

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

Die Wirksamkeit von repetitiver
kathodaler transkranieller
Gleichstromstimulation (rc-tDCS) des
visuellen Kortex in der Prophylaxe der
menstruellen Migräne

INAUGURAL-DISSERTATION

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

vorgelegt von

Franziska Heyl, geb. Wickmann

aus

Göttingen

Göttingen 2018

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

Referent/in Prof. Dr. rer. nat. A. Antal

Ko-Referent/in: PD Dr. Joachim Erlenwein

Drittreferent/in: Prof. Dr. Thomas Meyer

Datum der mündlichen Prüfung: 23.01.2020

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel " Die Wirksamkeit von repetitiver kathodaler transkranieller Gleichstromstimulation (rc-tDCS) des visuellen Kortex in der Prophylaxe der menstruellen Migräne" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Migräne.....	1
1.1.1	Definition.....	1
1.1.2	Epidemiologie.....	1
1.1.3	Diagnostik und Klassifikation.....	2
1.1.4	Pathophysiologie der Migräne	4
1.1.5	Klinisches Bild	8
1.1.6	Triggerfaktoren.....	9
1.1.7	Therapie.....	9
1.2	Transkranielle Gleichstromstimulation	11
1.2.1	Einführung in das Verfahren	11
1.2.2	Grundlagen der neurobiologischen Funktionsweise.....	13
1.2.3	Visueller Kortex	15
1.2.4	Stimulationsverfahren und -parameter	16
1.2.5	Nebenwirkungen und Sicherheitsaspekte	18
1.2.6	Klinische Anwendung	19
1.3	TMS-induzierte Phosphene	20
1.3.1	Einführung in das Verfahren	20
1.3.2	Phosphene.....	21
1.3.3	Stimulationsverfahren und -parameter	23
1.3.4	Nebenwirkungen und Sicherheitsaspekte	23
1.3.5	Klinische Anwendung	25
1.4	Zielsetzung der Studie	25
2	Material und Methoden	27
2.1	Probandenkollektiv.....	27
2.1.1	Voruntersuchungen.....	28
2.1.2	Einschlusskriterien.....	28
2.1.3	Ausschlusskriterien.....	29
2.1.4	Teilnehmerdaten	29
2.2	Studiendesign	32
2.3	Studienprotokoll.....	34
2.4	Praktische Durchführung der tDCS.....	35
2.5	Praktische Durchführung der TMS zur Messung der Phosphenschwelle	38
2.6	Fragebögen.....	42
2.6.1	Kopfschmerztagebuch.....	42
2.6.2	Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36)	42
2.6.3	Fragebogen zu unerwünschten Nebenwirkungen	43

2.7	Statistische Datenanalyse	44
2.7.1	Charakteristika von Migräneattacken	44
2.7.2	PT	45
2.7.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	45
2.7.4	Unerwünschte Nebenwirkungen	46
3	Ergebnisse	47
3.1	Charakteristika der Migräneattacken	47
3.1.1	Häufigkeit der Migräneattacken	47
3.1.2	Anzahl der Tage mit Migränesymptomatik	48
3.2	Phosphenschwellen	49
3.3	Gesundheitsbezogenen Lebensqualität	51
3.4	Unerwünschte Nebenwirkungen der tDCS	56
4	Diskussion	60
4.1	Stimulation des visuellen Kortex in der Migränetherapie	60
4.2	Einfluss der rc-tDCS auf die Phosphenschwelle von Migränepatienten	71
4.3	Einfluss der rc- tDCS auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität	76
5	Ausblick	80
6	Zusammenfassung	81
7	Literaturverzeichnis	83

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studiendesign	33
Abbildung 2: Versuchsablauf.....	34
Abbildung 3: DC-Stimulator der Firma NeuroConn GmbH, Ilmenau, Deutschland.....	35
Abbildung 4: Elektrodenplatzierung während der tDCS.....	36
Abbildung 5: Bestimmung der Elektrodenposition mit Hilfe des 10-20-System.....	37
Abbildung 6: Feldstärkegeometrie der Doppelspule.....	39
Abbildung 7: Positionierung der Spule während der Durchführung der TMS	40
Abbildung 8: Häufigkeit der Migräneattacken	48
Abbildung 9: Anzahl der Tage mit Migränesymptomatik	49
Abbildung 10: Phosphenschwellenwerte	50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Merkmale der Studienteilnehmerinnen	31
Tabelle 2: Gesundheitsbezogene Lebensqualität	52
Tabelle 3: Unerwünschte Nebenwirkungen der tDCS während der Stimulation	57
Tabelle 4: Unerwünschte Nebenwirkungen der tDCS nach der Stimulation.....	58

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	<i>analysis of variance</i> (Varianzanalyse)
BOLD	<i>blood oxygenation level-dependent</i>
CGRP	<i>calcitonin gene-related peptide</i>
CSD	<i>cortical spreading depression</i>
Cz	Elektrodenposition nach 10-20-System
DLPFC	dorsolateraler prefrontaler Cortex
EEG	Elektroenzephalogramm
FHM	familiäre hemiplegische Migräne
GABA	gamma-aminobutyric acid (γ -Aminobuttersäure)
h	Stunde
Hz	Hertz
IHS	<i>International Headache Society</i>
KI	Konfidenzintervall
LTD	<i>long-term-depression</i> (Langzeitdepression)
LTP	<i>long-term-potential</i> (Langzeitpotenzierung)
M	Mittelwert
M1	primärer Motorkortex
mA	Milliampere
MEP	motorisch evoziertes Potential
MD	mittlere Dauer
MH	mittlere Häufigkeit
MI	mittlere Intensität
Min	Minuten
MRT	Magnetresonanztomographie
mV	Millivolt
N	absolute Häufigkeit
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
Oz	Elektrodenposition nach 10-20-System
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PT	<i>phosphene threshold</i>
SD	Standardabweichung
Sek	Sekunde
SEM	<i>standard error of mean</i>
SF-36	<i>36-Item Short Form Health Survey</i>

SI	Stimulationsintensität
SOI	<i>percent stimulator output intensity</i>
T	Tesla
tDCS/rc-tDCS	<i>transcranial direct current stimulation</i>
TMS/ rTMS	Transkranielle Magnetstimulation
V	Volt
V1	primär visueller Kortex
V2-MT/V5	sekundärer visueller Kortex
VEP	visuell evozierte Potentiale
ZNS	zentrales Nervensystem

Diese Arbeit/Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

55. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung (DGKN), Münster, 16.-19.03.2011 als freier Vortrag (Efficacy of repetitive cathodal transcranial direct current stimulation of the visual cortex in the prophylaxis of menstrual migraine. Wickmann F, Antal A, Paulus W)

57. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung (DGKN), Leipzig, 21.-23.03.2013 als Postervortrag (Prophylactic treatment with repetitive cathodal transcranial direct current stimulation of the visual cortex decrease the number of attacks in patients with menstrual migraine. Wickmann F, Paulus W, Antal, A)

Prophylactic treatment in menstrual migraine: A proof-of-concept study. Wickmann F, Stephani C, Czesnik D, Klinker F, Timäus C, Chaieb L, Paulus W, Antal A. J Neurol Sci. 2015 Jul 15; 354(1-2):103-9

1 Einleitung

Mit dem Ziel der vorliegenden Arbeit, die Wirksamkeit repetitiver kathodaler transkranieller Gleichstromstimulation (rc-tDCS) über dem visuellen Kortex in der prophylaktischen Behandlung der menstruellen Migräne zu überprüfen, soll vorab ein Überblick über das Krankheitsbild der Migräne mit ihren pathophysiologischen Grundlagen und den aktuellen Behandlungsmöglichkeiten gegeben werden. Außerdem sollen im Nachfolgenden die in der Studie angewandten Verfahren der nicht-invasiven Hirnstimulation, die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) und die transkranielle Magnetstimulation (TMS), dargelegt werden. Am Ende des Kapitels soll ein Überblick über den aktuellen Stand der Forschung gegeben und die Zielsetzung der Studie formuliert werden.

1.1 Migräne

1.1.1 Definition

Die *International Headache Society* (IHS) ordnet das Krankheitsbild der Migräne der Gruppe der primären Kopfschmerzerkrankungen zu und definiert sie als anfallsartig-wiederkehrende Kopfschmerzform, die durch Attacken mit einer Dauer von vier bis 72 Stunden charakterisiert ist. Zusammen mit dem Kopfschmerz vom Spannungstyp macht sie den größten Anteil der primären Kopfschmerzerkrankungen aus. Typische Merkmale des Migränekopfschmerzes sind die unilaterale Lokalisation, der pulsierend-pochende Schmerzcharakter und die moderate bis schwere Schmerzintensität. Bereits durch alltägliche körperliche Belastung kann es zu einer Verstärkung der Symptomatik kommen. Des Weiteren können die Kopfschmerzen mit Übelkeit und Erbrechen sowie Licht- und Lärmempfindlichkeit einhergehen (*Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society* 2004).

1.1.2 Epidemiologie

Migräne zählt zu den häufigsten primären Kopfschmerzformen. Ihre Prävalenz liegt bei 10-15% (Lipton 2001a, Stovner und Andree 2010, Lipton et al. 2007, Yoon et al. 2012) und betrifft zu 6-8% Männer und zu 17-18% Frauen (Lipton et al. 2001b, Stovner und Andree 2010). Nach der Menarche steigt für Frauen die Prävalenz signifikant an (Martin und Behbehani 2006b). Das Erkrankungsalter liegt häufig vor dem 35. Lebensjahr (Stewart et al. 2008), in diesem Zeitraum erkranken Frauen dreimal häufiger als Männer (Victor et al. 2010).

Sonderform: Menstruelle Migräne

In populationsbasierten klinischen Studien gaben 20-60% der Frauen einen Zusammenhang zwischen Migräne und Menstruation an (Granella et al. 2000, Couturier et al. 2003, MacGregor et al. 2004, Vetvik et al. 2010). Für die menstruelle Migräne zeigt sich eine Gesamtprävalenz von 3-8% (Couturier et al. 2003, Vetvik et al. 2014). 10-71% der Frauen lassen sich der menstruationsassoziierten und 7-15% der rein menstruellen Migräne zuordnen (MacGregor et al. 2004, Russell 2010, Vetvik et al. 2010). Beginnt die Migräne gemeinsam mit der Menarche, lässt sich häufiger eine hormonassoziierte Verlaufsform beobachten (Granella et al. 1993).

Ungefähr 50% der weiblichen Migränepatienten haben während der prämenstruellen Phase ihres Zyklus ein erhöhtes Risiko für Migräne, was als sekundär zu dem mit dieser Phase verbundenen Absinken des Östrogenspiegels angesehen wird (Silberstein und Patel 2014). Das größte Risiko für eine Migräneattacke besteht an Tag 1 bis +3 des Zyklus (Stewart et al. 2000, MacGregor and Hackshaw 2004, MacGregor et al. 2006a, Wöber 2007). Das niedrigste Risiko liegt um den Zeitpunkt der Ovulation (Stewart et al. 2000, MacGregor and Hackshaw 2004, MacGregor et al. 2006a).

1.1.3 Diagnostik und Klassifikation

Zur Diagnostik der Migräne stehen die von der IHS verfassten Kriterien zur Verfügung. Die Diagnosekriterien umfassen die im Folgenden beschriebenen fünf Aspekte.

Als erste, grundlegende Voraussetzung für die Diagnosestellung „Migräne“ müssen mindestens fünf Migräneattacken vorliegen, wobei für jede einzelne Attacke die nachfolgenden vier Merkmale erfüllt sein müssen.

Als erstes Merkmal gilt die Anfallsdauer, die sich unbehandelt über einen Zeitraum von vier bis 72 Stunden erstrecken muss. Als zweites Charakteristikum müssen von den vier Kopfschmerzcharakteristika (Hemikranie, pulsierender Schmerzcharakter, mäßige bis starke Intensität und Symptomverstärkung bei körperlicher Belastung) mindestens zwei zutreffen. Das dritte Kennzeichen betrifft die Begleiterscheinungen (Übelkeit und/oder Erbrechen sowie Licht- und Lärmempfindlichkeit), die während einer Kopfschmerzattacke auftreten können. Von diesen Symptomen muss mindestens eins vorliegen. Als viertes, diagnostisches Merkmal einer Migräneattacke gilt der Ausschluss sonstiger Ursachen für die bestehende Kopfschmerzsymptomatik. Dazu zählen Kopfschmerzen als Begleiterscheinung beispielsweise aufgrund eines Kopf- oder Halstraumas, einer Infektion, einer kranialen oder zervikalen Durchblutungsstörung oder einer psychiatrischen Erkrankung (*Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society* 2004).

Die häufigste Form ist die Migräne ohne Aura (80 - 85%). Dieser Haupttyp unterscheidet sich von der Migräne mit Aura durch eine höhere Anfallsfrequenz und eine stärkere Beeinträchtigung. Die Migräne mit Aura stellt die zweithäufigste Form (10 - 30%) dar. Bei diesem Haupttyp kommt es zu fokal-neurologischen Symptomen, die typischerweise dem Migränekopfschmerz vorangehen oder ihn begleiten und reversibel sind. Sie bauen sich innerhalb von 5 bis 20 Minuten langsam auf und bleiben für maximal 60 Minuten bestehen (*Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society* 2004).

Sonderform: Menstruelle Migräne

Die IHS definierte 2004 die Diagnosekriterien der zwei Typen menstrueller Migräne, ohne sie als eigene Migräneform festzulegen.

Die rein menstruelle Migräne beschreibt Attacken einer typischen Migräne ohne Aura, die ausschließlich in Assoziation mit der Menstruation während mindestens zwei von drei Menstruationszyklen auftreten. Die Migräneattacken beschränken sich auf die Tage -2 bis +3 des Zyklus (Tag 1 des Zyklus ist per Definition der erste Tag der Menstruation). Verglichen mit anderen Zeitpunkten des Zyklus treten insbesondere während dieses Zeitraumes bei Frauen mit menstrueller/perimenstrueller Migräne Kopfschmerzattacken signifikant häufiger ohne Aura auf (MacGregor et al. 1990, Stewart et al. 2000, MacGregor und Hackshaw 2004, Wöber et al. 2007).

Der zweite Typ, die menstruationsassoziierte Migräne, ist definiert über ein zusätzliches Auftreten von Migräneattacken zu anderen Zeitpunkten des Zyklus (*Headache Classification Subcommittee of the International Headache* 2004, Silberstein und Hutchinson 2008).

Die menstruelle Form der Migräne hat eine stärkere Intensität, eine längere Dauer und eine größere Beeinträchtigung als nicht-menstruelle Migräneattacken (Couturier et al. 2003, Grarella et al. 2004, MacGregor et al. 2010, Pavlović et al. 2015). Sie zeigt häufiger Begleitsymptome, wie Übelkeit und Erbrechen, ist oftmals therapieresistent und hat im Zeitraum von 24 Stunden eine höhere Wahrscheinlichkeit einer erneuten Attacke (Grarella et al. 2004, MacGregor und Hackshaw 2004, MacGregor et al. 2006a, 2010).

1.1.4 Pathophysiologie der Migräne

Migräne gilt als komplexes, multifaktorielles Krankheitsbild, deren genauen Ursachen bislang nicht vollständig geklärt sind (Goadsby et al. 2009). Im Folgenden sollen die wichtigsten pathophysiologischen Grundlagen und Hypothesen erörtert werden, wobei neben der genetischen Komponente und dem hormonellen Einfluss zwischen der Entstehung der Aura und des Migränekopfschmerzes unterschieden wird.

Genetik

Es wird davon ausgegangen, dass bei der Migräne eine genetische Prädisposition eine große Rolle spielt (van Maagdenberg et al. 2007). Zwillingsstudien zufolge liegt die Erbllichkeit bei 34-57% (Mulder et al. 2003, Polderman et al. 2015). Eine genetische Komponente in der Pathophysiologie der Erkrankung zeigt eine seltene Form der Migräne, die autosomal-dominant vererbte, familiäre hemiplegische Migräne (FHM), der verschiedene Ionenkanalmutationen zu Grunde liegen. Dabei handelt es sich um Gene, die für Proteine kodieren, welche an Ionenkanälen bzw. -transportern auf neuronalen Membranen und Gliazellen beteiligt sind und damit eine entscheidende Rolle in der kortikalen Exzitabilität spielen (Pietrobon 2010, Russell und Ducros 2011, Freilinger 2014).

Für alle anderen Migräneformen, deren Ursachen vielfältig sind, bleibt die Identifikation von Genen schwierig (van Maagdenberg et al. 2010, Evers 2013). In der neusten Metaanalyse mehrerer genomweiter Assoziationsstudien konnten bisher 38 Genloci für die häufigen Formen der Migräne mit und ohne Aura identifiziert werden, welche mit einem Risiko an einer Migräne zu erkranken einhergehen (Gormley et al. 2016).

Verglichen mit der nicht-menstruellen Form zeigt sich bei Frauen, die unter menstrueller Migräne leiden eine vermehrte familiäre Häufung (Russell 2010). In Bezug auf die menstruelle Migräne konnte nachgewiesen werden, dass diese Form sich im Genexpressionsmuster zur nicht-menstruellen Migräne unterscheidet (Hershey et al. 2012). Da es zwischen menstrueller Migräne und Östrogenen einen Zusammenhang zu geben scheint (Brandes 2006), sind in mehreren Studien Hormonrezeptorgene untersucht worden. Ein Zusammenhang zur menstruellen Migräne findet sich für das Östrogenrezeptorgen 1 (ESR1-Gen), das Progesteronrezeptorgen, das FSH-Rezeptorgen und das Östrogenrezeptorgen 2 (ESR2-Gen), wobei diesbezüglich heterogene Ergebnisse vorliegen (Colson et al. 2010).

Migräneaura

Die erstmals von Leão 1986 im Tierexperiment beschriebene, über den oberflächlichen Kortex wandernde Depolarisationswelle, die sog. *cortical spreading depression* (CSD), stellt das elektrophysiologische Korrelat der visuellen Migräneaura dar (Lauritzen 1994, Welch 2003). Dabei handelt es sich um eine wellenförmige Depolarisation der kortikalen Neurone und Gliazellen, die sich vom occipitalen Kortex mit einer Geschwindigkeit von 2-6 mm/min. aus nach temporoparietal ausbreitet und infolgedessen es zu einer Ionenumverteilung kommt. Die Depolarisationswelle wird von einer vorübergehenden starken kortikalen Hyperperfusion begleitet, der sich eine sich langsam ausbreitende Hypoperfusion, eine sog. „spreading oligemia“, anschließt (Leão 1986, Olesen et al. 1981, 1990, Lauritzen et al. 1983, Sanchez del Rio et al. 2000, Welch 2003).

Diese Veränderungen ließen sich im *blood oxygenation level dependent* (BOLD)-MRT analog der Ausbreitung der Migräneaura nachweisen (Hadjikhani et al. 2001). Gleichzeitig gelang es Bowyer et al. 2001 während einer Migräneaura magnetenzephalographisch der CSD entsprechende neuronale Aktivitätsveränderungen darzustellen. Damit wird die Hypothese einer der Migräne zu Grunde liegenden interiktalen kortikalen Hypererregbarkeit unterstützt (Aurora et al. 1998, 2003, Mulleners et al. 2001a, Battelli et al. 2002, Young et al. 2004, Gerwig et al. 2005, Chadaide et al. 2007, Antal et al. 2011a).

Die CSD aktiviert über meningeale Nozizeptoren und trigeminale Afferenzen das trigeminovaskuläre System (Mosko

witz 1990, Bolay et al. 2002, Nosedá et al. 2010, Zhang et al. 2010, 2011) und stellt damit einen potentiellen Trigger für die Auslösung des Migränekopfschmerzes dar (Ayata 2010). Zusätzlich scheint die der Migräne zu Grunde liegende gesteigerte kortikale Erregbarkeit die spontan ablaufende CSD zu begünstigen (Welch 2003).

Bei Migräne ohne Aurasymptomatik geht man von einem stillen, unterschwelligem Ablauf der entsprechenden neuronalen Mechanismen und vergleichbaren strukturellen cerebralen Veränderungen aus (Kunkler und Kraig 2003, Kruit et al. 2005, Granziera et al. 2006, Hansen et al. 2013). In Übereinstimmung mit der Fallstudie von Woods et al. 1994 wies die Arbeitsgruppe um Géraud (2005) bei Migräne ohne Aura mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) eine bilaterale kortikale Hypoperfusion gemeinsam mit einem gesteigerten Blutfluss im Hypothalamus und rostralen Hirnstamm nach. Neueste Studien vermuten, dass die bei Migräne ohne Aura ablaufende CSD unterhalb der Schwelle verbleibt, ab der Aurasymptome ausgelöst werden (Vincent 2015).

Migränekopfschmerz

Nach der zentralen Theorie des Migränekopfschmerzes kommt es über die Aktivierung des trigeminovaskulären Systems zu einer aseptischen, neurovaskulären Entzündungsreaktion (Goadsby und Edvinsson 1993, Moskowitz 1993, Williamson und Hargreaves 2001, Waeber und Moskowitz 2005, Edvinsson et al. 2010, Pietrobon und Moskowitz 2013, Burstein et al. 2015, Goadsby et al. 2017). Infolge einer Aktivierung nozizeptiver meningealer Fasern (Strassman und Levy 2006) werden an den meningealen Arteriolen der Dura mater aus den perivaskulären Nervenendigungen entzündungsfördernde und vasoaktive Neuropeptide CGRP, Substanz P und Neurokinin A (Edvinsson und Goadsby 1995) ausgeschüttet. Konsekutiv kommt es zur arteriellen Vasodilatation (Dimitriadou et al. 1992), Plasmaextravasation und Degranulation von Mastzellen (Dimitriadou et al. 1991) mit nachfolgend neurogener Entzündungsreaktion (Limmroth et al. 2001). Als regulierende inhibitorische Kontrollinstanzen im spinalen Trigeminuskern und dem trigeminozervikalen Komplex, bestehend aus den Hinterhörnern der Segmente C1-3, wirken noradrenerge Fasern aus dem Locus coeruleus und serotonerge Neurone, welche vom periaquäduktalen Grau über die Raphé-Kerne absteigen (Knight und Goadsby 2001). Die sensiblen meningealen Afferenzen verlaufen über das Ganglion trigeminale und werden im spinalen Trigeminuskern und dem trigeminozervikalen Komplex mit Hilfe der Neurotransmitter/Neuromodulatoren Glutamat, CGRP, Prostaglandine, Stickstoffmonoxid (NO) und Schwefelwasserstoff (H₂S) synaptisch auf zentrale Neurone verschaltet (Diener et al. 2016). Von hier aus projizieren die Fasern über verschiedene Kerngebiete, wie das periaquäduktale Grau oder spezifische Thalamuskern, in unterschiedliche kortikale und subkortikale Areale wie dem Hypothalamus, der Insel, dem primären und sekundären somatosensorischen Kortex oder dem anterioren zingulären Kortex (Diener et al. 2016).

Graham und Wolff konnten 1938 unter der Applikation des vasokonstriktiven Mutterkornalkaloid Ergotamin die Migräneattacke beenden und gleichzeitig eine Vasokonstriktion der A. temporalis beobachten. Diesen Studienergebnissen entsprang die älteste pathophysiologische Hypothese zur Entstehung des Migränekopfschmerzes, die vaskuläre Migränetheorie, die davon ausgeht, dass eine Vasodilatation intra- und extrakranieller Gefäße ursächlich für den Migränekopfschmerz ist. Die dopplersonographisch nachgewiesene Vasodilatation der A. cerebri media während eines Migräneanfalls (Friberg et al. 1991) und der pulsierenden Schmerzcharakter stützten diese Hypothese. Auch spätere Studien von Asghar et al. 2011 sowie Levy und Burstein (2011) konnten den primär vaskulären Mechanismus in der Migränepathophysiologie bestätigen. Demgegenüber stehen Untersuchungen der

Arbeitsgruppe um Rahmann et al. 2007, die unter Gabe eines Polypeptides, dem vasoaktiven intestinalen Peptids (VIP), zwar eine Vasodilatation aber keinen Migräneanfall induzieren konnten. Während einer durch Nitroglycerin getriggerten Migräneattacke ließen sich in der MRT-Angiographie keinerlei Veränderungen in den intra- oder extrakraniellen Gefäße nachweisen (Schoonman et al. 2008). Goadsby (2009) vermutet daher, dass die Vasodilatation während der Migräneattacke in keinem kausalen Zusammenhang zum Migränekopfschmerz steht, sondern vielmehr die Aktivierung spezieller Rezeptoren und die Freisetzung vasoaktiver Substanzen.

Zusammenhänge zwischen Hormonen und Migräne

Hormonelle Veränderungen beeinflussen über verschiedene Mechanismen die kortikale Erregbarkeit (Stewart et al. 2000, Brandes 2006). Die Sexualhormone Östrogen und Progesteron wirken auf diese, indem sie zentrale serotonerge und opioide Neurone über die Aktivität von Rezeptoren und Ionenkanälen beeinflussen oder über verschiedene Neurotransmitter die Schmerzübermittlung modulieren (Smith et al. 2002, Martin und Behbehani 2006a, Lieba-Samal und Wöber 2011, Silberstein und Patel 2014). Östrogen steigert die kortikale Erregbarkeit, während Progesteron eine GABA-vermittelte hemmende Wirkung aufweist (Smith et al. 2002, Inghilleri et al. 2004). Östrogen beeinflusst die Schmerzverarbeitung beispielsweise über östrogensensitive, serotonerge Neurone (McEwan 2002) oder über eine reduzierte perimenstruelle Habituation von Schmerzreizen im Hirnstamm (Varlibas und Erdemoglu 2009). Zusätzlich konnte in tierexperimentellen Studien eine verminderte Schwelle zur Induktion einer CSD unter Östrogen nachgewiesen werden (Sachs et al. 2007). So zeigen sich weibliche Tiere im Gegensatz zu männlichen anfälliger für die Ausbildung einer CSD (Brennan et al. 2007, Eikermann-Haerter et al. 2009). Weitergehend führt Östrogen über eine Kaskade verschiedener Mechanismen zu einer Aktivierung von Mastzellen sowie einer duralen Innervation mit nachfolgender Ausschüttung von Neuromediatoren wie CGRP (Calcitonin gene related peptide), Histamin und Serotonin und in Folge dessen zu der weiter unten beschriebenen sterilen Entzündungsreaktion (Glinskii et al. 2017).

Das perimenstruell erhöhte Risiko für Attacken menstrueller Migräne ist bedingt durch die zyklischen Hormonschwankungen mit einem initial erhöhten Östrogenspiegel und einem prämenstruellen plötzlichen Hormonabfall (*Östrogenentzugshypothese*) (Somerville 1972, 1975 a, b, MacGregor et al. 2006a, Martin und Behbehani 2006b, Evers 2013, Silberstein und Patel 2014).

1.1.5 **Klinisches Bild**

Während des Ablaufes einer Migräneattacke werden vier Migränephasen unterschieden, wobei keine der Phasen zwangsläufig auftreten muss und jede großen inter- und intraindividuellen Variabilitäten unterworfen ist. Zu den Migränephasen zählen die Prodromalphase, die Auraphase, die Kopfschmerzphase und Remissionsphase.

Die Prodromalphase kann sich über einen Zeitraum von 4 bis 48 Stunden erstrecken und ist dem eigentlichen Anfallsgeschehen zeitlich vorgeschaltet. Sie besteht aus einer Vielzahl von neuropsychologischen und autonomen Ankündigungs- oder Warnsymptomen. Dabei wird zwischen einer Positivsymptomatik (Hyperaktivität, gesteigerte Reizbarkeit und Geruchsüberempfindlichkeit) und einer Negativsymptomatik (Müdigkeit, Konzentrationsstörung) unterschieden. Zusätzlich lassen sich vegetative Symptome wie Heißhunger, Appetitlosigkeit und ein gesteigertes Durstgefühl beobachten.

Während der 30- bis 60-minütigen Auraphase, zu der es bei ca. 10% - 30% der Migränikepatienten kommt, treten vielfältige fokale - neurologische Symptome auf. Am häufigsten kommt es im Rahmen einer visuellen Aura zu Sehstörungen wie Lichtblitzen, Zickzacklinien, Flecken oder sog. Flimmerskotomen, auch Fortifikationsspektren genannt. Außerdem können im Zuge der Auraphase sensorische Missempfindungen, wie Kribbelparästhesien oder Hypästhesien im kraniofazialen Bereich oder an den oberen Extremitäten, vorkommen. Auch Dysphasien oder Dysarthrien können während der Auraphase auftreten. Die Auraphase geht typischerweise der Kopfschmerzphase direkt voraus, kann aber auch parallel dazu ablaufen.

Die Kopfschmerzphase ist klassischerweise durch einen einseitig lokalisierten Kopfschmerz mit pochend - hämmerndem oder dumpf - drückendem Schmerzcharakter gekennzeichnet, der typischerweise infolge körperlicher Belastung intensiviert wird. Die Lokalisation des Schmerzes befindet sich überwiegend im frontotemporalen oder periorbitalen Bereich. Die Seite des Kopfschmerzes kann zwischen den einzelnen Attacken wechseln und auch die Kopfschmerzintensität ist variabel. In dieser Phase treten zusätzlich zum Kopfschmerz typische Begleitsymptome wie Übelkeit und/oder Erbrechen, eine verstärkte Licht- und Lärmempfindlichkeit (Photo- und Phonophobie) oder eine Geruchsüberempfindlichkeit (Osmophobie) auf. Zusätzlich kommt es häufig zu vegetativen Symptomen wie Frieren oder Schwitzen. Die Dauer der Kopfschmerzphase beträgt 4 bis 72 Stunden. Bei einer länger andauernden Kopfschmerzphase spricht man von Status migraenosus.

Daraufhin folgt die Remissionsphase, die durch Symptome wie Müdigkeit und Erschöpfung geprägt ist und 4 bis 48 Stunden andauern kann.

Das Migräneintervall beschreibt die symptomfreie Zeit zwischen zwei Attacken.

1.1.6 Triggerfaktoren

Triggerfaktoren sind äußere Einflüsse oder körperliche Veränderungen, die das Auftreten von Migräneanfällen fördern. Jeder Migränepatient kann mindestens einen Triggerfaktor und 96% der Patienten mindestens zwei Triggerfaktoren als Auslöser benennen (Fukui et al. 2008). Einer neusten Studie (Fukui et al. 2008) zufolge, gelten veränderte Schlafgewohnheiten (76%), vor allem Schlafmangel (62%), gefolgt von Umweltfaktoren (69%), insbesondere Gerüchen (36%), Stress (65%), vor allem beruflicher Stress (52%), das Auslassen von Mahlzeiten (64%) sowie Nahrungsmittel (64%), insbesondere Alkohol (34%), Schokolade (21%) und Rotwein (20%) als Triggerfaktoren. Ähnliche Verteilungen wurden bereits in vorherigen Studien beschrieben (Spierings et al. 2001, Karli et al. 2005). Bei Frauen spielen zusätzlich hormonelle Faktoren (53%) eine große Rolle, mit Hauptaugenmerk auf der prämenstruellen Phase (32%), gefolgt von der Menstruation (30%) (Fukui et al. 2008). Die retrospektive Studie von Kelman (2007) identifiziert Stress (80%), weibliche Hormone (65%), Nahrungskarenz (57%), Wetter (53%) und Schlafstörungen (50%) als die am häufigsten angegebenen Triggerfaktoren.

1.1.7 Therapie

In der Migränetherapie wird zwischen Akuttherapie und Anfallsprophylaxe unterschieden, wobei sich beide Behandlungsformen jeweils in eine medikamentöse und nicht-medikamentöse Form untergliedern lassen. Im Folgenden soll zusätzlich auf die differenzierte medikamentöse Therapie der menstruellen Migräne eingegangen werden.

Die medikamentöse Therapie der Migräne orientiert sich an der gemeinsamen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) (Leitlinie Therapie der Migräne 2012). Die Behandlung der menstruellen Migräne erfolgt entsprechend der nicht-menstruellen Migräneform (Allais et al. 2012, Evers 2013).

Für die Akuttherapie leichter bis mittelschwerer Migräneattacken mit und ohne Aura werden als Mittel der ersten Wahl nicht-opioide Analgetika und nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) als Monotherapeutika eingesetzt (Evers 2013). Mehrere Studien konnten die Überlegenheit von Kombinationspräparaten aus Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Coffein gegenüber Monotherapien, auch bei menstrueller Migräne, belegen (Silberstein et al. 1999, Diener et al. 2005, Goldstein et al. 2006). Als Mittel der ersten Wahl bei mittelschweren oder schweren Migräneanfällen mit vermindertem oder fehlendem Wirkungseintritt von Analgetika

wird die Applikation von Serotonin-5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten (sog. Triptanen) empfohlen (Nett et al. 2003, 2008, Casolla et al. 2012, MacGregor 2010, 2014, Silberstein und Patel 2014). Zur Wirksamkeitssteigerung und Vermeidung sog. „headache-recurrence“, aber auch in der Behandlung der menstruellen Migräne konnte die Überlegenheit einer Kombination aus Triptanen und NSAR im Vergleich zur Verwendung der Einzelsubstanzen nachgewiesen werden (Brandes et al. 2007, Lipton et al. 2009, Mannix et al. 2009, Allais et al. 2013).

Eine medikamentöse Prophylaxe sollte insbesondere bei häufigen Migräneattacken mit starker Intensität oder therapierefraktären Anfällen in Erwägung gezogen werden (Evers 2013). Prophylaktische Behandlungsmaßnahmen haben das Ziel, die Häufigkeit von Migräneattacken sowie deren Intensität und Dauer zu verringern, um eine Chronifizierung und den Übergebrauch von Schmerzmedikamenten zu verhindern und eine Verbesserung der Lebensqualität zu erzielen (MacGregor 2010). Für Patientinnen mit menstrueller Migräne und einem regelmäßigen Zyklus bietet sich als Alternative zu einer dauerhaften Prophylaxe eine perimenstruelle Kurzzeitprophylaxe mit geringerem Nebenwirkungsprofil an (MacGregor 2010, Allais et al. 2012, Silberstein und Patel 2014).

Die DGN Leitlinie zur Therapie der Migräne (2012) empfiehlt als Migräneprophylaktika der ersten Wahl die Betablocker Metoprolol und Propranolol, den Kalziumantagonisten Flunarizin und die Antikonvulsiva Topiramid und Valproinsäure. Als Migräneprophylaktika der zweiten Wahl werden der Betablocker Bisoprolol, das Trizyklikum Amitriptylin und NSAR angeführt. Mit besonderem Augenmerk auf die Prophylaxe bei menstrueller Migräne konnte in Studien die erfolgreiche Applikation verschiedener Triptanen und/oder NSAR für eine kurze Dauer um den Zeitraum der Menstruation nachgewiesen werden (Brandes et al. 2009, MacGregor et al. 2009, Silberstein et al. 2009, Allais et al. 2011, 2012, Casolla et al. 2012, Hu et al. 2013)

Die aus der aktuellen Literatur bekannten Studien zur Attackenprophylaxe mittels Hormontherapie bei menstrueller Migräne zeigen heterogene Ergebnisse. Die aktuellen Therapieoptionen umfassen die Östrogensubstitution in den Tagen vor der Menstruation oder die kontinuierliche Gabe eines Hormonpräparates (MacGregor et al. 2006b, MacGregor 2010, Evers 2013, Silberstein und Patel 2014). Dadurch soll das Absinken des Östrogenlevels verhindert und der Hormonspiegel aufrecht erhalten werden (Silberstein und Patel 2014). Neben einer Vielzahl an pharmazeutischen Optionen, gibt es eine Reihe nicht - medikamentöser Alternativen. Diese werden nach invasiven und nicht - invasiven Methoden sowie nach dem Stimulationsort in zentral und peripher unterschieden. Zu den invasiven Methoden gehören die periphere Nervenstimulation, vor allem die des Nervus occipitalis major und die Vagusnervstimulation. Die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) und die

transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) sind zentrale, nicht-invasive Verfahren. Die transkutane elektrische Nervenstimulation stellt eine nicht-invasive Stimulationsmethode peripherer Nerven dar.

Die Wirkungsweise und der therapeutische Einsatz von tDCS und rTMS, die bisher auf die Anwendung unter kontrollierten Studienbedingungen beschränkt sind, werden ausführlich in den folgenden Kapiteln diskutiert.

Minimal invasive Verfahren der peripheren Neurostimulation, wie die Stimulation des Nervus occipitalis major (Saper et al. 2011, Silberstein et al. 2012, Dodick et al. 2015), sollten der chronischen, therapierefraktären Migräne vorbehalten bleiben. Bisher konnten o.g. Studien hinsichtlich des Nutzens allerdings keine einheitlichen Ergebnisse erzielen. Zusätzlich birgt diese Methode die Gefahr einer Elektrodendislokation oder -diskonnektion sowie ein erhöhtes Infektionsrisiko (Saper et al. 2011, Silberstein et al. 2012).

Die direkte invasive Stimulation des cervikalen N. vagus (iVNS), die ursprünglich mittels eines für die Epilepsiebehandlung implantierten Stimulators durchgeführt wurde, zeigte Erfolge in der Präventivbehandlung der Migräne (Hord et al. 2003). Mehrere Studien konnten sowohl die Effektivität als auch die Sicherheit anderer, non-invasiver Methoden, wie der transkutanen supraorbitalen Stimulation (tSNS) in der präventiven Migränetherapie (Schoenen et al. 2013, Russo et al. 2015) und der nicht-invasiven transkutanen Vagusnervstimulation in der Akutbehandlung nachweisen (Goadsby et al. 2014, Kiefe et al. 2015, Straube 2015, Silberstein et al. 2016, Yuan und Silberstein 2017).

1.2 Transkranielle Gleichstromstimulation

1.2.1 Einführung in das Verfahren

In den letzten Jahren hat die transkranielle Gleichstromstimulation (*transcranial direct current stimulation*, tDCS) für die Erforschung der menschlichen Hirnfunktion sowie der Modulation neuronaler Exzitabilität verschiedener Kortexareale und der Induktion von Neuroplastizität zunehmend an Bedeutung gewonnen. Sie stellt ein non-invasives Verfahren der Kortexstimulation dar, bei dem über zwei auf der Kopfhaut angebrachten Elektroden ein schwacher Gleichstrom durch die Schädelkalotte auf das darunterliegende Kortexareal appliziert wird (Nitsche und Paulus 2000). Die grundlegenden Erkenntnisse für die heutige tDCS liefern die tierexperimentellen Untersuchungen von Creutzfeldt et al. 1962, Bindman et al. 1964, Purpura und McMurtry 1964, in denen mit Hilfe von intrakraniellen Elektroden am eröffneten Kortex von Tieren ein schwacher Gleichstrom appliziert wurde. TDCS bewirkt in

dem stimulierten Kortexareal eine unterschwellige Verschiebung des neuronalen Ruhemembranpotentials ohne unmittelbar Aktionspotentiale auszulösen. Die Modulation des neuronalen Membranpotentials hat Auswirkungen auf die Exzitabilität kortikaler Neurone und deren spontaner Entladungsrate (Creutzfeldt et al. 1962, Bindman et al. 1964, Purpura und McMurtry 1964). Dabei ist die Richtung der Exzitabilitätsveränderungen abhängig von der Polarität des applizierten Stroms: während kathodale Stimulation durch eine Hyperpolarisation des neuronalen Ruhemembranpotentials die spontane Entladungsrate der Neurone senkt und damit die kortikale Erregbarkeit vermindert, führt anodale Stimulation durch eine Depolarisation zu einer Steigerung der neuronalen Spontanaktivität (Creutzfeldt et al. 1962, Bindman et al. 1964, Purpura und McMurtry 1964). In humanphysiologischen Untersuchungen, die vorerst über dem primären Motorkortex (Nitsche und Paulus 2000, 2001, Nitsche et al. 2003b) und später auch über dem somatosensorischen, präfrontalen und visuellen Kortex (Antal et al. 2003a, Kincses et al. 2004, Matsunaga et al. 2004, Fregni et al. 2005) durchgeführt wurden, gelang es, die Ergebnisse der tierexperimentellen Studien zu verifizieren.

Während Erregbarkeitssteigerung und -verminderung polaritätsspezifisch determiniert werden, ist die Dauer der tDCS-induzierten Nacheffekte abhängig von der Stimulationsdauer (Bindman et al. 1964, Nitsche und Paulus 2000, 2001, 2003b). Stimulationen, die über wenige Sekunden andauern, lassen keine Nacheffekte entstehen. So wie bereits Bindman et al. (1964) herausfand, dass eine mehrminütige Stimulation zu prolongierten Erregbarkeitsveränderungen führt, konnten Nitsche und Paulus (2000) im Humanexperiment nachweisen, dass eine mehrminütige tDCS eine bis zu 40%-ige Steigerung der kortikalen Exzitabilität innerhalb der ersten 5 Minuten post-stimulation bewirkt. Um Nacheffekte zu erzeugen, muss die Stimulation entweder mindestens 3 Minuten mit einer Stromstärke von 1 mA oder mindestens 5 Minuten mit einer Stromstärke von 0,6 mA appliziert werden (Nitsche und Paulus 2000). Für länger andauernde Nacheffekte von bis zu 30 Minuten nach Simulationsende ist eine Simulationsdauer von 9 Minuten nötig, eine 13-minütige Stimulation ruft Nacheffekte bis zu 90 Minuten post-stimulation hervor (Nitsche und Paulus 2001, Nitsche et al. 2003b). Neben der Stimulationsdauer ist die Länge und Stärke der jeweiligen Nacheffekte von dem zu stimulierenden Kortexareal, der Stimulationsintensität und Stimulationspolarität abhängig, wobei die Erregbarkeitsminderung nach kathodaler tDCS länger andauert als die Erregbarkeitssteigerung nach anodaler tDCS (Lang et al. 2004, Nitsche et al. 2008).

1.2.2 Grundlagen der neurobiologischen Funktionsweise

Die genauen Wirkmechanismen der tDCS sind bisher nicht vollständig geklärt (Stagg und Nitsche 2011), wobei ein multifaktorielles Geschehen vermutet wird (Medeiros et al. 2012).

Die initiale Wirkung der tDCS beruht auf der Induktion unterschwelliger, polaritätsspezifischer Verschiebungen des neuronalen Ruhemembranpotentials in Richtung De- oder Hyperpolarisation, wodurch die Aktivität von Membrankanälen und demzufolge die Häufigkeit spontaner Aktionspotentiale gesteigert oder verringert wird (Creutzfeld et al. 1962, Bindman et al. 1964, Nitsche und Paulus, 2000, 2001, Nitsche et al. 2003b). Länger andauernde, stimulationsinduzierte Nacheffekte lassen sich nicht nur durch die Veränderungen des Ruhemembranpotentials erklären, sondern ähneln in den zu Grunde liegenden Mechanismen neuroplastischen Veränderungen, wie der Langzeitpotenzierung (long-term potentiation, LTP) und der Langzeitdepression (long-term depression, LTD) (Bindman et al. 1964, Cooke und Bliss 2006, Stagg und Nitsche 2011). Kathodale tDCS-Nacheffekte beruhen auf einer gesteigerten synaptischen Effizienz, einer Langzeitpotenzierung, anodale Nacheffekte auf einer Langzeitdepression (Nitsche et al. 2002, Stagg und Nitsche 2011).

Verschiedene pharmakologische Studien diskutieren die neurobiologischen Effekte der tDCS und belegen den Einfluss verschiedener Neurotransmittersysteme auf die Induktion und Modulation stimulationsinduzierter Neuroplastizität (Medeiros et al. 2012, Nitsche et al. 2012).

Die Arbeitsgruppe um Liebetanz (2002) untersuchte die Einflüsse von Carbamazepin (CBZ), einem spannungsabhängigen Natrium-Kanal-Blocker und Dextromethorphan (DMO), einem nicht-kompetitiven N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptorantagonisten, auf die lang anhaltenden Nacheffekte der tDCS. Lediglich unter Dextromethorphan wurden die Nacheffekte anodaler und kathodaler tDCS supprimiert, was die Beteiligung von NMDA-Rezeptoren an der Entstehung von Langzeiteffekten beider Stimulationspolaritäten nahelegt. Carbamazepin hingegen unterdrückte lediglich die anodalen Nacheffekte (Liebetanz et al. 2002). In einer Folgestudie wurde von Nitsche et al. 2003a neben Carbamazepin und Dextromethorphan zusätzlich Flunarizin, ein Antagonist spannungsabhängiger Kalziumkanäle, appliziert. Carbamazepin und Flunarizin verminderten selektiv die erregbarkeitssteigernden Effekte anodaler tDCS. Im Rahmen weiterer Untersuchungen von Nitsche et al. (2004b) sowie Antal und Paulus 2011 erhielten die Probanden zeitgleich zur tDCS den NMDA-Rezeptor-Agonisten D-Cycloserin (CYC). Während sich so eine Verlängerung der anodalen Nacheffekte erzielen ließ, konnten keine modulierenden Effekte auf die Erregbarkeitsveränderungen bei kathodaler tDCS beobachtet werden. Da es sich bei den eingesetzten Pharmaka um spannungsabhängige Substanzen handelt, können sie ihren Effekt lediglich bei einem durch die

anodale tDCS initial depolarisierten Membranpotential entfalten (Liebetanz et al. 2002, Nitsche et al. 2003a). Die Entstehung tDCS-induzierter Nacheffekten wird analog zur LTP, bzw. LTD über NMDA-Rezeptoren des glutamatergen Systems vermittelt.

Hattori et al. (1990) und Islam et al. (1995) stellten bei Untersuchungen am freigelegten Rattenhirn eine noradrenerg vermittelte Steigerung von intrazellulärem Kalzium und cAMP als Folge einer über mehrere Minuten applizierten invasiven kortikalen Gleichstromstimulation fest. Die intrazelluläre Calciumverteilung triggert die Induktion neuroplastischer Veränderungen (Bennett 2000).

Das dopaminerge System hat einen supportiven Effekt auf die durch tDCS-induzierten Nacheffekte, wobei insbesondere der D2-Rezeptor eine wichtige Rolle spielt. Dieser wurde in einer Studie der Arbeitsgruppe von Nitsche (2006) selektiv mit Sulpirid blockiert, wodurch die Nacheffekte der tDCS unterdrückt werden konnten. Dabei ließen sich dosisabhängige Effekte nachweisen (Monte-Silva et al. 2010b).

Weitere Rezeptoren, wie der GABA-Rezeptor, wurden ebenfalls in ihrem Einfluss auf die tDCS-induzierten Veränderungen untersucht (Nitsche et al. 2004c). Hierbei ließen sich nach Gabe von Lorazepam, einem GABA-Rezeptoragonisten, und anschließender anodaler tDCS verzögert einsetzende, allerdings gesteigerte und verlängerte Nacheffekten beobachten. Die Rolle von GABA für die kortikale Erregbarkeit bestätigten die nachfolgenden Untersuchungen von Stagg et al. 2009 und Stagg et al. 2011.

Eine adrenerg vermittelte, supportive Modulation der tDCS-induzierten Exzitabilitätsveränderungen stellte die Studie von Nitsche et al. (2004a) heraus. Propranolol, ein nichtselektiver β -adrenerger Antagonist, verringert die Dauer der Nacheffekte anodaler und kathodaler Stimulationen (Nitsche et al. 2004a). In der Studie von Nitsche et al. (2009b) wurden zusätzlich Effekte von Serotonin auf die stimulationsinduzierten Nacheffekte nachgewiesen.

Zusammenfassend sind an der Entstehung und Aufrechterhaltung tDCS - induzierter neuroplastischer Veränderungen glutamaterge, dopaminerge, adrenerge und serotonerge Neurotransmittersysteme (Kuo et al. 2007, 2008, Nitsche et al. 2009a) sowie verschiedene Rezeptoren und neuronale Natrium- und Calciumkanälen (Liebetanz et al. 2002, Stagg und Nitsche 2011) beteiligt. Darüber hinaus wird angenommen, dass die Nacheffekte kathodaler tDCS zusätzlich auf nicht-synaptischen Veränderungen der neuronalen Membranfunktion beruhen (Ardolino et al. 2005).

1.2.3 Visueller Kortex

Die aktuelle Anzahl an verfügbaren Studien zu Auswirkungen der tDCS auf den primären visuellen Kortex ist im Vergleich zu Untersuchungen zum Motorkortex begrenzt (Antal et al. 2014). Dabei kann tDCS eine Modulation der visuellen Kontrastschwellen (Antal et al. 2001, Kraft et al. 2010, Olma et al. 2011) und der Amplituden visuell evozierter Potentiale (VEP) bewirken (Antal et al. 2004a, Accornero et al. 2007) sowie die Wahrnehmung von Phosphenen (siehe Kapitel 1.3) (Antal et al. 2003a, b) und die visuelle Diskriminationsleistung (Antal et al. 2004e) modifizieren. Insgesamt lassen die Untersuchungen zur tDCS über dem visuellen Kortex im Vergleich zum motorischen Kortex bei gleicher Stimulationsdauer und -intensität auf kürzere und schwächere Nacheffekte schließen (Antal et al. 2011b). Eine 10 bis 15-minütige tDCS bewirkt 30 bis 60 Minuten andauernde Nacheffekte im motorischen Kortex, im visuellen Kortex lediglich 10 bis 20 Minuten (Antal et al. 2003a, 2004a). In Übereinstimmung dazu, zeigt sich keine Korrelation zwischen der motorischen Schwelle und stationären sowie sich bewegenden Phosphenen (Antal et al. 2004c). Die Ursache scheint sich durch die histologischen, neurochemischen und strukturellen Unterschiede der beiden Kortexareale und ihrer unterschiedlichen Lage zur Schädeloberfläche begründen zu lassen (Creutzfeldt et al. 1962, Antal et al. 2006a, 2011b).

Die ersten Untersuchungen zu tDCS-induzierten neuronalen Erregbarkeitsveränderungen im visuellen Kortex wurden von Creutzfeldt et al. (1962) im Rahmen einer tierexperimentellen Studie veröffentlicht. Erstmals die Arbeitsgruppe um Antal (2001) zeigte im Humanexperiment, dass sich primäre visuelle Funktionen, wie die visuelle Kontrastwahrnehmung, durch die Modulation der kortikalen Erregbarkeit mittels mehrminütiger tDCS kurzzeitig beeinflussen lassen. Dazu wurden gesunden Probanden anodale und kathodale 1mA-tDCS für jeweils 7 min über dem V1-Areal, dem primären visuellen Kortex, appliziert. Während es infolge kathodaler tDCS zu einer signifikanten Erhöhung der visuellen Kontrastschwellen während und 10 Minuten nach der Stimulation kam, zeigte die anodale Stimulation keine Auswirkungen. Kraft et al. 2010 erzielten in einer nachfolgenden Studie mit einer längeren Stimulationsdauer und Niedrigkontraststimuli eine signifikante Steigerung der Kontrastempfindlichkeit innerhalb des zentralen Gesichtsfelds nach anodaler tDCS, wohingegen kathodale tDCS keinerlei Effekt aufwies (Kraft et al. 2010). Vergleichbare Studienergebnisse wurden von Olma et al. 2011 veröffentlicht.

Der erste nicht-invasive direkte elektrophysiologische Beweis für die Wirksamkeit der tDCS über dem visuellen Kortex wurde von der Arbeitsgruppe um Antal 2004a erbracht, die die kortikalen Erregbarkeitsveränderungen nach tDCS anhand von VEP untersuchte. Dabei

konnten sowohl unmittelbar nach Simulationsende als auch 10 Minuten nach 10 bis 15-minütiger kathodaler tDCS eine Verringerung der N70-Komponente der VEP nachgewiesen werden. Eine Erhöhung der Amplitude nach 15-minütiger anodaler Stimulation zeigte sich erst 10 Minuten nach Simulationsende. Mit einer nuchal gelegenen Referenzelektrode ließ sich eine signifikante Reduktion der P100 Komponente der VEP nach anodaler Stimulation beobachten, nach kathodaler Stimulation kam es zu einer signifikanten Steigerung (Accornero et al. 2007). Zusätzlich zeigte sich im Vergleich die kathodale tDCS als effektiver hinsichtlich der Dauer der stimulationsinduzierten Nacheffekte.

Eine weitere Möglichkeit, die Effekte der tDCS im visuellen Kortex zu charakterisieren, ist die Messung der Phosphenschwelle (PT) (siehe Kapitel 1.3). Erste humanexperimentelle Untersuchungen, die die erregbarkeitsmodulierenden Effekte der tDCS über dem visuellen Kortex mit Hilfe der Phosphenschwelle beschreiben, wurden von Antal et al. 2003a veröffentlicht. Die Arbeitsgruppe um Antal et al. (2003a) führte unmittelbar vor, 10 und 20 Minuten nach der Applikation kathodaler oder anodaler 1mA-tDCS über dem V1-Areal Phosphenschwellenmessungen mittels 5 Hz rTMS durch. Dabei wurde nachgewiesen, dass kathodale tDCS über eine Verminderung der neuronalen Erregbarkeit des visuellen Kortex zu einer signifikanten Erhöhung der Phosphenschwelle führt, während anodale tDCS den gegenteiligen Effekt durch eine Steigerung der kortikale Exzitabilität erzielt.

Weitere tDCS-Studien wurden auch zu höheren visuellen Arealen, wie dem MT/V5-Areal durchgeführt (Antal et al. 2004b, d, e), das an der komplexen Bewegungswahrnehmung und visuomotorischen Koordinationsprozessen beteiligt ist (Antal et al. 2011b). Während kathodale tDCS über dem V5-Areal keinerlei Effekte aufzeigt, führt anodale Stimulation vermutlich über eine Steigerung der kortikalen Erregbarkeit sowie der synaptischen Konnektivität zu Verbesserungen der den Lernprozessen zu Grunde liegenden neuroplastischen Erregbarkeit und damit zu einer Erleichterung des Erlernens visuomotorischer Koordinationsaufgaben (Antal et al. 2004c). Kathodale tDCS über dem V5-Areal senkt das kortikale Aktivitätsniveau und verbessert über ein komplexes kortikales Aktivierungsmuster die visuelle Diskriminationsleistung (Antal et al. 2004e). Zusätzlich ist tDCS über MT/V5 in der Lage, die Stärke optischer Täuschungen, *sog. motion after-effects (MAE)*, zu beeinflussen (Antal et al. 2004b).

1.2.4 Stimulationsverfahren und -parameter

Bei dem Verfahren der tDCS wird über die der Kopfhaut anliegenden Elektroden ein schwacher, konstanter Gleichstrom appliziert. Da bereits Verschiebungen der Elektrode um weniger als 1cm zu Veränderungen des intracerebralen Stromflusses führen können (Woods et

al. 2016), werden die beiden Elektroden mit Hilfe eines Gummibandes über dem zu stimulierenden Hirnareal befestigt. Der Strom wird durch einen batteriebetriebenen Gleichstromsimulator erzeugt und es kommt zu einem Elektronenfluss zwischen beiden Elektroden, der Kathode und der Anode, wodurch ein elektrisches Feld erzeugt wird. Je nach Wahl der Simulationsart, wird die Kathode als Stimulationselektrode (kathodale Stimulation) und die Anode als Referenzelektrode bezeichnet oder umgekehrt (anodale Stimulation). Hierzu wird das aus dem EEG bekannte 10-20-System verwendet, welches Kortexarealen definierte Positionen auf der Schädelkalotte zuweist und somit eine effektive Stimulation definierter Hirnareale gewährleistet (Nitsche et al. 2008, Brunoni et al. 2012). Die effektivsten Elektrodenpositionen zur Stimulation des visuellen Kortex befinden sich bei Cz/Oz (Antal et al. 2003a, 2004a, Antal et al. 2011a, Rocha et al. 2015). Eine detaillierte Beschreibung der Durchführung der tDCS ist unter dem Kapitel 2.4 Material und Methoden zu finden.

In den derzeitigen Protokollen werden Elektrodengrößen von 25-35 cm² und Stromstärken von 1-2 mA eingesetzt, woraus eine Stromdichte (Stromstärke/Elektrodenfläche) von 0,03 - 0,08 mA/cm² resultiert (Nitsche et al. 2008). Die üblicherweise verwendete Stimulationsdauer liegt bei 15-20 min.

Die Stärke der Membranpotentialveränderungen ist abhängig von der im Kortex induzierten Stromdichte, die auch die in einer bestimmten Kortextiefe erzielte elektrische Feldstärke bestimmt (Purpura und McMurtry 1964, Rush und Driscoll 1968, Agnew und McCreery 1987, Nitsche und Paulus 2000, Iyer et al. 2005, Nitsche et al. 2008). Die kortikal induzierte Stromdichte hängt u. a. von der Elektrodengröße ab: kleinflächige Elektroden haben eine höhere Fokalität und erzielen somit eine höhere Stromdichte als große (Nitsche et al. 2003d, Nitsche et al. 2007). Unter Beibehaltung einer konstanten Stromdichte verkleinerten Nitsche et al. (2007) in ihren Untersuchungen zur Erzeugung stärker fokaler Effekte über dem motorischen Kortex die Größe der Simulationselektrode auf 10%. Sie erzielten dadurch eine gesteigerte Fokalität mit stärker fokussierten Erregbarkeitsveränderungen auf definierte kortikale Areale. Allerdings bergen kleinflächige Elektroden bei konstanter Stromstärke die Gefahr kutaner Schmerzen (Purpura und McMurtry 1964, Nitsche und Paulus 2000, 2001, Nitsche et al. 2003c, 2008). Überschreitet die im Kortex induzierte Stromflussdichte eine kritische Grenze, so können Schädigungen des Hirngewebes die Folge sein (Nitsche et al. 2003c, Liebetanz et al. 2009). Demzufolge wird für länger andauernde Nacheffekte eine Verlängerung der Stimulationsdauer anstatt einer erhöhten Stromdichte empfohlen (Nitsche et al. 2008).

Begründet durch die Tatsache, dass die Elektroden im Gegensatz zu tierexperimentellen Studie der Kopfhaut aufgelegt werden und der Strom daher Widerstände, wie Haut, Muskeln,

Schädelknochen und Liquor sowie die Dura durchdringen muss, kommt es zu einer deutlichen Abschwächung der induzierten effektiven Stromdichte (Miranda et al. 2006, 2009). Lokale Unregelmäßigkeiten der Schädelkalotte, wie im Bereich von Foramina und Suturen, oder nach stattgehabten Schädelverletzungen können eine Verstärkung des elektrischen Feldes verursachen und sollten berücksichtigt werden (Miranda et al. 2006, Datta et al. 2010, Nitsche et al. 2008).

Zusammengefasst sind die Größe und Position der Simulations- und der Referenzelektrode, die Stromdichte (Stromstärke/Elektrodenfläche) sowie die Stimulationsdauer und -polarität determinierende Faktoren für die neuromodulatorische Wirkung der tDCS und das Ausmaß der stimulationsinduzierten Nacheffekte (Nitsche und Paulus 2000, 2001, Nitsche et al. 2003d, Nitsche et al. 2007, Nitsche et al. 2008).

1.2.5 Nebenwirkungen und Sicherheitsaspekte

Unter Einhaltung der Richtlinien in Bezug auf die bisher bekannten Kontraindikationen und die empfohlenen Stimulationsparameter stellt die Methode der tDCS ein gut verträgliches und nebenwirkungsarmes Verfahren der transkraniellen non-invasiven Hirnstimulation dar (Nitsche und Paulus 2001, Nitsche et al. 2003b, c, d, 2004d, Iyer et al. 2005, DaSilva et al. 2011, Bikson et al. 2016a). Die Empfehlungen für die Durchführung der tDCS wurden von der Studiengruppe um Antal et al. 2017 aktualisiert.

Häufig beschrieben werden leichte Nebenwirkungen, wie Hautrötungen oder prickelnde Missempfindungen sowie das Auftreten von Lichtblitzen, insbesondere zu Beginn und am Ende der Stimulation (Nitsche et al. 2003c, Palm et al. 2008, Poreisz et al. 2007, Bikson et al. 2016a, Antal et al. 2017, Paulus 2017). Potentielle Schädigungen von Hirngewebe durch die Entstehung toxischer Reaktionsprodukte oder infolge einer Hitzeentwicklung an der Kontaktfläche zwischen Elektrode und Gewebe mit konsekutivem Hauterythem oder lokalen Verbrennungen wurden von Agnew und McCreery 1987, Palm et al. 2008 und Liebetanz et al. 2009 beschrieben. Diese Nebenwirkungen lassen sich durch die Verwendung von Gummielektroden in mit NaCl - getränkten Schwammtäschchen und unter Berücksichtigung des Hautwiderstandes und der empfohlenen Stimulationsdauer und -intensität verhindern (Nitsche et al. 2003c, Merrill et al. 2005, Dundas et al. 2007, Palm et al. 2008, Minhas et al. 2010, DaSilva et al. 2011, Brunoni et al. 2012, Paulus et al. 2017).

Die Gefahr einer Hirngewebsschädigung infolge einer tDCS-induzierten neuronalen Hyperaktivität (Agnew und McCreery 1987) scheint wenig wahrscheinlich, da tDCS selber nicht in der Lage ist, Aktionspotentiale auszulösen (Nitsche und Paulus 2000, 2001, Nitsche et al.

2003b). Dadurch ergibt sich auch kein Risiko für ein epileptisches Geschehen (Bikson et al. 2016a). Selbst in Untersuchungen an Epilepsiepatienten ließen sich durch tDCS keine Anfälle hervorrufen (Fregni et al. 2006b). Liebetanz et al. 2006a beschrieben im Tiermodell sogar einen antikonvulsiven Effekt.

Die Stromdichten in den derzeit verwendeten Studienprotokollen mit Stromstärken von 1-2 mA und Stimulationsdauern von 5-20 Minuten variieren zwischen 0,03 und 0,08 mA/cm² und liegen damit deutlich unter dem Grenzwert (14,3mA/cm²) für Schädigungen von Nervengewebe (Liebetanz et al. 2009). Für die neuronenspezifische Enolase (NSE), ein Enzym, welches als Marker für Hirngewebsschädigungen dient, ließ sich keine erhöhte Konzentration nachweisen (Nitsche und Paulus 2001). Im Rahmen einer MRT-Studie von Nitsche und Mitarbeitern (2004d) wurde Probanden über verschiedenen Kortexarealen anodale oder kathodale tDCS mit unterschiedlichen Stimulationsdauern appliziert. Weder in den diffusionsgewichteten Sequenzen noch in den kontrastmittelverstärkten T1w-Sequenzen 30 und 60 Minuten post-stimulation ließen sich Störungen der Blut-Hirn-Schranke, ein zytotoxisches Hirnödem oder strukturelle Hirngewebsschädigungen nachweisen.

In einer großangelegten Untersuchung, die anhand von Fragebögen sowohl Auftreten als auch Stärke der Nebenwirkungen der tDCS ermittelte, konnten unter Einhaltung der gängigen Stimulationsprotokolle weder schwerwiegende Nebenwirkungen festgestellt werden, noch musste die Stimulation zu irgendeinem Zeitpunkt vorzeitig beendet werden (Poreisz et al. 2007). Neben gesunden Probanden wurden auch Patienten mit Migräne, Tinnitus oder stattgehabtem Schlaganfall über dem Motorkortex und nicht-motorischen Hirnarealen (occipital, temporal und parietal) stimuliert. Als häufigste Nebenwirkungen gaben 70,6% der Probanden mildes Kribbeln an, gefolgt von moderater Müdigkeit (35,3%) und leichtem Jucken (30,4%). Dabei traten zwischen den Verum- und Placebogruppen keine nennenswerten Unterschiede auf. Dieses geringe Nebenwirkungsprofil wurde auch in der neusten Studie von Antal et al. 2017 bestätigt.

1.2.6 **Klinische Anwendung**

In den letzten Jahren hat die transkranielle Gleichstromstimulation für Untersuchungen der menschlichen Hirnfunktion zunehmend an Bedeutung gewonnen. Mit der tDCS hat sich ein vielversprechendes Verfahren in der Induktion von Neuroplastizität und der Erforschung ihrer zugrundeliegenden physiologischen Mechanismen entwickelt (Nitsche und Paulus 2011, Huang et al. 2017). Viele verschiedene neuropsychiatrische Erkrankungen gehen mit einer veränderten kortikalen Exzitabilität und einer pathologischen Neuroplastizität einher, die in unmittelbarem Zusammenhang zu den klinischen Symptomen stehen (Nitsche et al. 2012, Bikson et al. 2016b).

Für die Behandlung dieser Erkrankungen stellt die tDCS mit ihrer Möglichkeit, die kortikale Erregbarkeit selektiv zu beeinflussen, eine nebenwirkungsarme und sichere Alternative mit zunehmender klinischer Relevanz dar. Zusätzlich kann die stimulationsinduzierte Neuroplastizität durch pharmakologische Interventionen moduliert werden (Nitsche et al. 2012). Erste Erfolge in der klinischen Anwendung konnte die tDCS beispielsweise bereits für Patienten mit Alzheimer (Boggio et al. 2012), Depressionen (Kalu et al. 2012), nach Schlaganfällen (Lindenberg et al. 2010), bei chronischen Schmerzpatienten (Antal et al. 2010) sowie in der Behandlung der Migräne (Antal et al. 2011a, DaSilva et al. 2012, Viganò et al. 2013) erzielen. Eine ausführliche Übersicht über den therapeutischen Einsatz von tDCS bei verschiedenen neurologischen, bzw. neuropsychiatrischen Erkrankungen ist bei Kuo et al. 2014 und Lefaucher et al. 2017 zu finden.

1.3 TMS-induzierte Phosphene

1.3.1 Einführung in das Verfahren

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) stellt eine nicht-invasive neurophysiologische Untersuchungstechnik von Hirnarealen und ihrer Funktionsweise dar und dient der Beeinflussung zerebraler Prozesse und Funktionen. Sie eröffnet damit die Möglichkeit, stimulationsinduzierte Erregbarkeitsveränderungen, wie z. B. nach transkranieller Gleichstromstimulation, anhand kortikaler Reizschwellen darzustellen und zu quantifizieren.

Die TMS beruht auf dem physikalischen Prinzip der elektromagnetischen Induktion (Faraday'sche Induktion). Dazu wird in der dem Kopf über dem zu stimulierenden Areal tangential anliegenden Magnetspule über die Entladung eines Kondensators ein Stromfluss erzeugt, der ein passageres, sich schnell auf- und abbauendes Magnetfeld generiert. Dieses magnetische Feld durchdringt die Kalotte und induziert in dem darunterliegenden kortikalen Gewebe ein elektrisches Feld, den sog. Induktionsstrom (Barker et al. 1985,1991). Das Maximum des induzierten Magnetfeldes zeigt sich proportional zur Stromstärke und nimmt mit steigendem Abstand von der Spule quadratisch ab (Barker et al. 1987). Der intrakortikal induzierte Strom fließt parallel zur Spulenebene, wobei die Stromrichtung des induzierten elektrischen Feldes entgegengesetzt zur Richtung des Spulenstroms ist (Lenz'sche Regel) (Barker et al. 1991). Überschreitet die induzierte Stromstärke die Reizschwelle kortikaler Axone, so wird ein Aktionspotential generiert (Barker et al. 1985), welches entweder eine exzitatorische oder eine inhibitorische Wirkung hat.

1.3.2 Phosphene

Als Phosphene, deren Name sich von den griechischen Wörtern „phos“ = „Licht“ und „phainein“ = „zeigen“ ableitet, werden Lichtsensationen bezeichnet, die durch andere Stimuli als durch den Lichteinfall auf die Retina, einen sog. adäquaten Reiz, entstehen. Zu diesen Stimuli, den sog. nicht-adäquaten Reizen, gehören neben dem Druck auf die Netzhaut auch die Applikation transkranieller Magnetstimulation (TMS) über dem visuellen Kortex (Barker 1985, Meyer et al. 1991, Marg und Rudiak 1994, Kammer 1999).

Erstmals 1950 konnten intraoperativ durch eine direkte elektrische Stimulation des visuellen Kortex an wachen Patienten Lichtsensationen hervorgerufen werden (Penfield und Rasmussen 1950). Brindley und Lewin fanden 1968 heraus, dass blinde Patienten durch Stromimpulse über in den Okzipitallappen implantierten Elektroden Phosphene wahrnehmen können. Erstmals im Jahr 1985 wurde von Barker im Humanexperiment neben der Auslösung motorisch evozierter Potentials mittels TMS, die Induktion von Phosphenen durch die Applikation von TMS über dem visuellen Kortex geschildert.

Phosphene gelten intraindividuell als zeitlich stabil und können daher als reliabler Parameter für nicht-invasive Untersuchung der neuronalen Erregbarkeit des visuellen Kortex eingesetzt werden (Stewart et al. 2001, Boroojerdi et al. 2002, Gothe et al. 2002). Die durch TMS hervorgerufenen Phosphene werden in Form kurz auftretender heller oder dunkler Gebilde mit linienförmiger, wolkenartiger oder gezackter Struktur beschrieben und sind in den meisten Fällen farblos bis weiß-gräulich (Kammer et al. 2001, 2005), teilweise aber auch farbig (Kastner et al. 1998, Cowey und Walsh 2000, Gothe et al. 2002). Sie werden in dem zur stimulierten Hemisphäre kontralateralen Gesichtsfeld, vorwiegend in den unteren Gesichtsfeldquadranten, wahrgenommen (Meyer et al. 1991, Marg und Rudiak 1994, Kastner et al. 1998, Ray et al. 1998, Kammer 1999, Cowey und Walsh 2000, Gothe et al. 2002, Kammer et al. 2005). Eine mittelliniennahe Stimulation kann zu einer bilateralen Phosphenwahrnehmung führen (Kammer et al. 2001, 2003). Phosphene können sowohl stationär als auch bewegt sein. Der Sinneseindruck bewegter Phosphene lässt sich durch parietooccipitale Stimulation über dem MT/V5-Areal, dem visuellen Bewegungszentrum, hervorrufen (Walsh und Cowey 2000, Pascual-Leone und Walsh 2001, Stewart et al. 2001, Antal et al. 2003b, 2004c).

Die kortikalen bzw. subkortikalen Strukturen, die bei Applikation von TMS über dem occipitalen Kortex Phosphene generieren, sind bisher nicht vollständig geklärt. Als mögliche Entstehungsorte der Phosphene werden neben dem kalarinen Teil des striären Kortex (V1-Areal, primärer visueller Kortex) (Meyer et al. 1991, Cowey und Walsh 2000, Kammer et al. 2001, Spring et al. 2005, Schaeffner und Welchman 2017) auch die dorsalen Anteile der

extrastriären Areale V2-V4 (Ray et al. 1998, Mulleners et al. 1999, Cowey und Walsh 2000, Kammer et al. 2001, Sparing et al. 2005, Schaeffner und Welchman 2017) diskutiert. Die extrastriären Areale scheinen über Projektionsfasern mit V1 verbunden zu sein, sodass es bei einer Stimulation von V2/V3 oder V5 zu einer Aktivierung von V1 kommt (Kammer et al. 2001, Pascual-Leone und Walsh 2001). So lässt sich auch erklären, dass für die Wahrnehmung, bzw. Induktion von Phosphenen die Funktionsfähigkeit des striären Kortex notwendig ist (Cowey und Walsh 2000). Die Voraussetzung für die Induktion bewegter Phosphene ist neben der Intaktheit des V1-Areals, die Interaktion von V1 und V5 (Cowey und Walsh 2000, Pascual-Leone und Walsh 2001, Silvanto et al. 2005). Weitergehend werden als Ursprungsorte der Phosphene subkortikale Strukturen, wie die Radiatio optica (Amassian et al. 1994, Marg und Rudiak 1994, Epstein et al. 1996), oder eine gemeinsame Aktivierung aller Areale (Kammer et al. 2005) diskutiert.

Definitionsgemäß ist die Phosphenschwelle (*phosphene threshold*, PT) als individuelle neuronale Erregbarkeitsschwelle des visuellen Kortex die geringste TMS-Intensität, die überschritten werden muss, um Phosphene wahrzunehmen. Sie entspricht der Stimulatorausgangsleistung in Prozent. Je niedriger sie ist, desto geringer ist die magnetische Feldstärke, die zur Erzeugung von Phosphenen notwendig ist. Die Phosphenschwelle stellt einen physiologischen Index der kortikalen Exzitabilität dar, der sich als stabiler und reliabler Parameter und als individuelles kortikales Exzitabilitätsmaß für die Charakterisierung des visuellen Systems eignet (Fumal et al. 2002, Gothe et al. 2002, Antal et al. 2003a).

Interindividuell zeigen sich allerdings Unterschiede in der Höhe der Schwellenwerte. Diese interindividuelle Variabilität der Phosphenschwellen scheint aus einer unterschiedlichen Wahrnehmung von Phosphenen als subjektiven Parameter, der variablen Schädelkalottendicke und der individuell unterschiedlichen kortikalen Gyrierung zu resultieren (Rauschecker et al. 2004). Untersuchungen konnten zeigen, dass die Phosphenschwelle unabhängig von kurzandauernden Unterschieden in der Umgebungshelligkeit ist (Kammer und Beck, 2002) und keine Korrelation mit der motorischen Reizschwelle aufweist (Stewart et al. 2001, Boroojerdi et al. 2002, Antal et al. 2004c). Dagegen führen externe visuelle Stimuli (Rauschecker et al. 2004) sowie eine Abdunkelung der Augen für einen Zeitraum von länger als 45 Minuten (Boroojerdi et al. 2000a) zu einer Beeinträchtigung der Phosphenschwelle. Weitere physikalische Einflussfaktoren sind der Skalp-Axon-Abstand, der aus der intrakortikal induzierten elektrischen Feldstärke, die nahezu exponentiell mit steigender Entfernung von der Magnetspule abnimmt (Epstein et al. 1990), resultiert und eine entscheidende Rolle für die Höhe der kortikalen Reizschwelle spielt (McConnell et al. 2001, Stokes et al. 2005).

1.3.3 Stimulationsverfahren und -parameter

Bei der TMS muss zwischen Doppel- und Einzelreizstimulation unterschieden werden. Dabei scheint die Doppelreizstimulation effektiver zu sein (Ray et al. 1998, Boroojerdi et al. 2002, Brighina et al. 2002, Gerwig et al. 2005, Sparing et al. 2005). Zusätzlich kommen mono- und biphasische Pulsformen zum Einsatz. Wie bereits durch Studien am Motorkortex (Sommer et al. 2006) bekannt ist, zeigen die beiden Pulsformen eine unterschiedliche Effizienz. Analog zu den motorischen Reizschwellen werden am visuellen Kortex durch biphasische Stimulationen Phosphenschwellen mit einem signifikant niedrigeren Schwellenwert als durch monophasische ausgelöst, wodurch biphasische Pulsformen effizienter sind (Kammer und Thielscher 2003, Kammer et al. 2007, Kammer und Baumann 2010). Zusätzlich spielt die Stromflussrichtung eine Rolle: die effektivste Stimulation wird für monophasische Strompulsformen durch eine mediolaterale Stromflussrichtung erreicht, wodurch ein im visuellen Kortex induziertes elektrisches Feld mit entgegengesetzter, lateromedialer Richtung induziert wird (Meyer et al. 1991, Kammer et al. 2001). Weitere Parameter, die sowohl die Ausprägung der Phosphene als auch die Phosphenschwelle beeinflussen, sind neben der Größe der Spule auch deren Geometrie (Marg und Rudiak 1994) sowie die Spulenposition und die gerätetypischen Eigenschaften des Stimulators (Kammer et al. 2001, Kammer u. Thielscher 2003).

Die Beobachtungen, dass Phosphene am besten mit geschlossenen Augen wahrgenommen werden können, wurden bereits von Marg und Rudiak (1994) und Ray et al. (1998) beschrieben. Nachfolgende Arbeiten konnten dieses Phänomen allerdings nicht bestätigen (Kammer und Beck 2002).

1.3.4 Nebenwirkungen und Sicherheitsaspekte

Die transkranielle Magnetstimulation wird seit vielen Jahren in der Routinediagnostik eingesetzt und gilt als eine schmerzlose und nebenwirkungsarme Untersuchungsmethode. Bei gesunden Patienten mit normaler kortikaler Erregbarkeit kann nach dem aktuellen Kenntnisstand die Applikation niedrigfrequenter TMS mit Einzel- oder Doppelpulsen unter Berücksichtigung der Kontraindikationen (Rossi et al. 2011, Paulus 2017) als sicher und gut verträglich angesehen werden (Rossi et al. 2009).

Kurzfristige, leichte Nebenwirkungen der TMS sind eine Kostimulation der perifokalen Muskulatur, aber auch Schmerzen unterhalb der Spule und sensorische Missempfindungen (Paulus 2017), die insbesondere bei hohen Stimulationsintensitäten auftreten können. Kopf- oder Nackenschmerzen sind die häufigsten Nebenwirkung der TMS und in ihrer Schmerzintensität abhängig von der Intensität und der Frequenz der Stimulation, der

eingesetzten Magnetspule sowie der Stimulationslokalisation (Machii et al. 2006, Loo et al. 2008, Rossi et al. 2009, Paulus 2017). Untersuchungen konnten das gehäufte Auftreten von Spannungskopfschmerz in Zusammenhang mit rTMS-Applikation nachweisen (Wassermann 1998). Migräneattacken nach rTMS ließen sich weder bei Gesunden noch bei Migränepatienten beobachten (Brighina et al. 2004). Eine längere Anwendung von rTMS führte in Untersuchungen von Loo et al. 2001 bei 2 von 5 Patienten zu einer reduzierten Hörleistung. Vorübergehende Hörstörungen wurden von Paulus 2017 bei sehr lauten Spulen beschrieben.

In tierexperimentellen Studien zu Langzeitnebenwirkungen niedrigfrequenter 1 Hz- TMS ließen sich am Hirngewebe von Ratten weder bildmorphologische noch histologische Gewebsschädigungen belegen (Liebetanz et al. 2003). Allerdings bewirkte die Applikation von rTMS über dem primären motorischen Kortex in diffusionsgewichteten MRT-Sequenzen eine kurzzeitige Diffusionsrestriktion (Mottaghy et al. 2003). Nach einer mehrtägigen niedrigfrequenten rTMS des auditorischen Kortex ließ sich anhand voxelbasierter Morphometrie eine Volumenzunahme des auditorischen Kortex und des Thalamus detektieren (May et al. 2007).

Durch die Anwendung von Einzelpuls-TMS wurde in früheren Studien bei Patienten mit erhöhter kortikaler Exzitabilität, wie bei Epilepsie, die Gefahr eines epileptischen Anfalls beschrieben (Classen et al. 1995). In Studien mit hirngesunden Probanden kam es lediglich bei hochfrequenter repetitiver TMS (> 10 Hz) oder Theta Burst Stimulation (TBS) zur vereinzelt epileptischen Anfällen (Nowak et al. 2006, Oberman und Pascual-Leone 2009), wohingegen niedrigfrequente (ca. 1 Hz) Einzel- oder Doppelpulse bei Gesunden diesbezüglich als sicher bezeichnet wurden.

Mögliche Gefahren in der Anwendung von TMS liegen insbesondere in der Verwendung hoher Stimulationsintensitäten und einer langen Applikationsdauer. Zur sicheren Durchführung der rTMS wurden 1996 von einem wissenschaftlichen Gremium im „International workshop on the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation“ anhand von Studienprotokollen Anwendungs- und Sicherheitsrichtlinien entwickelt, die unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen und Kontraindikationen der (r)TMS die als sicher geltenden Stimulationsparameter /-grenzwerte (Stimulationsfrequenz und -intensität sowie die Gesamtanzahl von Pulsen und deren Kombination) darlegen (Wassermann 1998, Anand und Hotson 2002). Diese Richtlinien wurden im Rahmen einer Konsensuskonferenz 2009 aktualisiert (Rossi et al. 2009). Lediglich in Einzelfällen konnte seitdem das Auftreten epileptischer Anfälle bei Patienten ohne Prädisposition beobachtet werden (Nowak et al. 2006, Oberman und Pascual-Leone 2009). Zu den Kontraindikationen zählen nach allgemeinen

Sicherheitsrichtlinien für die Applikation der rTMS (Wassermann 1998, Anand und Hotson 2002, Rossi et al. 2009, 2011, Paulus 2017) ein erhöhtes epileptisches Anfallsrisiko, das Vorliegen einer Schwangerschaft, stattgehabte zerebrale Ischämien oder Schädel-Hirn-Traumata und schwerwiegenden Bewusstseins- oder Hörstörungen. Bei einliegenden ferromagnetischen Implantaten oder Herz- und Hirnschrittmachern sollte auf die TMS verzichtet werden, für Patienten mit Aneurysmaclips oder Cochleaimplantaten sollte die Applikation individuell entschieden werden (Lipton und Pearlman 2010).

1.3.5 Klinische Anwendung

Insbesondere für Erkrankungen, die wie die Migräne mit einer veränderten kortikalen Erregbarkeit einhergehen, stellt die Phosphenschwelle einen stabilen und reliablen Parameter und ein individuelles kortikales Exzitabilitätsmaß für die Charakterisierung des visuellen Systems dar und wird in klinischen Studien zur Quantifizierung und Objektivierung tDCS-induzierter kortikaler Erregbarkeitsveränderungen und der Effektivität stimulationsinduzierter Umbauvorgänge verwendet (Boroojerdi et al. 2000a, b, Mulleners et al. 2001a, Fumal et al. 2002, Gothe et al. 2002, Antal et al. 2003a, Aurora et al. 2003, Gerwig et al. 2005, Chadaide et al. 2007).

1.4 Zielsetzung der Studie

Für den Ausgangspunkt dieser Studie gelten folgende Überlegungen: Da die Migräne mit einer interiktal gesteigerten neuronalen Erregbarkeit des visuellen Kortex assoziiert zu sein scheint (Aurora et al. 1998, 2003, Mulleners et al. 2001a, Battelli et al. 2002, Brighina et al. 2002, Young et al. 2004, Gerwig et al. 2005, Chadaide et al. 2007, Antal et al. 2011a, Martin et al. 2011, Mickleborough et al. 2011), wird angenommen, dass die Applikation kathodaler tDCS über eine Erhöhung des Ruhemembranpotentials und Reduktion der spontanen neuronalen Entladungsraten kortikaler Neurone (Bindman et al. 1964, Creutzfeldt et al. 1962) zu einer Reduktion der kortikalen Exzitabilität führt (Antal et al. 2001, 2003a, 2004a). Demzufolge reduziert sich die Wahrscheinlichkeit für das Ablufen einer *cortical-spreading depression* (Leão 1986). Da die CSD über meningeale Nozizeptoren und trigeminale Afferenzen das trigeminovaskuläre System aktiviert (Moskowitz 1990, Bolay et al. 2002, Nosedá et al. 2010, Zhang et al. 2010, 2011), stellt sie damit einen potentiellen Trigger für die Auslösung des Migränekopfschmerzes dar (Ayata 2010).

Darüber hinaus sind die Erkenntnisse der Studie von Antal et al. 2011a ausschlaggebend für die vorliegenden Untersuchungen. Die Arbeitsgruppe um Antal überprüfte die Wirksamkeit

prophylaktischer kathodaler tDCS über dem visuellen Kortex von Patienten mit chronischer und episodischer Migräne mit und ohne Aura. Im Gegensatz dazu wird in der vorliegenden Doppelblindstudie ein homogenes Probandenkollektiv mit menstrueller Migräne gewählt, wodurch die Vorhersagbarkeit des Auftretens der Migräneattacken ermöglicht wird. Zusätzlich wird eine Stimulationsintensität von 2 mA statt 1 mA verwendet und die Dauer der Stimulationen von 15 Minuten auf 20 Minuten erhöht. Anstelle einer dreimaligen Stimulation pro Woche wird die tDCS an fünf konsekutiven Tagen appliziert. Darüber hinaus wird die Phosphenschwelle als Parameter für die neuronale Exzitabilität des visuellen Kortex (Borojerdj et al. 2002, Fumal et al. 2002, Gothe et al. 2002, Antal et al. 2003a, Gerwig et al. 2005) mittels Einzelpuls-TMS unmittelbar vor und nach der Stimulation gemessen. Im Gegensatz zu Antal et al. (2011a) dient ein zusätzlicher Fragebogen, der SF-36, der Überprüfung möglicher Veränderungen der subjektiven, gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Unter Berücksichtigung des aktuellen Forschungsstandes sollen die folgenden Fragestellungen in der vorliegenden Arbeit beantwortet werden:

1. Ist die Applikation repetitiver kathodaler tDCS (rc-tDCS) über dem visuellen Kortex effektiv in der prophylaktische Behandlung menstrueller Migräne in Bezug auf die Migränesymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität und stellt sie eine nebenwirkungsarme Alternativtherapie dar?
2. Kann die Wirkung der rc-tDCS auf die Erregbarkeit des visuellen Kortex mittels der Phosphenschwelle objektiviert werden und bestätigen unsere Ergebnisse die PT als stabilen und reliablen Parameter der neuronalen Erregbarkeit des visuellen Kortex?

2 Material und Methoden

2.1 Probandenkollektiv

Für die Durchführung der Studie in der Klinik für klinische Neurophysiologie der Universitätsmedizin Göttingen konnten insgesamt 20 weibliche Probanden mit menstrueller Migräne rekrutiert werden (Tab. 2-1). Die Akquise der Studienteilnehmerinnen erfolgte über Aushänge im Universitätsklinikum Göttingen, die studentische Jobbörse auf der Homepage der Georg-August-Universität und eine Anzeige in der Tageszeitung „Göttinger Tageblatt“.

Vor Erklärung ihres Einverständnisses wurden alle Studienteilnehmerinnen ausführlich über den Studienablauf, die Zweckdienlichkeit und die möglichen Gefahren der Studie informiert. Des Weiteren wurden sie auf die Möglichkeit hingewiesen, jederzeit die Studie vorzeitig und ohne Angabe von Gründen beenden zu können. Außerdem wurden die Probandinnen darüber aufgeklärt, dass sie entweder eine Verum- oder Placebostimulation erhalten würden, ohne jedoch von dem applizierten Stimulationsmodus in Kenntnis gesetzt zu werden.

Die Probandinnen gaben sowohl für die Teilnahme an der Studie als auch für die Dokumentation ihrer Daten und die im Rahmen der Auswertung nötige Datenspeicherung ihr mündliches sowie schriftliches Einverständnis. Der Untersuchungszeitraum der Studie erstreckte sich von März 2010 bis März 2013.

Das Studienprotokoll wurde vorab von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen geprüft und genehmigt (Antragsnummer: 1/5/03, *Amendment*: Zyklusabhängige Migräne, Juni, 2010). Die Studie wurde gemäß den ethischen Leitlinien der Deklaration von Helsinki (1964) durchgeführt. Alle patientenbezogenen Daten der Studienteilnehmerinnen wurden sowohl in Papierform als auch elektronisch gespeichert. Die Daten wurden vertraulich behandelt und pseudonymisiert wissenschaftlich ausgewertet. Die Pseudonymisierung der Daten erfolgte mit Hilfe eines Codierschlüssels. So konnten jeder Versuchsteilnehmerin und den innerhalb der Studie gewonnenen Daten eine Nummer zugeordnet werden. Sowohl der Zugriff auf die Daten, als auch die Ver- und Entschlüsselung unterlagen den im Ethikantrag eingetragenen Mitarbeitern der Studie. Jegliche Datenerhebung und -verarbeitung entsprachen dem erforderlichen Datenschutz.

Den Studienteilnehmerinnen wurden vor Studienbeginn ein Informationsblatt, eine Einwilligungserklärung, ein Migränefragebogen und ein standardisiertes Migränetagebuch mit dazugehöriger Legende für die gesamte neunmonatige Studiendauer ausgehändigt. Ein Migränetagebuch dient der differenzierten Dokumentation und Beurteilung der

Migräneattacken sowie der Registrierung des zyklusabhängigen Auftretens der Migräneanfälle. Der Migränefragebogen erfasst unter anderem die Lokalisation (einseitig, zweiseitig), die Art des Schmerzcharakters (pulsierend, pochend, drückend, dumpf, klopfend oder hämmernd), eine mögliche Verstärkung der Kopfschmerzen durch körperliche Betätigung, die Beeinträchtigung im Freizeit- und Berufsleben, mögliche Begleitsymptome, wie z. B. Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Stimmungsschwankungen, Lärm- oder Lichtempfindlichkeit und zusätzliche visuelle Symptome, wie z. B. verschwommenes Sehen, Fortifikationen oder Lichtblitze vor den Anfällen. Damit ermöglicht das Migränetagebuch neben einer Diagnoseverifizierung eine detaillierte Darstellung der individuellen Migränesymptomatik. Außerdem erhielten alle Probandinnen sowohl den Short Form Gesundheitsfragebogen (SF-36) zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als auch einen Fragebogen zur Erfassung unerwünschter Nebenwirkungen der transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS).

Eine Aufwandsentschädigung für die Teilnahme an der Studie in Höhe von 50 Euro wurde jeder Probandin gezahlt, die über die gesamte Studiendauer an den Versuchen teilnahm und sowohl die Migränetagebücher, als auch die ausgefüllten Fragebögen zur Auswertung abgab. Außerdem wurden den Probandinnen die Fahrtkosten erstattet, sofern sie ausschließlich für die Studie angereist waren.

Vier der eingeschlossenen Probandinnen beendeten die Studie vorzeitig. Die erhobenen Daten dieser Probandinnen gingen daher nicht in die finale Auswertung ein. In Abb. 2-1 sind die jeweiligen Zeitpunkte des vorzeitigen Ausstiegs aus der Studie innerhalb des Studienverlaufes graphisch dargestellt.

2.1.1 Voruntersuchungen

Vor Beginn der Studienteilnahme wurde zur individuellen Stuserhebung mit Hinblick auf für die Studie relevante Ein- sowie Ausschlusskriterien eine ärztliche Untersuchung durchgeführt. Die Probandinnen wurden darauf hingewiesen, ihre Schmerzmedikation und Kontrazeption während der gesamten Studiendauer weder in der Dosierung noch in der Art des Präparates umzustellen.

2.1.2 Einschlusskriterien

Die Probandinnen galten als teilnahmefähig und geeignet für die Studie, wenn sie im Alter zwischen 18 und 45 Jahren waren und die Diagnosekriterien der IHS für Migräne mit oder ohne Aura erfüllten (*Headache Classification Committee of the International Headache Society* 2004). Des Weiteren mussten sie ein regelmäßiges perimenstruelles Auftreten ihrer Migräneattacken

nachweisen und vor dem Einschluss in die Studie schon länger als sechs Monate an Migräne erkrankt sein. Waren diese Voraussetzungen gegeben, galten die Einschlusskriterien als erfüllt.

2.1.3 **Ausschlusskriterien**

Als Ausschlusskriterien wurden aus Sicherheitsgründen für die Durchführung der tDCS und der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) mehrere Kriterien definiert, die während der Anamneseerhebung im Zuge der Studienaufklärung eruiert wurden. Folgende Ausschlusskriterien wurden für die Studie festgelegt: Alter < 18 Jahren und > 45 Jahre, gravierende internistische oder psychiatrische Erkrankungen, aktuelle Schwangerschaft oder Stillzeit, Drogen-, Alkohol- und Medikamentenabhängigkeit, Herzschrittmacher und Metallimplantate im Körper (Cochlea-Implantat, intrazerebrale Clips, Nägel, Schrauben, Platten), stattgehabte intrazerebrale Ischämien, globale oder rezeptive Aphasien oder Epilepsie. Neben Migräne durften keine weiteren neurologischen Erkrankungen in der Vorgeschichte oder Residuen derselben vorliegen. Pathologien in der neurologischen Untersuchung führten ebenfalls zum Studienausschluss.

Die beschriebenen Ausschlusskriterien gehen aus Anwendungsregeln und Sicherheitsrichtlinien der TMS (Wassermann 1998, Anand und Hotson 2002, Rossi et al. 2009, 2011, Paulus 2017) und den Empfehlungen zur Durchführung der tDCS (Nitsche et al. 2000, 2001, 2003c, Iyer et al. 2005, Bikson et al. 2016a, Antal et al. 2017) hervor.

2.1.4 **Teilnehmerdaten**

Der Altersdurchschnitt lag bei 29,65 Jahren (Mittelwert \pm Standardabweichung (SD): 29,65 \pm 7,91 Jahren), wobei die jüngste Probandin 18 und die älteste 45 Jahre alt war. Die Probandinnen litten durchschnittlich schon 11,58 Jahre (11,58 \pm 7,53 Jahren) unter Migräne, davon acht der Probandinnen unter Migräne mit Aura. Die kürzeste Erkrankungsdauer lag bei 1,5 Jahren, die längste Erkrankungsdauer bei 25 Jahren. Die Anfallshäufigkeit im Patientenkollektiv lag durchschnittlich bei 15,50 Anfällen pro Jahr (15,50 \pm 6,37 Anfälle/Jahr), wobei die durchschnittliche Anfallsdauer mit 21,30 Stunden (21,30 \pm 15,13 Stunden/Anfall) und die durchschnittliche Schmerzintensität mit 1,85 von 5 (1,85 \pm 0,63 Intensität/Anfall) angegeben wurden.

Bei 17 Studienteilnehmerinnen war eine familiäre Vorbelastung bekannt; neun Probandinnen der Verumgruppe und acht Probandinnen der Placebogruppe wiesen eine positive Familienanamnese auf.

Orale Kontrazeptiva wurden von insgesamt elf Studienteilnehmerinnen eingenommen, von denen fünf zur Verumgruppe und sechs zur Placebogruppe gehörten. Drei Probandinnen verhüteten mit einem östrogenbeladenen Kunststoffvaginalring, wovon eine der Verum- und zwei der Placebogruppe zugeordnet waren.

Analgetika wurden von allen Probandinnen bei Auftreten der Migräneanfälle eingenommen, wobei die genaue Medikation, einzeln oder in einer Kombination aus den angegebenen Substanzen, in Tabelle 1 dargestellt ist. Das häufigste eingesetzte Analgetikum war Ibuprofen; es wurde von insgesamt 13 Studienteilnehmerinnen eingenommen, von denen acht zur Verumgruppe und fünf zur Placebogruppe gehörten.

Neben oralen Kontrazeptiva und Schmerzmitteln nahmen insgesamt drei Probandinnen Schilddrüsenhormone bei vorbestehender leichter Hypothyreose ein. Von diesen drei Probandinnen waren zwei der Verumgruppe und eine der Placebogruppe zugeordnet.

Sechs Studienteilnehmerinnen gaben einen regelmäßigen Konsum von Nikotin an, wobei zwei von ihnen der Verumgruppe und vier der Placebogruppe angehörten.

Die anhand des Migränefragebogens erhobenen Merkmale der Studienteilnehmerinnen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Merkmale der Studienteilnehmerinnen

Tabellarische Darstellung der Häufigkeitsverteilung der erhobenen Merkmale der Studienteilnehmerinnen innerhalb der Verum- und der Placebogruppe unter Angabe der Mittelwerte und der Standardabweichung (SD).

	Verum	Placebo
Patientinnen mit Aura	4	4
Patientinnen ohne Aura	6	6
Mittleres Alter (SD)	33,6 (7,99)	26 (5,41)
Mittlere Dauer in Jahren (SD)	13,8 (7,61)	9,6 (6,73)
Mittlere Anzahl der Attacken/Jahr(SD)	16,85 (8,47)	14,15 (2,36)
Seite des Schmerzes		
Einseitig	8	8
Beidseitig	2	2
Familienanamnese		
Positiv	9	8
Schmerzmedikation		
ASS (Aspirin®)	1	1
Triptane	4	4
Ibuprofen	8	5
Paracetamol	3	5
Keine	0	0
Andere	1	2
Kontrazeption		
orale Kontrazeption	5	6
Verhütungsring	1	2
keine	4	2
Nikotinabusus		
Positiv	2	4

2.2 Studiendesign

Es wurde eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie durchgeführt. Die Hälfte der Studienteilnehmerinnen wurde der Verum-, die andere der Placebogruppe zugeordnet. Die Art der applizierten Stimulation war sowohl für die Probandinnen als auch die Versuchsleiterin zu keinem Zeitpunkt ersichtlich. Die Studie umfasste für beide Stimulationsgruppen einen Beobachtungszeitraum von insgesamt neun Monaten und war in drei Abschnitte mit einer Dauer von jeweils zwölf Wochen untergliedert.

- 1) In den ersten zwölf Wochen, der *baseline*-Phase, führten alle Probandinnen ein vorgefertigtes, einheitliches Migränetagebuch, um die Kopfschmerzsymptomatik zu dokumentieren und u. a. Frequenz, Dauer und Intensität der Migräneattacken sowie Anzahl der Tage mit Migränesymptomatik und Art der Schmerzbeikämpfungsmaßnahmen zu erfassen. Die Dokumentation diente zusätzlich dem Nachweis des zyklusabhängigen Auftretens der Migräne und damit der Diagnosesicherung vor dem endgültigen Studieneinschluss. Darüber hinaus ließ sich anhand des Kopfschmerztagebuches auch der genaue Zeitpunkt der Migräneanfälle bestimmen.
- 2) In dem darauffolgenden Abschnitt, der *Stimulationsphase*, wurde den Versuchsteilnehmerinnen über einen Zeitraum von zwölf Wochen in jedem der drei Menstruationszyklen an fünf aufeinanderfolgenden Tagen unmittelbar vor der zu erwartenden Menstruation Verum- oder Placebo-tDCS appliziert. Außerdem wurde mittels TMS die Phosphenschwelle (PT) bestimmt. Vor der Stimulation wurde der SF-36 sowie nach der Stimulation der Fragebogen zu möglichen Nebenwirkungen der tDCS beantwortet. Nach jedem Stimulationszyklus lag jeweils eine stimulationsfreie Zeit von ca. drei Wochen.
- 3) Im anschließenden, letzten Abschnitt der Studie, der *follow-up*-Phase, dokumentierten alle Probandinnen über weitere zwölf Wochen die Migränesymptomatik in einem Kopfschmerztagebuch. In dieser Phase erfolgte keine Stimulationsbehandlung. Die Länge der *follow-up*-Phase wurde gewählt, um mögliche Langzeiteffekte zu erfassen.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden mit Hilfe eines Migränetagebuches mehrere Parameter erhoben und ausgewertet. Zur Beurteilung der Effektivität eines prophylaktischen Therapieansatzes wurden die Häufigkeit der Migräneattacken, die Dauer und die Schmerzintensität sowie die Anzahl der Tage mit Migränesymptomatik als Hauptzielvariablen ausgewählt. Die erhobenen Phosphenschwellenwerte, der SF-36 und die möglichen Nebenwirkungen der tDCS ergaben die Nebenzieldkriterien der Studie.

Der detaillierte Ablauf der Studie ist in Abbildung 1 dargestellt.

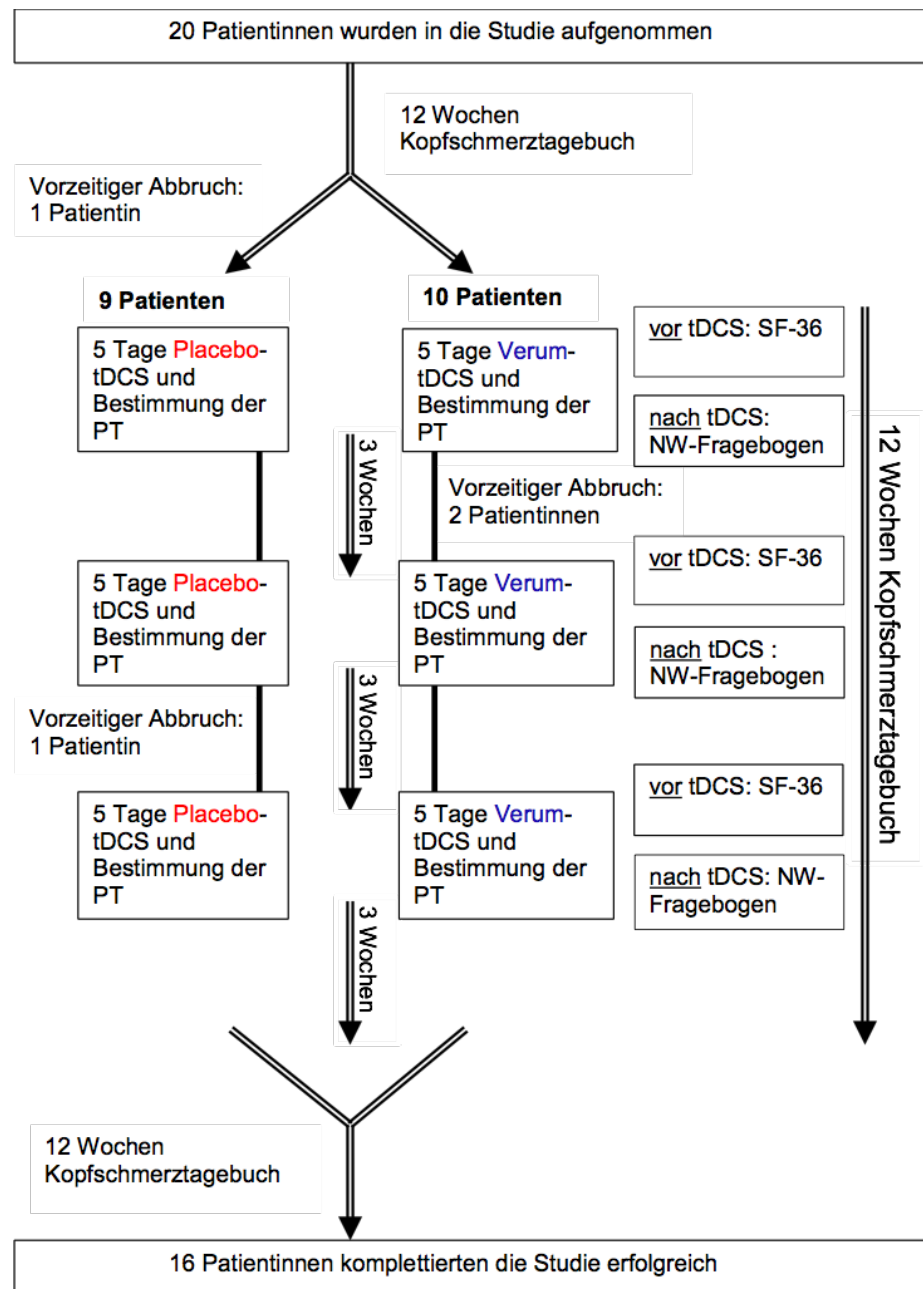


Abbildung 1: Studiendesign

Graphische Darstellung des neunmonatigen Studienablaufes: Die Studie beinhaltete drei Phasen von je zwölf Wochen. Während des ersten zwölfwöchigen Abschnitts, der *baseline*-Phase, wurden u.a. die Anfallsfrequenz, Beginn und Dauer der Kopfschmerzen sowie die Anzahl der Tage mit Migränesymptomatik dokumentiert. Die darauffolgende zwölfwöchige Stimulationsphase bestand aus der Applikation einer fünftägigen kathodalen Verum- oder Placebo-tDCS und der Bestimmung der PT. Der SF-36 wurde vor jedem Stimulationszyklus beantwortet, der Fragebogen zu Nebenwirkungen der tDCS danach. Darauf folgte eine zwölfwöchige *follow-up*-Phase. PT = Phosphenschwelle; tDCS = transkranielle Gleichstromstimulation (eigene Darstellung)

2.3 Studienprotokoll

Jeder Stimulationszyklus begann rechnerisch fünf bis zehn Tage vor dem erwarteten ersten Tag der Menstruation und der damit assoziierten Migräne. Die angefertigten Kopfschmerztagebücher fungierten dabei als Grundlage für die Einschätzung des Beginns der Migräneattacke.

Am ersten Tag der Stimulationsphase wurde mittels TMS die PT als *baseline*-Messung zur Festlegung der individuellen PT jeder Probandin bestimmt. Danach beantworteten die Studienteilnehmerinnen in subjektiver Selbsteinschätzung den Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, den SF-36. Die darauffolgende tDCS wurde für einen Zeitraum von fünf aufeinanderfolgenden Tagen mit einer täglichen Dauer von 20 Minuten durchgeführt. Für die Probandinnen bestand die Möglichkeit, die Stimulation in den Räumen der Klinik für klinische Neurophysiologie applizieren zu lassen oder aber nach ausführlicher Geräteinstruktion die tDCS selbstständig zu Hause durchzuführen. Im direkten Anschluss an die letzte tDCS-Applikation beantworteten die Probandinnen einen Fragebogen zu möglicherweise aufgetretenen unerwünschten Nebenwirkungen der tDCS. Zwischen dem sechsten und achten Tag des Stimulationszyklus wurde dann erneut die PT mittels TMS gemessen.

Der in Abbildung 2 dargestellte Zeitstrahl veranschaulicht den standardisierten Ablauf eines Stimulationszyklus, der exemplarisch für jeden der drei Zyklen, sowohl in der Verumgruppe als auch in der Placebogruppe, steht.

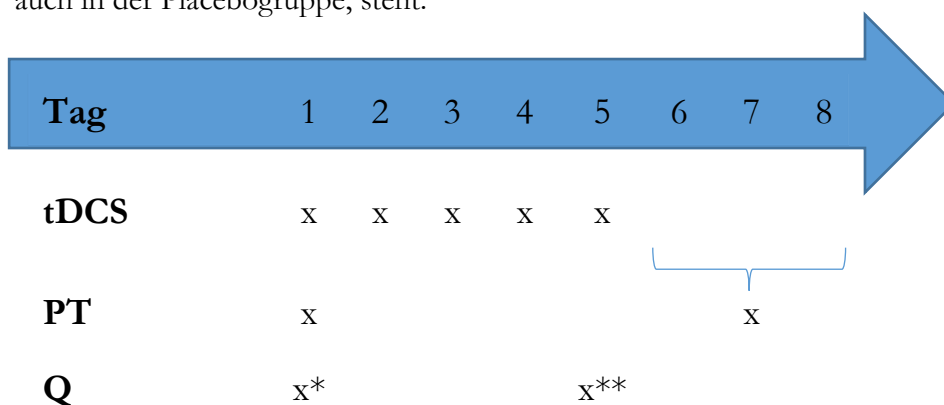


Abbildung 2: Versuchsablauf

Exemplarische Darstellung des standardisierten Ablaufs eines Stimulationszyklus in einer Zeitachse für die Verum- und die Placebogruppe: Applikation der Stimulation an fünf aufeinander folgenden Tagen; Messung der PT vor der ersten Stimulation und nach der fünftägigen tDCS-Applikation im Zeitraum vom sechsten bis zum achten Tag des jeweiligen Stimulationszyklus, Beantwortung des SF-36 Fragebogens (x^*) am ersten Tag des Stimulationszyklus unmittelbar vor der Stimulation, Ausfüllen des Fragebogens zu Nebenwirkungen der tDCS (x^{**}) am fünften Tag des Stimulationszyklus, unmittelbar nach der letzten Stimulation; PT = Phosphenschwelle; Q = Fragebögen; tDCS = transkranielle Gleichstromstimulation (eigene Darstellung)

2.4 Praktische Durchführung der tDCS

Die Applikation der tDCS erfolgte mit dem tragbaren und batteriebetriebenen Gleichstromstimulator, DC-Stimulator plus, der Firma NeuroConn GmbH, Ilmenau, Deutschland (siehe Abb. 3).



Abbildung 3: DC-Stimulator der Firma NeuroConn GmbH, Ilmenau, Deutschland

Fotographische Abbildung des in der Studie verwendeten Gleichstromstimulators mit zwei konnektierten Elektroden in den dazugehörigen Schwammtaschen; die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung neuroCare Group GmbH, München, 2018, www.neurocaregroup.com

Zur Durchführung der Stimulation nahm die Probandin auf einem bequemen Bürostuhl in entspannter Sitzposition Platz. Als erstes wurden zwei flache Elektroden aus Gummi in mit 0,9 % -iger Natriumchloridlösung getränkten Schwammtäschchen (7 cm x 5 cm) auf dem Kopf mit Hilfe von zwei Gummibändern angebracht (siehe Abb. 4). Dabei wurde die Kathode über Oz und die Anode über Cz platziert. Diese Elektrodenpositionen sind durch das 10-20-System der Elektroenzephalographie definiert.



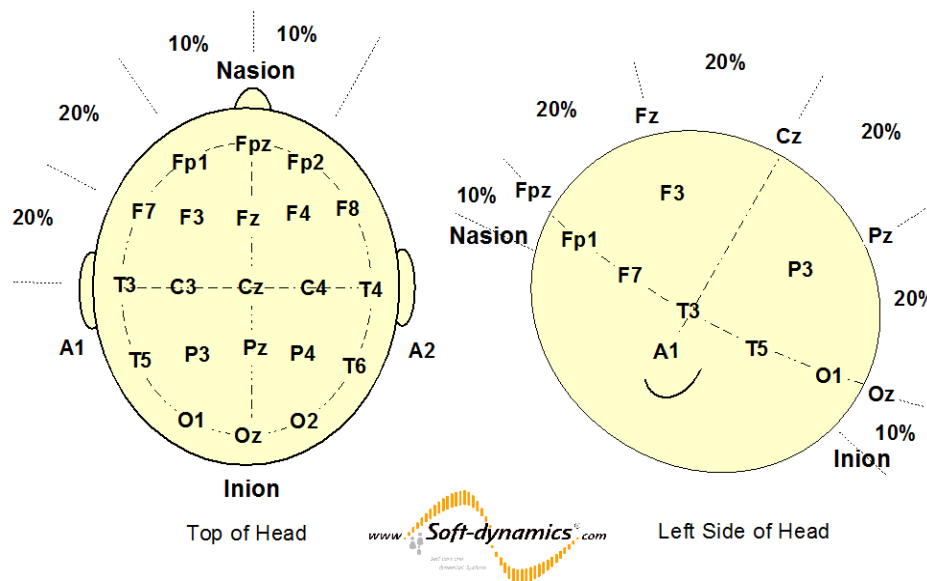
Abbildung 4: Elektrodenplatzierung während der tDCS

Fotographische Darstellung einer Probandin (in schräger Seitenansicht auf den Kopf) während der nachgestellten tDCS-Applikation. Zu sehen sind die beiden Elektroden mit den dazugehörigen Schwammtäschchen, die auf den Positionen Cz und Oz des 10-20-Systems der EEG-Elektrodenplatzierung mit Hilfe von zwei Gummibändern befestigt sind. Während der tatsächlichen tDCS wurden die Elektroden direkt auf der Kopfhaut unterhalb der Haare angebracht (eigenes Foto).

Zur genauen Platzierung der Elektroden wurden die Positionen von Cz und Oz vorab mit Hilfe eines handelsüblichen Maßbandes ermittelt. Zuerst wurde die Position von Cz bestimmt, indem die Strecke zwischen Nasion und Inion (Protuberantia occipitalis externa) genau halbiert und farbig markiert wurde. Da Oz 10 % des gesamten Nasion-Inion-Abstandes entfernt vom Inion in Richtung Cz liegt, konnte so die Position von Oz ermittelt werden (siehe Abb. 5). Bereits vorherige Studien beschreiben Cz/Oz als wirksame Anordnung zur Modulation neuronaler Exzitabilität im visuellen Kortex mittels tDCS (Antal et al. 2003a, 2004a, Antal et al. 2011a, Rocha et al. 2015). Eine detaillierte Beschreibung von verwendeten Materialien, Vorbereitungen und gewählten Elektrodenpositionen ist auch bei DaSilva et al. 2011 zu finden.

International 10-20 System of Electrode Positions

according to Herbert Jasper, 1958



Copyright © 2007 .. 2018 Graphic: G. Arens, www.Soft-dynamics.de

Abbildung 5: Bestimmung der Elektrodenposition mit Hilfe des 10-20-System

Schematische Darstellung des 10-20-Systems der Elektroenzephalographie zur Elektrodenplatzierung in Aufsicht auf den Kopf (links) und in Seitenansicht (rechts) mit Angabe der prozentualen Entfernungen zwischen den einzelnen Punkten. Die Positionen der beiden Punkte sind durch die beiden Linien festgelegt; Cz befindet sich auf der Kreuzung zwischen der transversalen und der sagittalen Linie; Oz liegt am Endpunkt der sagittalen Linie; Cz = Position der Returnelektrode nach dem 10-20-System für die Positionierung der EEG-Elektroden, Oz = Position der Stimulationselektrode nach dem 10-20-System für die Positionierung der EEG-Elektroden; die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von www.Soft-dynamics.de, Gottfried Arens, Diplom-Physiker

Zur Verblindung des Versuchsleiters wurde der jeweilige Stimulationsmodus durch einen Buchstaben codiert. Anhand der vorher festgelegten Gruppenzuordnung gab der Versuchsleiter den entsprechenden Buchstaben ein und wählte damit den für die jeweilige Probandin bestimmten Stimulationsmodus am Gerät aus. Danach wurde die tDCS mit einer Stimulationsdauer von 20 Minuten und einer Stimulationsintensität von 2 mA oder die Placebostimulation über dem V1-Areal appliziert.

Die Voraussetzung für eine erfolgreiche und korrekte Applikation der Stimulation ist eine geräteinterne Impedanz unter 10 k Ω (Kiloohm), die durch eine kontinuierliche, automatische und interne Kontrolle gewährleistet wird (DaSilva et al. 2011). Bei einer Schwellenwertüberschreitung schaltet sich der Stimulator automatisch ab und beendet so die

Stimulation. Kommt es während der Stimulation zu einer Impedanzerhöhung noch unterhalb des Schwellenwertes, bemerken die Probanden verstärkte Missempfindungen, wie Kribbeln oder Brennen auf der Kopfhaut unter den Elektroden. Eine verstärkte Durchfeuchtung der Schwammtaschen kann den Elektrodenkontakt verbessern und über einen erniedrigten Hautwiderstand die Impedanz senken. So lassen sich die lokale Stromdichte und damit die Gefahr kutaner Verbrennungen reduzieren (Nitsche et al. 2003c, Dundas et al. 2007, DaSilva et al. 2011, Paulus 2017).

Unter kathodalen Bedingungen fand ein kontinuierlicher Stromfluss mit einer Stromstärke von 2 mA und einer Stromdichte von $0,06 \text{ mA/cm}^2$ über eine Dauer von 20 Minuten statt. Vor dem Erreichen der Plateauphase wurde ein 15-sekündiger, rampenförmiger Anstieg der Stromstärke, das sog. *fade-in*, geschaltet. In den letzten 15 Sekunden der Stimulation kam es zu einem rampenförmigen Abfall der Stromstärke auf 0 mA, dem sog. *fade-out*. Für die Placebostimulation werden die Elektroden identisch platziert und die Stromstärke wie bei der Verumstimulation über eine Dauer von 15 Sekunden rampenförmig auf- und aufgebaut. Allerdings folgte hier bereits auf eine nur 30 Sekunden andauernde Stimulation ein 15-sekündiges *fade-out*. Für die verbliebene Zeit wurde kein Strom appliziert.

Die durch den kurzen Stromfluss entstehenden, anfänglichen sensorischen Missempfindungen entsprechen denen initialer aktiver tDCS, wohingegen die kurze Stimulationsdauer nicht in der Lage ist, länger andauernde Nacheffekte hervorzurufen (Nitsche und Paulus 2000, Lang et al. 2004, 2005, Iyer et al. 2005, DaSilva et al. 2011). Diese Methode erlaubt eine suffiziente Verblindung der Probanden hinsichtlich der Art der applizierten Stimulation und gilt als Standard in der Durchführung placebokontrollierter Studien (Gandiga et al. 2006, Poreisz et al. 2007, Ambrus et al. 2012).

2.5 Praktische Durchführung der TMS zur Messung der Phosphenschwelle

Zur Bestimmung der individuellen Erregbarkeit des visuellen Kortex wurde mittels TMS die PT gemessen. Dazu wurde der Magnetstimulator Medtronic-MagPro-Stimulator (Medtronic Functional Diagnostics, Skovlunde, Dänemark) eingesetzt, der ein maximales Magnetfeld von 2 Tesla erzeugen kann. Über den gesamten Zeitraum der Studie wurden die Messungen mit derselben Magnetspule (MC-B70, Medtronic Functional Diagnostics, Skovlunde, Dänemark) durchgeführt. Die Doppelspule, auch als Schmetterlingsspule bezeichnet, weist einen inneren Spulenradius von 10 mm sowie einen äußeren Spulenradius von 50 mm auf. Sie besteht aus zwei sich überlappenden, runden Magnetspulen mit jeweils 10 Windungen. Die beiden Spulen sind in einem Winkel von 140° zueinander geneigt sind, wodurch eine konkave Spulenform

entsteht. Der *hotspot*, also der Ort der höchsten Feldstärkenintensität, liegt dabei in der Mitte des Feldes, das durch das Überkreuzen der beiden Spulen und der Addition der beiden elektrischen Felder entsteht (Abb. 6) (Kammer und Thielscher 2003). So zeigt die Schmetterlingsspule eine höhere Fokalität als die Rundspule.

Für die Schwellenmessung wurden manuelle, einzelne Pulse (*single pulse stimulation*) mit einer biphasischen Pulsform gewählt.

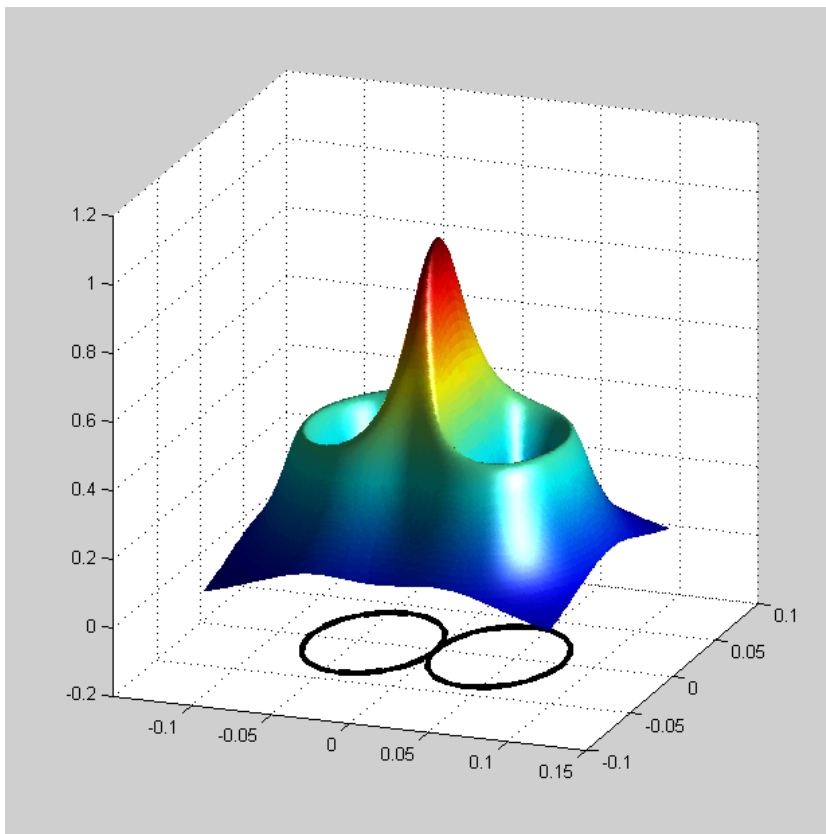


Abbildung 6: Feldstärkengeometrie der Doppelspule

Die graphische Darstellung der Gestalt des erzeugten Magnetfeldes sowie der Ausprägung der elektrischen Feldstärke einer fokalen Doppelspule. Es wird der Betrag des Vektorpotentials in Luft in einem Abstand von 1 cm über einer einfachen oder doppelten Leiterschleife dargestellt. Während die x- und y-Achse die Fläche aufspannen, in der die Spule sich befindet, stellt die z-Achse nach oben keine Raumebene dar, sondern bildet die Feldstärke ab. Die Skalierung der Achsen ist in Meter angegeben. Die Verteilung der Feldstärkenintensität ist durch den Farbverlauf von blau nach rot chiffriert (entnommen aus Kammer und Thielscher 2003, Seite 173/19).

Die Durchführung der Versuche fand in einem ruhigen und klimatisierten Labor statt, welches so beleuchtet werden konnte, dass bei jeder Messung die gleiche, geringe Umgebungshelligkeit bestand (Antal et al. 2003a, b, 2004c). Zusätzlich wurden die geschlossenen Augen der Probandinnen (Marg und Rudiak 1994, Ray et al. 1998) mit Hilfe einer lichtundurchlässigen Augenbinde verdunkelt.

Zur Versuchsdurchführung wurden die Probandinnen gebeten, auf einem bequemen Stuhl eine aufrechte, aber entspannte Sitzposition einzunehmen. Die Spule wurde über dem occipitalen Kortex 2 cm kranial des Inion positioniert und mit dem Griff nach kranial entlang der Medianlinie ausgerichtet (siehe Abb. 7).



Abbildung 7: Positionierung der Spule während der Durchführung der TMS

Fotographische Darstellung einer Probandin (in schräger Ansicht auf den Hinterkopf) während der Bestimmung der PT. Zu sehen ist die Positionierung der Schmetterlingsspule, MC B70, am occipitalen Kortex 2 cm kranial des Inions. Anzumerken ist, dass bei diesem, den allgemeinen Versuchsaufbau illustrierenden Foto, darauf verzichtet wurde, die Spule direkt der Kopfhaut aufzulegen (eigenes Foto).

Die zu erhebenden Phosphenschwellenwerte entsprechen der auf dem Magnetstimulator eingestellten TMS-Stimulusintensität und werden als prozentuale Werte von 0 bis 100% der maximalen Ausgangsleistung des Magnetstimulators (*percent stimulator output intensity*, % SOI) angegeben. Vor Beginn der eigentlichen Schwellenmessung stand eine kurze Übungszeit, in der die Studienteilnehmerinnen zur Adaptation an die Stimulationsmethode, das klickende Geräusch des Stimulators und die fakultativ auftretenden Muskelkontraktionen im Gesichtsbereich Testreize mit unterschwelliger Stimulationsintensität erhielten.

Zur Ermittlung der optimalen, individuellen Spulenposition über dem visuellen Kortex, dem Ort, an dem sich die Phosphene zuverlässig und stabil mit konstanter Form und Lokalisation erzeugen lassen, wurde die Spule zunächst 1-2 cm oberhalb des Inions platziert. Dann wurden Stimulationspulse mit sicher überschwelliger Stimulationsintensität, beginnend mit einer Stimulationsintensität von 60% SOI, abgegeben. Konnten mehrmals keine Phosphene registriert werden, wurde die Stimulationsintensität in 5% SOI-Schritten bis max. 80% SOI erhöht (Antal et al. 2003a, b, 2004c). Geling es den Probandinnen an dieser initialen Position auch bei maximaler Stimulationsintensität nicht, Phosphene zu erkennen, so wurde die Spulenposition solange multidirektional in 1cm-Schritten verändert und die Messungen erneut durchgeführt, bis Phosphene zuverlässig, stabil und mit derselben Form und konstanter Lokalisation im Gesichtsfeld erzeugt werden konnten. Die ermittelte Position wurde mit Hilfe von drei Punkten am Außenrand der Schmetterlingsspule markiert und ihre exakte Lage kartographiert. Das dazu verwendete Koordinatensystem bestand aus drei Achsen: der Medianlinie (Nasion-Inion), der Linie Ohr-Ohr mit festem Schnittpunkt auf der Medianlinie und der Linie Ohr-Inion-Ohr. So konnte die Spulenposition gespeichert und die korrekte Repositionierung der Spule für weitere Messungen gewährleistet werden.

Nach Auffinden der optimalen Spulenposition wurde die eigentliche Phosphenschwellenmessung durchgeführt. Dazu wendeten wir ein etabliertes Verfahren (Antal et al. 2003a, b, 2004c) an, bei dem repetitiv sowohl sicher überschwellige, als auch sicher unterschwellige Reize zur sukzessiven Annäherung an die PT abgegeben werden. Generell führen unterschwellige Pulse zu keiner Phosphenwahrnehmung, während bei überschwelligen Pulsen die Phosphene deutlich erkennbar sind. Zuerst wurde die Stimulationsintensität gewählt, bei der Phosphene zuverlässig, stabil und mit derselben Form und konstanter Lokalisation im Gesichtsfeld wahrgenommen werden konnten. Erst wenn die Probandin die Phosphene mit diesen Eigenschaften beschrieb, wurde die Intensität in 5% SOI-Schritten gesenkt, bis keine Lichtsensationen mehr wahrgenommen wurden. Anschließend wurde die Stimulationsintensität so lange wieder in 2% SOI-Schritten erhöht, bis die Probandinnen die Phosphene nach oben genannten Kriterien angab. Zur exakten Bestimmung der PT wurden dann randomisiert jeweils

vier über- und unterschwellige Reize appliziert, wobei die individuelle PT näherungsweise dem Mittelwert der Intensitäten entsprach. Dieses Verfahren wurde dreimal wiederholt und die Intensität der Stimulation bzw. die Höhe der PT zu jedem Zeitpunkt aufgezeichnet. Die eingangs vor der ersten tDCS-Applikation erhobenen PT-Werte fungierten als *baseline*.

2.6 Fragebögen

2.6.1 Kopfschmerztagebuch

Die Studie von Marcus et al. 2010 zur menstruellen Migräne empfiehlt zur Sicherung der Diagnose ein dreimonatiges Migränetagebuch. Dabei sollen die Patientinnen vor einer Behandlung eine stabile zeitliche Beziehung zwischen Migräneattacken und Menstruation für einen Zeitraum von 2-3 Monate nachweisen können.

Das in dieser Arbeit eingesetzte standardisierte Kopfschmerztagebuch erfasst neben der Frequenz der Migräneattacken (Definition der IHS: die Auftretenshäufigkeit von Kopfschmerzattacken pro definierter Zeitspanne) sowohl den Schweregrad als auch den Beginn der Kopfschmerzen. Außerdem werden die Dauer des einzelnen Anfalls in Stunden (Definition der IHS: Zeit vom Beginn bis zum Ende einer Kopfschmerzattacke, bei der Kriterien für einen spezifischen Kopfschmerztyp erfüllt sind) und die Anzahl der Tage mit Migränesymptomatik pro Monat (Definition der IHS: die Anzahl der Tage während einer beobachteten Zeitspanne, an denen die Probandinnen einen Teil des Tages oder den ganzen Tag Symptome aufweisen, die der Migräne zugeschrieben werden können) protokolliert (*Headache Classification Committee of the International Headache Society* 2004). Zusätzlich werden die Schmerzbekämpfungsmaßnahmen und deren Wirkungseintritt in Stunden sowie das Anhalten des Erfolgs und der Schweregrad der Kopfschmerzen post-interventionem dokumentiert. Auch Begleitsymptome, der Gemütszustand sowie die möglichen Triggerfaktoren werden erfasst. Die Tage der Menstruation werden farbig markiert.

Zur Gewährleistung einer korrekten Bearbeitung der Tagebücher erhielten die Probandinnen eine Anleitung sowie ein Beispiel.

2.6.2 Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36)

Der von Tarlov et al. (1989) entwickelte Short Form (SF)-36 Gesundheitsfragebogen diente ursprünglich im Rahmen einer *Medical Outcome Study* der Überprüfung amerikanischer Versicherungsleistungen, indem er verschiedene Gesundheitsaspekte aus Patientensicht erfasste. Derzeit ist der SF-36 Fragebogen mit mehr als 2000 Publikationen eine extensiv

genutzte, standardisierte, gesundheitsbezogene Untersuchungsmethode, um unabhängig von der vorliegenden Erkrankung, den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität aus Sicht des Befragten zu erheben und zu quantifizieren. Die deutschsprachige Version des Fragebogens wurde von der Arbeitsgruppe um Bullinger 1995 herausgegeben.

Der SF-36 ist eine selbstverwaltete Umfrage, die aus 36 Fragen besteht. Jede Frage entspricht einem Item, das wiederum eine Skala oder den Teil einer Skala darstellt. Insgesamt werden acht Gesundheitsdimensionen erfasst, die durch acht Subskalen und ein Einzelitem repräsentiert werden und jeweils unterschiedliche Itemzahlen enthalten.

Die Skalenwerte jeder Dimension reichen von "0" (schlechtester möglicher Gesundheitsstatus) bis zu "100" (bester möglicher Gesundheitsstatus).

Dem jeweiligen Gesundheitszustand entsprechend wird die Abstufung der Aussage ausgewählt, die am stärksten mit dem Schweregrad des zu überprüfenden Parameters übereinstimmt. Zu den acht erfassen Dimensionen subjektiver Gesundheitsbeurteilung zählen 1). Einschränkungen in körperlichen Aktivitäten, wie Treppensteigen oder Bücken, infolge aktueller gesundheitlicher Probleme, 2). Einschränkungen in sozialen Aktivitäten aufgrund von körperlichen oder emotionalen Problemen, 3). Einschränkungen in der gewohnten Rollenfunktion durch Probleme körperlicher Gesundheit, 4). Ausprägung körperlicher Schmerzen und ihre Auswirkungen auf die täglichen Aktivitäten, 5). Beurteilung der allgemeinen psychischen Gesundheit, 6). Einschränkungen in der gewohnten Rollenfunktion infolge emotionaler Probleme, 7). Einschätzungen der eigenen Vitalität und 8). Beurteilung allgemeiner gesundheitlicher Probleme und Einschätzung des derzeitigen Gesundheitszustandes (Bullinger und Kirchberger 1998, Gandek et al. 1998). Zusammenfassend beurteilen die acht Dimensionen zu einer Hälfte die körperliche und zur anderen Hälfte die psychische Gesundheit.

2.6.3 Fragebogen zu unerwünschten Nebenwirkungen

Bis zum jetzigen Zeitpunkt sind die möglichen negativen Auswirkungen der tDCS nicht abschließend geklärt. Aus diesem Grund beantworteten die Studienteilnehmerinnen beider Untersuchungsgruppen am letzten Tag jedes Stimulationszyklus einen Fragebogen zur Erfassung von potentiellen unerwünschten Nebenwirkungen (Poreisz et al. 2007). Sowohl das Vorhandensein als auch der Ausprägungsgrad der Nebenwirkungen während und nach der tDCS-Applikation, wie z. B. kutane Missempfindungen, Schmerzen, Kribbeln, Jucken oder Brennen unter den Elektroden, Kopfschmerzen, Nervosität, Müdigkeit und Konzentrationsschwierigkeiten, werden in diesem Fragebogen anhand von Bewertungsskalen erhoben.

2.7 Statistische Datenanalyse

Die vorliegende Arbeit ist eine klinische Studie („*Proof-of-Concept*“), die erste Daten zur Wirksamkeit von tDCS in der prophylaktischen Behandlung von menstrueller Migräne aufzeigt. Der finalen statistischen Analyse standen die Daten von 16 Studienteilnehmerinnen zur Verfügung.

Kianifard und Islam (2011) empfehlen für klinische Studien mit geringer Stichprobengröße im Gesamtttest, der die primären und sekundären Endpunkte in beiden Behandlungsgruppen vergleicht, einen zweiseitigen p-Wert von weniger als 20 % anzuwenden, um Hinweise auf mögliche Behandlungseffekte aufzudecken. Daher wurde in dieser Studie für die Auswertung der Migräneattacken ein Signifikanzniveau von $p < 0.2$ als signifikant gewertet. Alle anderen Analysen wurden explorativ betrachtet und die p-Werte ohne Korrektur für multiple Tests angegeben.

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm Software STATISTICA 9 (StatSoft (Europe) GmbH, Hamburg) durchgeführt.

2.7.1 Charakteristika von Migräneattacken

Die Auswertung der Kopfschmerztagebücher erfolgte jeweils für einen Zeitraum von vier Wochen. Der Schweregrad der Kopfschmerzsymptomatik während einer Migräneattacke wurde durch eine numerische Analogskala mit Werten von 0 bis 3 erfasst. Dabei entsprach die Zahl 0 der Abwesenheit des Kopfschmerzes und die Zahlen 1 bis 3 der Ausprägungsstärke leicht bis schwer. Für die anderen Parameter waren in der Legende Listen mit einer Auswahl an unterschiedlichen Triggerfaktoren, Begleitsymptomen, Gemütszuständen oder verschiedenen Schmerzbeikämpfungsmaßnahmen angegeben.

Für alle Ergebnismessungen wurden die Häufigkeit der Migräneattacken, die Anzahl der Tage mit Migränesymptomatik sowie die Dauer und die Schmerzintensität des Migränekopfschmerzes für jeden Probanden vor, während und nach der Behandlung mit tDCS berechnet. Aufgrund der geringen Anzahl von Probanden in beiden Gruppen sowie der nicht normalverteilten Daten in Hinblick auf die Anzahl der Migräneattacken und der Tage mit Migränesymptomatik, wurden nichtparametrische statistische Testverfahren zum Vergleich der Messwerte der beiden Probandengruppen angewendet. Der Mann-Whitney-U-Test wurde eingesetzt, um die Unterschiede zwischen der Placebo- und der Verumgruppe als unverbundenen Stichproben zu beurteilen. Für einen Vergleich der Auswirkungen der Stimulationen innerhalb der Placebo- und der Verumgruppe wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für paarige Stichproben durchgeführt.

2.7.2 PT

Insgesamt ergaben sich pro Messung der PT acht Werte. Diese wurden gesondert für jede einzelne Messung (für die Ermittlung der *baseline* und fünf weitere Messungen zu den oben beschriebenen Zeitpunkten) dokumentiert und daraus sowohl der Mittelwert als auch die Standardabweichung errechnet. Mittels einer Varianzanalyse mit Messwiederholungen (*repeated measures* ANOVA) wurden Unterschiede der PT mit den zwei Faktoren "Art der Stimulation" (Verum und Placebo) und "Zeit" (vor und nach der Behandlung im ersten, zweiten und dritten Zyklus) berechnet. Bedingt durch erhebliche F-Werte in der ANOVA, wurde ein zweiseitiger t-Test für verbundene Stichproben verwendet, um die Haupteffekte oder Interaktionen, die durch die ANOVAs erhoben wurden, zu charakterisieren. Ein p-Wert $<0,05$ wurde als signifikant angesehen.

2.7.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)

Die Antworten des SF-36 sind entweder binär oder mehrstufig angeordnet. Zur Auswertung werden acht Subskalen und ein Einzelitem berücksichtigt. Nach der Dateneingabe in ein Auswertungsprogramm folgt zunächst die Umkodierung der angekreuzten Items mit nachfolgender Summation und Gewichtung zur Berechnung der Roh – Skalenwerte. Für jede Dimension werden dann die Rohskalenwerte in eine Skala von "0" (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis "100" (bestmöglicher Gesundheitszustand) umgewandelt (Transformation), um einen intra- und interindividuellen Vergleich der Skalen zu ermöglichen. Höhere Skalenwerte zeigen eine bessere Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als niedrige Werte. Bullinger und Kirchberger (1998) beschrieben mehrere Möglichkeiten der Ergebnisinterpretation. Einerseits können die für jeden Befragten erhobenen Werte mit den Normwerten verglichen werden, wobei die Normwerte den aus einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe erhobenen Durchschnittswerten entsprechen. Andererseits können die erhobenen Skalenwerte mit den klinischen Angaben der Befragten verglichen werden. Eine weitere Möglichkeit der Ergebnisauswertung ist der Vergleich der Skalenwerte mit der Referenzgruppe, die in Alter und Geschlecht den Befragten gleichen, wobei es sich entweder um eine gesunde oder eine unter derselben Erkrankung leidende Vergleichsgruppe handelt.

In der vorliegenden Studie wurden die Skalenmittelwerte der Verum- und der Placebogruppe jeweils innerhalb jeder Gruppe und zwischen den beiden Stimulationsmodi verglichen. Die Auswertung der einzelnen Fragenelemente und der individuellen Skalenwerte erfolgte mit der Statistiksoftware SPSS zur Datenanalyse (IBM Corp. Veröffentlicht 2011. IBM SPSS Statistics für Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.) Zur Auswertung wurde eine

Varianzanalyse (ANOVA) mit separaten Messwiederholungen durchgeführt, um Unterschiede in den acht Testdomänen mit den Faktoren "Art der Stimulation" (Verum und Placebo) und "Zeit" (erster, zweiter und dritter Zyklus) zu überprüfen. Bedingt durch die signifikanten F-Werte wurde ein zweiseitiger t-Test für verbundene Stichproben verwendet, um die Haupteffekte oder Interaktionen zu charakterisieren, die die ANOVA ergab. Alle Ergebnisse mit einem p-Wert <0.05 wurden als signifikant betrachtet. Die Daten wurden als Mittelwert \pm Standardfehler angegeben.

2.7.4 Unerwünschte Nebenwirkungen

Die Inzidenz der Nebenwirkungen wurde in einem binären System kodiert, wobei die Antwort „nein“ der Zahl 0 und die Antwort „ja“ der Zahl 1 entsprach. Der Schweregrad der Nebenwirkungen wurde entsprechend einer numerischen Analogskala von 1 bis 5 erfasst. Dabei wurde durch die Zahl 1 eine geringe und durch die Zahl 5 eine nicht aushaltbare Intensität jeder angegebenen Nebenwirkung repräsentiert. Die Inzidenz und der Schweregrad wurden unabhängig voneinander für die Zeitpunkte während und nach Stimulation berechnet.

3 Ergebnisse

3.1 Charakteristika der Migräneattacken

Mit Hilfe des standardisierten Kopfschmerztagebuchs wurden die Charakteristika der Migräneattacken ermittelt, um dadurch Aussagen über die Effektivität der prophylaktischen rc-tDCS-Applikation treffen zu können. Da die Behandlung mit rc-tDCS auf eine Reduktion der Häufigkeit der Migräneattacken, deren Dauer und Schmerzintensität sowie die Anzahl der Tage mit Migränesymptomatik abzielt, wurden diese als Hauptzielvariablen der Studie formuliert. Sowohl für die Dauer als auch die Schmerzintensität des Migränekopfschmerzes ließen sich allerdings keine eindeutigen Ergebnisse nachweisen.

3.1.1 Häufigkeit der Migräneattacken

Während der dreimonatigen Behandlungsperiode zeigten fünf Probandinnen der Verum- sowie zwei Probandinnen der Placebogruppe keine oder weniger Migräneattacken. Im Vergleich der beiden Behandlungsgruppen ließ sich während der Stimulationszyklen in der Verumgruppe eine Reduktion der Anfallshäufigkeit nachweisen, die sich als signifikant ergab ($Z_{\text{korr}} = -1.78$; exakte Signifikanz [$2 \cdot (1\text{-seitig Sig.})$] $p = 0.065$). Zusätzlich konnte innerhalb der Verumgruppe über den Zeitraum der Stimulationen hinweg die Anzahl der Migräneattacken signifikant reduziert werden ($Z = 2.02$; $p = 0.04$) (siehe Abb. 8). Nach Beendigung der Stimulationsphase stieg die Häufigkeit der Migräneattacken wieder signifikant an. Innerhalb der Placebogruppe zeigten sich keine signifikanten Veränderungen.

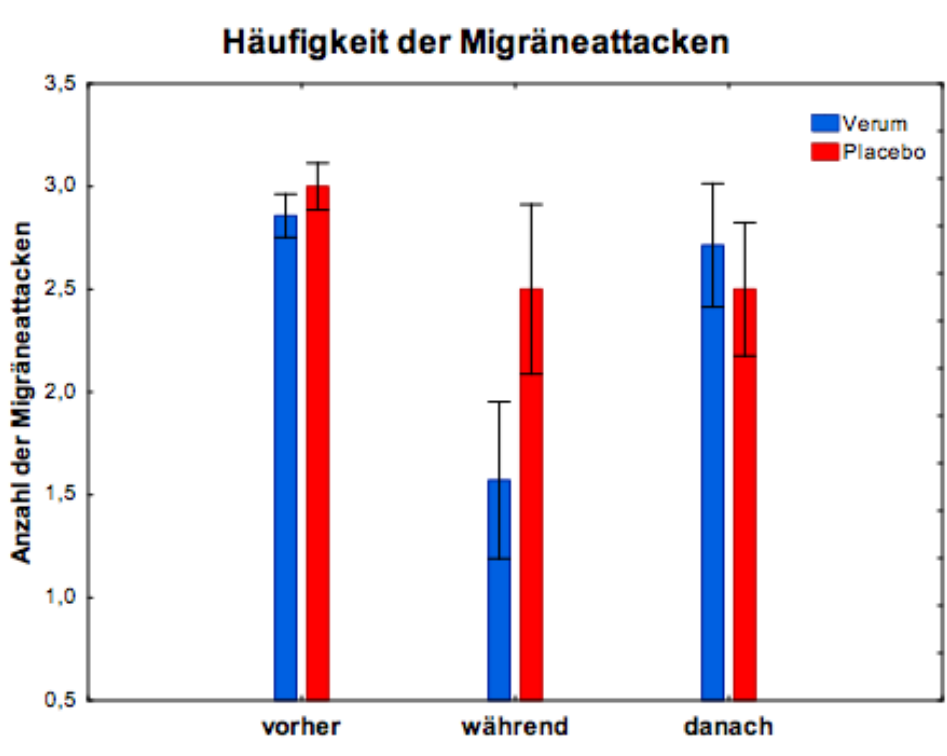


Abbildung 8: Häufigkeit der Migräneattacken

Graphische Darstellung der mittleren Anzahl der Migräneattacken mit den dazugehörigen Standardfehlern in der Verum- und in der Placebogruppe vor, während und nach der Stimulationsphase. Im Vergleich zur Placebogruppe zeigte sich in der Verumgruppe eine signifikante Reduktion der Häufigkeit der Migräneattacken während der Stimulation.

3.1.2 Anzahl der Tage mit Migränesymptomatik

Vor der Stimulation konnte in der Placebogruppe eine signifikant geringere Anzahl von Tagen mit Migränesymptomatik verzeichnet werden als in der Verumgruppe ($Z_{\text{koriert}} = -1.86$; exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)] $p = 0.063$). Während der Behandlungsperiode ließ sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied nachweisen ($Z_{\text{koriert}} = -0.8$; exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)] $p = 0.37$). In der Verumgruppe kam es jedoch, verglichen mit den Prästimulationswerten, zu einer signifikanten Reduktion der Anzahl der Tage mit Migränesymptomatik während des Stimulationszeitraumes ($Z = 1.86$; $p = 0.063$) (siehe Abb. 9). Bei den Versuchsteilnehmerinnen, denen die Placebostimulation appliziert wurde, zeigten sich keine signifikanten Veränderungen.

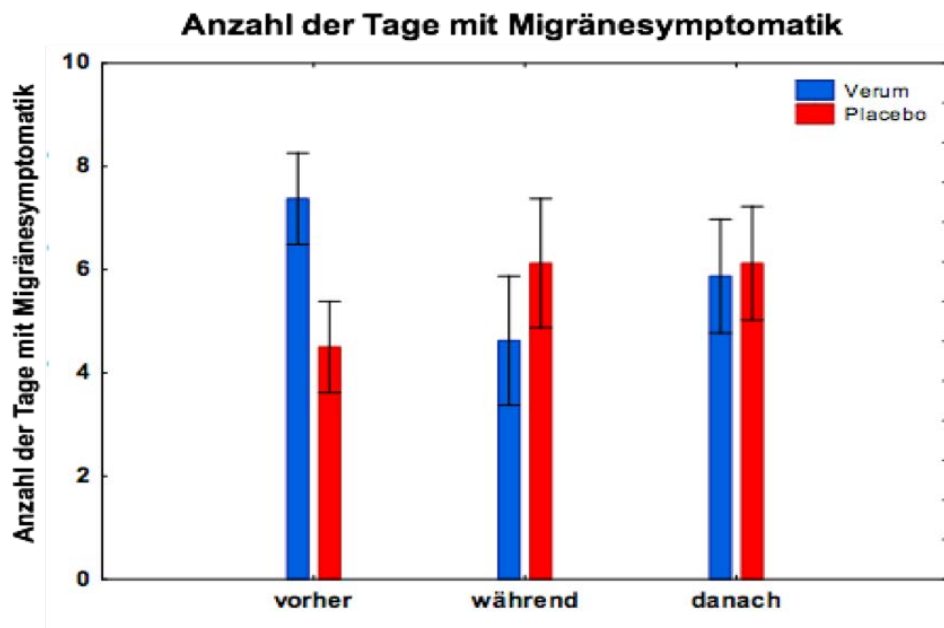


Abbildung 9: Anzahl der Tage mit Migränesymptomatik

Graphische Darstellung der mittleren Anzahl der Tage mit Migränesymptomatik und den dazugehörigen Standardfehlern in der Verum- und in der Placebogruppe vor, während und nach der Stimulationsphase. In der Verumgruppe kam es während der Stimulation zu einer signifikanten Reduktion der Anzahl der Tage mit Migränesymptomatik.

3.2 Phosphenschwellen

Alle Studienteilnehmerinnen waren, teilweise nach einer kurzen Übungsphase, in der Lage, Phosphene wahrzunehmen. Die Phosphene wurden von den Probandinnen als kurz andauernde, helle Lichtsensationen mit unterschiedlichen Formen beschrieben, wobei farbige Phosphene nur vereinzelt wahrgenommen wurden. Nahezu alle Probandinnen berichteten von Phosphenen im kontralateralen Gesichtsfeld zur stimulierten Hemisphäre, häufig im unteren Gesichtsfeldquadranten. Trotz einer großen interindividuellen Variabilität zeigten sich die Phosphene hinsichtlich ihrer Ausprägungsart- und form sowie ihrer Lokalisation im Gesichtsfeld als stabil und gut reproduzierbar. Auch die *baseline*-Schwellenwerte, die zu Beginn des ersten Stimulationszyklus gemessen wurden, unterschieden sich interindividuell deutlich. Die Phosphenschwellenwerte wurde als Nebenzielkriterium definiert.

Mittels zweifaktorieller ANOVA mit dem Faktor „Stimulationsmodus“ und dem Faktor „Zeit“ wurde der Einfluss der rc-tDCS auf die Phosphenschwelle untersucht. Dabei wurde für den Faktor „Stimulationsmodus“ zwischen Verum und Placebo und für den Faktor „Zeit“ zwischen den Messezeitpunkten vor und nach der rc-tDCS-Applikation unterschieden. Die

Varianzanalyse ergab einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor „Stimulationsmodus“ ($F(1,14) = 7.56, p = 0.016$) und den Faktor „Zeit“ ($F(1,14) = 4.4, p = 0.05$). Zusätzlich zeigte sich eine signifikante Interaktion zwischen „Stimulationsmodus“ und „Zeit“ ($F(2,28) = 4.56; p = 0.02$). Im Vergleich zur Placebostimulation bewirkte die rc-tDCS einen Anstieg der mittleren Phosphenschwellenwerte im zweiten (vorher: $p = 0.03$; nachher: $p = 0.02$) und dritten (vorher: $p = 0.01$; nachher: $p = 0.006$) Behandlungszyklus (siehe Abb. 10). Unter Placebostimulation konnten in allen drei Zyklen keine signifikanten Veränderungen beobachtet werden.

Damit ließ sich ein signifikanter Einfluss der rc-tDCS auf die Erregbarkeit des visuellen Kortex nachweisen.

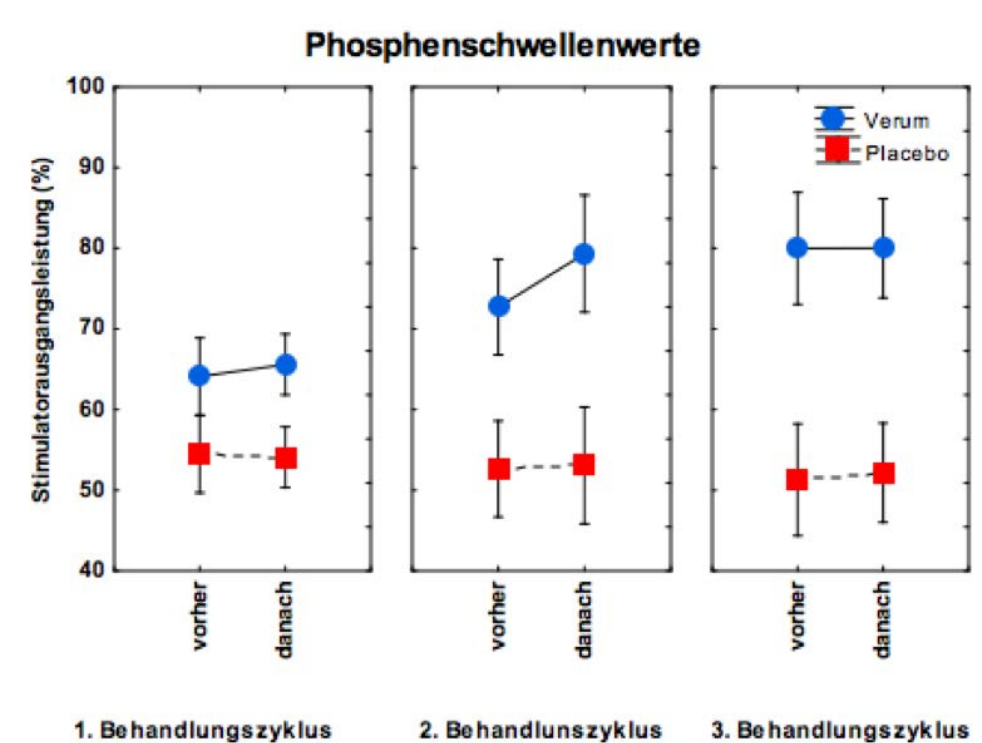


Abbildung 10: Phosphenschwellenwerte

Graphische Darstellung der Effekte der tDCS auf die Phosphenschwellen in der Verum- sowie in der Placebogruppe in zeitlicher Reihenfolge. Die Phosphenschwellenwerte sind als Mittelwerte mit Standardfehler angegeben. Die x-Achse zeigt die Messzeitpunkte an, die y-Achse die Stimulationsintensität in % der maximalen Ausgangsleistung des Stimulators. Die Verbindungslinien verdeutlichen den Anstieg, bzw. Abfall der Phosphenschwellen zwischen den Messzeitpunkten. Die rc-tDCS führte zu einem signifikanten Anstieg der Phosphenschwelle, während es unter Placebostimulation zu keinen signifikanten Veränderungen kommt.

3.3 Gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In der als Nebenvariable der Studie formulierten gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnte in beiden Probandengruppen, unabhängig von der Art der Stimulation, in mehreren SF-36 Skalen eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nachgewiesen werden (Tab. 2). Lediglich im Bereich der „sozialen Interaktionen“ zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die Probandinnen der Placebogruppe waren in ihren sozialen Aktivitäten aufgrund von körperlichen oder emotionalen Problemen deutlich weniger eingeschränkt als in der Verumgruppe. Es gab einen Haupteffekt für den Faktor „Art der Stimulation“ und den Faktor „Zeit“ (Stimulation: $F(1,14) = 3.8$, $p = 0.05$; Zeit: $F(2,28) = 3.6$, $p = 0.04$), wobei die Interaktion nicht signifikant war (Interaktion: $F(2,28) = 0.5$, $p = 0.6$).

Tabelle 2: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabellarische Darstellung der Häufigkeitsverteilung der erhobenen Merkmale in Bezug auf die acht Domänen des Fragebogens SF-36 innerhalb der Verum- und der Placebogruppe unter Angabe der Mittelwerte (M), des Konfidenzintervalls (KI) und des Standardfehlers (SEM).

Anmerkung: KI = Konfidenzintervall mit einem Intervallbereich von -95% bis + 95%; M = Mittelwert; SEM = Standardfehler (standard error of mean)

	Verum				Placebo			
	M	KI (-95% + 95%)		SEM	M	KI (-95% + 95%)		SEM
Einschränkungen in körperlichen Aktivitäten infolge aktueller gesundheitlicher Probleme 1	95,62	88,06	103,18	3,19	95,62	86,84	104,40	3,71
Einschränkungen in körperlichen Aktivitäten infolge aktueller gesundheitlicher Probleme 2	96,87	91,91	101,83	2,09	97,50	93,03	101,96	1,88
Einschränkungen in körperlichen Aktivitäten infolge aktueller gesundheitlicher Probleme 3	96,87	90,98	102,76	2,48	98,12	93,69	102,55	1,87
Einschränkungen in sozialen Aktivitäten aufgrund von körperlichen oder emotionalen Problemen 1	58,12	42,65	73,60	6,54	76,56	58,51	94,60	7,63

Einschränkungen in sozialen Aktivitäten aufgrund von körperlichen oder emotionalen Problemen 2	66,87	55,49	78,25	4,81	79,68	60,38	98,98	8,16
Einschränkungen in sozialen Aktivitäten aufgrund von körperlichen oder emotionalen Problemen 3	66,25	54,26	78,23	5,06	86,25	73,17	99,32	5,52
Einschränkungen in der gewohnten Rollenfunktion durch Probleme körperlicher Gesundheit 1	65,62	28,67	102,57	15,60	84,37	59,55	109,19	10,49
Einschränkungen in der gewohnten Rollenfunktion durch Probleme körperlicher Gesundheit 2	84,37	54,94	113,80	12,40	90,62	68,45	112,79	9,37
Einschränkungen in der gewohnten Rollenfunktion durch Probleme körperlicher Gesundheit 3	84,37	54,94	113,80	12,44	84,37	62,20	106,54	9,37
Ausprägung körperlicher Schmerzen und ihre Auswirkungen auf die täglichen Aktivitäten 1	70,37	49,65	91,09	8,76	51,50	30,41	72,58	8,91

Ausprägung körperlicher Schmerzen und ihre Auswirkungen auf die täglichen Aktivitäten 2	71,75	52,76	90,74	8,03	54,75	36,84	72,65	7,57
Ausprägung körperlicher Schmerzen und ihre Auswirkungen auf die täglichen Aktivitäten 3	61,87	40,13	83,62	9,19	58,50	40,19	76,80	7,74
Allgemeinen psychische Gesundheit 1	76,00	66,04	85,95	4,20	71,50	56,60	86,39	6,29
Allgemeine psychische Gesundheit 2	80,00	70,71	89,29	3,92	72,50	58,04	86,95	6,11
Allgemeine psychische Gesundheit 3	77,50	66,06	88,94	4,83	75,00	63,58	86,41	4,82
Einschränkungen in der gewohnten Rollenfunktion infolge emotionaler Probleme 1	95,83	85,98	105,68	4,16	91,66	78,76	104,56	5,45
Einschränkungen in der gewohnten Rollenfunktion infolge emotionaler Probleme 2	100,0			0,00	91,66	78,76	104,56	5,45
Einschränkungen in der gewohnten Rollenfunktion infolge emotionaler Probleme 3	100,0			0,00	91,66	78,76	104,56	5,45
Vitalität 1	67,37	51,36	83,39	6,77	53,75	38,63	68,86	6,39
Vitalität 2	62,00	45,73	78,27	6,87	57,50	45,67	69,32	5,00
Vitalität 3	71,37	55,98	86,76	6,50	55,00	40,17	69,82	6,26

Allgemeine gesundheitliche Probleme 1	67,37	51,36	83,39	6,77	71,75	65,89	77,60	2,47
Allgemeine gesundheitliche Probleme 2	62,00	45,73	78,27	6,87	73,25	67,89	78,60	2,26
Allgemeine gesundheitliche Probleme 3	71,37	55,98	86,76	6,50	75,50	69,97	81,02	2,33

3.4 Unerwünschte Nebenwirkungen der tDCS

Die Durchführung der transkraniellen Gleichstromstimulation musste zu keinem Zeitpunkt der Studie aufgrund des Auftretens unerwünschter Nebenwirkungen unterbrochen oder beendet werden. Keine der Studienteilnehmerinnen war während oder nach der tDCS auf irgendeine Art der medizinischen Intervention angewiesen. Es konnten die unerwünschten Nebenwirkungen von 50 applizierten Stimulationen ausgewertet werden, von denen 24 unter Verum- und 26 unter Placebobedingungen durchgeführt wurden. Die möglichen Nebenwirkungen wurden als Nebenzielkriterien der Studie definiert.

Die nachfolgenden Tabellen fassen die unerwünschten Nebenwirkungen in Bezug auf die Anzahl der durchgeführten Stimulationen während (Tab. 3) und nach (Tab. 4) der tDCS-Applikation zusammen.

Während der Stimulation trat mäßiges Kribbeln als die häufigste Nebenwirkung auf und wurde während 83,33% der Verum- und 53,84% der Placebostimulationen angegeben. Juckreiz mäßiger Intensität wurde als zweithäufigste Nebenwirkung während 70,83% der Verum- und mit mittelmäßiger Intensität während 38,46% der Placebostimulationen beschrieben.

Nach der Stimulation zeigte sich Jucken als die häufigste Nebenwirkung und trat mit mittelmäßiger Intensität nach 45,83% der Verumbehandlungen und mit mäßiger Intensität nach 15,38% der Placebostimulationen auf. Kribbeln mäßiger Intensität wurde als zweithäufigste Nebenwirkung nach 33,33% der Verumstimulationen und 7,69% der Placebobedingungen angegeben.

Tabelle 3: Unerwünschte Nebenwirkungen der tDCS während der Stimulation

Tabellarische Darstellung der Häufigkeitsverteilung der erhobenen Merkmale in Bezug auf die Anzahl der applizierten Stimulationen (N = 50) innerhalb der Verum- und der Placebogruppe unter Angabe des Mittelwertes und der Standardabweichung.

Anmerkung: N = absolute Häufigkeit; MI = mittlere Intensität; SD = Standardabweichung; Intensitäten: 1 = gering, 2 = mäßig, 3 = mittelmäßig, 4 = stark, 5 = nicht aushaltbar

	Schmerz			Kribbeln		
	N	%	MI +/- SD	N	%	MI +/- SD
Verum	2	8,33	1,5+/- 0,5	20	83,33	1,75+/- 0,69
Placebo	6	23,07	1,83+/- 1,46	14	53,84	2,07+/-0,79
	Jucken			Brennen		
	N	%	MI +/- SD	N	%	MI +/- SD
Verum	17	70,83	1,94+/-0,99	5	20,83	2,2+/-0,97
Placebo	10	38,46	2,8+/-0,6	7	26,92	1,42+/-1,04
	Müdigkeit			Nervosität		
	N	%	MI +/- SD	N	%	MI +/- SD
Verum	0	0	0	0	0	0
Placebo	4	15,38	2+/-1,73	2	7,69	2+/-0
	Kopfschmerzen			Sehstörungen		
	N	%	MI +/- SD	N	%	MI +/- SD
Verum	3	12,5	1,66+/-0,94	1	4,16	1+/-0
Placebo	1	3,84	5+/-0	1	3,84	4+/-0

	Unangenehme Stimulation			Ungewöhnliches <i>(verbesserte Konzentrationsfähigkeit, Ungeduld)</i>		
	N	%	MI +/- SD	N	%	
Verum	3	12,5	1+/-0	1	4,16	
Placebo	6	23,07	2+/-1,52	5	19,23	

Tabelle 4: Unerwünschte Nebenwirkungen der tDCS nach der Stimulation

Tabellarische Darstellung der Häufigkeitsverteilung der erhobenen Merkmale in Bezug auf die Anzahl der applizierten Stimulationen (N = 50) innerhalb der Verum- und der Placebogruppe unter Angabe des Mittelwertes und der Standardabweichung.

Anmerkung: N = absolute Häufigkeit; MI = mittlere Intensität; MD (h) = mittlere Dauer (in Stunden); MH = mittlere Häufigkeit; SD = Standardabweichung; Intensitäten: 1 = gering, 2 = mäßig, 3 = mittelmäßig, 4 = stark, 5 = nicht aushaltbar

	Schmerz			Kribbeln		
	N	%	MI +/- SD	N	%	MI +/- SD
Verum	0	0	0	8	33,33	2+/-0,86
Placebo	2	7,69	2,5 +/-1,5	2	7,69	2+/-0
	Jucken			Brennen		
	N	%	MI +/- SD	N	%	MI +/- SD
Verum	11	45,83	2,45+/-1,23	1	4,16	1+/-0
Placebo	4	15,38	1,75+/-0,43	4	15,38	2+/-1,73
	Müdigkeit			Nervosität		
	N	%	MI +/- SD	N	%	MI +/- SD

Verum	0	0	0	0	0	0
Placebo	5	19,23	2,6+/-1,2	1	3,84	4+/-0
	Konzentrationsstörungen			Kopfschmerzen		
	N	%	MI +/- SD	N	%	MI +/- SD
Verum	0	0	0	4	16,66	2+/-0,70
Placebo	2	7,69	2+/-1	2	7,69	3+/-1
	Übelkeit			Erbrechen		
	N	%	MD (h) +/- SD	N	%	MH +/- SD
Verum	0	0	0	0	0	0
Placebo	2	7,69	2,5+/-1,5	1	3,84	1+/-0
	Manie			Kältegefühl		
	N	%	MD (h) +/- SD	N	%	MD (h) +/- SD
Verum	0	0	0	3	12,5	1,3+/-0,47
Placebo	1	3,84	4+/-0	2	7,69	3+/-2
	Ungewöhnliches <i>(verbesserte Konzentrationsfähigkeit, Taubheitsgefühl der Zunge, Schwindel)</i>			Angst		
	N	%		N	%	
Verum	6	25		0	0	
Placebo	4	15,38		1	3,84	

4 Diskussion

Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten eine signifikante Reduktion der Frequenz der Migräneattacken unter der Applikation repetitiver kathodaler transkranieller Gleichstromstimulation (rc-tDCS) über dem visuellen Kortex im Vergleich zur Placebogruppe. Für die Anzahl der Tage mit Migränesymptomatik ließ sich während der Behandlungsperiode zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied nachweisen. Innerhalb der Verumgruppe kam es jedoch, verglichen mit den Prästimulationswerten, zu einer signifikanten Reduktion der Anzahl der Tage mit Migränesymptomatik während des Stimulationszeitraumes. Für die Dauer und die Schmerzintensität der Migräne konnten keine eindeutigen Ergebnisse nachgewiesen werden. Die Auswertung der Nebenwirkungen vor und nach tDCS ergab in beiden Stimulationsgruppen Jucken und Kribbeln als die häufigsten Nebenwirkungen. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Die Phosphenschwelle (PT), als Maß der neuronalen Exzitabilität des visuellen Kortex, stieg unter rc-tDCS signifikant an, während es in der Placebogruppe zu keinerlei Veränderungen kam. Schließlich zeigten die SF-36 Fragebögen eine Tendenz zu Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in mehreren Kategorien, jedoch unabhängig von der Art der Stimulation.

4.1 Stimulation des visuellen Kortex in der Migränetherapie

Migräne geht mit den stärksten krankheitsbedingten Beeinträchtigungen einher (Coppola et al. 2015). In der *Global Burden of Disease Study* 2013 rangiert sie weltweit an siebter Stelle der Erkrankungen mit den höchsten Gesundheitsbelastungen (Steiner et al. 2015, Vos et al. 2015) und wird in der aktuellsten Version von 2015 als dritthäufigster Grund für Behinderungen bei unter 50-jährigen Patienten genannt (Steiner et al. 2016). Der Grad der Beeinträchtigungen ist von der Frequenz der Migräneattacken und der Kopfschmerzintensität in Kombination mit der Anzahl und Art der Komorbiditäten abhängig (Mitsikostas und Rapoport 2015). Aufgrund der Unvorhersagbarkeit der Migräneattacken beschreiben Migränepatienten ihre Lebensqualität auch interiktal als eingeschränkt (Bussone et al. 2004, Dahlöf und Dimenäs 1995). Migräne beeinträchtigt die Arbeitsproduktivität, die Freizeitgestaltung, den Lebensstil und das psychische sowie physische Wohlbefinden (Lipton et al. 2003b). Sowohl die sozialen als auch die familiären Beziehungen werden infolge der Erkrankung belastet (MacGregor et al. 2004), wobei 52-73% der Migräniker von einem negativen Effekt auf letztere berichten (Lipton et al. 2003a). Aufgrund der Komplexität des Symptoms „Kopfschmerz“ ist die Entität der Migräne allerdings unterdiagnostiziert und -therapiert (Lipton et al. 2001a, Radtke und Neuhauser 2012).

Prophylaktische Therapiemaßnahmen sind für Patienten indiziert, die unter Migräne mit einer mittleren bis starken Intensität und/oder einer hohen Attackenfrequenz leiden. Aus der aktuellen Literatur ist allerdings bekannt, dass weniger als die Hälfte der Migräniker mit prophylaktischen Medikamenten behandelt werden (Blumenfeld et al. 2013). Bis zu 40% der Migränepatienten würden allerdings davon profitieren (Silberstein et al. 2005, Lipton et al. 2007, Mitsikostas und Rapoport 2015). Dabei liegen die Hauptziele präventiver Behandlungen in der Reduktion der Attackenfrequenz und der Schmerzintensität sowie in der Verhinderung einer Chronifizierung (Mitsikostas und Rapoport 2015). Der besondere Stellenwert der Prophylaxe menstrueller Migräne lässt sich durch eine stärkere krankheitsbedingte Beeinträchtigung, eine längere Attackendauer und stärkere Intensität sowie ein geringeres Ansprechen auf Akuttherapien im Vergleich zur nicht-menstruellen Migräne begründen (Couturier et al. 2003, Granella et al. 2004, MacGregor und Hackshaw 2004, Dowson et al. 2005, Kibler et al. 2005, Brandes 2006, MacGregor et al. 2006a, 2010, Pinkerman und Holroyd 2010, Allais et al. 2012, MacGregor 2014). Dabei sind insbesondere die Patientinnen mit menstruationsassoziiierter Migräne betroffen, da sie sowohl perimenstruell als auch zu anderen Zeiten des Zyklus unter Migräneanfällen leiden (Pavlović et al. 2015). Die Vorhersagbarkeit der Attacken menstrueller Migräne ermöglicht eine perimenstruelle Kurzzeitprophylaxe während der Zeit der erhöhten Migräneinzidenz (MacGregor et al. 2010).

In der klinischen Praxis nehmen viele Patienten medikamentöse Migräneprophylaktika nicht länger als sechs Monate ein (Berger et al. 2012). Eine Begründung könnte in den ausgeprägten Nebenwirkungen der Medikamente liegen (Coppola et al. 2015), für die Migränepatienten besonders empfindlich zu sein scheinen (Luykx et al. 2009). Auch hinsichtlich der Attackenfrequenz und der Schmerzintensität sind die eingesetzten Präventivmedikamente wenig zufriedenstellend (Evers et al. 2009, Antal et al. 2011a). Untersuchungen von Hepp et al. 2015 zufolge hängt die Arzneimittelcompliance von der Wirksamkeit und der Verträglichkeit des applizierten Medikamentes ab. Infolgedessen steigt die Nachfrage nach nicht-pharmazeutischen Alternativen, die neben einem geringeren Nebenwirkungsprofil auch eine höhere Wirksamkeit als die gängigen Anfallsprophylaktika bieten und idealerweise krankheitsspezifischer in die der Migräne zu Grunde liegenden Fehlfunktionen eingreifen (Sutherland und Sweet 2010, Varkey et al. 2011, Facco et al. 2013).

Demzufolge stieg in den letzten Jahren das Interesse an neuromodulatorischen Verfahren in der Migränetherapie (Magis und Schoenen 2012). In der experimentellen Schmerzforschung wird die kortikale Modulation durch neurostimulative Verfahren als alternativer Therapieansatz seit einiger Zeit zur Kupierung von Migräneattacken und Reduktion des Migränekopfschmerzes, nicht nur für Patienten mit therapierefraktärem Kopfschmerz,

eingesetzt. Als Antwort auf den technologischen Fortschritt und das wachsende Anwendungsspektrum wurden 2014 von der internationalen Gesellschaft für Neuromodulation in einem Expertengremium, *the Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee* (NACC), Leitlinien und Empfehlungen zur korrekten Anwendung neuromodulatorischer Verfahren herausgegeben und angeraten, die extrakranielle Stimulation als Bestandteil in die Therapie chronischer Schmerzen zu integrieren (Deer et al. 2014). Als Grundlage für die Verwendung non-invasiver Hirnstimulationsverfahren in der Migränetherapie dient die Erkenntnis, dass diese Methoden in der Lage sind, die pathologisch veränderte neuronale Erregbarkeit bei Migränepatienten zwischen den Anfällen zu normalisieren (Coppola et al. 2015). Die tDCS induziert polaritätsabhängige Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit, die denen synaptischer Plastizität ähneln und der gezielten Modulation des Erregbarkeitsniveaus cerebraler Strukturen dienen (Wagner et al. 2007, Nitsche und Paulus 2011, Stagg und Nitsche 2011, Huang et al. 2017).

Da die Migräne mit einer interiktal gesteigerten neuronalen Erregbarkeit des visuellen Kortex assoziiert ist (Aurora et al. 1998, 2003, Mulleners et al. 2001a, Battelli et al. 2002, Brighina et al. 2002, Young et al. 2004, Gerwig et al. 2005, Chadaide et al. 2007, Antal et al. 2011a, Martin et al. 2011, Mickleborough et al. 2011, Siniatchkin et al. 2012), wird angenommen, dass die Applikation kathodaler tDCS über eine Erhöhung des Ruhemembranpotentials und eine verminderte spontane neuronale Entladungsrate kortikaler Neurone (Bindman et al. 1964, Creutzfeldt et al. 1962) zu einer Reduktion der kortikalen Exzitabilität führt (Antal et al. 2001, 2003a, 2004a). Die gesteigerte neuronale Erregbarkeit des visuellen Kortex bei Migränepatienten spielt als prädisponierender Faktor eine große Rolle für die Induktion einer *cortical-spreading depression* (CSD) (Leão 1986, Welch 2003), dem elektrophysiologischen Korrelat der Migräneaura (Ayata 2010). Infolge einer Reduktion der kortikalen Exzitabilität wird demzufolge die Wahrscheinlichkeit für das Ablaufen einer CSD reduziert. Da die CSD über meningeale Nozizeptoren und trigeminale Afferenzen das trigeminovaskuläre System aktiviert (Moskowitz 1990, Bolay et al. 2002, Nosedá et al. 2010, Zhang et al. 2010, 2011), stellt sie einen potentiellen Trigger für die Induktion des Migränekopfschmerzes dar (Ayata 2010). Bei Migräne ohne Aura geht man von einem stillen, unterschweligen Ablauf der entsprechenden neuronalen Mechanismen und vergleichbaren strukturellen cerebralen Veränderungen aus (Kunkler und Kraig 2003, Kruit et al. 2005, Géraud et al. 2005, Granziera et al. 2006, Hansen et al. 2013, Vincent 2015).

Im Tierexperiment wurde die Wirksamkeit prophylaktischer Medikamente aufgezeigt, die über eine Unterdrückung der Induktion der CSD wirken und damit zur einer Frequenzreduktion der Migräneattacken führen (Ayata et al. 2006). Die CSD entspricht daher dem therapeutischen

Angriffspunkt der Migräneprophylaxe (Parsons 2004, Sanchez-Del-Rio et al. 2006, Lauritzen et al. 2010).

Die Grundlage der kortikalen Hyperexzitabilität wird durch die Aktivität exzitatorischer Neurone oder defizienter inhibitorischer Mechanismen verursacht (Brighina et al. 2009, 2013). Brighina et al. (2002) fanden heraus, dass eine inhibitorisches 1-Hz-rTMS über dem visuellen Kortex von Migränepatienten zu einer Steigerung der kortikalen Erregbarkeit führt. Untersuchungen von Chadaide et al. (2007) zeigten bei Migränepatienten eine veränderte Reaktion des visuellen Kortex auf kathodale tDCS, insbesondere bei Migräne mit Aura. Dies unterstützt die Annahme einer unzureichenden neuronalen Hemmung im visuellen Kortex von Migränepatienten (Chronicle et al. 2006) auf Basis einer reduzierten Aktivität inhibitorischer Schaltkreise (Palmer et al. 2000, Mulleners et al. 2001b, Coppola et al. 2007). Als Grundlage der fehlenden Inhibition wird der Untergang GABAerger Interneurone durch repetitive Insulte im Sehzentrum während Migräneattacken mit Auraphasen diskutiert (Chronicle and Mulleners 1994).

Das perimenstruell erhöhte Risiko für Attacken menstrueller Migräne ist bedingt durch die zyklischen Hormonschwankungen mit einem initial erhöhten Östrogenspiegel und einem prämenstruellen, plötzlichen Hormonabfall (*Östrogenentzugshypothese*) (Somerville 1972, 1975 a, b, MacGregor et al. 2006a, Martin und Behbehani 2006b, Evers 2013, Silberstein und Patel 2014). Östrogen steigert die kortikale Erregbarkeit (Smith et al. 2002, Inghilleri et al. 2004) und reduziert die Schwelle zur Induktion einer CSD (Brennan et al. 2007, Sachs et al. 2007, Eikermann-Haerter et al. 2009). Weitergehend führt Östrogen über eine Kaskade verschiedener Mechanismen zu einer Aktivierung von Mastzellen sowie einer duralen Innervation mit nachfolgender Ausschüttung von Neuromediatoren wie CGRP, Histamin und Serotonin und in Folge dessen zu der beschriebenen sterilen Entzündungsreaktion (Glinskii et al. 2017).

Im Rahmen der vorliegenden Studie wird zum ersten Mal die Fragestellung bezüglich der Wirksamkeit von rc-tDCS bei Patienten mit einem einheitlichen Migränesubtyp, der menstruellen Migräne (Headache Classification Subcommittee of the International Headache 2004, Silberstein und Hutchinson 2008, Allais et al. 2012), überprüft, wohingegen die Daten bisheriger TMS- und tDCS-Studien auf gemischten Kollektiven von Migränepatienten basieren (Antal et al. 2011a, Brighina et al. 2004, Teepker et al. 2010, Viganò et al. 2013). Hieraus ergibt sich sowohl der Vorteil eines homogenen Probandenkollektivs als auch die Möglichkeit, den Zeitpunkt des Einsetzens der Migräneattacke und somit den Beginn der Stimulationsphase exakt bestimmen zu können. Kritisch anzumerken ist allerdings, dass die Stichprobengröße aufgrund des explorativen Studiendesigns möglicherweise nicht groß genug war, um alle Effekte

der tDCS aufzudecken. Hieraus lassen sich auch die fehlenden eindeutigen Ergebnisse hinsichtlich der Schmerzintensität und der Anfallsdauer begründen. Darüber hinaus wurde mit der menstruellen Migräne ein homogener Subtyp untersucht, wobei sich die Probandinnen allerdings hinsichtlich des Vorliegens einer Aura unterschieden. Mögliche Unterschiede zwischen Migränepatienten mit und ohne Aura wurden in dieser Arbeit nicht näher untersucht.

In der Vorgängerstudie von Antal et al. 2011a wurde eine heterogene Gruppe von 26 Migränepatienten mit und ohne Aura über einen Zeitraum von sechs Wochen mit 15-minütiger kathodaler oder Placebo-tDCS über dem V1-Areal behandelt. Die Stimulation wurde dreimal pro Woche mit einer Intensität von 1 mA appliziert. Patienten, die mit kathodaler tDCS behandelt wurden, zeigten eine signifikante Reduktion der Dauer der Migräneanfälle, der Schmerzintensität und der Anzahl der Tage mit Migränesymptomatik nach der Behandlung im Vergleich zum Ausgangszeitraum, jedoch nicht in der Frequenz der Migräneattacken. Im Vergleich zur Placebogruppe wurde nur die Intensität des Schmerzes signifikant reduziert. Daher wurde für die vorliegende Studie die Stimulationsintensität auf 2 mA erhöht und die Stimulation an fünf aufeinander folgenden Tagen in einem homogenen Patientenkollektiv an vergleichbaren Zeitpunkten im hormonellen Zyklus durchgeführt. Wie bei Antal et al. 2011a ließ sich in der vorliegenden Arbeit unter rc-tDCS eine signifikante Reduktion der Anzahl der Tage mit Migränesymptomatik innerhalb der Verumgruppe erzielen. Zusätzlich konnte die Frequenz der Migräneattacken im Vergleich zur Placebogruppe signifikant reduziert werden.

In der zweiten randomisierten, doppelt verblindeten Studie applizierte die Arbeitsgruppe um Rocha (2015) 15 Migränepatienten (zehn Verum und fünf Placebo) 20-minütige, kathodale 2mA-tDCS dreimal pro Woche für vier Wochen über dem visuellen Kortex. Dabei ließen sich bei gleicher Elektrodenanordnung wie in der vorliegenden Arbeit und bei Antal et al. 2011a keine signifikanten Unterschiede von Dauer, Intensität und Häufigkeit der Migräneattacken zwischen den beiden Stimulationsgruppen feststellen. Lediglich der Bedarf an Akutmedikamenten reduzierte sich in der Verumgruppe. Interessanterweise wurde in einer kürzlich durchgeführten offenen Studie von Viganò et al. 2013 mit 10 Migränepatienten unter der Annahme einer der Migräne zu Grunde liegenden fehlenden kortikalen Habituation erstmals anodale Stimulation zur prophylaktischen Behandlung von episodischer Migräne eingesetzt. Dazu wurde für acht Wochen 15-minütige 1 mA zweimal pro Woche über dem visuellen Kortex appliziert. Es kam zu einer signifikanten Reduktion der Anfallsfrequenz, der Tage mit Migränesymptomatik, der Einnahme von Schmerzmitteln und der Attackendauer, insbesondere im zweiten Behandlungsmonat. Kritisch zu sehen ist das fehlende randomisierte und placebokontrollierte Studiendesign der Arbeit, wodurch ein Placeboeffekt nicht ausgeschlossen werden kann. In Studien über dem motorischen Kortex ließ sich die Wirksamkeit anodaler

Stimulationen bei chronischer Migräne bereits belegen (Auvichayapat et al. 2012, Dasilva et al. 2012), wodurch die Idee der Verwendung aktivierender tDCS über dem motorischen Kortex bei chronischen Schmerzen (Antal et al. 2010) unterstützt wird. Bei 13 Migränepatienten, die mit 20-minütiger 2 mA anodaler oder Placebo-tDCS für vier Wochen behandelt wurden, zeigte sich eine signifikante Reduktion der Kopfschmerzintensität in der Verumgruppe und ein Trend zur reduzierten Anfallsdauer (DaSilva et al. 2012). Auvichayapat und Mitarbeiter (2012) behandelten 37 Migränepatienten mit 20-minütiger 1 mA anodaler oder Placebo-tDCS an 20 aufeinanderfolgenden Tagen. Sie beobachteten eine signifikant reduzierte Anfallshäufigkeit und Kopfschmerzintensität sowie eine geringere Anzahl der eingenommenen Medikamente unter Verum-tDCS. Allerdings sollte die Anwendung anodaler tDCS sorgfältig überprüft werden, da sie eine Migräneattacke provozieren kann (Antal et al. 2011a). Gegen den Einsatz anodaler tDCS sprechen auch die Ergebnisse der tierexperimentellen Untersuchungen von Liebetanz et al. (2006b), die eine signifikante Zunahme der Ausbreitungsgeschwindigkeit der CSD unter anodaler Stimulation nachwiesen.

Als alternative Methode zur Erzeugung neuroplastischer Veränderungen kann die (repetitive) transkranielle Magnetstimulation (TMS) als weiteres nicht-invasives Verfahren der Neuromodulation eingesetzt werden. Die Applikation von Einzel- oder Doppelpuls-TMS zeigte erste erfolgreiche Resultate in der Behandlung akuter Migräneattacken (Clarke et al. 2006, Mohammad et al. 2006a, b, Lipton et al. 2010). Bisher haben lediglich wenige Studien die Wirksamkeit repetitiver TMS (rTMS) in der prophylaktischen Behandlung von Migränepatienten untersucht. Klassischerweise wird eine hemmende Wirkung der rTMS durch 1Hz Stimulationen und eine Erregbarkeitssteigerung mit Stimulationen über 10Hz erreicht. In einer placebokontrollierten Studie von Brighina et al. 2004 erhielten elf Patienten mit chronischer Migräne über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) während zwölf Sitzungen hochfrequente rTMS. Die Autoren berichteten von einer signifikanten Reduktion der Frequenz der Migränetacken, der eingenommenen Medikamente und der Kopfschmerzintensität im Vergleich zur Placebostimulation. In Übereinstimmung mit der Annahme einer interiktalen Hyperexzitabilität untersuchte die Studiengruppe um Teepker (2010) in einer placebokontrollierten Studie an 27 Migränepatienten mit und ohne Aura die Wirksamkeit niedrigfrequenter rTMS. Dazu applizierten sie an fünf aufeinanderfolgenden Tagen 1Hz-TMS über dem Vertex. Dabei wurde die Häufigkeit der Migräneanfälle und die Anzahl der Tage mit Migränesymptomatik in der Verumgruppe signifikant reduziert, allerdings ohne signifikanten Unterschied zur Placebogruppe. Untersuchungen der Arbeitsgruppe von Misra (2012) sowie ihrer placebokontrollierten Folgestudie (2013) ergaben in einem heterogenen Untersuchungskollektiv von 100 Migränepatienten nach dreimaliger

hochfrequenter rTMS des linken frontalen Kortex eine signifikante Reduktion der Attackenfrequenz und der Kopfschmerzintensität im Vergleich zur Placebogruppe. Zusätzlich sanken der Grad der funktionellen Beeinträchtigung und der Bedarf an Akutmedikamenten. In einem Zeitraum von 8 Wochen applizierten Conforto et al. 2014 in 23 Sitzungen bei 14 Patienten mit chronischer Migräne hochfrequente rTMS über dem linken DLPFC mit einem negativen Studienergebnis.

Die zum Teil widersprüchlichen Aussagen der umschriebenen Anzahl an tDCS- und TMS-Studien zur Migränebehandlung lassen sich durch verschiedene Ursachen, wie heterogene Patientenkollektive, abweichende Stimulationsprotokolle hinsichtlich Dauer, Intensität und Frequenz der Stimulation sowie der stimulierten Hirnregionen in Abhängigkeit von der jeweiligen pathophysiologischen Ausgangshypothese, begründen (Lipton und Pearlman 2010, Brigo et al. 2012, Brighina et al. 2013, Schoenen et al. 2016). Neben methodischen Faktoren lassen sich die widersprüchlichen Effekte der tDCS durch verschiedene biologische Faktoren wie das Alter, das Geschlecht, die Anatomie der stimulierten Hirnregion und die Tageszeit begründen (Brigo et al. 2012, Huang et al. 2017). Bereits frühe tierexperimentelle Untersuchungen, als auch spätere Humanexperimente wiesen einen weniger starken und kürzer andauernden Effekt der Gleichstromstimulation über dem visuellen Kortex im Vergleich zum motorischen Kortex nach, der sich durch die anatomische Lage und die damit verbundene relative Distanz zur Elektrode, die unterschiedlichen Zellarchitektur, eine abweichende Orientierung der intrakortikalen und kortikokortikalen Neurone und verschiedene Neurotransmitter begründen lässt (Creutzfeld et al. 1962, Antal et al. 2004a, Lang et al. 2007, Brigo et al. 2012). Dementsprechend wird eine geringere neuronale Plastizität des visuellen Kortex im Vergleich zum motorischen Kortex angenommen (Antal et al. 2004a).

Placeboeffekte

Bei der Behandlung von Migränepatienten im Rahmen medikamentöser Studien sind Placeboeffekte von etwa 30 % bekannt (Newman et al. 2001, Silberstein et al. 2004, Gerwig et al. 2012). Daher ist zur Beurteilung der klinischen Therapieeffekte eine suffiziente Placebostimulation notwendig. Der Vorteil placebokontrollierter tDCS-Studien liegt in dem geringeren Nebenwirkungsprofil der Methode im Vergleich zur TMS (Fregni et al. 2006a, Gandiga et al. 2006).

Die durch den kurzen Stromfluss (sog. *fade-in*) entstehenden anfänglichen sensorischen Missempfindungen entsprechen denen initialer aktiver tDCS, wohingegen die kurze Stimulationsdauer nicht in der Lage ist, länger andauernde Nacheffekte hervorzurufen (Nitsche und Paulus 2000, Lang et al. 2004, 2005, Iyer et al. 2005, DaSilva et al. 2011). Diese Methode

erlaubt eine suffiziente Verblindung der Probanden hinsichtlich der Art der applizierten Stimulation und gilt als Standard in der Durchführung placebokontrollierter Studien (Gandiga et al. 2006, Poreisz et al. 2007, Ambrus et al. 2012).

Für 1 mA-tDCS mit einer Elektrodengröße von 25 cm² konnte die in der vorliegenden Studie verwendete Placebomethode bereits in ihrer Effektivität erfolgreich bestätigt werden (Gandiga et al. 2006, Ambrus et al. 2012). Ambrus und Mitarbeiter (2012) wiesen in ihren Untersuchungen nach, dass der Ablauf *fade-in* – Stimulation – *fade-out* mit einer Stimulationsstärke von 1 mA für Probandengruppen mit oder ohne tDCS-Erfahrung eine zuverlässige Methode zur placebokontrollierten Anwendung von tDCS ist. Beiden Probandengruppen gelang es nicht, zwischen den Stimulationsarten zu differenzieren. Ähnliches konnten auch Poreisz et al. (2007) feststellen: Lediglich 17% der Probanden bemerkten einen Unterschied zwischen den applizierten Stimulationsarten. Bereits 2006 konnte die Arbeitsgruppe um Gandiga in einer placebokontrollierten Doppelblindstudie zum klinischen Einsatz der tDCS die Möglichkeit einer effektiven Verblindung nicht nur für Probanden, sondern auch für den Untersucher hinsichtlich der applizierten Stimulationsart nachweisen. Demgegenüber gelang in Untersuchungen von Palm et al. 2013 dem Untersucher aufgrund von Hautrötungen, die lediglich nach Verum-tDCS auftraten, die Abgrenzung zur Placebostimulation. Entsprechend den Erkenntnissen der vorliegenden Arbeit ergaben sich keinerlei signifikante Probleme hinsichtlich der doppelten Verblindung (Russo et al. 2013).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigten ein gering vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen wie Kribbeln, Brennen und Jucken unter rc-tDCS verglichen mit der Placebogruppe. Dennoch kann aufgrund der geringen Unterschiede kein Rückschluss auf das Versagen der Verblindungsmethode gezogen werden. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass eine Stimulationsintensität von 2mA, wie sie in der vorliegenden Arbeit verwendet wurde, stärkere Missempfindungen hervorruft und dementsprechend insbesondere bei wiederholten Stimulationen die Verblindung beeinträchtigen kann (O'Connell et al. 2012).

Es sollte kritisch betrachtet werden, dass die Placebostimulation in zwei Fällen eine Verbesserung der Migränesymptomatik bewirkt konnte. Einerseits sprechen diese Ergebnisse für einen Placeboeffekt, der eine erfolgreiche Verblindung der Studie zu belegen scheint. Andererseits ist anzunehmen, dass die Studienteilnehmerinnen, wie viele Migräne- und chronischen Schmerzpatienten, alternative, nicht-medikamentöse Migränebehandlungen bevorzugen und daraus resultierend eine hohe Erwartungshaltung gegenüber der tDCS-Behandlung zeigen. Zukünftige Studien sollten daher darauf abzielen, Probandinnen

hinsichtlich Ihres Interesses an der Studie zu befragen, um diejenigen mit zu hohen Erwartungen an den persönlichen Nutzen der Studie herauszufiltern.

Stimulationsparameter

Das in der vorliegenden Studie verwendete Stimulationsprotokoll mit einer Elektrodenfläche von 35cm^2 und einer Stromstärke von 2 mA gilt bei einer Stimulationsdauer von 20 min. nach aktuellem Kenntnisstand und unter Berücksichtigung der Empfehlungen für die Durchführung der tDCS (Antal et al. 2017) als sicher. Als determinierende Faktoren für die neuromodulatorische Wirksamkeit der Stimulation und das Ausmaß der Nacheffekte sind neben der Stimulationsintensität und -dauer die Position und Größe von Stimulations- und Referenzelektroden sowie der zeitliche Abstand zwischen den wiederholten tDCS-Applikationen zu betrachten (Nitsche et al. 2007, 2008, Lefaucher et al. 2008, DaSilva et al. 2011).

In der vorliegenden Arbeit muss allerdings berücksichtigt werden, dass der Effekt der Stimulation bei der verwendeten Elektrodenfläche möglicherweise nicht ausreichend fokal ist. Die kortikal induzierte Stromdichte hängt u. a. von der Elektrodenfläche ab: kleinflächige Elektroden haben eine höhere Fokalität und erzielen somit eine höhere Stromdichte als große (Nitsche et al. 2003d, Nitsche et al. 2007). Eine Reduktion der Elektrodenfläche unter Beibehaltung einer konstanten Stromdichte ermöglicht eine fokussiertere Stimulation, so dass umliegende Areale weniger stimuliert werden und sich die Effekte auf definierte kortikale Areale beschränken (Nitsche et al. 2007). Untersuchungen deuten jedoch darauf hin, dass die Beziehung zwischen Elektrodenfläche und dem stimulierten Kortexareal komplexer zu sein scheint (Miranda et al. 2009). Die Beschränkung der tDCS-induzierten Effekte der tDCS auf das Hirnareal unter der Elektrode scheint ein vereinfachter Ansatz zu sein (Bikson et al. 2010). Neben den direkten funktionellen Effekten auf die Kortexareale unmittelbar unterhalb der Elektrode kommt es aufgrund kortikaler und subkortikaler Verschaltungen (Keeser et al. 2011) auch zu Effekten auf unmittelbar benachbarte (Lang et al. 2005) oder weiter entfernte Hirnregionen (Minhas et al. 2010). Baudewig und Mitarbeiter (2001) stellten erstmals in der funktionellen BOLD-MRT die Ausbreitung hemmender Effekte kathodaler tDCS über dem sensomotorischen Kortex auf die assoziierten Kortexareale bedingt durch kortiko-kortikale Verbindungen dar, allerdings ohne die Aktivität der direkt stimulierten Hirnregion zu verändern. Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen Boros et al. (2008), die nach anodaler tDCS des prämotorischen Kortex eine kurzzeitige Veränderung der Aktivität des ipsilateralen motorischen Kortex beobachteten. In einer kürzlich durchgeführten Studie wurde mit Hilfe eines Berechnungsmodells der Stromfluss in mehreren kortikalen und subkortikalen Regionen, die mit der Migräne assoziiert sind, ermittelt (DaSilva et al. 2012). Dabei wurden signifikante elektrische Felder nicht nur im unmittelbar stimulierten

Kortexareal, sondern auch in der Inselregion, dem cingulären Kortex, dem Thalamus und der Hirnstammregion beobachtet.

Kleinflächigere Elektroden erzielen durch eine höhere Stromdichte eine stärkere Fokalität (Nitsche et al. 2003d, Nitsche et al. 2007). Überschreitet die im Kortex induzierte Stromflussdichte allerdings eine kritische Grenze, so können Schädigungen des Hirngewebes die Folge sein (Nitsche et al. 2003c, Liebetanz et al. 2009). Als weitere Möglichkeiten einer verbesserten Fokussierung werden die Positionierung mehrerer Referenzelektroden um eine relativ kleine Stimulationselektrode im Rahmen einer *high-definition* tDCS (Minhas et al. 2010) oder die Verwendung personalisierter Elektrodengrößen- und -formen diskutiert (Tecchio et al. 2013). Zur Verstärkung und Verlängerung der stimulationsinduzierten Nacheffekte wird eine längere Stimulationsdauer anstatt einer Erhöhung der Stromdichte empfohlen (Nitsche et al. 2008).

Entsprechend den Untersuchungen von Rocha et al. 2015 über dem visuellen Kortex und der Arbeitsgruppen von DaSilva (2012) und Auvichayapat (2012), die tDCS über dem M1-Areal applizierten, wurde folglich in dieser Arbeit die Stimulationsdauer auf 20 min. festgelegt. Viganò et al. (2013) und Antal et al. (2011a) stimulierten den visuellen Kortex lediglich mit 15-minütiger tDCS. Die in unseren Untersuchungen verwendete Stimulationsdauer liegt damit deutlich über der zeitlichen Schwelle, ab der es zu länger andauernden, stimulationsinduzierten Nacheffekten kommt (Nitsche und Paulus 2000, 2001, Nitsche et al. 2003b). Zusätzlich erzeugen konsekutive tDCS-Applikationen kumulative Effekte (Boggio et al. 2007, Lefaucher et al. 2008).

Im Vergleich zur Vorgängerarbeit von Antal et al. 2011a wurde die Stromstärke wie auch bei Rocha et al. 2015 auf 2 mA erhöht. Bereits DaSilva et al. 2012 stimulierten den motorischen Kortex von Migränepatienten erfolgreich mit 2mA-tDCS. Da Stimulationsintensitäten von 3 mA Schmerzen verursachen, wurde auf eine weitere Erhöhung verzichtet (Furubayashi et al. 2008). In Übereinstimmung mit Untersuchungen von Antal et al. (2003a, 2004a) zur tDCS des visuellen Kortex wurde die Referenzelektrode über Cz und die Stimulationselektrode über Oz platziert. Die Effektivität der Elektrodenanordnung wurde bereits in weiteren Studien bestätigt (Antal et al. 2011a, Rocha et al. 2015). Die Arbeitsgruppe um Viganò (2013) hingegen platzierte die Anode auf Oz und die Referenzelektrode über dem Kinn. Sowohl der Abstand zwischen den Elektroden (Miranda et al. 2006, Datta et al. 2008, Moliadze et al. 2010), als auch die Größe und die extrakranielle Position der Referenzelektrode beeinflussen die neuromodulatorischen Effekte, auch unter der Stimulationselektrode, und können zu einer veränderten Stromverteilung führen (Nitsche et al. 2007, Moliadze et al. 2010, Bikson et al. 2010, DaSilva et al. 2011).

Nebenwirkungen

Die tDCS gilt nach den neusten Erkenntnissen unter Verwendung der empfohlenen Stimulationsprotokolle als sichere und nebenwirkungsarme Methode der non-invasiven Hirnstimulation (Nitsche et al. 2003c, d, Fregni et al. 2015, Woods et al. 2016, Bikson et al. 2016a, Antal et al. 2017, Paulus 2017).

In Übereinstimmung mit vorherigen tDCS-Studien (Iyer et al. 2005, Gandiga et al. 2006, Poreisz et al. 2007, Nitsche et al. 2008, Antal et al. 2011a, DaSilva et al. 2011, Viganò et al. 2013, Fertonani et al. 2015) wurden Kribbeln und Jucken mit mäßiger bis mittelmäßiger Intensität als häufigste Nebenwirkungen während und nach der tDCS in beiden Stimulationsgruppen angeführt. Mit geringeren Inzidenzen gaben die Probandinnen beider Stimulationsgruppen Brennen und seltener Schmerzen unter den Elektroden an, vermehrt während der tDCS. Dass sich vergleichbare Häufigkeitsverteilungen bei vorangegangenen tDCS-Studien mit Migränepatienten (Poreisz et al. 2007, Antal et al. 2011a) und geringe Inzidenzen in Untersuchungen mit gesunden Probanden (Poreisz et al. 2007) finden, lässt sich in erster Linie mit der vorliegenden Grunderkrankung erklären. Die signifikant höheren Inzidenzen von Juckreiz, Kribbeln, Brennen und Schmerzen unter den Elektroden während der tDCS im Vergleich zu nach der Stimulation deuten darauf hin, dass diese sensorischen Missempfindungen mit der Stromapplikation assoziiert sind. Diese Nebenwirkungen treten insbesondere zu Beginn und am Ende der Stimulation auf und lassen sich durch das An- und Abschalten des Stromes begründen (Nitsche und Paulus 2000). Lokale Hautläsionen (z. B. Verbrennungen) unterhalb der Elektroden, die infolge eines verminderten Elektrode-Haut-Kontaktes bei trockenen Schwämmen entstehen (Palm et al. 2008, 2014 Nitsche et al. 2008, Rodríguez et al. 2014, Wang et al. 2015, Antal et al. 2017), wurden in der vorliegenden Arbeit nicht beobachtet. Diese Erkenntnis stimmt mit den Untersuchungen der Arbeitsgruppe um Fertonani et al. 2015 überein, die bei der Auswertung von über tausend durchgeführten tDCS-Behandlungen keinerlei Hautverletzungen feststellten.

Wie bereits aus mehreren Untersuchungen bekannt ist, gehört das Auftreten von leichten Kopfschmerzen zu den häufigeren Nebenwirkungen der tDCS (Iyer et al. 2005, Gandiga et al. 2006, Nitsche et al. 2008, DaSilva et al. 2011, Antal et al. 2017). Kopfschmerzen traten in dieser Arbeit sowohl während (12,5%) als auch nach (16,7%) der tDCS häufiger in der Verumgruppe als unter Placebostimulation, in der sie während 3,8% und nach 7,7% Stimulationen beschrieben wurden. Im Gegensatz dazu zeigten sich in der Studie von Antal et al. (2011a) gering höhere Inzidenzen, wobei Kopfschmerzen bei 21,3% unter kathodaler tDCS und bei 35,5% in der Placebogruppe auftraten. Bereits Poreisz et al. (2007) beschrieb ein vermehrtes Auftreten von

Kopfschmerzen bei Migränepatienten (55,6%) im Vergleich zu Gesunden (7,8%). Das gehäufte Auftreten von Kopfschmerzen (35-39%) bei chronischen Schmerzpatienten sowohl unter Verum- als auch Placebostimulation stellte bereits Antal et al. (2010) in ihren Untersuchungen zur Wirksamkeit anodaler tDCS über dem Motorkortex fest. Die höhere Inzidenz von Kopfschmerzen während und nach tDCS bei chronischen Erkrankungen unabhängig von der Stimulationsart lässt sich möglicherweise auf das Grundleiden der Probanden zurückführen.

Zusätzlich wurde das gehäufte Auftreten von Müdigkeit unter tDCS beobachtet (Antal et al. 2017). Bereits Poreisz et al. 2007 beschrieb eine höhere Inzidenz von Müdigkeit während (35,3%) und nach (22,6%) der Stimulation. Dabei war moderate Müdigkeit (44,4%) die zweithäufigste Nebenwirkung während der tDCS bei Migränepatienten. Interessanterweise konnte auch in der vorliegenden Arbeit eine höhere Inzidenz von Müdigkeit in der Placebogruppe während (15,4%) und nach (19,2%) der Stimulation beobachtet werden. Betrachtet man die Ergebnisse der Studie von Antal et al. 2011a, zeigte sich auch hier ein gehäuftes Auftreten von Müdigkeit unter Placebobedingungen, sowohl während (28,4%) als auch nach der Stimulation (42,6%). Die höhere Inzidenz von Müdigkeit während und nach der tDCS in der Placebogruppe ist überraschend und könnte darauf hinweisen, dass rc-tDCS in der Lage ist Müdigkeit bei Migränepatienten zu verbessern. Insbesondere im Vergleich zu Antal et al. 2011a scheinen sich die verlängerte Stimulationsdauer und die erhöhte Stimulationsintensität stärker positiv auf die Müdigkeit auszuwirken.

Auch wenn die tDCS-Behandlung in der vorliegenden Arbeit von einigen Probandinnen, insbesondere unter Placebobedingungen, als unangenehm empfunden wurde, kamen Poreisz et al. 2007 auf vergleichbare Inzidenzen (22,2%) bei Migränepatienten. Die beschriebenen Nebenwirkungen wurden allerdings nie als so unangenehm empfunden, dass die Stimulation abgebrochen werden musste. Unter Berücksichtigung der bisher durchgeführten tDCS-Studien sind die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ein weiterer Beleg für eine sichere und nebenwirkungsarme Methode.

4.2 Einfluss der rc-tDCS auf die Phosphenschwelle von Migränepatienten

Aufgrund einer fehlenden Korrelation der intraindividuellen neuronalen Erregbarkeit des motorischen und des visuellen Kortex (Stewart et al. 2001, Boroojerdi et al. 2002, Gerwig et al. 2003, Antal 2004c, Deblieck et al. 2008) scheint es von Bedeutung, direkte Untersuchungen des visuellen Kortex durchzuführen. Als Erklärungsmöglichkeiten werden die deutlich stärkere interindividuelle Variabilität des visuellen Kortex und die variierende Haut- und Knochendicke (Brindely 1972, Amunts et al. 2000, Boroojerdi et al. 2002, Antal et al. 2004c, Kammer et al.

2007, Boros et al. 2009, Brigo et al. 2012) sowie die regionalen Unterschiede bezüglich Morphologie, Zellarchitektur und Verteilung von Rezeptorbindungsstellen der beiden Kortexareale diskutiert (Stewart et al. 2001, Sparing et al. 2005, Antal et al. 2011b). Eine weitere Begründung liefert die unterschiedliche anatomische Lage (Marg und Rudiak 1994, Thielscher et al. 2010, Antal et al. 2011b), die zu einer Beeinflussung der Reizschwelle beiträgt (Epstein et al. 1990, Kozel et al. 2000, McConnell et al. 2001, Brigo et al. 2012). Bekanntermaßen befinden sich große Anteile des Sehzentrums tiefliegend angrenzend an den hinteren Interhemisphärenspalt (Kammer et al. 2005, 2007, Brigo et al. 2012), wo sie für TMS-Messungen schwer zu erreichen sind. Es lässt sich daher konstatieren, dass von der kortikalen Erregbarkeit als regionalem Phänomen einer bestimmten Hirnregion nicht unmittelbar auf die des gesamten Kortex oder anderer Kortexareale geschlossen werden kann. Daher wurde in der vorliegenden Studie die Phosphenschwelle als zeitlich stabiler und reliabler Parameter für die Quantifizierung tDCS-induzierter kortikaler Erregbarkeitsveränderungen und die Effektivität stimulationsinduzierter Umbauvorgänge verwendet (Boroojerdi et al. 2000a, b, Mulleners et al. 2001a, Fumal et al. 2002, Gothe et al. 2002, Antal et al. 2003a, Aurora et al. 2003, Gerwig et al. 2005, Chadaide et al. 2007).

Entsprechend Untersuchungen in kleineren Probandenkollektiven von Cowey und Walsh 2000 und Stewart et al. 2001 zeigte sich in der vorliegenden Arbeit eine 100% Phosphenprävalenz, wobei sich die Wahrnehmung von Phosphenen unter Einzelpulsstimulation variabel gestaltet (Kammer et al. 2005). In Anlehnung an bisherige Untersuchungen wurde die Stimulation in der Nähe des Interhemisphärenspaltes durchgeführt, da die Wahrscheinlichkeit für Phosphene in diesem Bereich aufgrund der besagten Anatomie des visuellen Kortex am größten ist (Kammer et al. 2005, Stokes et al. 2013, Schaeffner und Welchman 2017). Dabei gaben die Probandinnen überwiegend einseitige Phosphene in Form kurz andauernder, weiß-gräulicher, blitz- oder wolkenartiger Formationen im kontralateralen Gesichtsfeld zur stimulierten Hemisphäre an (Cowey und Walsh 2000, Gothe et al. 2002 und Boroojerdi et al. 2002, Kammer et al. 2005). Chromatophosphene wurden nur vereinzelt wahrgenommen (Cowey und Walsh 2000, Gothe et al. 2002).

Obwohl die Phosphenschwelle von der individuellen, subjektiven Wahrnehmung der Probanden abhängt, sind die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ein weiterer Beleg für die Reliabilität und zeitliche Stabilität der Phosphenschwelle.

In der vorliegenden Studie konnten keine unerwünschten Nebenwirkungen bei der Applikation von Einzelreiz-TMS festgestellt werden (Rossi et al. 2009). Weder Kopf- noch Nackenschmerzen, die als die häufigsten Nebenwirkungen der TMS auftreten und deren Stärke

von verschiedenen Stimulationsparametern und der individuellen Wahrnehmung abhängt (Rossi et al. 2009, Machii et al. 2006, Loo et al. 2008), wurden beobachtet.

Entsprechend einer Vielzahl von Untersuchungen (Aurora et al. 1998, 2003, Mulleners et al. 2001a, Battelli et al. 2002, Brighina et al. 2002, Young et al. 2004, Gerwig et al. 2005, Chadaide et al. 2007, Brigo et al. 2012) wurde in der vorliegenden Arbeit von einer interiktal gesteigerten neuronalen Erregbarkeit des visuellen Kortex ausgegangen. Entsprechend Antal et al. 2003a wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Applikation kathodaler tDCS zu einer Reduktion der neuronalen Erregbarkeit des visuellen Kortex und in Folge dessen zu einer Anhebung der Phosphenschwelle führt. Die Probandinnen der Verumgruppe zeigten über die gesamte Stimulationsphase eine signifikant erhöhte Phosphenschwelle, während es bei den Probandinnen der Placebogruppe zu keinen signifikanten Veränderungen kam. Auffallend war, dass anfangs höhere TMS-Intensitäten benötigt wurden um Phosphene auszulösen. Das lässt sich damit erklären, dass die Studienteilnehmerinnen oftmals ausgeprägtere Lichtsensationen erwarteten (Brigo et al. 2012). Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen damit die Annahme, dass die neuronale Exzitabilität des visuellen Kortex interiktal gesteigert und vermutlich ursächlich für die Entstehung und Aufrechterhaltung der Migräne ist. Zusätzlich weisen die Ergebnisse darauf hin, dass die Steigerung der Phosphenschwelle mit der Frequenz der Migräneattacken negativ korreliert (Artemenko et al. 2008, Gerwig et al. 2012).

Vorangegangene Untersuchungen zur neuronalen Erregbarkeit des visuellen Kortex bei Migränepatienten mit und ohne Aura bei episodischer, chronischer oder menstrueller Migräne ergaben zum Teil widersprüchliche Ergebnisse. Aurora et al. (1998) wiesen erstmals eine verminderte Phosphenschwelle als direktes neurophysiologisches Korrelat der neuronalen Hyperexzitabilität des visuellen Kortex bei Migränepatienten mit Aura im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe nach. Zu vergleichbaren Ergebnissen kam die Arbeitsgruppe um Aurora (2003), die eine signifikant verringerte Phosphenschwelle insbesondere bei Migränikern mit Aura bestätigten. Mulleners et al. (2001a) zeigten in ihren Untersuchungen sowohl bei Migränepatienten mit als auch ohne Aura interiktal eine Hyperexzitabilität des visuellen Kortex verglichen mit gesunden Probanden. Entsprechend dem vorliegenden Studiendesign belegten auch Gerwig et al. 2005 im kopfschmerzfreien Intervall zu einem vergleichbaren Messzeitpunkt vor dem Migräneanfall mittels Einzelpuls-TMS signifikant niedrigere Phosphenschwellen von Migränepatienten, insbesondere mit Aura. Hinweise auf eine kortikale Hyperexzitabilität wurden auch für den extrastriären Kortex, das V5-Areal, von Battelli und Mitarbeitern (2002) erbracht, die eine verminderte Phosphenschwelle für sich bewegende Phosphene bei Migränepatienten mit und ohne Aura nachwiesen. Demgegenüber stehen die Ergebnisse der Arbeit von Afra et al. (1998), die unter Verwendung einer kreisförmigen Spule signifikant

höhere Phosphenschwellen bei Migränepatienten mit und ohne Aura im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe aufzeigten. Diese Erkenntnisse wurden später von der Arbeitsgruppe um Bohotin (2003) mittels einer Schmetterlingsspule bestätigt. Untersuchungen von Valli et al. 2001 und Antal et al. 2006b hingegen fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen Migränikern und Gesunden. Die Phosphenschwellen zwischen Patienten mit menstrueller Migräne und den übrigen Migränikern unterschieden sich nicht signifikant (Antal et al. 2006b und Young et al. 2004).

Diese widersprüchlichen Studienergebnisse wurden bereits ausführlich von Fumal et al. 2003 und Ambrosini et al. 2003 diskutiert. Dabei lassen die großen interindividuellen Variabilitäten der Phosphenschwellenniveaus (Schoenen et al. 2003, Rauschecker et al. 2004) den Einfluss verschiedener Faktoren vermuten. Dazu gehören neben individuellen anatomischen Variabilitäten, wie der variablen Gyrierung des visuellen Kortex und der Kalottendicke (Meyer et al. 1991, Amunts et al. 2000, Kammer et al. 2005, Stokes et al. 2013), auch Unterschiede der individuellen subjektiven Wahrnehmungsschwelle (Marg und Rudiak 1994, Brigo et al. 2012).

Im Hinblick auf den Zeitpunkt der Messung der Phosphenschwelle ist zu beachten, dass sich die kortikale Erregbarkeit 24 Stunden vor und während der Migräneattacke verändert und dieser Erregungszustand 24-72 Stunden überdauern kann (Judith et al. 2000). Dies widerspricht der Hypothese einer dauerhaften kortikalen Übererregbarkeit von Welch et al. 1990. Das kortikale Erregbarkeitslevel ist instabil und ändert sich relativ zum Zeitpunkt des letzten/nächsten Migräneanfalls (Schoenen et al. 2003, Young et al. 2004, Brigo et al. 2012). Prinzipiell zeigen sich im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen bei Migränepatienten, insbesondere mit Aura, größere Schwankungen der Phosphenschwellen im schmerzfreien Intervall mit auffällig hohen oder niedrigen Phosphenschwellen kurz vor den Migräneattacken, wodurch auf eine instabile kortikale Erregbarkeit geschlossen werden kann (Antal et al. 2006b).

Darüber hinaus muss der Zeitpunkt der Phosphenschwellenmessung in Bezug auf die Phase des menstruellen Zyklus beachtet werden, da ein erregbarkeitssteigernder Effekt mit Östradiol und ein inhibitorischer Effekt mit Progesteron in Zusammenhang gebracht wird (Smith et al. 2002). Demgegenüber stellten sich in Untersuchungen von Boros et al. 2009 die Phosphenschwellen unabhängig vom Hormonstatus dar, wobei die Patienten, die eine niedrige Dosierung oraler Kontrazeptiva einnahmen, niedrigere Phosphenschwellen im Vergleich zu Patienten ohne hormonelle Empfängnisverhütung aufwiesen. In der vorliegenden Arbeit wurde die exakte Phase des Menstruationszyklus registriert und die Phosphenschwellenmessung während derselben Zyklusphase im gleichen zeitlichen Abstand vor der zu erwartenden Migräneattacke durchgeführt.

Als weitere Erklärungsmöglichkeiten für die Heterogenität der Ergebnisse werden neben dem Zeitpunkt der Phosphenschwellenmessung und der Patientenauswahl auch methodische und technische Unterschiede hinsichtlich des Versuchsaufbaues (Spulenform, Stromrichtung, Spulenposition, Pulsform) und der Durchführung der Phosphenschwellenmessung in Betracht gezogen (Chronicle und Mulleners 2004, Sandrini et al. 2011). Die Bestimmung der Phosphenschwelle mittels verschiedener Magnetstimulatoren kann zu unterschiedlichen Schwellenwerten führen (Kammer et al. 2001, Kammer und Thielscher 2003). Die in der vorliegenden Arbeit verwendete Schmetterlingsspule (*figure-of-eight-coil*), die bereits in verschiedenen TMS-Studien zur kortikalen Erregbarkeit bei Migränepatienten (Battelli et al. 2002, Brighina et al. 2002, Bohotin et al. 2003, Gerwig et al. 2005, Antal et al. 2006b, Chadaide et al. 2007) verwendet wurde, weist eine stärkere und fokussiertere Wirkung auf die zu stimulierenden kortikalen Areale auf als die Rundspule (Hallett 2000, Thielscher und Kammer 2004, Lontis et al. 2006). Entsprechend den meisten bisher durchgeführten Studien wurde die individuelle optimale Spulenposition zur Bestimmung der Phosphenschwelle ermittelt (Aurora et al. 2003, Brighina et al. 2002, Antal et al. 2003a, b, 2006b, Gerwig et al. 2005, Lang et al. 2007). Im Gegensatz dazu zeigen sich in der Literatur mehrere Arbeiten, die die Magnetspule an einem (Antal et al. 2002) oder mehreren (Borojerdj et al. 2000a, 2002) vorab festgesetzten Punkten um die Position Oz platzierten, ohne durch individuelle Nachjustierung eine Optimierung der Spulenposition unter Berücksichtigung der interindividuell variablen Lage visueller kortikaler Areale vorzunehmen (Stewart et al. 2001). Anstatt der häufig zur Steigerung der Phosphenprävalenz verwendeten Doppelpulse (Borojerdj et al. 2002, Brighina et al. 2002, Gerwig et al. 2005, Sparing et al. 2005) wurde in der vorliegenden Arbeit Einzelpuls-TMS (Antal et al. 2006b, Lang et al. 2007, Chadaide et al. 2007) verwendet. Bereits im Tierexperiment konnte gezeigt werden, dass Einzelpulse in der Lage sind, die Aktivität visueller Neurone effektiv zu beeinflussen (Moliadze et al. 2003). Auch Kammer und Baumann 2010 konnten keinen signifikanten Vorteil für Doppelpuls-TMS gegenüber Einzelpulsen feststellen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen damit die sichere Auslösbarkeit der Phosphene mittels Einzelpuls-TMS auch bei ungeübten Probanden. Die verwendete biphasische Strompulsform besitzt im Vergleich zur monophasischen eine niedrigere Phosphenschwelle und damit eine höhere Effizienz in der Phosphenwahrnehmung (Kammer und Thielscher 2003, Kammer et al. 2007, Kammer und Baumann 2010), wohingegen für die aus der Positionierung der Magnetspule resultierende, kraniokaudale Stromrichtung (Antal et al. 2006b, Chadaide et al. 2007, Lang et al. 2007) mediolaterale Stromrichtungen präferiert werden (Kammer et al. 2001, 2007). Allerdings liegen bezüglich des Einflusses horizontaler oder vertikaler Stromrichtungen auf die Phosphenschwellen widersprüchliche Ergebnisse vor, sodass eine weitere Klärung

anhand von Vergleichstudien und eine zukünftige Standardisierung sinnvoll wäre (Kammer et al. 2001, Sparing et al. 2005, Schaeffner und Welchman 2017).

4.3 Einfluss der rc- tDCS auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es gibt in der Forschung keine allgemein gültige, einheitliche Definition des Begriffes der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (*Health-Related Quality of Life*, HRQoL) (Bullinger und Hasford 1991). Der Begriff spiegelt den Versuch wieder, das komplexe Konzept der Lebensqualität auf jene Aspekte des Lebens zu beschränken, die sich spezifisch auf die Gesundheit einer Person beziehen und als die wahrgenommene subjektive Gesundheit von jedem einzelnen aufgefasst werden (Apolone und Mosconi 2001, Bullinger 2006). Bullinger und Hasford näherten sich 1991 der Bezeichnung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Form eines mehrdimensionalen Konstruktes an, welches psychische, kognitive, physische, soziale und funktionelle Aspekte der individuellen Funktionsfähigkeit und des Wohlbefindens aus Patientensicht beurteilt.

Aus diesem Grund sollen durch eine Verbesserung der Migränesymptomatik auch die Beeinflussung der Begleitsymptome und eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität Ziel einer suffizienten Migränebehandlung sein. Untersuchungen der Arbeitsgruppe um Lipton (2000) überprüften die Auswirkungen der Frequenz, der Dauer und des Schweregrades der Migräne auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Dabei beschrieben sie die Frequenz als den wichtigsten Vorhersagewert sowohl für die psychische, als auch die physische Komponente der Lebensqualität. Eine Korrelation zwischen Attackenfrequenz und gesundheitsbezogener Lebensqualität wiesen auch Ruscheweyh et al. (2014) nach. In den Leitlinien für die Durchführung prophylaktischer Therapiestudien bei Migränepatienten von Silberstein et al. 2008 wird die Erfassung der krankheitsspezifischen, gesundheitsbezogenen Lebensqualität als sekundärer Studienendpunkt empfohlen.

Der für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der vorliegenden Arbeit verwendete *Short Form (SF)-36 Health Survey* der *Medical Outcome Study* (MOS) (Tarlov et al. 1989, Bullinger et al. 1995, Bullinger und Kirchberger 1998) stellt ein extensiv genutztes, standardisiertes Messverfahren zur krankheitsübergreifenden Erhebung und Quantifizierung des derzeit vorliegenden Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar. Der Fragebogen gilt als valides und zuverlässiges Messinstrument mit einer hohen Veränderungssensitivität (Ware und Sherbourne 1992, McHorney et al. 1993, 1994, Ware et al. 1995).

Obwohl der SF-36 als internationaler Standard in die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gehört, können einzelne Aspekte Anlass zur Kritik geben.

Die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beruht auf der subjektiven Wahrnehmung des Patienten. Zusätzlich unterliegt der SF-36 als universelles und krankheitsübergreifendes Testinstrument potentiellen krankheitsunabhängigen Einflüssen. Insgesamt berichteten mehrere Probandinnen dieser Studie von Schwierigkeiten bei der Beantwortung des Fragebogens. Dabei wurde von den Studienteilnehmerinnen insbesondere angemerkt, dass sich ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität in einzelnen Bereichen zwar verschlechtert hätte, dieses aber nicht auf die Migräne, sondern auf andere Erkrankungen oder persönliche Lebensumstände zurückzuführen sei.

Des Weiteren wird lediglich der zum aktuellen Zeitpunkt der Studie vorliegende Gesundheitszustand des Probanden erfasst. Der SF-36 erlaubt es nicht, zwischen dem akuten Schmerzereignis und den anfallsfreien Phasen, die für das Krankheitsbild der Migräne charakteristisch sind, zu differenzieren. Durch den episodentartigen Charakter der Migräne gelang es den Probandinnen dieser Arbeit häufig nicht, die mittlere Schmerzstärke einzustufen, da sie sich zwischen zwei Attacken deutlich unterscheiden kann und die Patienten im anfallsfreien Intervall schmerzfrei sind. Daraus lässt sich folgern, dass dem Zeitpunkt der Beantwortung des Fragebogens sowohl hinsichtlich des Schweregrades der letzten Attacke als auch des zeitlichen Abstandes zu dem letzten Migräneanfall große Bedeutung in der Beurteilung zukommt. Der SF-36 berücksichtigt außerdem weder Chronifizierungsstadien der Erkrankung noch komorbide Erkrankungen, die ihrerseits die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinflussen. Schon Magnusson et al. (2012) konnten zeigen, dass die Verwendung des regulären SF-36 in seiner Form möglicherweise nicht für Kopfschmerzpatienten geeignet ist. Demgegenüber fanden Fuh und Wang 2006 deutliche Übereinstimmungen zwischen dem migränespezifischen *Migraine Disability Assessment Scale* (MIDAS) und dem SF-36. Sie konnten sogar nachweisen, dass die emotionale Komponente der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nur durch den SF-36 abgedeckt wird.

In beiden Probandengruppen konnten, unabhängig von der Art der Stimulation, in allen acht Dimensionen des SF-36 Skalen eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nachgewiesen werden. Eine signifikante Steigerung der Lebensqualität ließ sich allerdings nur in der Placebogruppe feststellen und betraf die Domäne „Einschränkungen in sozialen Aktivitäten aufgrund von körperlichen oder emotionalen Problemen“. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen, wobei die Probandinnen der Placebogruppe in ihren sozialen Aktivitäten aufgrund von körperlichen oder emotionalen

Problemen deutlich weniger eingeschränkt waren. Das lässt sich möglicherweise mit einer höheren Erwartungshaltung der Probandinnen der Placebogruppe an den Effekt der tDCS-Applikation im Vergleich zur Verumgruppe erklären. Unabhängig von der Gruppeneinteilung sind die Ergebnisse klinischer Untersuchungen entscheidend von den Erwartungen des Patienten an den Therapienutzen abhängig (Benedetti 2008). Des Weiteren besteht die Möglichkeit, dass die Probandinnen der Placebogruppe vor Beginn der tDCS-Behandlung unter einer stärkeren Migränesymptomatik mit ausgeprägteren Einschränkungen gelitten haben und es daher im Verlauf der Studie aufgrund des üblichen episodischen Verlaufes der Migräne zu einer Verbesserung gekommen ist. Darüber hinaus könnten in der vorliegenden Studie nicht erhobene, psychosoziale und persönliche Einflussfaktoren Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Probandinnen zeigen.

Bis zum aktuellen Zeitpunkt wurde lediglich eine vergleichbare placebokontrollierte Studie (Andrade et al. 2017) publiziert. Die Arbeitsgruppe um Andrade 2017 untersuchte die Auswirkungen von tDCS über dem DLPFC und dem M1-Areal in der Behandlung chronisch refraktärer Migräne. In der Verumgruppe zeigte sich eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, wohingegen es in der Placebogruppe zu keinen Veränderungen kam.

Der SF-36 wird in Untersuchungen zur medikamentösen Migränetherapie häufig eingesetzt, wobei sich in der Literatur nur wenige Arbeiten zu Auswirkungen prophylaktischer Therapiemaßnahmen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität finden lassen (D'Amico et al. 2006). Bordini et al. untersuchten 2005 in einer Studie den Effekt verschiedener präventiver, medikamentöser Therapieverfahren auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Migränepatienten. Hierzu wurden 35 Patienten mit Migräne ohne Aura sowohl vor dem Beginn einer medikamentösen Prophylaxe als auch sechs Monate später mittels des SF-36 zu ihrer Lebensqualität befragt. In sechs der acht Domänen (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit und psychisches Wohlbefinden) des SF-36 konnte post-therapeutisch eine signifikante Verbesserung ermittelt werden. Die Ergebnisse ähneln denen der prospektiven Multicenterstudie von D'Amico et al. (2006), die in allen Domänen des SF-36 unter prophylaktischer Therapie eine verbesserte Lebensqualität feststellten. Sowohl Garcia-Monco et al. (2007) als auch Dahlöf und Mitarbeiter (2007) konnten nachweisen, dass die prophylaktische Behandlung der Migräne mit verschiedenen Medikamenten einen signifikanten positiven Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und der Fähigkeit, alltäglichen Aktivitäten nachzugehen, bewirken. Die bis zu einer Dauer von sechs Monaten andauernden Verbesserungen korrelierten signifikant mit der Reduktion der monatlichen Anfallshäufigkeit.

Sie zeigten die stärksten Veränderungen in den Subskalen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit und körperliche Rollenfunktion, wohingegen die Domäne der emotionalen Rollenfunktionen nicht beeinflusst wurde (Dahlöf et al. 2007). Die Ergebnisse dieser post-hoc Analyse stimmen mit denen der Untersuchungen von Silberstein et al. 2006 und Brandes et al. 2006 überein.

5 Ausblick

Entsprechend den aktuellen Erkenntnissen kann die repetitive kathodale transkranielle Gleichstromstimulation (rc-tDCS) als nicht-medikamentöses, nebenwirkungsarmes Verfahren der nicht-invasiven Hirnstimulation zur prophylaktischen Behandlung von Migränekopfschmerzen und der assoziierten Symptomatik Anwendung finden (Nitsche und Paulus 2011, Kuo et al. 2014, Bikson et al. 2016a, b, Antal et al. 2017, Lefaucher et al. 2017).

Die Etablierung der rc-tDCS als prophylaktische Therapieoption in den klinischen Praxisalltag setzt die Verbesserung und nachfolgende Standardisierung der Stimulationsprotokolle mit optimalen Wiederholungsintervallen (Monte-Silva et al. 2010a, Woods et al. 2016) in groß angelegten, placebokontrollierten Multicenterstudien voraus. Die Überprüfung der Wirksamkeit der rc-tDCS sollte für weitere Migräneformen, insbesondere mit der Unterscheidung von Migräne mit und ohne Aura, erfolgen. Zudem sollte eine einheitliche Definition für das „Ansprechen“ der Probanden auf die Stimulation festgelegt werden.

Ergänzend sind in Zukunft zur Effektoptimierung der rc-tDCS patientenzentrierte Stimulationsprotokolle denkbar, um möglicherweise eine individualisierte Prophylaxe unter Berücksichtigung von Komorbiditäten einsetzen zu können (Coppola et al. 2015). Eine individuelle Anpassung der Stimulationsprotokolle an den neuronalen Erregungszustand und die anatomischen Variabilitäten, wie die kortikale Gyrierung, könnte in zukünftigen Studien eine weitere Option sein (Woods et al. 2016).

Eine weitere Möglichkeit zur Steigerung und Verlängerung stimulationsinduzierter Nacheffekte fokaler Hirnregionen liegt in der spezifischen pharmakologischen Intervention. Zentral wirksame Medikamente, die die synaptische Plastizität beeinflussen, weisen dabei modulierende Effekte auf die stimulationsinduzierte Plastizität auf (Nitsche et al. 2012, Woods et al. 2016). Eine inhibitorische Wirkung auf die neuronale Erregbarkeit des visuellen Kortex, vermutlich durch die Wiederherstellung einer defizienten kortikalen Hemmung, ließ sich für verschiedene Antiepileptika und den Betablocker Metoprolol nachweisen (Mulleners et al. 2002, Artemenko et al. 2008, Young et al. 2008, Palermo et al. 2009, Aurora et al. 2010, Gerwig et al. 2012).

6 Zusammenfassung

Da Migräne zu den Erkrankungen mit den stärksten krankheitsbedingten Beeinträchtigungen zählt (Coppola et al. 2015, Steiner et al. 2015, Vos et al. 2015), kommt ihrer Prophylaxe ein hoher Stellenwert zu. Obwohl eine Vielzahl pharmakologischer Optionen existiert, steigt das Interesse an nicht-medikamentösen Behandlungsalternativen mit geringerem Nebenwirkungsprofil und verbesserter Wirksamkeit (Sutherland und Sweet 2010, Varkey et al. 2011, Facco et al. 2013).

Das Ziel der Studie war die Überprüfung der Wirksamkeit repetitiver kathodaler transkranieller Gleichstromstimulation (rc-tDCS) über dem visuellen Kortex in der prophylaktischen Behandlung menstrueller Migräne in Bezug auf die Migränesymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Dazu wurde unter der Annahme einer der Migräne zu Grunde liegenden interiktal gesteigerten neuronalen Erregbarkeit des visuellen Kortex (Aurora et al. 1998, 2003, Mulleners et al. 2001a, Battelli et al. 2002, Brighina et al. 2002, Young et al. 2004, Gerwig et al. 2005, Chadaide et al. 2007, Antal et al. 2011a, Martin et al. 2011, Mickleborough et al. 2011) den Probandinnen über einen Zeitraum von drei Menstruationszyklen an fünf aufeinanderfolgenden Tagen vor der zu erwartenden Migräneattacke 20-minütige 2 mA Verum- oder Placebo-tDCS über dem visuellen Kortex appliziert. Darüber hinaus wurde die Phosphenschwelle (PT) als Parameter für die neuronale Exzitabilität des visuellen Kortex (Borojerdj et al. 2002, Fumal et al. 2002, Gothe et al. 2002, Antal et al. 2003a, Gerwig et al. 2005) vor und nach der Stimulation mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) gemessen. Zusätzlich wurden potentielle Nebenwirkungen der tDCS und die subjektive, gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand von Fragebögen erhoben.

Im Vergleich zur Placebogruppe zeigte sich unter der Applikation von rc-tDCS eine signifikante Reduktion der Häufigkeit der Migräneattacken. Innerhalb der Verumgruppe kam es zu einer signifikanten Reduktion der Anzahl der Tage mit Migränesymptomatik, wobei sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied beobachten ließ. Für die Dauer und die Schmerzintensität der Migräne konnten keine eindeutigen Ergebnisse nachgewiesen werden. Die Phosphenschwelle stieg in der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe signifikant an. Jucken und Kribbeln wurden als die häufigsten Nebenwirkungen in beiden Stimulationsgruppen beschrieben. Darüber hinaus zeigten die SF-36 Fragebögen in mehreren Kategorien eine Tendenz zur Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, unabhängig von der Art der Stimulation.

Der prophylaktische Einsatz der rc-tDCS in der nicht-medikamentösen Migränebehandlung setzt die methodische Weiterentwicklung in größeren Probandenkollektiven unterschiedlicher Migräneformen und -subtypen unter Berücksichtigung verschiedener Studien- und Stimulationsprotokolle sowie einer Bestätigung des geringen Nebenwirkungsprofils in weiteren placebokontrollierten Studien voraus.

7 Literaturverzeichnis

- Accornero N, Li Voti P, La Riccia M, Gregori B (2007): Visual evoked potentials modulation during direct current cortical polarization. *Exp Brain Res* 178 (2), 261-266
- Afra J, Mascia A, Gérard P, Maertens de Noordhout A, Schoenen J (1998): Interictal cortical excitability in migraine: a study using transcranial magnetic stimulation of motor and visual cortices. *Ann Neurol* 44 (2), 209-215
- Agnew W, McCreery D (1987): Considerations for safety in the use of extracranial stimulation for motor evoked potentials. *Neurosurgery* 20 (1), 143-147
- Allais G, Sanchez del Rio M, Diener HC, Benedetto C, Pfeil J, Schäuble B, van Oene J (2011): Perimenstrual migraines and their response to preventive therapy with topiramate. *Cephalalgia* 31 (2), 152-160
- Allais G, Castagnoli Gabellari I, Mana O, Benedetto C (2012): Treatment strategies for menstrually related migraine. *Womens Health* 8 (5), 529-541
- Allais G, Rolando S, Schiapparelli P, Airola G, Borgogno P, Mana O, Benedetto C (2013): Frovatriptan plus dexketoprofen in the treatment of menstrually related migraine: an open study. *Neurol Sci* 34 (Suppl1), 179-181
- Amassian VE, Maccabee PJ, Cracco RQ, Cracco JB, Somasundaram M, Rothwell JC, Eberle L, Henry K, Rudell AP (1994): The polarity of the induced electric field influences magnetic coil inhibition of human visual cortex: implications for the site of excitation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 93 (1), 21-26
- Ambrosini A, de Noordhout AM, Sándor PS, Schoenen J (2003): Electrophysiological studies in migraine: a comprehensive review of their interest and limitations. *Cephalalgia* 23 (Suppl 1), 13-31
- Ambrus GG, Al-Moyed H, Chaieb L, Sarp L, Antal A, Paulus W (2012): The fade-in--short stimulation--fade out approach to sham tDCS--reliable at 1 mA for naïve and experienced subjects, but not investigators. *Brain Stimul* 5 (4), 499-504
- Amunts K, Malikovic A, Mohlberg H, Schormann T, Zilles K (2000): Brodmann's areas 17 and 18 brought into stereotaxic space—where and how variable? *Neuroimage* 11(1), 66-84
- Anand S, Hotson J (2002): Transcranial magnetic stimulation: neurophysiological applications and safety. *Brain Cogn* 50 (3), 366-386
- Andrade SM, de Brito Aranha REL, de Oliveira EA, de Mendonça CTPL, Martins WKN, Alves NT, Fernández-Calvo B (2017): Transcranial direct current stimulation over the primary motor vs prefrontal cortex in refractory chronic migraine: A pilot randomized controlled trial. *J Neurol Sci* 378, 225-232

-
- Antal A, Paulus W (2011): A case of refractory orofacial pain treated by transcranial direct current stimulation applied over hand motor area in combination with NMDA agonist drug intake. *Brain Stimul* 4 (2), 117-121
- Antal A, Nitsche MA, Paulus W (2001): External modulation of visual perception in humans. *Neuroreport* 12 (16), 3553-3555
- Antal A, Kincses TZ, Nitsche MA, Bartfai O, Demmer I, Sommer M, Paulus W (2002): Pulse configuration-dependent effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on visual perception. *Neuroreport* 13 (17), 2229-2233
- Antal A, Kincses ZT, Nitsche MA, Paulus W (2003a): Manipulation of phosphene thresholds by transcranial direct current stimulation in man. *Exp Brain Res* 150 (3), 375-378
- Antal A, Kincses TZ, Nitsche MA, Paulus W (2003b): Modulation of moving phosphene thresholds by transcranial direct current stimulation of V1 in human. *Neuropsychologia* 41 (13), 1802-1807
- Antal A, Kincses TZ, Nitsche MA, Bartfai O, Paulus W (2004a) Excitability changes induced in the human primary visual cortex by transcranial direct current stimulation: direct electrophysiological evidence. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45 (2), 702-707
- Antal A, Nitsche MA, Kincses TZ, Kruse W, Hoffmann KP, Paulus W (2004b): Facilitation of visuo - motor learning by transcranial direct current stimulation of the motor and extrastriate visual areas in humans. *Eur J Neurosci* 19 (10), 2888-2892
- Antal A, Nitsche MA, Kincses TZ, Lampe C, Paulus W (2004c): No correlation between moving phosphene and motor thresholds: a transcranial magnetic stimulation study. *Neuroreport* 15 (2), 297-302
- Antal A, Varga ET, Nitsche MA, Chadaide Z, Paulus W, Kovács G, Vidnyánszky Z (2004d): Direct current stimulation over MT+/V5 modulates motion aftereffect in humans. *Neuroreport* 15 (16), 2491-2494
- Antal A, Nitsche MA, Kruse W, Kincses TZ, Hoffmann KP, Paulus W (2004e): Direct current stimulation over V5 enhances visuomotor coordination by improving motion perception in humans. *J Cogn Neurosci* 16 (4), 521-527
- Antal A, Nitsche, MA, Paulus W (2006a): Transcranial direct current stimulation and the visual cortex. *Brain Res Bull* 68 (6), 459-463
- Antal A, Arlt S, Nitsche MA, Chadaide Z, Paulus W (2006b): Higher variability of phosphene thresholds in migraineurs than in controls: a consecutive transcranial magnetic stimulation study. *Cephalalgia* 26 (7), 865-870
- Antal A, Terney D, Kuhn S, Paulus W (2010): Anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex ameliorates chronic pain and reduces short intracortical inhibition. *J Pain Symptom Manage* 39 (5), 890-903

-
- Antal A, Kriener N, Lang N, Boros K, Paulus W (2011a): Cathodal transcranial direct current stimulation of the visual cortex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia* 31 (7), 820-828
- Antal A, Paulus W, Nitsche MA (2011b): Electrical stimulation and visual perception. *Restor Neurol Neurosci* 29 (6), 365-374
- Antal A, Ambrus GG, Chaieb L (2014): Toward unraveling reading-related modulations of tDCS-induced neuroplasticity in the human visual cortex. *Front Psychol* 5, 642
- Antal A, Alekseichuk I, Bikson M, Brockmüller J, Brunoni AR, Chen R, Cohen LG, Douthwaite G, Ellrich J, Flöel A (2017): Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clin Neurophysiol* 28 (9), 1774-1809
- Apolone G, Mosconi P (2001): Health-related quality of life (HRQOL) and migraine. *J Headache Pain* 2 (Suppl 1), 21-24
- Ardolino G, Bossi B, Barbieri S, Priori A (2005): Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *J Physiol* 568 (Pt 2), 653-663
- Artemenko AR, Kurenkov AL, Filatova EG, Nikitin SS, Kaube H, Katsarava Z (2008): Effects of topiramate on migraine frequency and cortical excitability in patients with frequent migraine. *Cephalalgia* 28 (3), 203-208
- Asghar MS, Hansen AE, Amin FM, van der Geest RJ, Koning P, Larsson HB, Olesen J, Ashina M (2011): Evidence for a vascular factor in migraine. *Ann Neurol* 69 (4), 635-645
- Aurora SK, Ahmad BK, Welch KMA, Bhardhwaj P, Ramadan NM (1998): Transcranial magnetic stimulation confirms hyperexcitability of occipital cortex in migraine. *Neurology* 50 (4), 1111-1114
- Aurora SK, Welch KM, Al-Sayed F (2003): The threshold for phosphenes is lower in migraine. *Cephalalgia* 23 (4), 258-263
- Aurora SK, Barrodale PM, Vermaas AR, Rudra CB (2010): Topiramate modulates excitability of the occipital cortex when measured by transcranial magnetic stimulation. *Cephalalgia* 30 (6), 648-654
- Auvichayapat P, Janyacharoen T, Rotenberg A, Tiamkao S, Krisanaprakornkit T, Sinawat S, Punjaruk W, Thinkhamrop B, Auvichayapat N (2012): Migraine prophylaxis by anodal transcranial direct current stimulation, a randomized, placebo-controlled trial. *J Med Assoc Thai* 95 (8), 1003-1012
- Ayata C (2010): Cortical spreading depression triggers migraine attack: pro. *Headache* 50 (4), 725-730
- Ayata C, Jin H, Kudo C, Dalkara T, Moskowitz MA (2006): Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *Ann Neurol* 59 (4), 652-661

-
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL (1985): Noninvasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1 (8437), 1106-1107
- Barker AT, Freeston IL, Jalinous R, Jarratt JA (1987): Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: an introduction and the results of an initial clinical evaluation. *Neurosurgery* 20 (1), 100-109
- Barker AT, Garnham CW, Freeston IL (1991): Magnetic nerve stimulation: the effect of waveform on efficiency, determination of neural membrane time constants and the measurement of stimulator output. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 43, 227-237
- Battelli L, Black KR, Wray SH (2002): Transcranial magnetic stimulation of visual area V5 in migraine. *Neurology* 58 (7), 1066-1069
- Baudewig J, Nitsche MA, Paulus W, Frahm J (2001): Regional modulation of BOLD MRI responses to human sensorimotor activation by transcranial direct current stimulation. *Magn Reson Med* 45 (2), 196-201
- Benedetti F (2008): Mechanisms of placebo and placebo-related effects across diseases and treatments. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 48, 33-60
- Bennett MR (2000): The concept of long term potentiation of transmission at synapses. *Prog Neurobiol* 60 (2), 109-137
- Berger A, Bloudek LM, Varon SF, Oster G (2012): Adherence with migraine prophylaxis in clinical practice. *Pain Pract* 12 (7), 541-549
- Bikson M, Datta A, Rahman A, Scaturro J (2010): Electrode montages for tDCS and weak transcranial electrical stimulation: role of "return" electrode's position and size. *Clin Neurophysiol* 121 (12), 1976-1978
- Bikson M, Grossman P, Thomas C, Zannou AL, Jiang J, Adnan T, Mourdoukoutas AP, Kronberg G, Truong D, Boggio P (2016a): Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimul* 9 (5), 641-661
- Bikson M, Paneri B, Giordano J (2016b): The off-label use, utility and potential value of tDCS in the clinical care of particular neuropsychiatric conditions. *J Law Biosci* 3 (3), 642-646
- Bindman LJ, Lippold OC, Redfearn JWT (1964): The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *J Physiol* 172 (3), 369-382
- Blumenfeld AM, Bloudek LM, Becker WJ, Buse DC, Varon SF, Maglante GA, Wilcox TK, Kawata AK, Lipton RB (2013): Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the second international burden of migraine study (IBMS-II). *Headache* 53 (4), 644-655

-
- Bohotin V, Fumal A, Vandenheede M, Bohotin C, Schoenen J (2003): Excitability of visual V1–V2 and motor cortices to single transcranial magnetic stimuli in migraine: A reappraisal using a figure-of-eight coil. *Cephalalgia* 23 (4), 264-270
- Boggio PS, Nunes A, Rigonatti SP, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Fregni F (2007): Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restor Neurol Neurosci* 25 (2), 123-129
- Boggio PS, Ferrucci R, Mameli F, Martins D, Martins O, Vergari M, Tadini L, Scarpini E, Fregni F, Priori A (2012): Prolonged visual memory enhancement after direct current stimulation in Alzheimer's disease. *Brain Stimul* 5 (3), 223-230
- 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 (2), 136-142
- Bordini CA, Mariano da Silva H, Garbelini RP, Teixeira SO, Speciali JG (2005): Effect of preventive treatment on health-related quality of life in episodic migraine. *J Headache Pain* 6 (5), 387-391
- Borojerdi B, Bushara KO, Corwell B, Immisch I, Battaglia F, Muellbacher W, Cohen LG (2000a): Enhanced excitability of the human visual cortex induced by short-term light deprivation. *Cereb Cortex* 10 (5), 529-534
- Borojerdi B, Prager A, Muellbacher W, Cohen LG (2000b): Reduction of human visual cortex excitability using 1 Hz transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 54 (7), 1529-1531
- Borojerdi B, Meister IG, Foltys H, Sparing R, Cohen LG, Topper R (2002): Visual and motor cortex excitability: a transcranial magnetic stimulation study. *Clin Neurophysiol* 113 (9), 1501-1504
- Boros K, Poreisz C, Münchau A, Paulus W, Nitsche MA (2008): Premotor transcranial direct current stimulation (tDCS) affects primary motor excitability in humans. *Eur J Neurosci* 27 (5), 1292-1300
- Boros K, Poreisz C, Paulus W, Antal A (2009): Does the menstrual cycle influence the motor and phosphene thresholds in migraine? *Eur J Neurol* 16 (3), 367-374
- Bowyer SM, Aurora KS, Moran JE, Tepley N, Welch KM (2001): Magnetoencephalographic fields from patients with spontaneous and induced migraine aura. *Ann Neurol* 50 (5), 582-587
- Brandes JL (2006): The influence of estrogen on migraine: a systematic review. *JAMA* 295 (15), 1824-1830
- Brandes JL, Kudrow DB, Rothrock JF, Rupnow MFT, Fairclough D, Greenberg S (2006): Assessing the ability of topiramate to improve the daily activities of patients with migraine. *Mayo Clin Proc* 81 (10), 1-9

- Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, O'Carroll CP, Adelman JU, O'Donnell FJ, Alexander WJ, Spruill SE, Barrett PS, Lener SE (2007): Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. *JAMA* 297 (13), 1443-1454
- Brandes JL, Poole AC, Kallela M, Schreiber CP, MacGregor EA, Silberstein SD, Tobin J, Shaw R (2009): Short-term frovatriptan for the prevention of difficult-to-treat menstrual migraine attacks. *Cephalalgia* 29 (11), 1133-1148
- Brennan KC, Romero Reyes M, Lopez Valdes HE, Arnold AP, Charles AC (2007): Reduced threshold for cortical spreading depression in female mice. *Ann Neurol* 61 (6), 603-606
- Brighina F, Piazza A, Daniele O, Fierro B (2002): Modulation of visual cortical excitability in migraine with aura: Effects of 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 145 (2), 177-181
- 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 (1), 67-71
- Brighina F, Palermo A, Fierro B (2009): Cortical inhibition and habituation to evoked potentials: relevance for pathophysiology of migraine. *J Headache Pain* 10 (2), 77-84
- Brighina F, Cosentino G, Fierro B (2013): Brain stimulation in migraine. *Handb Clin Neurol* 116, 585-598
- Brigo F, Storti M, Nardone R, Fiaschi A, Bongiovanni LG, Tezzon F, Manganotti P (2012): Transcranial magnetic stimulation of visual cortex in migraine patients: a systematic review with meta-analysis. *J Headache Pain* 13 (5), 339-349
- Brindley GS (1972): The variability of the human striate cortex. *J Physiol* 225, 1-3
- Brindley GS, Lewin WS (1968): The sensations produced by electrical stimulation of the visual cortex. *Physiol* 196 (2), 479-493
- Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, Bikson M, Wagner T, Merabet L, Edwards DJ, Valero-Cabre A, Rotenberg A, Pascual-Leone A, Ferrucci R (2012): Clinical Research with Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): Challenges and Future Directions. *Brain Stimul* 5 (3), 175-195
- Bullinger M (2006): Methodische Grundlagen und Aspekte der Lebensqualität. *Dtsch Med. Wochenschr* 131, 5-7
- Bullinger M, Hasford J (1991): Evaluating quality-of-life measures for clinical trials in Germany. *Control Clin Trials* 12 (4 Suppl), 91-105
- Bullinger M, Kirchberger I: Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF36). Handanweisung. Hogrefe Verlag, Göttingen 1998

-
- Bullinger M, Kirchberger I, Ware J (1995): Der deutsche SF-36 Health Survey. Übersetzung und psychometrische Testung eines krankheitsübergreifenden Instrumentes zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. *Zf Gesundheitswiss* 3, 21-36
- Burstein R, Nosedá R, Borsook D (2015): Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci* 35 (17), 6619-6629
- Bussone G, Usai S, Grazi L, Rigamonti A, Solari A, D'Amico D (2004): Disability and quality of life in different primary headaches: results from Italian studies. *Neurol Sci* 25 (Suppl 3), 105-107
- Casolla B, Lionetto L, Candela S, D'Alonzo L, Negro A, Simmaco M, Martelletti P (2012): Treatment of perimenstrual migraine with triptans: an update. *Curr Pain Headache Rep* 16 (5), 445-451
- Chadaide Z, Arlt S, Antal A, Nitsche MA, Lang N, Paulus W (2007): Transcranial direct current stimulation reveals inhibitory deficiency in migraine. *Cephalalgia* 27 (7), 833-839
- Chronicle E, Mulleners W (1994): Might migraine damage the brain? *Cephalalgia* 14 (6), 415-418
- Chronicle EP, Mulleners W (2004): Controversies in headache. *Cephalalgia* 24 (4), 317-318
- Chronicle EP, Pearson AJ, Mulleners WM (2006): Objective assessment of cortical excitability in migraine with and without aura. *Cephalalgia* 26 (7), 801-808
- Clarke BM, Upton AR, Kamath MV, Al-Harbi T, Castellanos CM (2006): Transcranial magnetic stimulation for migraine: clinical effects. *J Headache Pain* 7 (5), 341-346
- Classen J, Witte OW, Schlaug G, Seitz RJ, Holthausen H, Benecke R (1995): Epileptic seizures triggered directly by focal transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 94 (1), 19-25
- Colson N, Fernandez F, Griffiths L (2010): Genetics of menstrual migraine: the molecular evidence. *Curr Pain Headache Rep* 14 (5), 389-395
- Conforto A, Amaro E Jr, 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(6), 464-472
- Cooke SF, Bliss TV (2006): Plasticity in the human central nervous system. *Brain* 129, 1659-1673
- Coppola G, Pierelli F, Schoenen J (2007): Is the cerebral cortex hyperexcitable or hyperresponsive in migraine? *Cephalalgia* 27 (12), 1427-1439
- Coppola G, Di Lorenzo C, Serrao M, Parisi V, Schoenen J, Pierelli F (2015): Pathophysiological targets for non-pharmacological treatment of migraine. *Cephalalgia* 36 (12), 1103-1111

-
- Couturier EG, Bomhof MA, Neven AK, van Duijn NP (2003): Menstrual migraine in a representative Dutch population sample: prevalence, disability and treatment. *Cephalalgia* 23 (4), 302-308
- Cowey A, Walsh V (2000): Magnetically induced phosphenes in sighted, blind and blindsighted observers. *Neuroreport* 11 (14), 3269-3273
- Creutzfeldt OD, Fromm GH, Kapp H (1962): Influence of transcortical dc-currents on cortical neuronal activity, *Exp Neurol* 5, 436-452
- Dahlöf CG, Dimenäs E (1995): Migraine patients experience poorer subjective well-being/quality of life even between attacks. *Cephalalgia* 15 (1), 31-36
- Dahlöf C, Loder E, Diamond M, Rupnow M, Papadopoulos G, Mao L (2007): The impact of migraine prevention on daily activities: a longitudinal and responder analysis from three topiramate placebo-controlled clinical trials. *Health Qual Life Outcomes* 5, 56
- DaSilva AF, Volz MS, Bikson M, Fregni F (2011): Electrode Positioning and Montage in Transcranial Direct Current Stimulation. *J Vis Exp* 51, 2744
- 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 (8), 1283-1295
- Datta A, Elwassif M, Battaglia F, Bikson M (2008): Transcranial current stimulation focality using disc and ring electrode configurations: FEM analysis. *J Neural Eng* 5 (2), 163-174
- Datta A, Bikson M, Fregni F (2010): Transcranial direct current stimulation in patients with skull defects and skull plates: High-resolution computational FEM study of factors altering cortical current flow. *NeuroImage* 52 (4), 1268-1278
- Deblieck C, Thompson B, Iacoboni M, Wu AD (2008): Correlation between motor and phosphene thresholds: a transcranial magnetic stimulation study. *Hum Brain Mapp* 29 (6), 662-670
- Deer TR, Mekhail N, Petersen E, Krames E, Staats P, Pope J, Saweris Y, Lad SP, Diwan S, Falowski S (2014): The appropriate use of neurostimulation: stimulation of the intracranial and extracranial space and head for chronic pain. Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee. *Neuromodulation* 17 (6), 551-570
- DGN Leitlinie 2012 zur Therapie der Migräne. In: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Thieme, Stuttgart, 2012
- Diener HC, Pfaffenrath V, Pageler L, Peil H, Aicher B (2005): The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia* 25 (1), 776-787

-
- Diener HC, Gaul C, Messlinger K, Neeb L, Straube A, Totzeck A, Holle D, Förderreuther S, Müller O, Ettl D: Migräne. In: Gaul C, Diener HC (Hrsg.): Kopfschmerzen. 1. Auflage; Thieme, Stuttgart 2016, 67-74
- Dimitriadou V, Buzzi MG, Moskowitz MA, Theoharides TC (1991): Trigeminal sensory fiber stimulation induces morphological changes reflecting secretion in rat dura mater mast cells. *Neuroscience* 44 (1), 97-112
- Dimitriadou V, Buzzi MG, Theoharides TC, Moskowitz MA (1992): Ultrastructural evidence for neurogenically mediated changes in blood vessels of the rat dura mater and tongue following antidromic trigeminal stimulation. *Neuroscience* 48 (1), 187-203
- Dodick DW, Silberstein SD, Reed KL, Deer TR, Slavin KV, Huh B, Sharan AD, Narouze S, Mogilner AY, Trentman TL (2015): Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: Long-term results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. *Cephalalgia* 35 (4), 344-358
- Dowson AJ, Kilminster SG, Salt R, Clark M, Bundy MJ (2005): Disability associated with headaches occurring inside and outside the menstrual period in those with migraine: a general practice study. *Headache* 45, 274-282
- Dundas JE, Thickbroom GW, Mastaglia FL (2007): Perception of comfort during transcranial direct current stimulation: effect of NaCl solution concentration applied to sponge electrodes. *Clin Neurophysiol* 118 (5), 1166-1170
- Edvinsson L, Goadsby PJ (1995): Neuropeptides in the cerebral circulation: relevance to headache. *Cephalalgia* 15 (4), 272-276
- Edvinsson L, Ekman R, Goadsby PJ (2010): Measurement of vasoactive neuropeptides in biological materials: Problems and pitfalls from 30 years of experience and novel future approaches. *Cephalalgia* 30 (6), 761-766
- Eikermann-Haerter K, Dileköz E, Kudo C, Savitz SI, Waeber C, Baum MJ, Ferrari MD, van den Maagdenberg AM, Moskowitz MA, Ayata C (2009): Genetic and hormonal factors modulate spreading depression and transient hemiparesis in mouse models of familial hemiplegic migraine type 1. *J Clin Invest* 119 (1), 99-109
- Epstein CM, Schwartzberg DG, Davey KR, Sudderth DB (1990): Localizing the site of magnetic brain stimulation in humans. *Neurology* 40 (4), 666-670
- Epstein CM, Verson R, Zangaladze A (1996): Magnetic coil suppression of visual perception at an extracalcarine site. *J Clin Neurophysiol* 13 (3), 247-252
- Evers S (2013): Menstrual migraine. *Nervenheilkunde* 32 (09), 660-668

-
- Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS; European Federation of Neurological Societies (2009): EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 16 (9), 968-981
- Facco E, Liguori A, Petti F, Fauci AJ, Cavallin F, Zanette G (2013): Acupuncture versus valproic acid in the prophylaxis of migraine without aura: a prospective controlled study. *Minerva Anestesiol* 79 (6), 634-642
- Fertonani A, Ferrari C, Miniussi C (2015): What do you feel if I apply transcranial electric stimulation? Safety, sensations and secondary induced effects. *Clin Neurophysiol* 126 (11), 2181-2188
- Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Berman F, Antal A, Feredoes E, Marcolin MA, Rigonatti SP, Silva MTA, Paulus W (2005): Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Exp Brain Res* 166 (1), 23-30
- Fregni F, Boggio PS, Lima MC, Ferreira MJ, Wagner T, Rigonatti SP, Castro AW, Souza DR, Riberto M, Freedman SD, Nitsche MA, Pascual-Leone A (2006a): A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain* 122 (1-2), 197-209
- Fregni F, Thome-Souza S, Nitsche MA, Freedman SD, Valente KD, Pascual-Leone A (2006b): A controlled clinical trial of cathodal DC polarization in patients with refractory epilepsy. *Epilepsia* 47 (2), 335-342
- Fregni F, Nitsche MA, Loo CK, Brunoni AR, Marangolo P, Leite J, Carvalho S, Bolognini N, Caumo W, Paik NJ (2015): Regulatory Considerations for the Clinical and Research Use of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): Review and Recommendations from an Expert Panel. *Clin Res Regul Aff* 32 (1), 22-35
- Freilinger T (2014): Genetik primärer Kopfschmerzen. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 57 (8), 919-927
- Friberg L, Olesen J, Iversen HK, Sperling B (1991): Migraine pain associated with middle cerebral artery dilatation: reversal by sumatriptan. *Lancet* 338 (8758), 13-17
- Fuh JL, Wang SJ (2006): Comparison of Short Form-36 and Migraine Disability Assessment questionnaire in patients with migraine. *Clin J Pain* 22 (6), 564-568
- Fukui PT, Gonçalves TR, Strabelli CG, Lucchino NM, Matos FC, Santos JP, Zukerman E, Zukerman-Guendler V, Mercante JP, Masruha MR (2008): Trigger factors in migraine patients. *Arq Neuropsiquiatr* 66 (3A), 494-499
- Fumal A, Bohotin V, Vandenheede M, Seidel L, Maertens de Noordhout A, Schoenen J (2002): Motor and phosphene thresholds to transcranial magnetic stimuli: a reproducibility study. *Acta Neurol Belg* 102 (4), 171-175

-
- Fumal A, Bohotin V, Vandenheede M, Schoenen J (2003): Transcranial magnetic stimulation in migraine: a review of facts and controversies. *Acta Neurol Belg* 103 (3), 144-154
- Furubayashi T, Terao Y, Arai N, Okabe S, Mochizuki H, Hanajima R, Hamada M, Yugeta A, Inomata-Terada S, Ugawa Y (2008): Short and long duration transcranial direct current stimulation (tDCS) over the human hand motor area. *Exp Brain Res* 185 (2), 279-286
- Gandek B, Ware JE Jr, Aaronson NK, Alonso J, Apolone G, Bjorner J, Brazier J, Bullinger M, Fukuhara S, Kaasa S (1998): Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability of the SF-36 in eleven countries: results from the IQOLA project. International quality of life assessment. *J Clin Epidemiol* 51 (11), 1149-1158
- Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG (2006): Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol* 117 (4), 845-850
- Garcia-Monco JC, Foncea N, Bilbao A, Ruiz de Velasco I, Gomez-Beldarrain M (2007): Impact of preventive therapy with nadolol and topiramate on the quality of life of migraine patients. *Cephalalgia* 27 (8), 920-928
- Géraud G, Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F (2005): Positron emission tomographic studies of migraine. *Rev Neurol* 161 (6-7), 666-670
- Gerwig M, Kastrup O, Meyer BU, Niehaus L (2003): Evaluation of cortical excitability by motor and phosphene thresholds in transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Sci* 215 (1-2), 75-78
- Gerwig M, Niehaus L, Kastrup O, Stude P, Diener HC (2005): Visual cortex excitability in migraine evaluated by single and paired magnetic stimuli. *Headache* 45 (10), 1394-1399
- Gerwig M, Niehaus L, Stude P, Katsarava Z, Diener HC (2012): Beta-blocker migraine prophylaxis affects the excitability of the visual cortex as revealed by transcranial magnetic stimulation. *J Headache Pain* 13 (1), 83-89
- Glinskii OV, Huxley VH, Glinsky VV (2017): Estrogen-Dependent Changes in Dura Mater Microvasculature Add New Insights to the Pathogenesis of Headache. *Front Neurol* 8, 549
- Goadsby PJ (2009): The Vascular Theory of Migraine-a great story wrecked by the facts. *Brain* 132 (Pt 1), 6-7
- Goadsby PJ, Edvinsson L (1993): The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol* 33 (1), 48-56
- Goadsby PJ, Charbit AR, Andreou AP, Akerman S, Holland PR (2009): Neurobiology of migraine. *Neuroscience* 161 (2), 327-341

-
- Goadsby PJ, Grosberg BM, Mauskop A, Cady R, Simmons KA (2014): Effect of noninvasive vagus nerve stimulation on acute migraine: An open-label pilot study. *Cephalalgia* 34 (12), 986-993
- Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S (2017): Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiol Rev* 97 (2), 553-622
- Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR, Ryan RE Jr, Lipton RB (2006): Acetaminophen, aspirin, and caffeine in combination versus ibuprofen for acute migraine: results from a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, single-dose, placebo-controlled study. *Headache* 46 (3), 444-453
- Gormley P, Anttila V, Winsvold BS, Palta P, Esko T, Pers TH, Farh KH, Cuenca-Leon E, Muona M, Furlotte NA (2016): Meta-analysis of 375000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nat Genet* 48 (8), 856-866
- Gothe J, Brandt SA, Irlbacher K, Rörich S, Sabel BA, Meyer BU (2002): Changes in visual cortex excitability in blind subjects as demonstrated by transcranial magnetic stimulation. *Brain* 125 (3), 479-490
- Graham JR, Wolff HG (1938): Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch Neurol Psychiatry* 39, 737-763
- Granella F, Sances G, Zanferrari C, Costa A, Martignoni E, Manzoni GC (1993): Migraine without aura and reproductive life events: a clinical epidemiological study in 1300 women. *Headache* 33 (7), 385-389
- Granella F, Sances G, Pucci E, Nappi RE, Ghiotto N, Napp G (2000): Migraine with aura and reproductive life events: a case control study. *Cephalalgia* 20 (8), 701-707
- Granella F, Sances G, Allais G, Nappi RE, Tirelli A, Benedetto C, Brundu B, Facchinetti F, Nappi G (2004): Characteristics of menstrual and nonmenstrual attacks in women with menstrually related migraine referred to headache centres. *Cephalalgia* 24 (9), 707-716
- Granziera C, DaSilva AF, Snyder J, Tuch DS, Hadjikhani N (2006): Anatomical alterations of the visual motion processing network in migraine with and without aura. *PLoS Med* 3 (10), 402
- Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, Kwong KK, Cutrer FM, Rosen BR, Tootell RB (2001): Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 98 (8), 4687-4692
- Hallett M (2000): Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 406 (6792), 147-150

-
- Hansen JM, Baca SM, Vanvalkenburgh P, Charles A (2013): Distinctive anatomical and physiological features of migraine aura revealed by 18 years of recording. *Brain* 136 (Pt 12), 3589-3595
- Hattori Y, Moriwaki A, Hori Y (1990): Biphasic effects of polarizing current on adenosine-sensitive generation of cyclic AMP in rat cerebral cortex. *Neurosci Lett* 116 (3), 320-324
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) (2004): The International Classification of Headache Disorders (2nd edition). *Cephalalgia* 24 (1), 1-151
- Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Gillard P, Hansen RN, Devine EB (2015): Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia* 35 (6), 478-488
- Hershey A, Horn P, Kabbouche M, O'Brien H, Powers S (2012): Genomic expression patterns in menstrual-related migraine in adolescents. *Headache* 52 (1), 68-79
- Hord ED, Evans MS, Mueed S, Adamolekun B, Naritoku DK (2003): The effect of vagus nerve stimulation on migraines. *J Pain* 4 (9), 530-534
- Hu Y, Guan X, Fan L, Jin L (2013): Triptans in prevention of menstrual migraine: a systematic review with meta-analysis. *J Headache Pain* 14, 7
- Huang YZ, Lu MK, Antal A, Classen J, Nitsche M, Ziemann U, Ridding M, Hamada M, Ugawa Y, Jaberzadeh S (2017): Plasticity induced by non-invasive transcranial brain stimulation: A position paper. *J Clin Neurophysiol* 128 (11), 2318-2329
- Inghilleri M, Conte A, Curra A, Frasca V, Lorenzano C, Berardelli A (2004): Ovarian hormones and cortical excitability. An rTMS study in humans. *Clin Neurophysiol* 115 (5), 1063-1068
- Islam N, Aftabuddin M, Moriwaki A, Hattori Y, Hori Y (1995): Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain. *Brain Res* 684 (2), 206-208
- Iyer MB, Mattu U, Grafman J, Lomarev M, Sato S, Wassermann EM (2005): Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology* 64 (5), 872-875
- Judit A, Sandor P, 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 (8), 714-719
- Kalu UG, Sexton CE, Loo CK, Ebmeier KP (2012): Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Psychol Med* 42 (9), 1791-1800
- Kammer T (1999): Phosphenes and transient scotomas induced by magnetic stimulation of the occipital lobe: their topographic relationship. *Neuropsychologia* 37 (2), 191-198

-
- Kammer T, Beck S (2002): Phosphene thresholds evoked by transcranial magnetic stimulation are insensitive to short-lasting variations in ambient light. *Exp Brain Res* 145 (3), 407-410
- Kammer T, Thielscher A (2003): Physikalische und physiologische Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation. *Nervenheilkunde* 22 (4), 168-176
- Kammer T, Baumann LW (2010): Phosphene thresholds evoked with single and double TMS pulses. *ClinNeurophysiol* 121 (3), 376-379
- Kammer T, Beck S, Erb M, Grodd W (2001): The influence of current direction on phosphene thresholds evoked by transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 112 (2001), 2015-2021
- Kammer T, Beck S, Puls K, Roether C, Thielscher A (2003): Motor and phosphene thresholds: consequences of cortical anisotropy. *Suppl Clin Neurophysiol* 56, 198-203
- Kammer T, Puls K, Erb M, Grodd W (2005): Transcranial magnetic stimulation in the visual system. II. Characterization of induced phosphenes and scotomas. *Exp Brain Res* 160 (1), 129-140
- Kammer T, Vorwerg M, Herrnberger B (2007): Anisotropy in the visual cortex investigated by neuronavigated transcranial magnetic stimulation. *Neuroimage* 36 (2), 313-321
- Karli N, Zarifoglu M, Calisir N, Akgoz S (2005): Comparison of pre-headache phases and trigger factors of migraine and episodic tension-type headache: do they share similar clinical pathophysiology? *Cephalalgia* 25 (6), 444-451
- Kastner S, Demmer I, Ziemann U (1998): Transient visual field defects induced by transcranial magnetic stimulation over the occipital lobe. *Experimental Brain Research* 118 (1), 19-26
- Keeser D, Meindl T, Bor J, Palm U, Pogarell O, Mulert C, Brunelin J, Moller HJ, Reiser M, Padberg F (2011): Prefrontal transcranial direct current stimulation changes connectivity of resting-state networks during fMRI. *J Neurosci* 31 (43), 15284-15293
- Kelman L (2007): The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia* 27 (5), 394-402
- Kianifard F, Islam MZ (2011): A guide to the design and analysis of small clinical studies. *Pharm Stat* 10 (4), 363-368
- Kibler JL, Rhudy JL, Penzien DB, Rains JC, Meeks GR, Bennett W, Dollar KM. (2005) Hormones, menstrual distress, and migraine across the phases of the menstrual cycle. *Headache* 45 (9), 1181-1189
- Kincses TZ, Antal A, Nitsche MA, Bártfai O, Paulus W (2004): Facilitation of probabilistic classification learning by transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex in the human. *Neuropsychologia* 42 (1), 113-117

-
- Kinfe TM, Pinteá B, Muhammad S, Zaremba S, Roeske S, Simon BJ, Vatter H (2015): Cervical non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) for preventive and acute treatment of episodic and chronic migraine and migraine-associated sleep disturbance: a prospective observational cohort study. *J Headache Pain* 16, 101
- Knight YE, Goadsby PJ (2001): The periaqueductal grey matter modulates trigeminovascular input: a role in migraine? *Neuroscience* 106 (4), 793-800
- Kozel FA, Nahas Z, deBrux C, Molloy M, Lorberbaum JP, Bohning DE, Risch SC, George MS (2000): How coil-cortex distance relates to age, motor threshold, and antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 12 (3), 376-384
- Kraft A, Roehmel J, Olma MC, Schmidt S, Irlbacher K, and Brandt SA (2010): Transcranial direct current stimulation affects visual perception measured by threshold perimetry. *Exp. Brain Res* 207 (3-4), 283-290
- Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA (2005): Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. *Brain* 128 (9), 2068-2077
- Kunkler PE, Kraig RP (2003): Hippocampal spreading depression bilaterally activates the caudal trigeminal nucleus in rodents. *Hippocampus* 13 (7), 835-844
- Kuo MF, Grosch J, Fregni F, Paulus W & Nitsche MA (2007): Focusing effect of acetylcholine on neuroplasticity in the human motor cortex. *J Neurosci* 27 (52), 14442-14447
- Kuo MF, Paulus W, Nitsche MA (2008): Boosting focally-induced brain plasticity by dopamine. *Cereb Cortex* 18 (3), 648-651
- Kuo MF, Paulus W, Nitsche MA (2014): Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases. *Neuroimage* 85 (Pt 3), 948-960
- Lang N, Siebner HR, Ernst D, Nitsche MA, Paulus W, Lemon RN, Rothwell JC (2004): Preconditioning with transcranial DC stimulation sensitizes the motor cortex to rapid-rate TMS and controls the direction of after-effects. *Biol Psychiatry* 56 (9), 634-639
- Lang N, Siebner HR, Ward NS, Lee L, Nitsche MA, Paulus W, Rothwell JC, Lemon RN, Frackowiak RS (2005): How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *Eur J Neurosci* 22 (2), 495-504
- Lang N, Siebner HR, Chadaide Z, Boros K, Nitsche MA, Rothwell JC, Paulus W, Antal A (2007): Bidirectional modulation of primary visual cortex excitability: a combined tDCS and rTMS study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48 (12), 5782-5787
- Lauritzen M (1994): Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain* 117 (1), 199-210

-
- Lauritzen M, Olsen TS, Lassen NA, Paulson OB (1983) Regulation of regional cerebral blood flow during and between migraine attacks. *Ann Neurol* 14 (5), 569-572
- Lauritzen M, Dreier JP, Fabricius M, Hartings JA, Graf R, Strong AJ (2010): Clinical relevance of cortical spreading depression in neurological disorders: migraine, malignant stroke, subarachnoid and intracranial hemorrhage, and traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 31 (1), 17-35
- Leão AA (1986): Spreading depression. *Funct Neurol* 1 (4), 363-366
- Lefaucheur JP, Antal A, Ahdab R, Ciampi de Andrade D, Fregni F, Khedr EM, Nitsche M, Paulus W (2008): The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) to relieve pain. *Brain Stimul* 1 (4), 337-344
- Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, Cotelli M, De Ridder D, Ferrucci R, Langguth B (2017): Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol* 128 (1), 56-92
- Leitlinie Migräne s. DGN Leitlinie 2012
- Levy D, Burstein R (2011): The vascular theory of migraine: leave it or love it? *Ann Neurol* 69 (4), 600-601
- Lieba-Samal D, Wöber C (2011): Sex hormones and primary headaches other than migraine. *Curr Pain Headache Rep* 15 (5), 407-414
- Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W (2002): Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain* 125 (10), 2238-2247
- Liebetanz D, Fauser S, Michaelis T, Czéh B, Watanabe T, Paulus W, Frahm J, Fuchs E (2003): Safety aspects of chronic low-frequency transcranial magnetic stimulation based on localized proton magnetic resonance spectroscopy and histology of the rat brain. *J Psychiatr Res* 37 (4), 277-286
- Liebetanz D, Klinker F, Hering D, Koch R, Nitsche MA, Pötschka H, Löscher W, Paulus W, Tergau F (2006a): Anticonvulsant effects of transcranial direct-current stimulation (tDCS) in the rat cortical ramp model of focal epilepsy. *Epilepsia* 47 (7), 1216-1224
- Liebetanz D, Fregni F, Monte-Silva KK, Oliveira MB, Amâncio-dos-Santos A, Nitsche MA, Guedes RC (2006b): After-effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on cortical spreading depression. *Neurosci Lett* 398 (1-2), 85-90
- Liebetanz D, Koch R, Mayenfels S, König F, Paulus W, Nitsche MA (2009): Safety limits of cathodal transcranial direct current stimulation in rats. *Clin Neurophysiol* 120 (6), 1161-1167

-
- Limmroth V, Katsarava Z, Liedert B, Guehring H, Schmitz K, Diener HC, Michel MC (2001): An in vivo rat model to study calcitonin gene related peptide release following activation of the trigeminal vascular system. *Pain* 92 (1-2), 101-106
- Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, Nair D, Schlaug G (2010): Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *Neurology* 75 (24), 2176-2184
- Lipton RB, Pearlman SH (2010): Transcranial magnetic stimulation in the treatment of migraine. *Neurotherapeutics* 7 (2), 204-212
- Lipton RB, Hamelsky SW, Kolodner KB, Steiner TJ, Stewart WF (2000): Migraine, quality of life, and depression: a population-based case-control study. *Neurology* 55 (5), 629-635
- Lipton RB, Diamond S, Reed M, Diamond ML and Stewart WF (2001a): Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study II. *Headache* 41 (7), 638-645
- Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M (2001b): Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 41 (7), 646-657
- Lipton RB, Bigal ME, Kolodner K, Stewart WF, Liberman JN, Steiner TJ (2003a): The family impact of migraine: population-based studies in the USA and UK. *Cephalalgia* 23 (6), 429-440
- Lipton RB, Liberman JN, Kolodner KB, Bigal ME, Dowson A and Stewart WF (2003b): Migraine headache disability and health-related quality-of-life: a population-based case-control study from England. *Cephalalgia* 23 (6), 441-450
- Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF; AMPP Advisory Group (2007): Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 68 (5), 343-349
- Lipton RB, Dodick DW, Adelman JU, Kaniecki RG, Lener SE, White JD, Nelsen AC (2009): Consistency of response to sumatriptan/naproxen sodium in a placebo-controlled, crossover study. *Cephalalgia* 29 (8), 826-836
- 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 (4), 373-380
- Lontis ER, Voigt M, Struijk JJ (2006): Focality assessment in transcranial magnetic stimulation with double and cone coils. *J Clin Neurophysiol* 23 (5), 462-471
- Loo C, Sachdev P, Elsayed H, McDarmont B, Mitchell P, Wilkinson M, Parker G, Gandevia S (2001): Effects of a 2- to 4-week course of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on neuropsychologic functioning, electroencephalogram, and auditory threshold in depressed patients. *Biol Psychiatry* 49 (7), 615-623

-
- Loo CK, McFarquhar TF, Mitchell PB (2008): A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 11 (1), 131-147
- Luykx J, Mason M, Ferrari MD, Carpay J (2009): Are migraineurs at increased risk of adverse drug responses? A meta-analytic comparison of topiramate-related adverse drug reactions in epilepsy and migraine. *Clin Pharmacol Ther* 85 (3), 283-288
- MacGregor EA (2010): Prevention and treatment of menstrual migraine. *Drugs* 70 (14), 1799-1818
- MacGregor EA (2014): A review of frovatriptan for the treatment of menstrual migraine. *Int J Womens Health* 6, 523-535
- MacGregor EA, Hackshaw A (2004): Prevalence of migraine on each day of the natural menstrual cycle. *Neurology* 63 (2), 351-353
- MacGregor EA, Chia H, Vorah RC, Wilkinson M (1990): Migraine and menstruation: a pilot study. *Cephalalgia* 10 (6), 305-310
- MacGregor EA, Brandes J, Eikermann A, Giammarco R (2004): Impact of migraine on patients and their families: the Migraine And Zolmitriptan Evaluation (MAZE) survey--Phase III. *Curr Med Res Opin* 20 (7), 1143-1150
- MacGregor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw A (2006a): Incidence of migraine relative to menstrual cycle phases of rising and falling estrogen. *Neurology* 67 (12), 2154-2158
- MacGregor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw A (2006b): Prevention of menstrual attacks of migraine: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Neurology* 67 (12), 2159-2163
- MacGregor EA, Brandes JL, Silberstein S, Jeka S, Czapinski P, Shaw B, Pawsey S (2009): Safety and tolerability of short-term preventive frovatriptan: a combined analysis. *Headache* 49 (9), 1298-1314
- MacGregor EA, Victor TW, Hu X, Xiang Q, Puenpatom RA, Chen W, Campbell JC (2010): Characteristics of menstrual vs nonmenstrual migraine: a post hoc, within-woman analysis of the usual-care phase of a nonrandomized menstrual migraine clinical trial. *Headache* 50 (4), 528-538
- Machii K, Cohen D, Ramos-Estebanez C, Pascual-Leone A (2006): Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. *Clin Neurophysiol* 117 (2), 455-471
- Magis D, Schoenen J (2012): Advances and challenges in neurostimulation for headaches. *Lancet Neurol* 11 (8), 708-719
- Magnusson JE, Riess CM, Becker WJ (2012): Modification of the SF-36 for a headache population changes patient-reported health status. *Headache* 52 (6), 993-1004

-
- Mannix LK, Martin VT, Cady RK, Diamond ML, Lener SE, White JD, Derosier FJ, McDonald SA (2009): Combination treatment for menstrual migraine and dysmenorrhea using sumatriptan-naproxen: two randomized controlled trials. *Obstet Gynecol* 114 (1), 106-113
- Marcus DA, Bernstein CD, Sullivan EA, Rudy TE (2010): A prospective comparison between ICHD-II and probability menstrual migraine diagnostic criteria. *Headache* 50 (4), 539-550
- Marg E, Rudiak D (1994): Phosphenes induced by magnetic stimulation over the occipital brain: description and probable site of stimulation. *Optom Vis Sci* 71 (5), 301-311
- Martin H, Sanchez del Rio M, de Silanes CL, Alvarez-Linera J, Hernandez 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 (10), 1520-1528
- Martin VT, Behbehani M (2006a) Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis—part I. *Headache* 46 (1), 3-23
- Martin VT, Behbehani M (2006b) Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis, part II. *Headache* 46 (3), 365-386
- Matsunaga K, Nitsche M, Tsuji S & Rothwell J (2004): Effect of transcranial DC sensorimotor cortex stimulation on somatosensory evoked potentials in humans. *Clin Neurophysiol* 115 (2), 456-460
- May A, Hajak G, Gänssbauer S, Steffens T, Langguth B, Kleinjung T, Eichhammer P (2007): Structural brain alterations following 5 days of intervention: dynamic aspects of neuroplasticity. *Cereb Cortex* 17 (1), 205-210
- McConnell KA, Nahas Z, Shastri A, Lorberbaum JP, Kozel FA, Bohning DE, George MS (2001): The transcranial magnetic stimulation motor threshold depends on the distance from coil to underlying cortex: a replication in healthy adults comparing two methods of assessing distance to cortex. *Biol Psychiatry* 49 (5), 454-459
- McEwan B (2002): Estrogen actions throughout the brain. *Recent Prog Horm Res* 57, 357-384
- McHorney CA, Ware JE, Raczek AE (1993): The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care* 31 (3), 247-263
- McHorney CA, Ware JE Jr, Lu JF, Sherbourne CD (1994): The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Med Care* 32 (1), 40-66

-
- Medeiros LF, de Souza IC, Vidor LP, de Souza A, Deitos A, Volz MS, Fregni F, Caumo W, Torres IL (2012): Neurobiological effects of transcranial direct current stimulation: a review. *Front Psychiatry* **3**, 110
- Merrill DR, Bikson M, Jefferys JGR (2005): Electrical stimulation of excitable tissue: design of efficacious and safe protocols. *J Neurosci Methods* **141** (2), 171-198
- Meyer BU, Diehl RR, Steinmetz H, Britton TC, Benecke R (1991): Magnetic stimuli applied over motor cortex and visual cortex: influence of coil position and field polarity on motor responses, phosphenes and eye movements. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* **43**, 121-134
- Mickleborough MJ, Hayward J, Chapman C, Chung J, Handy TC (2011): Reflexive attentional orienting in migraineurs: The behavioral implications of hyperexcitable visual cortex. *Cephalalgia* **31** (16), 1642-1651
- Minhas P, Bansal V, Patel J, Ho JS, Diaz J, Datta A, Bikson M (2010): Electrodes for high-definition transcutaneous DC stimulation for applications in drug delivery and electrotherapy, including tDCS. *J Neurosci Methods* **190** (2), 188-197
- Miranda PC, Lomarev M, Hallett M (2006): Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol* **117** (7), 1623-1629
- Miranda PC, Faria P, Hallett M (2009): What does the ratio of injected current to electrode area tell us about current density in the brain during tDCS? *Clin Neurophysiol* **120** (6), 1183-1187
- Misra UK, Kalita J, Bhoi SK (2012): High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is effective in migraine prophylaxis: an open labeled study. *Neurol Res* **34** (6), 547-551
- Misra UK, Kalita J, Bhoi SK (2013): High-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled study. *J Neurol* **260** (11), 2793-2801
- Mitsikostas DD, Rapoport AM (2015): New players in the preventive treatment of migraine. *BMC Med* **13**, 279
- Mohammad YM, Kothari R, Hughes G, Nkrumah M, Fischell S, Robert F, Schweiger J, Ruppel P (2006a): Transcranial magnetic stimulation (TMS) relieves migraine headache. *Headache* **46**, 839
- Mohammad YM, Hughes G, Nkrumah M, Fischell S, Fischell R, Ruppel P, Schweiger J (2006b): Self-administered transcranial magnetic stimulation (TMS), during the aura phase, improves and aborts migraine headache. *Headache* **46**, 857
- Moliadze V, Zhao Y, Eysel U, Funke K (2003): Effect of transcranial magnetic stimulation on single-unit activity in the cat primary visual cortex. *J Physiol* **553** (Pt 2), 665-679

-
- Moliadze V, Antal A, Paulus W (2010): Electrode-distance dependent after-effects of transcranial direct and random noise stimulation with extracephalic reference electrodes. *Clin Neurophysiol* 121 (12), 2165-2171
- Monte-Silva K, Kuo MF, Liebetanz D, Paulus W, Nitsche MA (2010a): Shaping the optimal repetition interval for cathodal transcranial direct current stimulation (tDCS). *J Neurophysiol* 103 (4), 1735-1740
- Monte-Silva K, Liebetanz D, Grundey J, Paulus W, Nitsche MA (2010b): Dosage-dependent non-linear effect of L-dopa on human motor cortex plasticity. *J Physiol* 588 (Pt 18), 3415-3424
- Moskowitz MA (1990): Basic mechanisms in vascular headache. *Neurol Clin* 8 (4), 801-815
- Moskowitz MA (1993): Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology* 43 (6 Suppl 3), 16-20
- Mottaghy FM, Gangitano M, Horkan C, Chen Y, Pascual-Leone A, Schlaug G (2003): Repetitive TMS temporarily alters brain diffusion. *Neurology* 60 (9), 1539-1541
- Mulder EJ, Van Baal C, Gaist D, Kallela M, Kaprio J, Svensson DA, Nyholt DR, Martin NG, MacGregor AJ, Cherkas LF (2003): Genetic and environmental influences on migraine: a twin study across six countries. *Twin Res Off J Int Soc Twin Stud* 6 (5), 422-431
- Mulleners WM, Chronicle EP, Vredeveld JW, Koehler PJ (1999): Cortical Excitability in Migraine. *Annals of Neurology* 45 (3), 415-416
- Mulleners WM, Chronicle EP, Palmer JE, Koehler PJ, Vredeveld JW (2001a): Visual cortex excitability in migraine with and without aura. *Headache* 41 (6), 565-572
- Mulleners WM, Chronicle EP, Palmer JE, Koehler PJ, Vredeveld JW (2001b): Suppression of perception in migraine: evidence for reduced inhibition in the visual cortex. *Neurology* 56 (2), 178-183
- Mulleners WM, Chronicle EP, Vredeveld JW, Koehler PJ (2002): Visual cortex excitability in migraine before and after valproate prophylaxis: a pilot study using TMS. *Eur J Neurol* 9 (1), 35-40
- Nett R, Landy S, Shackelford S, Richardson MS, Ames M, Lener M (2003): Pain-free efficacy after treatment with sumatriptan in the mild pain phase of menstrually associated migraine. *Obstet Gynecol* 102 (4), 835-842
- Nett R, Mannix LK, Mueller L, Rodgers A, Hustad CM, Skobieranda F, Ramsey KE (2008): Rizatriptan efficacy in ICHD-II pure menstrual migraine and menstrually related migraine. *Headache* 48 (8), 1194-1201
- Newman L, Mannix LK, Landy S, Silberstein S, Lipton RB, Pait Putnam DG, Watson C, Jöbssis M, Batenhorst A, O'Quinn S (2001): Naratriptan as short-term prophylaxis in

- menstrually associated migraine: a randomised, double-blind, placebo- controlled study. *Headache* 41 (3), 248-256
- Nitsche MA, Paulus W (2000): Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 527 (Pt 3), 633-639
- Nitsche MA, Paulus W (2001): Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 57 (10), 1899-1901
- Nitsche MA, Paulus W (2011): Transcranial direct current stimulation--update 2011. *Restor Neurol Neurosci* 29 (6), 463-492
- Nitsche MA, Liebetanz D, Tergau F, Paulus W (2002): Modulation of cortical excitability by transcranial direct current stimulation. *Nervenarzt* 73 (4), 332-335
- Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, Henning S, Tergau F, Paulus W (2003a): Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial DC stimulation. *J Physiol* 553 (1), 293-301
- Nitsche MA, Nitsche MS, Klein CC, Tergau F, Rothwell JC, Paulus W (2003b): Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 114 (4), 600-604
- Nitsche MA, Liebetanz D, Lang N, Antal A, Tergau F, Paulus W (2003c): Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clin Neurophysiol* 114 (11), 2220-2223
- Nitsche MA, Liebetanz D, Antal A, Lang N, Tergau F, Paulus W (2003d): Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation - technical, safety and functional aspects. *Suppl Clin Neurophysiol* 56, 255-276
- Nitsche MA, Grundey J, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W (2004a): Catecholaminergic consolidation of motor cortex neuroplasticity in humans. *Cereb Cortex* 14 (11), 1240-1245
- Nitsche MA, Jaussi W, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W (2004b): Consolidation of externally induced human motor cortical neuroplasticity by d-cycloserine. *Neuropsychopharmacology* 29 (8), 1573-1578
- Nitsche MA, Liebetanz D, Schlitterlau A, Henschke U, Fricke K, Lang N, Henning S, Frommann K, Paulus W, Tergau F (2004c): GABAergic modulation of DC-stimulation-induced motor cortex excitability shifts in the human. *Eur J Neurosci* 19 (10), 2720-2726
- Nitsche MA, Niehaus L, Hoffmann KT, Hengst S, Liebetanz D, Paulus W, Meyer BU (2004d): MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex. *Clin Neurophysiol* 115 (10), 2419-2423

-
- Nitsche MA, Lampe C, Antal A, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W (2006): Dopaminergic modulation of DC-induced neuroplasticity in the human motor cortex. *Eur J Neurosci* 23, 1651-1657
- Nitsche MA, Doemkes S, Karaköse T, Antal A, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W (2007): Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Neurophysiol* 97 (4), 3109-3117
- Nitsche MA, Leonardo G, Wassermann E, Priori A, Lang N, Antal A, Paulus W, Hummel F, Boggio P, Fregni F, Pascual-Leone A (2008): Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul* 1 (3), 206-223
- Nitsche MA, Kuo M-F, Grosch J, Bergner C, Monte-Silva K, Paulus W (2009a): D1-receptor impact on neuroplasticity in humans. *J Neurosci* 29 (8), 2648–2653
- Nitsche MA, Kuo MF, Karrasch R, Wächter B, Liebetanz D, Paulus W (2009b): Serotonin affects tDCS - induced neuroplasticity in humans. *Biol Psychiatry* 66 (5), 503-508
- Nitsche MA, Müller-Dahlhaus F, Paulus W, Ziemann U (2012): The pharmacology of neuroplasticity induced by non-invasive brain stimulation: building models for the clinical use of CNS active drugs. *J Physiol* 590 (19), 4641-4662
- 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 (43), 14420-14429
- Nowak DA, Hoffmann U, Connemann BJ, Schönfeldt-Lecuona C (2006): Epileptic seizure following 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 117 (7), 1631-1633
- O’Connell NE, Cossar J, Marston L, Wand BM, Bunce D, Moseley GL, De Souza LH (2012): Rethinking Clinical Trials of Transcranial Direct Current Stimulation: Participant and Assessor Blinding Is Inadequate at Intensities of 2mA. *PLoS One* 7 (10), 47514
- Oberman LM, Pascual-Leone A (2009): Report of seizure induced by continuous theta burst stimulation. *Brain Stimul* 2 (4), 246-247
- Olesen J, Larsen B, Lauritzen M (1981): Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol* 9 (4), 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 (6), 791-798
- Olma MC, Kraft A, Roehmel J, Irlbacher K, Brandt SA (2011): Excitability changes in the visual cortex quantified with signal detection analysis. *Restor Neurol Neurosci* 29 (6), 453-461

-
- Palermo A, Fierro B, Giglia G, Cosentino G, Puma AR, Brighina F (2009): Modulation of visual cortex excitability in migraine with aura: effects of valproate therapy. *Neurosci Lett* 467 (1), 26-29
- Palm U, Keeser D, Schiller C, Fintescu Z, Nitsche M, Reisinger E, Padberg F (2008): Skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain Stimul* 1 (4), 386-387
- Palm U, Reisinger E, Keeser D, Kuo M-F, Pogarell O, Leicht G, Mulert C, Nitsche MA, Padberg F (2013): Evaluation of sham transcranial direct current stimulation for randomized, placebo-controlled clinical trials. *Brain Stimul* 6 (4), 690-695
- Palm U, Feichtner KB, Hasan A, Gauglitz G, Langguth B, Nitsche MA, Keeser D, Padberg F (2014): The role of contact media at the skin-electrode interface during transcranial direct current stimulation (tDCS) *Brain Stimul* 7 (5), 762-764
- Palmer JE, Chronicle EP, Mulleners WM (2000): Cortical hyperexcitability is cortical under-inhibition: evidence from a novel functional test of migraine patients. *Cephalalgia* 20 (6), 525-532
- Parsons AA. Cortical spreading depression: its role in migraine pathogenesis and possible therapeutic intervention strategies (2004): *Curr Pain Headache Rep* 8 (5), 410-416
- Pascual-Leone A, Walsh V (2001): Fast back-projections from the motion area to the primary visual area necessary for visual awareness. *Science* 292 (5516), 510-512
- Paulus W (2017): Sicherheit der transkraniellen magnetischen oder elektrischen Hirnstimulation. *Klinische Neurophysiologie* 48 (01), 17-20
- Pavlović JM, Stewart WF, Bruce CA, Gorman JA, Sun H, Buse DC, Lipton RB (2015): Burden of migraine related to menses: results from the AMPP study. *J Headache Pain* 16, 24
- Penfield W, Rasmussen T: The cerebral cortex of man: A clinical study of localization of function. The Macmillan Company, New York, 1950
- Pietrobon D (2010): Biological science of headache channels. *Handb Clin Neurol* 97, 73-83
- Pietrobon D, Moskowitz MA (2013): Pathophysiology of migraine. *Annu Rev Physiol* 75, 365-391
- Pinkerman B, Holroyd K (2010): Menstrual and nonmenstrual migraines differ in women with menstrually-related migraine. *Cephalalgia* 30 (10), 1187-1194
- Polderman TJ, Benjamin B, de Leeuw CA, Sullivan PF, van Bochoven A, Visscher PM, Posthuma D (2015): Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. *Nat Genet* 47 (7), 702-709
- 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 (4-6), 208-214

-
- Purpura DP, McMurtry JG (1964): Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of the motor cortex. *J Neurophysiol* 28, 166-185
- Radtke A, Neuhauser H (2012): Low rate of self-awareness and medical recognition of migraine in Germany. *Cephalalgia* 32 (14), 1023-1030
- Rahmann A, Wienecke T, Hansen JM, Fahrenkrug J, Olesen J, Ashina M (2007): Vasoactive intestinal peptide causes marked cephalic vasodilatation but does not induce migraine. *Cephalalgia* 28 (3), 226-236
- Rauschecker AM, Bestmann S, Walsh V, Thilo KV (2004): Phosphene threshold as a function of contrast of external visual stimuli. *Exp Brain Res* 157 (1), 124-127
- 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* 15 (4), 351-357
- Rocha S, Melo L, Boudoux C, Foerster Á, Araújo D, Monte-Silva K (2015): Transcranial direct current stimulation in the prophylactic treatment of migraine based on interictal visual cortex excitability abnormalities: A pilot randomized controlled trial. *J Neurol Sci* 349 (1-2), 33-39
- Rodríguez N, Opisso E, Pascual-Leone A, Soler MD (2014): Skin lesions induced by transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain Stimul* 7 (5), 765-76
- Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A; Safety of TMS Consensus Group (2009): Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 120 (12), 2008-2039
- Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A (2011): Screening questionnaire before TMS: an update. *Clinical Neurophysiol* 122 (8), 1686
- Ruscheweyh R, Müller M, Blum B, Straube A (2014): Correlation of headache frequency and psychosocial impairment in migraine: a cross-sectional study. *Headache* 54 (5), 861-871
- Rush S, Driscoll DA (1968) Current distribution in the brain from surface electrodes. *Anesth Analg* 47 (6), 717-723
- Russell MB (2010): Genetics of menstrual migraine: the epidemiological evidence. *Curr Pain Headache Rep* 14 (5), 385-388
- Russell MB, Ducros A (2011): Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurol* 10 (5), 457-470
- Russo A, Tessitore A, Conte F, Marcuccio L, Giordano A, Tedeschi G (2015): Transcutaneous supraorbital neurostimulation in “de novo” patients with migraine without aura: The first Italian experience. *J Headache Pain* 16, 69

-
- Russo R, Wallace D, Fitzgerald PB, Cooper NR (2013): Perception of comfort during active and sham transcranial direct current stimulation: A double blind study. *Brain Stimul* 6 (6), 946-951
- Sachs M, Pape HC, Speckmann EJ, Gorji A (2007): The effect of estrogen and progesterone on spreading depression in rat neocortical tissues. *Neurobiol Dis* 25 (1), 27-34
- Sanchez del Rio M, Reuter U, Moskowitz MA (2000): Central and peripheral mechanisms of migraine. *Funct Neurol* 15 (3), 157-162
- Sanchez-Del-Rio M, Reuter U, Moskowitz MA (2006): New insights into migraine pathophysiology. *Curr Opin Neurol* 19 (3), 294-298
- Sandrini M, Umilta C, Rusconi E (2011): The use of transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience: a new synthesis of methodological issues. *Neurosci Biobehav Rev* 35 (3), 516-536
- Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD, McCarville S, Sun M, Goadsby PJ; ONSTIM Investigators (2011): Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia* 31 (3), 271-285
- Schaeffner LF, Welchman AE (2017): Mapping the visual brain areas susceptible to phosphene induction through brain stimulation. *Experimental Brain Research* 235 (1), 205-217
- 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* 114 (6), 955-972
- Schoenen J, Vandersmissen B, Jeanette S, Herroelen L, Vandenheede M, Gérard P, Magis D (2013): Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: A randomized controlled trial. *Neurology* 80 (8), 697-704
- Schoenen J, Roberta B, Magis D, Coppola G (2016): Noninvasive neurostimulation methods for migraine therapy: The available evidence. *Cephalalgia* 36 (12), 1170-1180
- Schoonman GG, van der Grond J, Kortmann C, van der Geest RJ, Terwindt GM, Ferrari MD (2008): Migraine headache is not associated with cerebral or meningeal vasodilatation-- a 3T magnetic resonance angiography study. *Brain J Neurol* 131 (Pt 8), 2192-2200
- Silberstein S, Patel (2014): Menstrual migraine: an updated review on hormonal causes, prophylaxis and treatment. *Expert Opin Pharmacother* 15 (14), 2063-2070
- Silberstein S, Diamond S, Loder E, Reed ML, Lipton RB (2005): Prevalence of migraine sufferers who are candidates for preventive therapy: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache* 45 (6), 770-771
- Silberstein SD, Hutchinson SL (2008): Diagnosis and treatment of the menstrual migraine patient. *Headache* 48 (3), 115-123

-
- Silberstein SD, Armellino JJ, Hoffman HD, Battikha JP, Hamelsky SW, Stewart WF, Lipton RB (1999): Treatment of menstruation-associated migraine with the nonprescription combination of acetaminophen, aspirin, and caffeine: results from three randomized, placebo-controlled studies. *Clin Ther* 21 (3), 475-491
- Silberstein SD, Elkind AH, Schreiber C, Keywood C (2004): A randomized trial of frovatriptan for the intermittent prevention of menstrual migraine. *Neurology* 63 (2), 261-269
- Silberstein SD, Loder E, Forde G, Papadopoulos G, Fairclough D, Greenberg S (2006): The impact of migraine on daily activities: effect of topiramate compared with placebo. *Curr Med Res Opin* 22 (6), 1021-1019
- Silberstein SD, Tfelt-Hansen P, Dodick DW, Limmroth V, Lipton RB, Pascual J, Wang SJ; Task Force of the International Headache Society Clinical Trials Subcommittee (2008): Guidelines for controlled trials of prophylactic treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia* 28 (5), 484-495
- Silberstein SD, Berner T, Tobin J, Xiang Q, Campbell JC (2009): Scheduled short-term prevention with frovatriptan for migraine occurring exclusively in association with menstruation. *Headache* 49 (9), 1283-1297
- Silberstein SD, Dodick DW, Saper J, Huh B, Slavin KV, Sharan A, Reed K, Narouze S, Mogilner A, Goldstein J (2012): Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: Results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. *Cephalalgia* 32 (16), 1165-1179
- Silberstein SD, Calhoun AH, Lipton RB, Grosberg BM, Cady RK, Dorlas S, Simmons KA, Mullin C, Liebler EJ, Goadsby PJ (2016): Chronic migraine headache prevention with noninvasive vagus nerve stimulation: The EVENT study. *Neurology* 87 (5), 529-538
- Silvanto J, Cowey A, Lavie N, Walsh V (2005): Striate cortex (V1) activity gates awareness of motion. *Nat Neurosci* 8 (2), 143-144
- Siniatchkin M, Sendacki M, Moeller F, Wolff S, Jansen O, Siebner H, Stephani U (2012): Abnormal changes of synaptic excitability in migraine with aura. *Cereb Cortex* 22 (10), 2207-2216
- Smith MJ, Adams LF, Schmidt PJ, Rubinow DR, Wassermann EM (2002): Effects of ovarian hormones on human cortical excitability. *Ann Neurol* 51 (5), 599-603
- Somerville BW (1972): The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. *Neurology* 22 (4), 355-365
- Somerville BW (1975a): Estrogen-withdrawal migraine. I. Duration of exposure required and attempted prophylaxis by premenstrual estrogen administration. *Neurology* 25 (3), 239-244

-
- Somerville BW (1975b): Estrogen-withdrawal migraine II. Attempted prophylaxis by continuous estradiol administration. *Neurology* 25 (3), 245-250
- Sommer M, Alfaro A, Rummel M, Speck S, Lang N, Tings T, Paulus W (2006): Half sine, monophasic and biphasic transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 117 (4), 838-844
- Sparing R, Dambeck N, Stock K, Meister IG, Huetter D, Boroojerdi B (2005): Investigation of the primary visual cortex using short-interval paired-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS). *Neurosci Lett* 382 (3), 312-316
- Spierings ELH, Ranke AH, Honkoop PC (2001): Precipitating and aggravating factors of migraine versus tension-type headache. *Headache* 41 (6), 554-558
- Stagg CJ, Nitsche MA (2011): Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist* 17 (1), 37-53
- Stagg CJ, Best JG, Stephenson MC, O'Shea J, Wylezinska M, Kincses ZT, Morris PG, Matthews PM, Johansen-Berg H (2009): Polarity sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. *J Neurosci* 29 (16), 5202-5206
- Stagg CJ, Bachtiar V, Johansen-Berg H (2011): The role of GABA in human motor learning. *Curr Biol* 21 (6), 480-484
- Steiner TJ, Birbeck GL, Jensen RH, Katsarava Z, Stovner LJ, Martelletti P (2015): Headache disorders are third cause of disability worldwide. *J Headache Pain* 16, 58
- Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T (2016): GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s. *J Headache Pain* 17 (1), 104
- Stewart LM, Walsh V, Rothwell JC (2001): Motor and phosphene thresholds: a transcranial magnetic stimulation correlation study. *Neuropsychologia* 39 (4), 415-419
- Stewart WF, Lipton RB, Chee E, Sawyer J, Silberstein SD (2000): Menstrual cycle and headache in a population sample of migraineurs. *Neurology* 55 (10), 1517-1523
- Stewart WF, Wood C, Reed ML, Roy J, Lipton RB; AMPP Advisory Group (2008): Cumulative lifetime migraine incidence in women and men. *Cephalalgia* 28 (11), 1170-1178
- Stokes MG, Chambers CD, Gould IC, Henderson TR, Janko NE, Allen NB, Mattingley JB (2005): Simple metric for scaling motor threshold based on scalp-cortex distance: application to studies using transcranial magnetic stimulation. *J Neurophysiol* 94 (6), 4520-4527
- Stokes MG, Barker AT, Dervinis M, Verbruggen F, Maizey L, Adams RC, Chambers CD (2013): Biophysical determinants of transcranial magnetic stimulation: effects of excitability and depth of targeted area. *J Neurophysiol* 109 (2), 437-444
- Stovner LJ, Andree C (2010): Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain* 11 (4), 289-299

-
- Strassman AM, Levy D (2006): Response properties of dural nociceptors in relation to headache. *J Neurophysiol* 95 (3), 1298-1306
- Straube A, Ellrich J, Eren O, Blum B, Ruscheweyh R (2015): Treatment of chronic migraine with transcutaneous stimulation of the auricular branch of the vagal nerve (auricular t-VNS): A randomized, monocentric clinical trial. *J Headache Pain* 16, 543
- Sutherland A, Sweet BV (2010): Butterbur: an alternative therapy for migraine prevention. *Am J Health Syst Pharm* 67 (9), 705-711
- Tarlov AR, Ware JE Jr, Greenfield S, Nelson EC, Perrin E, Zubkoff M (1989): The Medical Outcomes Study. An application of methods for monitoring the results of medical care. *JAMA* 262 (7), 925-930
- Tecchio F, Cancelli A, Cottone C, Tomasevic L, Devigus B, Zito G, Ercolani M, Carducci F (2013): Regional personalized electrodes to select transcranial current stimulation target. *Front Hum Neurosci* 7, 131
- Teepker M, Hotzel 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 (2), 137-144
- Thielscher A, Kammer T (2004): Electric field properties of two commercial figure-8 coils in TMS: Calculation of focality and efficiency. *Clin Neurophysiol* 115 (7), 1697-1708
- Thielscher A, Reichenbach A, Uğurbil K, Uludağ K (2010): The cortical site of visual suppression by transcranial magnetic stimulation *Cereb Cortex* 20 (2), 328-338
- Valli G, Cappellari A, Zago S, Ciammola A, DeBenedittis G (2001): Is migraine associated with hyperexcitability of the occipital cortex? A transcranial magnetic stimulation controlled study. *Neurology* 56 (8), 142
- Van den Maagdenberg AM, Haan J, Terwindt GM, Ferrari MD (2007): Migraine: gene mutations and functional consequences. *Curr Opin Neurol* 20 (3), 299-305
- Van den Maagdenberg AM, Pizzorusso T, Kaja S (2010): High cortical spreading depression susceptibility and migraine-associated symptoms in Ca(v)2.1 S218L mice. *Ann Neurol* 67 (1), 85-98
- Varkey E, Cider A, Carlsson J, Linde M (2011): Exercise as migraine prophylaxis: a randomized study using relaxation and topiramate as controls. *Cephalalgia* 31 (4), 1428-1438
- Varlibas A, Erdemoglu AK (2009): Altered trigeminal system excitability in menstrual migraine patients. *J Headache Pain* 10 (4), 277-282
- Vetvik KG, MacGregor EA, Lundqvist C, Russell MB (2010) Self-reported menstrual migraine in the general population. *J Headache Pain* 11 (2), 87-92
- Vetvik KG, Macgregor EA, Lundqvist C, Russell MB (2014): Prevalence of menstrual migraine: a population-based study. *Cephalalgia* 34 (4), 280-288

- Victor TW, Hu X, Campbell JC, Buse DC, Lipton RB. (2010): Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study. *Cephalalgia* 30 (9), 1065-1072
- Viganò A, D'Elia TS, Sava SL, Auve 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
- Vincent MB (2015): Vision and migraine. *Headache* 55 (4), 595-599
- Vos T, Barber RM, Bell B, Bertozzi-Villa A, Biryukov S, Bolliger I, Charlson F, Davis A, Degenhardt L, Dicker D (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 (9995), 743-800
- Waeber C, Moskowitz MA (2005): Migraine as an inflammatory disorder. *Neurology* 64 (10 Suppl 2), 9-15
- Wagner T, Valero-Cabre A, Pascual-Leone A (2007): Noninvasive human brain stimulation. *Annu Rev Biomed Eng* 9 527-565
- Wang J, Wei Y, Wen J, Li X (2015): Skin burn after single session of transcranial direct current stimulation (tDCS) *Brain Stimul* 8 (1), 165-166
- Ware JE, Sherbourne CD (1992): The MOS 36-item short-form health survey (SF-36) I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 30 (6), 473-483
- Ware JE Jr, Kosinski M, Bayliss MS, McHorney CA, Rogers WH, Raczek A (1995): Comparison of methods for the scoring and statistical analysis of SF-36 health profile and summary measures: summary of results from the medical outcome study. *Med Care* 33 (4 Suppl), 264-279
- Wassermann EM (1998): Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 108 (1), 1-16
- Welch KM (2003): Contemporary concepts of migraine pathogenesis. *Neurology* 61 (8 Suppl 4), 2-8
- Welch KM, D'Andrea G, Tepley N, Barkley G, Ramadan NM (1990): The concept of migraine as a state of central neuronal hyperexcitability. *Neurol Clin* 8 (4), 817-828
- Williamson DJ, Hargreaves RJ (2001): Neurogenic inflammation in the context of migraine. *Microsc Res Tech* 53 (3), 167-178

-
- Wöber C, Brannath W, Schmidt K, Kapitan M, Rudel E, Wessely P, Wöber-Bingöl C (2007): Prospective analysis of factors related to migraine attacks: the PAMINA study. *Cephalalgia* 27 (4), 304-314
- Woods AJ, Antal A, Bikson M, Boggio PS, Brunoni AR, Celnik P, Cohen LG, Fregni F, Herrmann CS, Kappenman ES (2016): A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clin Neurophysiol* 127 (2), 1031-1048
- Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC (1994): Brief report: bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med* 331 (25), 1689-1692
- Yoon MS, Katsarava Z, Obermann M, Fritsche G, Oezuyurt M, Kaesewinkel K, Katsarova A, Santowski I, Diener H, Moebus S (2012): Prevalence of primary headaches in Germany: results of the German Headache Consortium Study. *J Headache Pain* 13 (3), 215-223
- Young W, Shaw J, Bloom M, Gebeline-Myers C (2008): Correlation of increase in phosphene threshold with reduction of migraine frequency: observation of levetiracetam-treated subjects. *Headache* 48(10), 1490-1498
- Young WB, Oshinsky ML, Shechter AL, Gebeline-Myers C, Bradley KC, Wassermann EM (2004): Consecutive transcranial magnetic stimulation: Phosphene thresholds in migraineurs and controls. *Headache* 44 (2), 131-135
- Yuan H, Silberstein SD (2017): Vagus Nerve Stimulation and Headache. *Headache* 57 (Suppl 1), 29-33
- Zhang X, Levy D, Nosedá R, Kainz V, Jakubowski M, Burstein R (2010): Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression: implications for migraine with aura. *J Neurosci* 30 (26), 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 (5), 855-886

Danksagung

Ich danke Prof. Dr. med. Walter Paulus als Leiter der Klinik für Klinische Neurophysiologie am Universitätsklinikum Göttingen für die Überlassung des Promotionsthemas und die Möglichkeit, in seiner Klinik zu forschen und zu promovieren.

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. rer. nat. Andrea Antal für die wissenschaftliche Betreuung meiner Dissertation. Ihre vielfältige Unterstützung und konstruktive Kritik bei der Planung und Durchführung der Untersuchungen, ihre geduldigen und motivierenden Erklärungen über die Jahre und Entfernungen hinweg sowie die zügigen Korrekturen haben maßgeblich zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen.

Ich möchte den Mitarbeitern der Klinik für Klinische Neurophysiologie für die stete Hilfsbereitschaft sowie die konstruktive und angenehme Zusammenarbeit danken.

Mein besonderer Dank gilt allen Probandinnen dieser Studie, deren Teilnahme diese Arbeit erst möglich gemacht und die damit einen wesentlichen Beitrag zum Ergebnis geleistet haben.

Für die kritische Korrektur der Arbeit danke ich Christiane Wickmann, Dr. Thomas Kahl und Arif Henrik Topar.

Lebenslauf

Am 07.09.1985 wurde ich, Franziska Wickmann, in Göttingen geboren. Meine Schullaufbahn begann ich 1992 an der Grundschule Hardegsen, von der ich 1995 auf die konfessionelle Orientierungsstufe Bonifatiuschule in Göttingen wechselte. Danach besuchte ich von 1997 bis 2005 das humanistisch-altsprachliche Max-Planck-Gymnasium in Göttingen. Im Rahmen eines Austauschprogrammes besuchte ich von Februar 2002 bis Juli 2002 das französische Gymnasium Lycée Madeleine Michelis in Amiens, Frankreich. Meine schulische Ausbildung schloss ich mit der allgemeinen Hochschulreife im Juni 2005 ab.

Zum Wintersemester 2005/2006 begann ich mein Hochschulstudium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität in Göttingen und legte am 16.09.2008 den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit der Note „gut“ ab. Während meines Studiums arbeitete ich sowohl als Hilfwissenschaftlerin im Zentrum für Anatomie und Embryologie sowie in der Klinischen Chemie.

Im klinischen Abschnitt meines Medizinstudiums absolvierte ich zahlreiche Famulaturen, unter anderem in Davos (Schweiz) und Straßburg (Frankreich). Mein Praktisches Jahr verbrachte ich in der Gynäkologie und Geburtshilfe des Kantonsspitals in Frauenfeld, Schweiz, sowie in der Inneren Medizin in den Kliniken Herzberg und Osterode, in der Allgemein- und Thoraxchirurgie im Concord Repatriation Hospital in Sydney, Australien, und in der Allgemein- und Viszeralchirurgie der Ammerland Klinik, Westerstede.

Im März 2010 begann ich studienbegleitend meine Promotion in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. rer. nat. A. Antal in der Klinik für Klinische Neurophysiologie unter der Leitung von Prof. Dr. med. W. Paulus. Die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Ergebnisse stellte ich unter dem Titel „Efficacy of repetitive cathodal transcranial direct current stimulation of the visual cortex in the prophylaxis of menstrual migraine“ im Rahmen eines freien Vortrags auf der 55. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung 2011 in Münster sowie als Postervortrag auf der 57. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung 2013 in Leipzig vor. Unter dem Titel „*Prophylactic treatment in menstrual migraine: A proof-of-concept study*“ wurden die Ergebnisse der vorliegenden Studie im Juli 2015 unter Wickmann F, Stephani C, Czesnik D, Klinker F, Timäus C, Chaieb L, Paulus W, Antal A im Journal of Neurological Science veröffentlicht.

Am 20.11.2012 legte ich den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit der Note „sehr gut“ ab. Meine Approbation wurde mir am 06.12.2012 erteilt. Am 01.04.2013 begann ich meine Assistenzarztausbildung im Institut für Radiologie und Neuroradiologie des Unfallkrankenhauses Berlin, die ich am 20.06.2018 mit der Facharztprüfung abschloss. Seit dem 01.01.2019 arbeite ich im Institut für Radiologie und interventionelle Therapie des Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin, in dem ich zum 01.04.2019 zur kommissarischen Oberärztin ernannt wurde und seit dem 01.07.2019 als Oberärztin tätig bin.