn die Ausschlusskriterien beachtet werden (siehe unten). Belastungen sind gering. Allenfalls in seltenen Fällen ist mit Auftreten von Müdigkeit und Kopfschmerzen zu rechnen. Schwerwiegende Nebenwirkungen sind unter Beachtung der Ausschlusskriterien ebenfalls nicht zu erwarten. Bitte teilen Sie den Mitarbeitern der Prüfstelle *alle* Beschwerden, Erkrankungen oder Verletzungen umgehend, ggf. telefonisch mit, die im Verlauf der Studie auftreten.

5. Wer darf an dieser Studie nicht teilnehmen?

Falls einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft, ist eine Teilnahme an der Studie nicht möglich:

1. Herzschrittmacher
2. Metallimplantate im Kopfbereich (in den Kopfbereich eingesetztes Metall, z. B. Clips nach Operation eines intrazerebralen Aneurysmas (Gefäßaussackung im Bereich der Gehirngefäße), Implantation einer künstlichen Hörschnecke, eventuell auch Metallimplantate (Nägel, Platten, Schrauben) in anderen Körperabschnitten.
3. Alter < 18 oder > 50 Jahre.
4. Hinweise auf eine chronische oder Residuen (Reste) einer neurologischen Erkrankung (Erkrankung des Nervensystems – außer Migräne) in der Vorgeschichte.
5. Intrazerebrale Ischämien (Mangeldurchblutung des Gehirns/Schlaganfall/Blutungen) in der Vorgeschichte.
6. Hinweise auf epileptische Anfälle in der Vorgeschichte.
7. Vorliegen einer gravierenden internistischen (Erkrankung der inneren Organe) oder psychiatrischen (seelische Erkrankung) Vorerkrankung, insbesondere Schizophrenie (seelische Erkrankung mit Wahn, Trugwahrnehmungen und Störungen des Denkens) oder Manie (Erkrankung des Gemütes mit gehobener Stimmung).
8. Schwangerschaft oder Stillperiode
9. Drogen-, Medikamenten- und/oder Alkoholabhängigkeit
10. Rezeptive oder globale Aphasie (Störung des Sprachverständnisses bzw. zusätzlich des Sprechens)

6. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der Studie? Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?

Durch die Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Für Ihre Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Studie erhalten Sie als Aufwandsentschädigung 60 Euro.

7. Bin ich während der wissenschaftlichen Studie versichert?

Bei der Studie sind alle Studienteilnehmer durch die Haftpflichtversicherung des Uniklinikums versichert. Wenn Sie vermuten, dass durch die Teilnahme an der wissenschaftlichen Studie Ihre Gesundheit geschädigt wurde, müssen Sie unverzüglich den Prüfarzt informieren. Hinsichtlich denkbarer Unfälle auf dem Weg von und zu unserer Klinik haben wir für diese Studie keine Zusatzversicherung abgeschlossen, das heißt es gelten hier die gleichen Bedingungen wie bei einem studienunabhängigen Arztbesuch.

8. Kann meine Teilnahme an der Studie vorzeitig beendet werden?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden. Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass der Prüfarzt entscheidet, Ihre Teilnahme an der Studie vorzeitig zu beenden, ohne dass Sie auf die Entscheidung Einfluss haben. Die Gründe hierfür können z. B. sein:

- Ihre weitere Teilnahme an der Studie ist ärztlich nicht mehr vertretbar;
- es wird die gesamte Studie abgebrochen.

9. Was geschieht mit meinen Daten?

Während der Studie werden persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstellung in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die Studie wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert und ausgewertet. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- oder Buchstabencode. Eine Entschlüsselung ist nur durch die verantwortlichen Studienärzte möglich. Dritte erhalten keinen Einblick in Originalunterlagen. Die personenbezogenen

Daten werden unter besonderen Schutzvorkehrungen getrennt von den pseudonymisierten Daten aufbewahrt. Daten werden nach Beendigung oder Abbruch der Studie mindestens fünf Jahre aufbewahrt. Danach werden die personenbezogenen Daten gelöscht. Die Daten werden nicht weitergegeben und verlassen nicht die Abteilung.

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Falls Sie Ihre Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufen, müssen alle Stellen, die Ihre Daten gespeichert haben, dies unverzüglich prüfen, um die studienbezogenen Daten zu löschen.

10. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit dem auf Seite 1 genannten oder einem anderen Prüfarzt.

Abteilung Klinische Neurophysiologie, Medizinische Fakultät, Universität Göttingen,
Robert-Koch-Str. 40, 37070 Göttingen, Tel.: 0551/396650, Telefax: 0551/398126
Prof. Dr. med. W. Paulus

Einwilligungserklärung

Überprüfung der Effektivität schwacher transkranieller Stromstimulation bei der Akutbehandlung des Migräneanfalls

.....Name des
Probanden in Druckbuchstaben geb. am Teilnehmer-Nr.
.....

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Studienarzt
.....Name der Ärztin / des Arztes ausführlich und
verständlich über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der Studie aufgeklärt worden. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen, und habe die Antworten verstanden und akzeptiere sie. Alle mich interessierenden Fragen wurden ausreichend beantwortet. Mein Arzt hat mich über die mit der Teilnahme an der Studie verbundenen Risiken und den möglichen Nutzen informiert. Ich erkläre darüber hinaus, dass ich alle Angaben zur Krankengeschichte wahrheitsgemäß gemacht habe. Mir ist bekannt, dass ich jederzeit ohne Angabe von Gründen die weitere Untersuchung ablehnen bzw. meine Einverständniserklärung widerrufen kann, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen. Ferner ist mir bekannt, dass ich auch mein Einverständnis zur Speicherung personenbezogener Daten widerrufen kann, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen. Ich bin bereit, an der Studie teilzunehmen.

Bei dieser wissenschaftlichen Studie werden persönliche Daten und wissenschaftliche Befunde über mich erhoben, gespeichert und verarbeitet. Die Speicherung, Auswertung und Weitergabe dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie folgende freiwillige Einwilligung voraus:

- 1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten/Daten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung (verschlüsselt) verarbeitet werden.**
- 2. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der wissenschaftlichen Studie beenden kann. Beim Widerruf meiner Einwilligung an der Studie teilzunehmen, werden meine bis dahin gespeicherten personenbezogenen Daten gelöscht.**

Eine Kopie dieser Erklärung wurde mir überreicht.

Ich erkläre mich bereit, an der oben genannten Studie freiwillig teilzunehmen.

.....
Name des Probanden in Druckbuchstaben

.....
Datum Unterschrift des **Probanden**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Probanden eingeholt.

.....
Name des Studienarztes / der Prüfärztin in Druckbuchstaben

.....
Datum Unterschrift des/der aufklärenden **Studienarztes/Studienärztin**

Abteilung Klinische Neurophysiologie, Medizinische Fakultät, Universität Göttingen,
Robert-Koch-Str. 40, 37070 Göttingen, Tel.: 0551/396650, Telefax: 0551/398126
Prof. Dr. med. W. Paulus

Überprüfung der Effektivität schwacher Stromstimulation bei der Behandlung des Migräneanfalls

*Ich wurde von Herrn/Frau _____ im Universitätsklinikum
Göttingen
in die Handhabung des DC-Stimulators (neuroConn GmbH, Ilmenau, Deutschland)
eingewiesen und über die wichtigsten Sicherheitshinweise vor Ort informiert.*

Die Stimulation soll außerhalb der Klinik durchgeführt werden.

Mir ist bekannt, dass ich den Stimulator zu Hause auf meine eigene Gefahr verwende.
Die Abteilung Klinische Neurophysiologie und der Hersteller tragen keine
Verantwortung für eine nicht bestimmungsgemäße Verwendung.

Ich habe eine Kopie der Bedienungsanleitung des DC-Stimulators und einen Stimulator
(model-no: _____ serial-no: _____)
erhalten, den ich innerhalb von 4 Wochen an die Abteilung Klinische Neurophysiologie
zurückschicken werde.

Ich habe diesbezüglich keine weiteren Fragen mehr und willige hiermit in die
dargestellten Untersuchungen ein. Alle mich interessierenden Fragen wurden
ausreichend beantwortet.

Göttingen, den _____

Name des aufklärenden Arztes (in Druckbuchstaben) und Unterschrift

Name des Patienten (in Druckbuchstaben) und Unterschrift

Abteilung Klinische Neurophysiologie, Medizinische Fakultät, Universität Göttingen, Robert-Koch-Str.
40, 37070 Göttingen, Tel.: 0551/396650, Telefax: 0551/398126
Prof. Dr. med. W. Paulus

Bedienung des DC- Stimulators

1. Machen Sie die Schwämme nass! Die Salzlösung darf von den Schwämmen nicht tropfen, aber sie sollen überall nass sein.
2. Stecken Sie die Elektroden in die Schwämme rein!
blaue Elektrode in den kleinen Schwamm (5 x 7 cm² Größe)
rote Elektrode in den größeren Schwamm (6 x 15 cm² Größe)

3. Messen Sie die Elektrodenpositionen aus! (Benutzen Sie dazu die beigegefügte Schablone)

Messen Sie erst die Mitte des Schädels aus. Messen Sie die Entfernung zwischen der Nasenwurzel und dem Knochenvorsprung des Nackens und markieren Sie die Mitte dieser Entfernung. Messen Sie die Entfernung zwischen den zwei Ohren und markieren Sie die Mitte dieser Entfernung.

Messen Sie von dem Knochenvorsprung 10% der Entfernung zwischen der Nasenwurzel und der Knochenvorsprung des Nackens nach vorne (Richtung Nase) aus und markieren Sie die Stimulationsstelle.

4. Platzieren Sie die Elektroden auf dem Kopf!

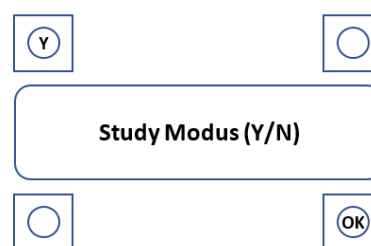
Platzieren Sie die größere Elektrode über der Mitte der Stimulationsstelle (Ausmessung der Stimulationsstelle siehe oben) und befestigen Sie die Elektrode mit einem Gummiband.

Platzieren Sie die kleinere Elektrode über die Stimulationsstelle (Sehrinde).

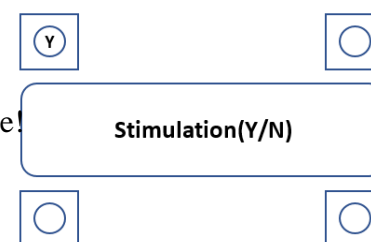


5. Schalten Sie das Gerät ein!
6. Stecken Sie die rote Elektrode in das erste Loch und die blaue in das zweite Loch!

7. Wählen Sie den „Study“-Modus aus (linke obere Taste)! Drücken Sie dann „OK“ (rechte untere Taste)! Wählen Sie „Study B“ aus. Drücken Sie dann „OK“ (rechte untere Taste)!



8. Zum Starten drücken Sie 1x auf die linke obere Taste!



9. Am Ende der Stimulation ziehen Sie die Elektroden aus dem Gerät heraus, schalten Sie dann das Gerät aus, und entfernen Sie die Elektroden und Gummibänder über dem Kopf!

6.2 Aufnahmebogen

UNIVERSITÄTSMEDIZIN : UMG GÖTTINGEN	
Zentrum Neurologische Medizin, Klinik für Klinische Neurophysiologie Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen Direktor: Prof. Dr. med. Walter Paulus Tel.: 0551/396650	UMG-NEUROPHYS-SOP
Teilnehmerdaten	

Name:

Geburtsdatum:

Geschlecht:

Kontaktdaten:

Telefonnummer:

UNIVERSITÄTSMEDIZIN : UMG GÖTTINGEN	
Zentrum Neurologische Medizin, Klinik für Klinische Neurophysiologie Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen Direktor: Prof. Dr. med. Walter Paulus Tel.: 0551/396650	UMG-NEUROPHYS-SOP
Ärztliche Untersuchung	

Kode:

Datum:

Vorerkrankungen

Epilepsie:

Migräne (mit/ohne Aura):

Metallimplantate:

Herzerkrankungen:

Sonstige:

Medikation:

Ärztliche Untersuchung: JA / NEIN

RR / Puls:

Gang:

Okulomotorik:

Auffälligkeiten:

Untersuchung wurde durchgeführt von:

6.3 Anamnesebogen

Migräne Fragebogen

Name:

Datum:

Geschlecht:

<input type="checkbox"/> Männlich
<input type="checkbox"/> Weiblich

Alter:

Telefonnummer:

1. Leiden Sie länger als 6 Monate an Kopfschmerzen?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Seit wann?

2. Haben Sie mehr als 10 Kopfschmerzattacken pro Jahr?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wie viele pro Jahr?

3. Dauern gewöhnlich Ihre Kopfschmerzattacken ohne Einnahme von Medikamenten zwischen 4-72 Stunden?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wie lange dauert ungefähr ein Kopfschmerzfall (in Stunden)?

4. Treten die Schmerzen einseitig auf?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

5. Beeinträchtigen die Schmerzanfälle oft stark Ihr Freizeitleben?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wie oft pro Monat?

6. Behindern Sie die Schmerzanfälle oft bei der Ausübung Ihrer beruflichen Tätigkeit?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wie oft pro Monat?

7. Empfinden Sie den Schmerz oft als klopfend oder hämmernd?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

8. Empfinden Sie Ihre Kopfschmerzen als dumpf und drückend?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

9. Treten Ihre Kopfschmerzen beidseitig auf?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

10. Dauern Ihre Kopfschmerzanfälle 30 Min. bis 7 Tagen?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wie lange dauert ein Kopfschmerzanfall?

11. Treten Ihre Kopfschmerzen anfallsweise auch täglich auf?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

12. Leiden Sie während Ihrer Kopfschmerzanfälle an Übelkeit und/oder Erbrechen?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

13. Gehen den Schmerzattacken oftmals Müdigkeit oder Stimmungsschwankungen voraus?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

14. Leiden Sie gewöhnlich während Ihrer Schmerzattacken unter Übelkeit und/oder Erbrechen, sowie unter Licht-, Lärmempfindlichkeit?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

15. Verstärkt sich die Schmerzintensität durch Aktivität?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

16. Sehen Sie manchmal vor Ihren Schmerzanfällen Lichtblitze oder Zickzacklinien?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

17. Sehen Sie manchmal verschwommen vor Ihren Schmerzanfällen?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

18. Haben Sie manchmal Lähmungserscheinungen, Missempfindungen oder Sprachstörungen vor Ihren Anfällen?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

19. Haben Sie manchmal Taubheitsgefühle im Bereich der Lippen oder Hände vor Ihren Schmerzanfällen?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

20. Leiden Sie derzeit noch unter anderen Erkrankungen?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn Ja, welche und seit wann?

21. Haben Sie jemals an einer schweren chronischen Erkrankung gelitten?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn Ja, welche und wann? (z. B.: Epilepsie, Herzkrankheiten, psychiatrische Erkrankungen...)

22. Nehmen Sie irgendwelche Medikamente ein?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn Ja, welche, wie viel und wie häufig? (z. B.: Pille, Schmerztabletten, Schlaftabletten...)

23. Rauchen Sie mehr als 10 Zigaretten pro Tag?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Zigaretten pro Tag?

24. Trinken Sie regelmäßig Alkohol oder konsumieren Sie Drogen?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

25. Hat jemand in der Familie Migräne?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wer hat Migräne?

26. Nur für Frauen Sind Sie in den Wechseljahren?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Bitte überprüfen Sie, ob Sie alle Fragen beantwortet haben.

Vielen Dank!

<p>Schweregrad Scala: 0 -- keine Schmerzen 1 -- leichte Schmerzen die normale Alltagsaktivität erlauben 2 -- Mäßige Schmerzen die Alltagsaktivität stören aber nicht verhindern. 3 -- Schwere Kopfschmerzen die normale Alltagsaktivität unmöglich machen, Bettruhe kann erforderlich sein</p>	<p>Schmerzbekämpfungsmaßnahmen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Eisbeutel 2. Bettruhe 3. abgedunkeltes Zimmer 4. Medikament (Namen und Dosis aufschreiben) 6. Anderes (bitte benennen) 	<p>Mögliche Auslöser (Trigger)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alkohol 2. Schokolade, Kaffee 3. Alter reifer Käse 4. Zitrusfrüchte 5. Glutamat, chinesisches Essen 6. Hunger 7. Nüsse 8. Zwiebel, salzige Esse 9. Stress 10. Müdigkeit, zu viel oder zu wenig Schlaf, Wechsel des Schlaf- Wachrhythmus 11. Medikamente vergessen (was) 12. Angestregtes Sehen, andere optische Reize
<p>Frauen kreisen die Tage ihrer Menstruation ein.</p>	<p>Begleitsymptome</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Lichtscheu 2. Lärmempfindlichkeit 3. Übelkeit 4. Erbrechen 5. andere (benennen) 	<p>Gemütszustand</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fit zum Bäume ausreißen, 2. etwas nervös 3. bedrückt 4. energielos, müde 5. hoffnungslos, hilflos

Beispiel

am 4. des Monats 6 Stunden schlimme Kopfschmerzen mit Übelkeit und Lichtscheu nach 2 Stunden Bettruhe und Eisbeutel besser, am Vortag chinesisches Essen gegessen, am 5. des Monats Beginn der Periode.

Datum	Schweregrad	Dauer in Stunden	Begleitsymptome	Gemütszustand	Schmerzbekämpfungsmaßnahmen	Erfolg nach Stunden	Anhalten des Erfolgs in Stunden	Schweregrad nach Wirkungseintritt der Maßnahme	Mögliche Auslöser (Trigger)
4	3	6	1,3	1	1,2,3	2	Auf Dauer	0	Periode, 5

6.6 Fragebogen zu unerwünschten Nebenwirkungen der Therapie

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN UMG	
Zentrum Neurologische Medizin, Abt. Klinische Neurophysiologie Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen Direktor: Prof. Dr. med. Walter Paulus Tel.: 0551/396650	UMG-NEUROPHYS-SOP
Fragebogen über die Stimulation	

1. Männlich Weiblich **Geschlecht:**

2. **Alter:**

3. **An wie vielen Untersuchungen haben Sie teilgenommen?**

4. **Haben Sie an diesen Untersuchungen als gesunde/r Proband/in oder als Patient/in teilgenommen?**

Wegen welcher Krankheit wurde eine Untersuchung mit der Stimulation an Ihnen durchgeführt?

5. **Über welcher Region wurden Sie stimuliert?**

motorische Hirnrinde (eine Elektrode über dem li. Schädel und die andere über der re. Augenbraue oder umgekehrt)

Sehrinde (eine Elektrode am Hinterkopf und die andere über der Mitte des Schädels)

parietale Hirnrinde (eine Elektrode hinter dem Ohr und die andere über der Mitte des Schädels)

frontale Hirnrinde (eine Elektrode über dem li. vorderen Schädel und die andere über der re. Augenbraue oder umgekehrt)

6. **Haben Sie bei Beginn und/oder Ende der Stimulation einen Lichtblitz wahrgenommen?**

ja nein

7. **Haben Sie während der Stimulation unter den Elektroden / der Spule Schmerz gefühlt?**

ja nein

Wenn ja, wie stark?

-gering -mäßig -mittelmäßig -stark -nicht aushaltbar

8. **Hat ihre Kopfhaut während der Stimulation unter den Elektroden / der Spule gekribbelt?**

ja nein

Wenn ja, wie stark?

-gering -mäßig -mittelmäßig -stark -nicht aushaltbar

9. Hat ihre Kopfhaut während der Stimulation unter den Elektroden /der Spule gejuckt?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie stark?

-gering -mäßig -mittelmäßig -stark -nicht aushaltbar

10. Hat ihre Kopfhaut während der Stimulation unter den Elektroden / der Spule gebrannt?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie stark?

-gering -mäßig -mittelmäßig -stark -nicht aushaltbar

11. Waren Sie während der Stimulation müde?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie müde waren Sie?

-gering -mäßig -mittelmäßig -stark -äußert

12. Waren Sie während der Stimulation nervös?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie nervös waren Sie?

-gering -mäßig -mittelmäßig -stark -äußert

13. Haben Sie während der Stimulation Konzentrationsprobleme gehabt?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie starke Konzentrationsprobleme haben Sie bemerkt?

-gering -mäßig -mittelmäßig -stark -äußert

14. Haben Sie während der Stimulation Sehprobleme gehabt?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie starke Sehprobleme haben Sie bemerkt?

-gering -mäßig -mittelmäßig -stark -äußert

15. Haben Sie während der Stimulation Kopfschmerzen gehabt?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie starke Kopfschmerzen Sie gefühlt haben?

-gering -mäßig -mittelmäßig -stark -äußert

16. Haben Sie während der Stimulation etwas Ungewöhnliches gefühlt?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

17. Haben Sie während der Stimulation noch etwas anderes gefühlt?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, bitte beschreiben Sie:

18 War die Stimulation für Sie unangenehm?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie sehr?

-gering -mäßig -mittelmäßig -stark -äußert

19. Haben Sie nach der Stimulation unter den Elektroden / der Spule Schmerz gefühlt?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie stark?

-gering -mäßig -mittelmäßig -stark -nicht aushaltbar

20. Hat ihre Kopfhaut nach der Stimulation unter den Elektroden / der Spule gekribbelt?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie stark?

-gering -mäßig -mittelmäßig -stark -nicht aushaltbar

21. Hat ihre Kopfhaut nach der Stimulation unter den Elektroden / der Spule gejuckt?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie stark?

-gering -mäßig -mittelmäßig -stark -nicht aushaltbar

22. Hat ihre Kopfhaut nach der Stimulation unter den Elektroden / der Spule gebrannt?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie stark?

-gering -mäßig -mittelmäßig -stark -nicht aushaltbar

23. Waren Sie nach der Stimulation müde?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie müde waren Sie?

-gering -mäßig -mittelmäßig -stark -äußert

24. Waren Sie nach der Stimulation nervös?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie nervös waren Sie?

-gering -mäßig -mittelmäßig -stark -äußert

25. Haben Sie nach der Stimulation Konzentrationsprobleme gehabt?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie starke Konzentrationsprobleme haben Sie bemerkt?

-gering -mäßig -mittelmäßig -stark -äußert

26. Haben Sie nach der Stimulation Sehprobleme gehabt?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie starke Sehprobleme haben Sie bemerkt?

-gering -mäßig -mittelmäßig -stark -äußert

27. Haben Sie nach der Stimulation Kopfschmerzen gehabt?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie starke Kopfschmerzen Sie gefühlt haben?

-gering -mäßig -mittelmäßig -stark -äußert

28. War Ihnen nach der Stimulation übel?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie lange war Ihnen übel (in Stunden)?

29. Haben Sie nach der Stimulation erbrochen?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie oft?

30. Haben Sie nach der Stimulation Schlafstörungen gehabt?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie viele Tage lang?

31. Haben Sie nach der Stimulation Manie-Symptom (Aufregung) bemerkt?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie lange hat das gedauert (in Stunden)?

32. War Ihnen nach der Stimulation kalt?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie lange hat das gedauert (in Stunden)?

33. War Ihnen nach der Stimulation warm?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie lange hat das gedauert (in Stunden)?

34. Haben Sie nach der Stimulation etwas Ungewöhnliches gefühlt?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

35. Haben Sie nach der Stimulation noch etwas anderes gefühlt?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, bitte beschreiben Sie:

36. Haben Sie einen Unterschied zwischen den Stimulationssorten bemerkt?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, bitte beschreiben Sie das:

37. Haben Sie Angst vor der Stimulation gehabt?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

38. Möchten Sie später erneut eine Untersuchung mit der Stimulation mitmachen?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Bitte überprüfen Sie, ob Sie alle Fragen beantwortet haben.
Vielen Dank!

7 Literaturverzeichnis

- Áfra J (2000): Cortical excitability in migraine. *J Headache Pain* 1, 73–81
- Afridi SK, Matharu MS, Lee L, Kaube H, Friston KJ, Frackowiak RSJ, Goadsby PJ (2005a): A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate. *Brain J Neurol* 128, 932–939
- Afridi SK, Giffin NJ, Kaube H, Friston KJ, Ward NS, Frackowiak RSJ, Goadsby PJ (2005b): A positron emission tomographic study in spontaneous migraine. *Arch Neurol* 62, 1270–1275
- Afridi SK, Giffin NJ, Kaube H, Goadsby PJ (2013): A randomized controlled trial of intranasal ketamine in migraine with prolonged aura. *Neurology* 80, 642–647
- Amanzio M (2011): Do we need a new procedure for the assessment of adverse events in anti-migraine clinical trials? *Recent Patents CNS Drug Discov* 6, 41–47
- Amanzio M, Corazzini LL, Vase L, Benedetti F (2009): A systematic review of adverse events in placebo groups of anti-migraine clinical trials. *Pain* 146, 261–269
- Ambrosini A, Schoenen J (2003): The electrophysiology of migraine. *Curr Opin Neurol* 16, 327–331
- Ambrosini A, Rossi P, De Pasqua V, Pierelli F, Schoenen J (2003): Lack of habituation causes high intensity dependence of auditory evoked cortical potentials in migraine. *Brain J Neurol* 126, 2009–2015
- Andersen AR, Friberg L, Olsen TS, Olesen J (1988): Delayed hyperemia following hypoperfusion in classic migraine. Single photon emission computed tomographic demonstration. *Arch Neurol* 45, 154–159
- Andrasik F (2004): Behavioral treatment of migraine: current status and future directions. *Expert Rev Neurother* 4, 403–413
- Andrasik F (2010): Biofeedback in headache: an overview of approaches and evidence. *Cleve Clin J Med* 77 Suppl 3, S72-76
- Antal A, Paulus W (2012): Investigating neuroplastic changes in the human brain induced by transcranial direct (tDCS) and alternating current (tACS) stimulation methods. *Clin EEG Neurosci* 43, 175
- Antal A, Paulus W (2013): Transcranial alternating current stimulation (tACS). *Front Hum Neurosci* 7, 317
- Antal A, Herrmann CS (2016): Transcranial Alternating Current and Random Noise Stimulation: Possible Mechanisms. *Neural Plast* 2016, 3616807

- Antal A, Terney D, Poreisz C, Paulus W (2007): Towards unravelling task-related modulations of neuroplastic changes induced in the human motor cortex. *Eur J Neurosci* 26, 2687–2691
- Antal A, Boros K, Poreisz C, Chaieb L, Terney D, Paulus W (2008): Comparatively weak after-effects of transcranial alternating current stimulation (tACS) on cortical excitability in humans. *Brain Stimulat* 1, 97–105
- Antal A, Kriener N, Lang N, Boros K, Paulus W (2011): Cathodal transcranial direct current stimulation of the visual cortex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia* 31, 820–828
- Antonaci F, Ghiotto N, Wu S, Pucci E, Costa A (2016): Recent advances in migraine therapy. *SpringerPlus* 5, 637
- Aurora SK, Cao Y, Bowyer SM, Welch KM (1999): The occipital cortex is hyperexcitable in migraine: experimental evidence. *Headache* 39, 469–476
- Avery DH, Holtzheimer PE, Fawaz W, Russo J, Neumaier J, Dunner DL, Haynor DR, Claypoole KH, Wajdik C, Roy-Byrne P (2006): A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biol Psychiatry* 59, 187–194
- Babiloni C, Ferri R, Moretti DV, Strambi A, Binetti G, Dal Forno G, Ferreri F, Lanuzza B, Bonato C, Nobili F, et al. (2004): Abnormal fronto-parietal coupling of brain rhythms in mild Alzheimer's disease: a multicentric EEG study. *Eur J Neurosci* 19, 2583–2590
- Baghai TC, Möller H-J (2008): Electroconvulsive therapy and its different indications. *Dialogues Clin Neurosci* 10, 105–117
- Bahra A, Matharu MS, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ (2001): Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet* 357, 1016–1017
- Battleday RM, Muller T, Clayton MS, Cohen Kadosh R (2014): Mapping the Mechanisms of Transcranial Alternating Current Stimulation: A Pathway from Network Effects to Cognition. *Front Psychiatry* 5, 162
- Benjamin L, Levy MJ, Lasalandra MP, Knight YE, Akerman S, Classey JD, Goadsby PJ (2004): Hypothalamic activation after stimulation of the superior sagittal sinus in the cat: a Fos study. *Neurobiol Dis* 16, 500–505
- Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB (2006): Age-dependent prevalence and clinical features of migraine. *Neurology* 67, 246–251
- Blau JN (1991): Migraine postdromes: symptoms after attacks. *Cephalalgia* 11, 229–231
- Blau JN (1992): Migraine: theories of pathogenesis. *Lancet* 339, 1202–1207
- Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA (2002): Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med* 8, 136–142

- Bouloche N, Denuelle M, Payoux P, Fabre N, Trotter Y, Géraud G (2010): Photophobia in migraine: an interictal PET study of cortical hyperexcitability and its modulation by pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81, 978–984
- Brighina F, Piazza A, Vitello G, Aloisio A, Palermo A, Daniele O, Fierro B (2004): rTMS of the prefrontal cortex in the treatment of chronic migraine: a pilot study. *J Neurol Sci* 227, 67–71
- Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, Bikson M, Wagner T, Merabet L, Edwards DJ, Valero-Cabre A, Rotenberg A, Pascual-Leone A, et al. (2012): Clinical Research with Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): Challenges and Future Directions. *Brain Stimulat* 5, 175–195
- Bulut S, Berilgen MS, Baran A, Tekatas A, Atmaca M, Mungen B (2004): Venlafaxine versus amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine: randomized, double-blind, crossover study. *Clin Neurol Neurosurg* 107, 44–48
- Burstein R, Jakubowski M (2005): Unitary hypothesis for multiple triggers of the pain and strain of migraine. *J Comp Neurol* 493, 9–14
- Burstein R, Nosedá R, Borsook D (2015): Migraine: Multiple Processes, Complex Pathophysiology. *J Neurosci* 35, 6619–6629
- Busch V, Frese A, Bartsch T (2004): [The trigemino-cervical complex. Integration of peripheral and central pain mechanisms in primary headache syndromes]. *Schmerz Berl Ger* 18, 404–410
- Cameron C, Kelly S, Hsieh S-C, Murphy M, Chen L, Kotb A, Peterson J, Coyle D, Skidmore B, Gomes T, et al. (2015): Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Headache* 55 Suppl 4, 221–235
- Canolty RT, Edwards E, Dalal SS, Soltani M, Nagarajan SS, Kirsch HE, Berger MS, Barbaro NM, Knight RT (2006): High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex. *Science* 313, 1626–1628
- Cao Y, Welch KM, Aurora S, Vikingstad EM (1999): Functional MRI-BOLD of visually triggered headache in patients with migraine. *Arch Neurol* 56, 548–554
- Chadaide Z, Arlt S, Antal A, Nitsche MA, Lang N, Paulus W (2007): Transcranial Direct Current Stimulation Reveals Inhibitory Deficiency In Migraine. *Cephalalgia* 27, 833–839
- Chaieb L, Antal A, Paulus W (2011): Transcranial alternating current stimulation in the low kHz range increases motor cortex excitability. *Restor Neurol Neurosci* 29, 167–175
- Chen W-T, Lin Y-Y, Fuh J-L, Hämäläinen MS, Ko Y-C, Wang S-J (2011): Sustained visual cortex hyperexcitability in migraine with persistent visual aura. *Brain J Neurol* 134, 2387–2395
- Clarke BM, Upton ARM, Kamath MV, Al-Harbi T, Castellanos CM (2006): Transcranial

- magnetic stimulation for migraine: clinical effects. *J Headache Pain* 7, 341–346
- Conforto AB, Amaro E, Gonçalves AL, Mercante JP, Guendler VZ, Ferreira JR, Kirschner CC, Peres MF (2014): Randomized, proof-of-principle clinical trial of active transcranial magnetic stimulation in chronic migraine. *Cephalalgia* 34, 464–472
- Coppola G, Vandenheede M, Di Clemente L, Ambrosini A, Fumal A, De Pasqua V, Schoenen J (2005): Somatosensory evoked high-frequency oscillations reflecting thalamo-cortical activity are decreased in migraine patients between attacks. *Brain J Neurol* 128, 98–103
- Coppola G, Pierelli F, Schoenen J (2009): Habituation and migraine. *Neurobiol Learn Mem* 92, 249–259
- Coppola G, Di Lorenzo C, Serrao M, Parisi V, Schoenen J, Pierelli F (2016): Pathophysiological targets for non-pharmacological treatment of migraine. *Cephalalgia* 36, 1103–1111
- Council NR: The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials. 2010
- Dahlem MA (2013): Migraine generator network and spreading depression dynamics as neuromodulation targets in episodic migraine. *Chaos Woodbury N* 23, 046101
- Dalkvist J, Ekblom K, Waldenlind E (1984): Headache and mood: a time-series analysis of self-ratings. *Cephalalgia* 4, 45–52
- Dallaporta M, Pecchi E, Pio J, Jean A, Horner KC, Troadec JD (2009): Expression of leptin receptor by glial cells of the nucleus tractus solitarius: possible involvement in energy homeostasis. *J Neuroendocrinol* 21, 57–67
- Darabaneanu S, Overath CH, Rubin D, Lüthje S, Sye W, Niederberger U, Gerber W-D, Weisser B (2011): Aerobic exercise as a therapy option for migraine: a pilot study. *Int J Sports Med* 32, 455–460
- DaSilva AF, Mendonca ME, Zaghi S, Lopes M, DosSantos MF, Spierings EL, Bajwa Z, Datta A, Bikson M, Fregni F (2012): tDCS-Induced Analgesia and Electrical Fields in Pain-Related Neural Networks in Chronic Migraine. *Headache* 52, 1283–1295
- Deans JK, Powell AD, Jefferys JGR (2007): Sensitivity of coherent oscillations in rat hippocampus to AC electric fields. *J Physiol* 583, 555–565
- Demiralp T, Bayraktaroglu Z, Lenz D, Junge S, Busch NA, Maess B, Ergen M, Herrmann CS (2007): Gamma amplitudes are coupled to theta phase in human EEG during visual perception. *Int J Psychophysiol* 64, 24–30
- Deng Z-D, Lisanby SH, Peterchev AV (2011): Electric field strength and focality in electroconvulsive therapy and magnetic seizure therapy: a finite element simulation study. *J Neural Eng* 8, 016007
- Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F, Geraud G (2007): Hypothalamic activation in

spontaneous migraine attacks. *Headache* 47, 1418–1426

de Tommaso M, Ambrosini A, Brighina F, Coppola G, Perrotta A, Pierelli F, Sandrini G, Valeriani M, Marinazzo D, Stramaglia S, Schoenen J (2014): Altered processing of sensory stimuli in patients with migraine. *Nat Rev Neurol* 10, 144–155

DGN-Leitlinie 2012 Therapie der Migräne. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2012

Di Clemente L, Coppola G, Magis D, Fumal A, De Pasqua V, Di Piero V, Schoenen J (2007): Interictal habituation deficit of the nociceptive blink reflex: an endophenotypic marker for presymptomatic migraine? *Brain J Neurol* 130, 765–770

Diener HC, Brune K, Gerber WD, Pfaffenrath V, Straube A, Deutsche Migräne- und Kopfschmerz-Gesellschaft (2000): [Therapie der Migräneattacke und Migräneprophylaxe. Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerz-Gesellschaft]. *Schmerz Berl Ger* 14, 269–283

Dodick DW, Freitag F, Banks J, Saper J, Xiang J, Rupnow M, Biondi D, Greenberg SJ, Hulihan J, CAPSS-277 Investigator Group (2009): Topiramate versus amitriptyline in migraine prevention: a 26-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group noninferiority trial in adult migraineurs. *Clin Ther* 31, 542–559

Drummond PD, Woodhouse A (1993): Painful stimulation of the forehead increases photophobia in migraine sufferers. *Cephalalgia* 13, 321–324

Ebersberger A (2002): [Pathophysiologie der Migräne: Erklärungsmodelle zur Entstehung von Migränekopfschmerz]. *Anaesthesist* 51, 661–667

Edelmayer RM, Vanderah TW, Majuta L, Zhang E-T, Fioravanti B, De Felice M, Chichorro JG, Ossipov MH, King T, Lai J, et al. (2009): Medullary pain facilitating neurons mediate allodynia in headache-related pain. *Ann Neurol* 65, 184–193

Edvinsson L, Hara H, Uddman R (1989): Retrograde tracing of nerve fibers to the rat middle cerebral artery with true blue: colocalization with different peptides. *J Cereb Blood Flow Metab* 9, 212–218

Fabricius M, Fuhr S, Bhatia R, Boutelle M, Hashemi P, Strong AJ, Lauritzen M (2006): Cortical spreading depression and peri-infarct depolarization in acutely injured human cerebral cortex. *Brain J Neurol* 129, 778–790

Faedda N, Cerutti R, Verdecchia P, Migliorini D, Arruda M, Guidetti V (2016): Behavioral management of headache in children and adolescents. *J Headache Pain* 17, 80

Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ (2001): Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 358, 1668–1675

Feurra M, Paulus W, Walsh V, Kanai R (2011): Frequency specific modulation of human somatosensory cortex. *Front Psychol* 2, 13

- Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NAU, Daskalakis ZJ, De Castella A, Kulkarni J (2003): Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 60, 1002–1008
- Francis JT, Gluckman BJ, Schiff SJ (2003): Sensitivity of neurons to weak electric fields. *J Neurosci* 23, 7255–7261
- Freilinger T, Anttila V, de Vries B, Malik R, Kallela M, Terwindt GM, Pozo-Rosich P, Winsvold B, Nyholt DR, van Oosterhout WPJ, et al. (2012): Genome-wide association analysis identifies susceptibility loci for migraine without aura. *Nat Genet* 44, 777–782
- Fritsche G, Kröner-Herwig B, Kropp P, Niederberger U, Haag G (2013): [Psychologische Therapie der Migräne: Systematische Übersicht]. *Schmerz Berl Ger* 27, 263–274
- Fröhlich F, McCormick DA (2010): Endogenous Electric Fields May Guide Neocortical Network Activity. *Neuron* 67, 129–143
- Gaul C, Eismann R, Schmidt T, May A, Leinisch E, Wieser T, Evers S, Henkel K, Franz G, Zierz S (2009): Use of complementary and alternative medicine in patients suffering from primary headache disorders. *Cephalalgia* 29, 1069–1078
- Geers AL, Wellman JA, Fowler SL, Helfer SG, France CR (2010): Dispositional optimism predicts placebo analgesia. *J Pain* 11, 1165–1171
- George MS, Wassermann EM, Kimbrell TA, Little JT, Williams WE, Danielson AL, Greenberg BD, Hallett M, Post RM (1997): Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial. *Am J Psychiatry* 154, 1752–1756
- Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, Silberstein SD, Tvedskov JF, Olesen J, Altman J, Goadsby PJ, Macrae A (2003): Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology* 60, 935–940
- Giffin NJ, Lipton RB, Silberstein SD, Olesen J, Goadsby PJ (2016): The migraine postdrome: An electronic diary study. *Neurology* 87, 309–313
- Gilbertson T, Lalo E, Doyle L, Di Lazzaro V, Cioni B, Brown P (2005): Existing motor state is favored at the expense of new movement during 13-35 Hz oscillatory synchrony in the human corticospinal system. *J Neurosci* 25, 7771–7779
- Goadsby PJ, Zagami AS (1991): Stimulation of the superior sagittal sinus increases metabolic activity and blood flow in certain regions of the brainstem and upper cervical spinal cord of the cat. *Brain J Neurol* 114 (Pt 2), 1001–1011
- Goadsby PJ, Hoskin KL (1997): The distribution of trigeminovascular afferents in the nonhuman primate brain *Macaca nemestrina*: a c-fos immunocytochemical study. *J Anat* 190 (Pt 3), 367–375
- Goadsby PJ, Sprenger T (2010): Current practice and future directions in the prevention

and acute management of migraine. *Lancet Neurol* **9**, 285–298

Goldsworthy MR, Vallence A-M, Yang R, Pitcher JB, Ridding MC (2016): Combined transcranial alternating current stimulation and continuous theta burst stimulation: a novel approach for neuroplasticity induction. *Eur J Neurosci* **43**, 572–579

Grenier F, Timofeev I, Steriade M (2001): Focal synchronization of ripples (80-200 Hz) in neocortex and their neuronal correlates. *J Neurophysiol* **86**, 1884–1898

Guleyupoglu B, Schestatsky P, Edwards D, Fregni F, Bikson M (2013): Classification of methods in transcranial Electrical Stimulation (tES) and evolving strategy from historical approaches to contemporary innovations. *J Neurosci Methods* **219**, 297-311

Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, Kwong KK, Cutrer FM, Rosen BR, Tootell RB, et al. (2001): Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* **98**, 4687–4692

Hagenacker T, Bude V, Naegel S, Holle D, Katsarava Z, Diener H-C, Obermann M (2014): Patient-conducted anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex alleviates pain in trigeminal neuralgia. *J Headache Pain* **15**, 78

Haigh S, Karanovic O, Wilkinson F, Wilkins A (2012): Cortical hyperexcitability in migraine and aversion to patterns. *Cephalalgia* **32**, 236–240

Hallett M (2007): Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron* **55**, 187–199

Hamada J (2008): [Pathophysiology of migraine--migraine generator]. *Rinsho Shinkeigaku* **48**, 857–860

Hansen JM, Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, Saper JR, Aurora SK, Goadsby PJ, Charles A (2012): Migraine headache is present in the aura phase: a prospective study. *Neurology* **79**, 2044–2049

Harriott AM, Schwedt TJ (2014): Migraine is associated with altered processing of sensory stimuli. *Curr Pain Headache Rep* **18**, 458

Headache Classification Committee, Olesen J, Bousser M-G, Diener H-C, Dodick D, First M, Goadsby PJ, Göbel H, Lainez MJA, Lance JW, et al. (2006): New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* **26**, 742–746

Helfrich RF, Schneider TR, Rach S, Trautmann-Lengsfeld SA, Engel AK, Herrmann CS (2014): Entrainment of brain oscillations by transcranial alternating current stimulation. *Curr Biol CB* **24**, 333–339

Herrmann CS, Munk MHJ, Engel AK (2004): Cognitive functions of gamma-band activity: memory match and utilization. *Trends Cogn Sci* **8**, 347–355

Herwig U, Satrapi P, Schönfeldt-Lecuona C (2003): Using the international 10-20 EEG system for positioning of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr* **16**, 95–99

- Höffken O, Stude P, Lenz M, Bach M, Dinse HR, Tegenthoff M (2009): Visual paired-pulse stimulation reveals enhanced visual cortex excitability in migraineurs. *Eur J Neurosci* 30, 714–720
- Hoffmann J, Reuber A (2013): Migraine and triggers: post hoc ergo propter hoc? *Curr Pain Headache Rep* 17, 370
- Holroyd KA, Cottrell CK, O'Donnell FJ, Cordingley GE, Drew JB, Carlson BW, Himawan L (2010): Effect of preventive (beta blocker) treatment, behavioural migraine management, or their combination on outcomes of optimised acute treatment in frequent migraine: randomised controlled trial. *BMJ* 341, c4871
- Hoskin KL, Zagami AS, Goadsby PJ (1999): Stimulation of the middle meningeal artery leads to Fos expression in the trigeminocervical nucleus: a comparative study of monkey and cat. *J Anat* 194 (Pt 4), 579–588
- Hoskin KL, Bulmer DC, Lasalandra M, Jonkman A, Goadsby PJ (2001): Fos expression in the midbrain periaqueductal grey after trigeminovascular stimulation. *J Anat* 198, 29–35
- Hougaard A, Amin FM, Amin F, Hauge AW, Ashina M, Olesen J (2013): Provocation of migraine with aura using natural trigger factors. *Neurology* 80, 428–431
- Houle TT, Lauzon JJ (2005): Comment: „the premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs“. *Headache* 45, 616–617
- Huang J, Cooper TG, Satana B, Kaufman DI, Cao Y (2003): Visual distortion provoked by a stimulus in migraine associated with hyperneuronal activity. *Headache* 43, 664–671
- (IHS) Headache Classification Committee of the International Headache Society (2013): The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 33, 629–808
- Joundi RA, Jenkinson N, Brittain J-S, Aziz TZ, Brown P (2012): Driving oscillatory activity in the human cortex enhances motor performance. *Curr Biol CB* 22, 403–407
- Judit A, Sándor PS, Schoenen J (2000): Habituation of visual and intensity dependence of auditory evoked cortical potentials tends to normalize just before and during the migraine attack. *Cephalalgia* 20, 714–719
- Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, Minshew NJ (2004): Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. *Brain J Neurol* 127, 1811–1821
- Kaube H, Keay KA, Hoskin KL, Bandler R, Goadsby PJ (1993): Expression of c-Fos-like immunoreactivity in the caudal medulla and upper cervical spinal cord following stimulation of the superior sagittal sinus in the cat. *Brain Res* 629, 95–102
- Kelman L (2004): The premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs. *Headache* 44, 865–872

- Kelman L (2006): The postdrome of the acute migraine attack. *Cephalalgia* 26, 214–220
- Kelman L (2007): The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia* 27, 394–402
- Kim JH, Kim S, Suh S-I, Koh S-B, Park K-W, Oh K (2010): Interictal metabolic changes in episodic migraine: a voxel-based FDG-PET study. *Cephalalgia* 30, 53–61
- Knight YE, Goadsby PJ (2001): The periaqueductal grey matter modulates trigeminovascular input: a role in migraine? *Neuroscience* 106, 793–800
- Knight YE, Bartsch T, Kaube H, Goadsby PJ (2002): P/Q-type calcium-channel blockade in the periaqueductal gray facilitates trigeminal nociception: a functional genetic link for migraine? *J Neurosci* 22, RC213
- Knight YE, Classey JD, Lasalandra MP, Akerman S, Kowacs F, Hoskin KL, Goadsby PJ (2005): Patterns of fos expression in the rostral medulla and caudal pons evoked by noxious craniovascular stimulation and periaqueductal gray stimulation in the cat. *Brain Res* 1045, 1–11
- Köseoglu E, Akboyraz A, Soyuer A, Ersoy AO (2003): Aerobic exercise and plasma beta endorphin levels in patients with migrainous headache without aura. *Cephalalgia* 23, 972–976
- Kuypers HG (1958): Corticobular connexions to the pons and lower brain-stem in man: an anatomical study. *Brain J Neurol* 81, 364–388
- Lachin JM (2016): Fallacies of last observation carried forward analyses. *Clin Trials Lond Engl* 13, 161–168
- Lambert GA, Hoskin KL, Zagami AS (2008): Cortico-NRM influences on trigeminal neuronal sensation. *Cephalalgia* 28, 640–652
- Lang E, Kaltenhäuser M, Neundörfer B, Seidler S (2004): Hyperexcitability of the primary somatosensory cortex in migraine--a magnetoencephalographic study. *Brain J Neurol* 127, 2459–2469
- Lashley KS (1941): Patterns of cerebral integration indicated by the scotomas of migraine. *Arch NeurPsych* 46, 331-339
- Lauritzen M, Olesen J (1984): Regional cerebral blood flow during migraine attacks by Xenon-133 inhalation and emission tomography. *Brain J Neurol* 107 (Pt 2), 447–461
- Leão AA (1986): Spreading depression. *Funct Neurol* 1, 363–366
- Lefaucheur J-P, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, Cotelli M, De Ridder D, Ferrucci R, Langguth B, et al. (2017): Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 128, 56–92

Leitlinie Therapie der Migräne s. DGN-Leitlinie 2012

Leo AAP (1944): Spreading Depression of Activity in the Cerebral Cortex. *J Neurophysiol* 7, 359–390

Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Manheimer E, Vickers A, White AR (2009): Acupuncture for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev* CD001218

Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, Steiner TJ, Barré J, Katsarava Z, Lainez JM, Lampl C, Lantéri-Minet M, Rastenyte D, et al. (2012): The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol* 19, 703–711

Lipton RB (2000): Methodologic issues in acute migraine clinical trials. *Neurology* 55, S3-7

Lipton RB, Pearlman SH (2010): Transcranial magnetic stimulation in the treatment of migraine. *Neurother J Am Soc Exp Neurother* 7, 204–212

Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, Saper JR, Aurora SK, Pearlman SH, Fischell RE, Ruppel PL, Goadsby PJ (2010): Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *Lancet Neurol* 9, 373–380

Lipton RB, Munjal S, Buse DC, Fanning KM, Bennett A, Reed ML (2016): Predicting Inadequate Response to Acute Migraine Medication: Results From the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache* 56, 1635–1648

Lorenz J, Minoshima S, Casey KL (2003): Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain J Neurol* 126, 1079–1091

Louis TA, Lavori PW, Bailar JC, Polansky M (1984): Crossover and self-controlled designs in clinical research. *N Engl J Med* 310, 24–31

Mainero C, Boshyan J, Hadjikhani N (2011): Altered functional magnetic resonance imaging resting-state connectivity in periaqueductal gray networks in migraine. *Ann Neurol* 70, 838–845

Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin C, Goadsby PJ (2014): Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain J Neurol* 137, 232–241

Marg E, Rudiak D (1994): Phosphenes induced by magnetic stimulation over the occipital brain: description and probable site of stimulation. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom* 71, 301–311

Marshall L, Helgadóttir H, Mölle M, Born J (2006): Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature* 444, 610–613

Marshall L, Kirov R, Brade J, Mölle M, Born J (2011): Transcranial electrical currents to probe EEG brain rhythms and memory consolidation during sleep in humans. *PloS One* 6, e16905

- Martín H, Sánchez del Río M, de Silanes CL, Álvarez-Linera J, Hernández JA, Pareja JA (2011): Photoreactivity of the occipital cortex measured by functional magnetic resonance imaging-blood oxygenation level dependent in migraine patients and healthy volunteers: pathophysiological implications. *Headache* 51, 1520–1528
- Mauskop A (2012): Nonmedication, alternative, and complementary treatments for migraine. *Contin Minneap Minn* 18, 796–806
- Mayberg MR, Zervas NT, Moskowitz MA (1984): Trigeminal projections to supratentorial pial and dural blood vessels in cats demonstrated by horseradish peroxidase histochemistry. *J Comp Neurol* 223, 46–56
- Mayevsky A, Doron A, Manor T, Meilin S, Zarchin N, Ouaknine GE (1996): Cortical spreading depression recorded from the human brain using a multiparametric monitoring system. *Brain Res* 740, 268–274
- Mickleborough MJS, Hayward J, Chapman C, Chung J, Handy TC (2011): Reflexive attentional orienting in migraineurs: The behavioral implications of hyperexcitable visual cortex. *Cephalalgia* 31, 1642–1651
- Miranda PC, Mekonnen A, Salvador R, Ruffini G (2013): The electric field in the cortex during transcranial current stimulation. *NeuroImage* 70, 48–58
- Moliadze V, Antal A, Paulus W (2010): Boosting brain excitability by transcranial high frequency stimulation in the ripple range. *J Physiol* 588, 4891–4904
- Moliadze V, Atalay D, Antal A, Paulus W (2012): Close to threshold transcranial electrical stimulation preferentially activates inhibitory networks before switching to excitation with higher intensities. *Brain Stimulat* 5, 505–511
- Moskowitz MA (1993): Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology* 43, S16-20
- Moulton EA, Burstein R, Tully S, Hargreaves R, Becerra L, Borsook D (2008): Interictal dysfunction of a brainstem descending modulatory center in migraine patients. *PLoS One* 3, e3799
- Nestoriuc Y, Martin A (2007): Efficacy of biofeedback for migraine: a meta-analysis. *Pain* 128, 111–127
- Neuling T, Wagner S, Wolters CH, Zaehle T, Herrmann CS (2012a): Finite-Element Model Predicts Current Density Distribution for Clinical Applications of tDCS and tACS. *Front Psychiatry* 3, 83
- Neuling T, Rach S, Wagner S, Wolters CH, Herrmann CS (2012b): Good vibrations: oscillatory phase shapes perception. *NeuroImage* 63, 771–778

- Neuling T, Rach S, Herrmann CS (2013): Orchestrating neuronal networks: sustained after-effects of transcranial alternating current stimulation depend upon brain states. *Front Hum Neurosci* 7, 161
- Nosedá R, Burstein R (2013): Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, CSD, sensitization and modulation of pain. *Pain* 154, S44-53
- Nosedá R, Constandil L, Bourgeois L, Chalus M, Villanueva L (2010): Changes of meningeal excitability mediated by corticotrigeminal networks: a link for the endogenous modulation of migraine pain. *J Neurosci* 30, 14420–14429
- Olesen J, Larsen B, Lauritzen M (1981): Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol* 9, 344–352
- Olesen J, Friberg L, Olsen TS, Iversen HK, Lassen NA, Andersen AR, Karle A (1990): Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann Neurol* 28, 791–798
- O’Neill F, Sacco P, Nurmikko T (2015): Evaluation of a home-based transcranial direct current stimulation (tDCS) treatment device for chronic pain: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 16, 186
- Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E, Yucel B, Ertas M, Disci R (2005): The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache* 45, 144–152
- Panda S, Hogenesch JB (2004): It’s all in the timing: many clocks, many outputs. *J Biol Rhythms* 19, 374–387
- Paulus W, Peterchev AV, Ridding M (2013): Transcranial electric and magnetic stimulation: technique and paradigms. *Handb Clin Neurol* 116, 329–342
- Peres MFP, Zukerman E, Young WB, Silberstein SD (2002): Fatigue in chronic migraine patients. *Cephalalgia* 22, 720–724
- Peterchev AV, Rosa MA, Deng Z-D, Prudic J, Lisanby SH (2010): ECT Stimulus Parameters: Rethinking Dosage. *J ECT* 26, 159–174
- Pietrobon D, Striessnig J (2003): Neurobiology of migraine. *Nat Rev Neurosci* 4, 386–398
- Pikovsky A, Rosenblum M, Kurths J: Synchronization: a universal concept in nonlinear sciences. Cambridge Nonlinear Science Series Band 12; Cambridge University Press, Cambridge u-a. 2003
- Pogosyan A, Gaynor LD, Eusebio A, Brown P (2009): Boosting cortical activity at Beta-band frequencies slows movement in humans. *Curr Biol CB* 19, 1637–1641
- Polanía R, Nitsche MA, Korman C, Batsikadze G, Paulus W (2012): The importance of timing in segregated theta phase-coupling for cognitive performance. *Curr Biol CB* 22, 1314–1318

- Poreisz C, Boros K, Antal A, Paulus W (2007): Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull* 72, 208–214
- Rasmussen BK, Olesen J (1992): Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. *Cephalalgia* 12, 221–228
- Rasmussen BK, Jensen R, Olesen J (1991): A population-based analysis of the diagnostic criteria of the International Headache Society. *Cephalalgia* 11, 129–134
- Ray PG, Meador KJ, Epstein CM, Loring DW, Day LJ (1998): Magnetic stimulation of visual cortex: factors influencing the perception of phosphenes. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc* 15, 351–357
- Reato D, Rahman A, Bikson M, Parra LC (2010): Low-intensity electrical stimulation affects network dynamics by modulating population rate and spike timing. *J Neurosci* 30, 15067–15079
- Robertson EM, Théoret H, Pascual-Leone A (2003): Studies in cognition: the problems solved and created by transcranial magnetic stimulation. *J Cogn Neurosci* 15, 948–960
- Rolls A, Schaich Borg J, de Lecea L (2010): Sleep and metabolism: role of hypothalamic neuronal circuitry. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 24, 817–828
- Romei V, Brodbeck V, Michel C, Amedi A, Pascual-Leone A, Thut G (2008): Spontaneous fluctuations in posterior alpha-band EEG activity reflect variability in excitability of human visual areas. *Cereb Cortex N Y N 1991* 18, 2010–2018
- Rossi S, Rossini PM (2004): TMS in cognitive plasticity and the potential for rehabilitation. *Trends Cogn Sci* 8, 273–279
- Russell MB, Olesen J (1995): Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ* 311, 541–544
- Sándor PS, Afra J (2005): Nonpharmacologic treatment of migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2, 202–205
- Sava SL, de Pasqua V, Magis D, Magis D, Schoenen J, Schoenen J (2014): Effects of visual cortex activation on the nociceptive blink reflex in healthy subjects. *PloS One* 2, e100198
- Scher AI, Bigal ME, Lipton RB (2005): Comorbidity of migraine. *Curr Opin Neurol* 18, 305–310
- Schoenen J, Ambrosini A, Sándor PS, Maertens de Noordhout A (2003): Evoked potentials and transcranial magnetic stimulation in migraine: published data and viewpoint on their pathophysiologic significance. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 114, 955–972
- Schoffelen J-M, Oostenveld R, Fries P (2005): Neuronal coherence as a mechanism of effective corticospinal interaction. *Science* 308, 111–113

- Schulte LH, May A (2016): The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain J Neurol* 139, 1987–1993
- Sela T, Kilim A, Lavidor M (2012): Transcranial alternating current stimulation increases risk-taking behavior in the balloon analog risk task. *Front Neurosci* 6, 22
- Shepherd AJ (2001): Increased visual after-effects following pattern adaptation in migraine: a lack of intracortical excitation? *Brain J Neurol* 124, 2310–2318
- Shepherd AJ, Palmer JE, Davis G (2002): Increased visual after-effects in migraine following pattern adaptation extend to simultaneous tilt illusion. *Spat Vis* 16, 33–43
- Siebner HR, Ziemann U: *Das TMS-Buch. Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2007
- Silberstein SD, Newman LC, Marmura MJ, Nahas SJ, Farr SJ (2013): Efficacy endpoints in migraine clinical trials: the importance of assessing freedom from pain. *Curr Med Res Opin* 29, 861–867
- Siuly S, Li Y, Zhang Y: *EEG Signal Analysis and Classification: Techniques and Applications*. Springer 2016
- Somjen GG (2001): Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization. *Physiol Rev* 81, 1065–1096
- Speciali JG, Peres M, Bigal ME (2010): Migraine treatment and placebo effect. *Expert Rev Neurother* 10, 413–419
- Stam AH, de Vries B, Janssens ACJW, Vanmolkot KRJ, Aulchenko YS, Henneman P, Oostra BA, Frants RR, van den Maagdenberg AMJM, Ferrari MD, et al. (2010): Shared genetic factors in migraine and depression: evidence from a genetic isolate. *Neurology* 74, 288–294
- Strong AJ, Fabricius M, Boutelle MG, Hibbins SJ, Hopwood SE, Jones R, Parkin MC, Lauritzen M (2002): Spreading and synchronous depressions of cortical activity in acutely injured human brain. *Stroke* 33, 2738–2743
- Strüber D, Rach S, Neuling T, Herrmann CS (2015): On the possible role of stimulation duration for after-effects of transcranial alternating current stimulation. *Front Cell Neurosci* 9, 311
- Suprongsinchai W, Hoffmann J, Akermann S, Goadsby P (2013): KCl-induced repetitive cortical spreading depression inhibits trigeminal neuronal firing mediated by 5-HT_{1B/1D} and opioid receptor. *J Headache Pain* 14, P69
- Teepker M, Hötzel J, Timmesfeld N, Reis J, Mylius V, Haag A, Oertel WH, Rosenow F, Schepelmann K (2010): Low-frequency rTMS of the vertex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia* 30, 137–144
- Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N, Dahlöf C, D’Amico D, Diener H-C, Hansen JM,

- Lanteri-Minet M, Loder E, McCrory D, et al. (2012): Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: Third edition. A guide for investigators. *Cephalalgia* 32, 6–38
- Tfelt-Hansen PC, Hougaard A (2014): Migraine: Differential effects of placebos in migraine clinical trials. *Nat Rev Neurol* 10, 10–11
- Thut G, Schyns PG, Gross J (2011): Entrainment of Perceptually Relevant Brain Oscillations by Non-Invasive Rhythmic Stimulation of the Human Brain. *Front Psychol* 2, 170
- Tokola RA (1988): The effect of metoclopramide and prochlorperazine on the absorption of effervescent paracetamol in migraine. *Cephalalgia* 8, 139–147
- UK ECT Review Group (2003): Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 361, 799–808
- Valfrè W, Rainero I, Bergui M, Pinessi L (2008): Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. *Headache* 48, 109–117
- van den Maagdenberg AMJM, Pietrobon D, Pizzorusso T, Kaja S, Broos LAM, Cesetti T, van de Ven RCG, Tottene A, van der Kaa J, Plomp JJ, et al. (2004): A *Cacna1a* knockin migraine mouse model with increased susceptibility to cortical spreading depression. *Neuron* 41, 701–710
- van den Maagdenberg AMJM, Haan J, Terwindt GM, Ferrari MD (2007): Migraine: gene mutations and functional consequences. *Curr Opin Neurol* 20, 299–305
- Vasudeva S, Claggett AL, Tietjen GE, McGrady AV (2003): Biofeedback-assisted relaxation in migraine headache: relationship to cerebral blood flow velocity in the middle cerebral artery. *Headache* 43, 245–250
- Viana M, Linde M, Sances G, Ghiotto N, Guaschino E, Allena M, Terrazzino S, Nappi G, Goadsby PJ, Tassorelli C (2016): Migraine aura symptoms: Duration, succession and temporal relationship to headache. *Cephalalgia* 36, 413–421
- Viganò A, D’Elia TS, Sava SL, Auvé M, De Pasqua V, Colosimo A, Di Piero V, Schoenen J, Magis D (2013): Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) of the visual cortex: a proof-of-concept study based on interictal electrophysiological abnormalities in migraine. *J Headache Pain* 14, 23
- Volans GN (1975): The effect of metoclopramide on the absorption of effervescent aspirin in migraine. *Br J Clin Pharmacol* 2, 57–63
- Vos T, Barber RM, Bell B, Bertozzi-Villa A, Biryukov S, Bolliger I, Charlson F, Davis A, Degenhardt L, Dicker D, et al. (2015): Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 386, 743–800

- Voss U, Holzmann R, Hobson A, Paulus W, Koppehele-Gossel J, Klimke A, Nitsche MA (2014): Induction of self awareness in dreams through frontal low current stimulation of gamma activity. *Nat Neurosci* 17, 810–812
- Vossen A, Gross J, Thut G (2015): Alpha power increase after transcranial alternating current stimulation at alpha frequency (α -tACS) reflects plastic changes rather than entrainment. *Brain Stimulat* 8, 499–508
- Wach C, Krause V, Moliadze V, Paulus W, Schnitzler A, Pollok B (2013): Effects of 10 Hz and 20 Hz transcranial alternating current stimulation (tACS) on motor functions and motor cortical excitability. *Behav Brain Res* 241, 1–6
- Wang W, Timsit-Berthier M, Schoenen J (1996): Intensity dependence of auditory evoked potentials is pronounced in migraine: an indication of cortical potentiation and low serotonergic neurotransmission? *Neurology* 46, 1404–1409
- Watson A, Power A, Brown C, El-Dereby W, Jones A (2012): Placebo analgesia: cognitive influences on therapeutic outcome. *Arthritis Res Ther* 14, 206
- Weiller C, May A, Limmroth V, Jüptner M, Kaube H, Schayck RV, Coenen HH, Diener HC (1995): Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1, 658–660
- Weiss N, Tournier-Lasserre E, De Waard M (2007): [Role of P/Q calcium channel in familial hemiplegic migraine]. *Med Sci MS* 23, 53–63
- Wellek S, Blettner M: On the proper use of the crossover design in clinical trials: part 18 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(15): 276–81
- Wickmann F, Stephani C, Czesnik D, Klinker F, Timäus C, Chaieb L, Paulus W, Antal A (2015): Prophylactic treatment in menstrual migraine: A proof-of-concept study. *J Neurol Sci* 354, 103–109
- Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC (1994): Brief report: bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med* 331, 1689–1692
- Zaehle T, Rach S, Herrmann CS (2010): Transcranial alternating current stimulation enhances individual alpha activity in human EEG. *PloS One* 5, e13766
- Zaehle T, Sandmann P, Thorne JD, Jäncke L, Herrmann CS (2011): Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates working memory performance: combined behavioural and electrophysiological evidence. *BMC Neurosci* 12, 2
- Zaghi S, de Freitas Rezende L, de Oliveira LM, El-Nazer R, Menning S, Tadini L, Fregni F (2010): Inhibition of motor cortex excitability with 15Hz transcranial alternating current stimulation (tACS). *Neurosci Lett* 479, 211–214

Zhang X, Levy D, Nosedá R, Kainz V, Jakubowski M, Burstein R (2010): Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression: implications to migraine with aura. *J Neurosci* 30, 8807–8814

Zhang X, Levy D, Kainz V, Nosedá R, Jakubowski M, Burstein R (2011): Activation of central trigeminovascular neurons by cortical spreading depression. *Ann Neurol* 69, 855–865

Internetquellen

<https://www.aerzteblatt.de/archiv/124818/Vom-richtigen-Umgang-mit-dem-Crossover-Design-in-klinischen-Studien>, Zugriff am 09.07.2017

<https://www.dgn.org/leitlinien/2286-ll-57-2012-kopfschmerz-bei-uebergebrauch-von-schmerz-und-migraenemitteln>; Zugriff am 28.06.2017

<http://www.dgn.org/leitlinien/2298-ll-55-2012-therapie-der-migraene#psychologischetherapie>; Zugriff am 15.09.2016

<http://www.neurocaregroup.com/dc-stimulator-plus.html>; Zugriff am 09.07.2017

<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg477/chapter/1-recommendations>; Zugriff am 13.04.2017

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/en/>; Zugriff am 22.05.2016

Danksagung

Mein Dank gilt Frau Prof. Dr. rer. nat. A. Antal für die Möglichkeit der Promotion in ihrer Arbeitsgruppe, ihre gute Betreuung und das Vertrauen, das sie mir entgegengebracht hat.